



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Il rapporto tra Saturazione e Frazione
Inspirata di O₂ (SFR) nel neonato
pretermine**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Virgilio P. Carnielli

Tesi di Laurea di:
Francesca Roccetti

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
<i>1. Il neonato pretermine</i>	<i>6</i>
1.1-DEFINIZIONE	6
1.2-EPIDEMIOLOGIA	8
1.3-CAUSE PRINCIPALI DI PARTO PRETERMINE (PPT)	12
<i>2. Lo sviluppo respiratorio</i>	<i>14</i>
<i>3. Principali complicanze del neonato pretermine</i>	<i>20</i>
<i>4. Gestione dell'imaturità polmonare</i>	<i>27</i>
<i>5.Valutazione della funzionalità respiratoria: PaO₂, SpO₂ e FIO₂...</i>	<i>32</i>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	37
MATERIALI E METODI	38
<i>1.Popolazione</i>	<i>38</i>
<i>2.Strumenti e raccolta dati</i>	<i>38</i>
<i>3. Analisi dati e statistica</i>	<i>40</i>
RISULTATI	42
<i>1. SFR alla nascita</i>	<i>43</i>
<i>2. SFR nelle prime 6 settimane di vita</i>	<i>45</i>
<i>3. SFR in funzione dell'età post mestruale corretta</i>	<i>47</i>
<i>4. SFR e principali patologie della prematurità</i>	<i>49</i>

5. <i>SFR e emoglobina totale (THB), emoglobina fetale (FHB) e ematocrito (Hct)</i>	51
DISCUSSIONE	60
CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	65

ABSTRACT

Background

I neonati pretermine sono pazienti considerati critici per definizione e costituiscono ancora oggi uno dei maggiori problemi sanitari, sono infatti, gravati da un'elevata morbilità e mortalità neonatale e da importanti sequele patologiche a distanza. La sopravvivenza è strettamente correlata al grado di maturità del neonato, al suo peso alla nascita ed al livello di organizzazione delle cure perinatali. L'incidenza di parto pretermine è rimasta stabile negli anni, ma il tasso di sopravvivenza è aumentato anche per neonati che rientrano nella definizione di prematurità grave o estrema (<32 settimane di gestazione).

Tuttavia, essi sono soggetti a maggior rischio di sviluppare patologie durante la degenza, le più gravi e frequenti delle quali sono sicuramente quelle respiratorie in particolare la Sindrome da distress respiratorio (RDS), con possibile compromissione anche della futura qualità della vita di questi pazienti. Alla luce di ciò ora l'obiettivo primario è quello di perfezionare strumenti volti al monitoraggio della maturità polmonare, per individuare precocemente eventuali deficit funzionali e facilmente utilizzabili anche per la ricerca dei principali fattori che interferiscano negativamente o positivamente sullo sviluppo polmonare; con lo scopo finale di ottimizzare la gestione del neonato pretermine e migliorare la prospettiva e la qualità della vita nel lungo periodo.

L'obiettivo di questo studio è quello di capire se l'SFR (rapporto tra la saturazione e la frazione inspirata di ossigeno) possa essere un buon indice della maturità polmonare e pertanto essere utilizzato a questo scopo.

Metodo

Abbiamo svolto uno studio osservazionale retrospettivo comprendente 1538 bambini ammessi alla Terapia Intensiva Neonatale (TIN) del presidio ospedaliero 'G.Salesi' da Gennaio 2004 a Febbraio 2020 nati tra le 24 e le 32 settimane di gestazione, escludendo i pazienti con: 1) malformazioni congenite (57) ; 2) ammessi dopo 48 ore dalla nascita (43); 3) informazioni cliniche insufficienti (28); 4) decesso neonatale (120).

È stata così selezionata una coorte di 1327 pazienti, divisi in 4 sottogruppi in base all'età gestazionale con una progressione di due settimane, dalle cui cartelle abbiamo estratto tutti i valori riportati della saturazione di ossigeno preduttale e postduttale e della FiO_2 , dalla nascita fino all'età cronologica corrispondente alla 36° settimana di gestazione. Abbiamo cercato differenze statisticamente significative tra i valori dell'SFR medio dei vari gruppi alla nascita e verificato che rispecchiassero il differente grado di maturazione polmonare dovuto alla diversa età gestazionale. Abbiamo poi studiato la variazione dell'SFR negli stessi pazienti nel tempo, nelle prime 6 settimane di vita e fino alla 36° settimana di età gestazionale corretta, abbiamo anche cercato di valutare la possibile capacità di alcune comuni patologie del pretermine di predirne l'andamento; infine, abbiamo selezionato i pazienti sottoposti a trasfusione per valutare l'eventuale alterazione del parametro SFR nella fase post-trasfusionale.

Conclusioni

L'SFR è un parametro non invasivo e rapidamente ottenibile in grado di descrivere le differenze all'interno di gruppi che differiscono per età gestazionale di sole due settimane, aumenta progressivamente in relazione al tempo e all'età postmestruale corretta. L'età gestazionale e la displasia broncopolmonare si sono dimostrati associati ad una netta riduzione del parametro. Le emotrasfusioni e l'alterazione ematica che ne consegue invece, non hanno influenzato l'andamento del parametro, mostrandone la stabilità. L'SFR sembrerebbe quindi, essere correlato alla progressiva alveolarizzazione costituendo un valido indicatore della crescita polmonare nei neonati pretermine, l'aspettativa per il futuro è che trovi ampia diffusione nella gestione precoce delle principali complicanze che possono lasciare esiti nel lungo periodo.

INTRODUZIONE

Il parto pretermine è uno dei maggiori problemi sanitari a livello mondiale, questo gruppo di pazienti, pur essendo una minoranza, assorbe la maggior parte delle risorse di una Terapia Intensiva Neonatale (TIN) in quanto estremamente vulnerabili a complicanze sia a breve che a lungo termine.

In particolare, in questo lavoro di tesi abbiamo principalmente preso in considerazione il distretto polmonare, su cui la prematurità ha un notevole impatto provocando un arresto o un rallentamento del suo sviluppo, la cui conseguenza è una ridotta alveolarizzazione associata ad una minore efficienza degli scambi gassosi.

1. Il neonato pretermine

1.1-DEFINIZIONE

L'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) definisce pretermine un bambino nato prima delle 37 settimane di gestazione, intendendo con età gestazionale il periodo che va dal primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale al momento del parto, considerato invece a termine tra le 37 e le 42 settimane di gestazione.¹

Tale definizione è in realtà molto ampia e raccoglie una popolazione di neonati estremamente eterogenea dal punto di vista delle condizioni cliniche e, soprattutto, dell'approccio terapeutico necessario alla loro sopravvivenza, per questo è utile far riferimento a delle classificazioni che dividono i neonati in categorie quanto più possibile omogenee.

Per molto tempo il fattore principale su cui si è basata la definizione di prematurità è stato il peso alla nascita, già negli anni '40 l'OMS definiva pretermine un nato con peso inferiore ai 2500 grammi.² Attualmente il neonato pretermine viene distinto nelle seguenti categorie in base al *peso alla nascita (PN)*:

- **LBW (Low Birth Weight)** se il neonato ha un peso compreso tra 1500 e 2500 grammi;
- **VLBW (Very Low Birth Weight)** quando ha un peso minore di 1499 grammi;
- **ELBW (Extremely Low Birth Weight)** con peso al di sotto di 1000 grammi.

Tuttavia, è importante sottolineare che il basso peso alla nascita non è necessariamente indice di parto pretermine in quanto potrebbe essere associato ad altre condizioni come il ritardo di crescita intrauterina (intrauterine growth restriction-IUGR).

È importante quindi tener conto dell'*età gestazionale* che oggi viene generalmente stimata con estrema precisione, attraverso misure ultrasonografiche nel primo trimestre.

Sulla base dell'*età gestazionale* la prematurità viene classificata come:

- **lieve:** tra 34.0 e 36.6 settimane di gestazione,
- **intermedia:** tra 32.0 e 33.6 settimane di gestazione
- **grave:** tra 28.0 e 31.6 settimane di gestazione,
- **gravissima:** tra 24.0 e 27.6 settimane di gestazione,
- **estrema:** tra 22.0 e 23.6 settimane di gestazione, ³

La valutazione del nato pretermine sulla base del peso alla nascita va quindi sempre considerata in relazione all'*età gestazionale*.

Questo è possibile grazie a delle griglie che rappresentano l'andamento medio della crescita del neonato, sia esso pretermine, a termine o post-termine, adattate secondo le diverse popolazioni e rinnovate periodicamente da una commissione di esperti, la più famosa è la *griglia di Denver*, espressa in punti percentili. In base a questo rapporto, il peso alla nascita è considerato:

- appropriato o proporzionato alla corrispondente età gestazionale se rientra tra il 10° ed il 90° percentile: *neonati Appropriate for Gestational Age (AGA)*,
- sproporzionato per difetto, quando il peso alla nascita è minore del 10° percentile: *neonati Small for Gestational Age (SGA)*,
- sproporzionato per eccesso, se il peso alla nascita supera il 90° percentile: *neonati Large for Gestational Age (LGA)*.

L'età gestazionale può essere confermata o, nel caso in cui la data dell'ultima mestruazione non sia nota o le informazioni ostetriche non siano affidabili, stimata attraverso l'esame obiettivo del neonato utilizzando il New Ballard Score, che si basa sulla maturità neuromuscolare e sulla maturità fisica del neonato.

Vanno quindi effettuati:

- *un esame neuromuscolare*, eseguito alla nascita e ripetuto dopo 2-3 giorni, che valuta la postura ed il tono muscolare;
- *un esame fisico*, che considera le caratteristiche cutanee, la presenza di lanugine, la presenza e la distribuzione dei solchi plantari, la forma e la consistenza dei padiglioni auricolari, dei capezzoli e delle ghiandole mammarie e i caratteri dei genitali esterni.

A ciascun parametro viene assegnato un punteggio che va da -1 a 5, la somma del punteggio ottenuto dall'esame fisico e da quello neurologico corrisponde ad una determinata età gestazionale, secondo la formula:

$$\text{ETA' GESTAZIONALE} = 0,4 \times \text{Score} + 24, \text{ come riportato in figura 1b.}$$

Maturità neuromuscolare							
	- 1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Angolo del polso	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Ritorno delle braccia		180°	140° - 180°	110° 140°	90 - 110°	< 90°	
Angolo popliteo	180°	160°	140°	120°	100°	90°	< 90°
Segno della sciarpa							
Manovra tallone orecchio							

Figura 1a: Determinazione dell'età gestazionale mediante il punteggio di Ballard. Esame neuromuscolare¹⁶

Maturità fisica

Cute	Appiccicosa facilmente escoriabile trasparente	Gelatinosa, rossa, traslucida	Liscia rosea con vene visibili	Desquamazione superficiale e/o eritema poche vene visibili	Fissurazioni, aree pallide, vene poco rappresentate	Cute pergamacea, fissurazioni profonde non v. visibili	Cute simile a cuoio, grinzosa
Lanuggine	Nessuna	Rada	Abbondante	Sottile	Aree prive	Quasi completamente assente	
Superficie plantare	Tallone punta del piede 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm non pieghe	Impronte lievemente rosse	Solo una piega anteriore trasversale	Pieghe nei 2/3 anteriori	Pieghe su tutta la pianta	
Ghiandola mammaria	Non palpabile	Appena palpabile	Areola piatta non noduli	Areola protrusa ghiandola di 1-2mm	Areole rilevate, ghiandola di 3-4mm	Areola bottonuta, ghiandola di 5-10 mm	
Occhio/Orecchio	Papebre chiuse leggermente: -1 strettamente: -2	Palpebre aperte, padiglione floscio, resta piegato	Padiglione leggermente curvo, floscio, lento ritorno	Padiglione ben strutturato floscio con ritorno pronto	Padigli. ben strut., solido, con ritorno immediato	Struttura cartilaginea, orecchio solido	
Genitali maschili	Scroto vuoto, liscio	Scroto vuoto, rughe leggere	Testic. nella parte sup. del can. ingui., rughe poco rappresentate	Testicoli in via di discesa, alcune rughe	Testicoli discesi, rughe evidenti	Testicoli penduli, rughe profonde	
Genitali femminili	Clitoride prominente, piccole labbra piatte	Clitoride prominente, piccole labbra di dimensioni ridotte	Clitoride prominente, piccole labbra in via di sviluppo	Piccole e grandi labbra ugualmente prominenti	Grandi labbra di dim. mag. rispetto le piccole labbra	Le grandi labbra coprono il clitoride e le piccole labbra	

Grado di maturità

Punteggio	Settimane
- 10	20
- 5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

Figura 1b: Determinazione dell'età gestazionale mediante il punteggio di Ballard. Maturità fisica.¹⁶

1.2-EPIDEMIOLOGIA

A livello mondiale si contano circa 13 milioni di nascite premature ogni anno, con grande variabilità nei diversi paesi, i numeri più elevati si riscontrano nei paesi sottosviluppati.³

In Italia circa il 6,6% di tutte le gravidanze si concludono prima della 37^o settimana di gestazione, di queste la maggior parte delle nascite pretermine rientra nella definizione di prematurità lieve.⁴

Circa l'85 % dei parti prematuri appartengono alla classe lieve o intermedia, il 10% alla grave e solo il 5% alla gravissima o estrema.

A titolo di esempio si riportano i dati relativi alla regione Marche degli ultimi 8 anni rilevati dal registro CEDAP divisi per gravità di prematurità, dal grafico è evidente la maggior numerosità delle classi più vicine al termine della gravidanza. (**Grafico 1**)

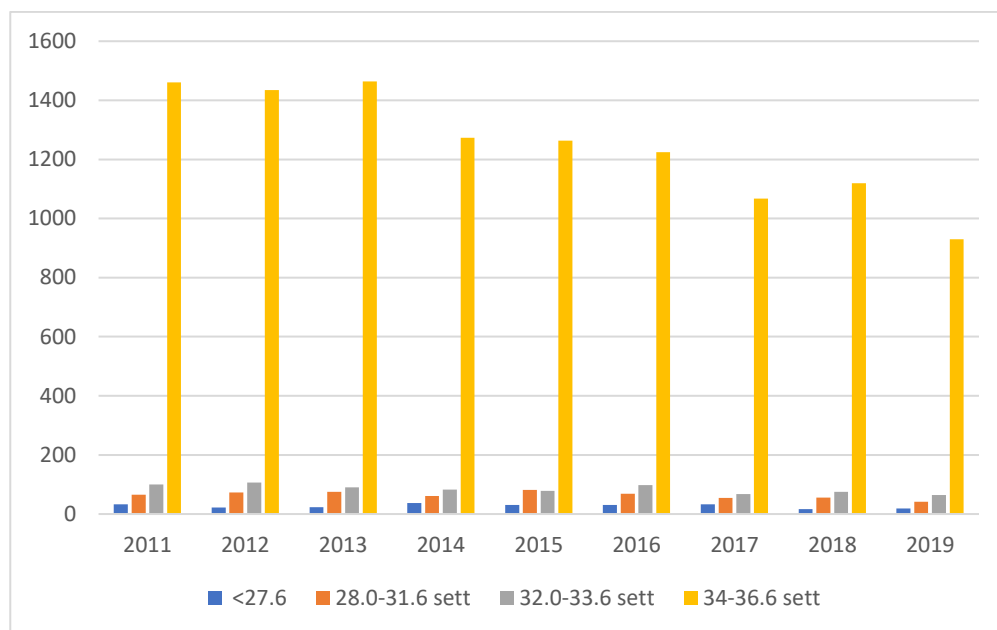


Grafico 1: parti pretermine nella regione Marche 2011-2019 (CeDAP)

La prematurità è una problematica decisamente importante in ambito sanitario in quanto condizione gravata da un alto tasso di mortalità e di morbidità, il 60-75 % dei decessi infatti nel periodo neonatale sono legati a complicanze del parto pretermine, rappresentando quindi un grande problema sociale, molto oneroso anche dal punto di vista economico.

Bisogna poi ricordare che la prematurità può avere effetti negativi anche al di là dell'immediato periodo post-natale. Questi bambini potrebbero andare, infatti, incontro all'insorgenza di problematiche di tipo pediatrico ed auxologico, a sequele neurologiche o comportamentali a breve e/o a lungo termine, basti pensare alla stretta associazione della prematurità con la paralisi cerebrale infantile, con la retinopatia del prematuro o con la sindrome di iperattività e deficit d'attenzione (ADHD).⁵

Questo è il motivo per cui la creazione di programmi di follow-up è importante nei bambini a rischio per offrire loro un supporto in grado di minimizzare l'impatto della prematurità sul loro sviluppo neurologico.

Nel tempo l'incidenza di parto pretermine non ha subito un importante decremento anzi, negli ultimi 20 anni il trend generale ha mostrato un lieve progressivo aumento di tale condizione,⁶ anche i dati raccolti nella Marche, osservando la percentuale dei parti pretermine, confermano quanto detto:

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018
Tot. Parti pretermine	1659	1637	1652	1454	1454	1422	1222	1267	1055
Tot parti	13874	13007	12287	11967	11569	11099	10450	9909	9360
%pretermine	12%	12,6%	13,4%	12,2%	12,6%	12,8%	11,7%	12,8%	11,3%

Tabella 1: parti pretermine nella regione Marche-2011-2019 (CeDAP)

I motivi possono essere ricercati, ad esempio, nell'insorgenza di condizioni materne e gravidiche nuove: la fecondità delle donne in età più avanzata, l'offerta dei percorsi della procreazione medicalmente assistita (PMA)⁷ e i moderni trattamenti di malattie materne, un tempo ritenute incompatibili con la gestazione. Le PMA in particolare comportano quasi sempre il trasferimento in utero di più di un ovulo fecondato, con conseguente tasso di natalità gemellare prossimo al 50% ed il tasso di parto pretermine nelle gravidanze gemellari è del 40- 60% rispetto al 5-10% delle gravidanze singole.⁸

Infine, anche i progressi scientifici che hanno permesso il netto miglioramento della prognosi del neonato prematuro hanno svolto in tal senso un ruolo cruciale, perché sempre più frequentemente e precocemente viene posta l'indicazione al parto pretermine iatrogeno nelle gravidanze a rischio.

Infatti, se i progressi nella prevenzione della nascita pretermine sono stati limitati o non soddisfacenti, indubbi sono stati i successi ottenuti nel campo della terapia intensiva neonatale, la regionalizzazione delle cure, il trattamento antenatale, il perfezionamento delle terapie di stabilizzazione e di supporto del paziente hanno fatto sì che nel corso degli anni la sopravvivenza dei neonati pretermine sia andata incontro ad un crescente e progressivo aumento.⁹

Vari studi internazionali riportano risultati incoraggianti persino tra i nati estremamente prematuri, con un'incidenza della sopravvivenza fino al 33% a 23 settimane di gestazione, fino al 57% a 24 settimane, dell'80% a 28 settimane e del 98% a 32 settimane.¹⁰

A fronte dei risultati e dei dati sopra esposti, insperati fino a qualche decennio fa, ora fondamentale è concentrarsi sull'ottimizzazione dei trattamenti e dei sistemi di diagnosi precoce per evitare o minimizzare gli effetti delle più comuni complicanze dei neonati prematuri a livello cerebrale e polmonare per, conseguentemente, migliorarne la qualità della vita.¹¹

1.3-CAUSE PRINCIPALI DI PARTO PRETERMINE (PPT)¹²

La prematurità è una condizione patologica eterogenea, quasi sempre ad eziologia multifattoriale; circa il 30-35% delle nascite pretermine si verifica per scelta medica, a causa della presenza di situazioni di rischio materno e/o fetale che costringono ad indurre il travaglio, il 40-45% è conseguente ad un travaglio spontaneo a membrane integre (PTL) e il 25-30% segue la rottura pretermine prematura delle membrane (pPROM).

Possiamo quindi dividere le cause della nascita pretermine in due grandi gruppi:¹³

- *parto pretermine programmato*, per specifiche indicazioni patologiche materno e/o fetali,
- *parto pretermine spontaneo*, conseguente a travaglio spontaneo (PTL) o rottura prematura delle membrane (pPROM), spesso associati a infiammazione intrauterina o corioamniosite.

I fattori di rischio che facilitano tale evento sono numerosi in particolare è stata notata una stretta relazione con:

- *età materna*, donne <18 anni o >40 anni hanno rischio aumentato,
- *etnia*, la razza nera ha rischio consistentemente elevato rispetto alla razza bianca,
- *povertà* ed in generale una situazione di disagio socioeconomica aumenta il rischio,¹⁴
- *possibilità di accesso alle cure prenatali*,
- *fumo*, smettere di fumare riduce progressivamente il rischio di PPT,
- *stress*, soprattutto se cronico, l'ansia materna aumenta la possibilità di PPT,
- *utilizzo di droghe o alcool* durante la gravidanza,
- *BMI<18*, mentre non c'è concordanza sull'effetto dell'obesità,¹⁵
- *tecniche di riproduzione assistita*, il rischio è maggiore anche a prescindere dalla gemellarità.

Importante per valutare il rischio è anche considerare **l'anamnesi ostetrica remota**, una precedente chirurgia uterina come ad esempio la conizzazione¹⁵

predisporre a parto pretermine così come vaginosi batterica precoce o infezioni ricorrenti del tratto urinario, ma il principale fattore di rischio in assoluto è un *precedente parto pretermine*:

- il rischio di ricorrenza varia da 14 a 22% per un parto pretermine pregresso, da 28 a 42% per 2 parti pretermine pregressi, 67% dopo 3 parti pretermine pregressi spontanei,
- il rischio di secondo parto pretermine è inversamente proporzionale all'età gestazionale del primo parto pretermine,
- se il precedente parto pretermine è stato indotto per specifiche condizioni mediche la donna ha un rischio aumentato di PPT spontaneo o indotto per sviluppo della stessa condizione patologica.

Infine, va sempre valutata l'**anamnesi ostetrica attuale**:

- *polidramnios e oligoidramnios*, nel primo caso l'eccesso di liquido amniotico determina sovradistensione uterina e potrebbe indurre travaglio precoce, nel caso opposto la scarsità di liquido amniotico compromette la crescita fetale,
- *gravidanza gemellare*, in cui la prematurità è quasi una costante,
- *malformazioni uterine*,
- *fibromatosi uterina*, in particolare miomi >5 cm,
- *metrorragie ricorrenti*.

Le indicazioni che invece più frequentemente portano all'induzione del travaglio prima delle 37 settimane sono:¹²

- *materne*, ipertensione gestazionale, preeclampsia, sindrome di HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome),
- *fetali*, intrauterine growth restriction (IUGR), sofferenza fetale acuta o cronica, malformazioni fetali gravi che mettono a rischio la sopravvivenza fetale,
- *annessiali*, abrutio placentae, placenta previa, corionamniosite.

2. Lo sviluppo respiratorio

Lo sviluppo dell'apparato respiratorio inizia nel periodo embrionale (3°-7° settimana) con la formazione delle vie aeree prossimali e prosegue poi per tutta la gravidanza.

Lo sviluppo dell'albero respiratorio viene convenzionalmente diviso in un periodo di sviluppo bronchiale (dalla quarta alla sesta settimana) da cui si ottengono 10 bronchi terziari a destra e 8 o 9 a sinistra e quattro fasi di sviluppo polmonare (dalla sesta settimana ai primi anni di vita)¹⁷:

- 1) **il periodo pseudoghiandolare dalla 6° alla 16° settimana**, i bronchi terziari vanno incontro a continua ramificazione formando dei rami sempre più sottili fino ad ottenere *bronchioli terminali*. Alla fine di questa fase tutti gli elementi strutturali del polmone sono formati ad eccezione di quelli deputati agli scambi gassosi, quindi in questa fase la respirazione non è possibile ed i feti non sono in grado di sopravvivere laddove si vada incontro a parto pretermine,
- 2) **il periodo canalicolare dalla 16° alla 26° settimana**, dai bronchioli terminali si dipartono due o più bronchioli respiratori, le pareti sono rivestite da cellule epiteliali pavimentose ossia gli pneumociti di tipo I, tra cui sono dispersi gli pneumociti di tipo II, cellule epiteliali secretorie deputate alla produzione di surfactante. Il mesoderma che circonda i bronchioli respiratori diviene altamente vascolarizzato. Un feto che nasce al termine di questa fase potrebbe sopravvivere se sottoposto a terapia intensiva, in quanto alcuni bronchioli respiratori hanno già iniziato la propria differenziazione in alveoli primitivi, ma l'im maturità è estrema e la prognosi spesso infausta,
- 3) **il periodo del sacco terminale dalla 26° settimana alla nascita**, ogni bronchiolo respiratorio si divide in tre o più alveoli primitivi, circondati da una fitta rete vascolare con capillari che sporgono negli alveoli in via di sviluppo e proliferano rapidamente. Si viene a creare un intimo contatto tra le cellule endoteliali del distretto vascolare e le cellule epiteliali degli alveoli, si va formando quindi la **barriera sangue-aria** per consentire gli

scambi gassosi. In questo periodo la produzione di surfactante aumenta, insieme alla superficie polmonare per questo, feti nati intorno alle 26-28 settimane, in terapia intensiva, hanno alte probabilità di sopravvivenza ma spesso vanno incontro a sindrome da distress respiratorio,

4) il periodo alveolare 32° settimana a 8 anni, i polmoni vanno incontro a maturazione, gli alveoli primitivi si differenziano in alveoli maturi, l'epitelio alveolare di rivestimento continua ad assottigliarsi, stabilendo uno stretto contatto con i capillari che maturano e sporgono nei sacchi alveolari, le cellule secernenti aumentano la quota di surfactante prodotto.

Il 95% degli alveoli maturi però si sviluppa dopo la nascita, i polmoni si espandono e aumentano progressivamente di volume, nei primi mesi post-natali la moltiplicazione alveolare e capillare aumenta esponenzialmente e l'interfaccia alveolo-capillari raggiunge dimensioni notevoli per permettere la respirazione ed un normale rapporto ventilazione/respirazione.

Prima della nascita infatti, si hanno da 20 a 70 milioni di alveoli primitivi per polmone, mentre il numero complessivo in ogni polmone maturo è compreso tra 300 e 400 milioni.

Lo sviluppo degli alveoli si completa generalmente entro il terzo anno di vita, ma nuovi alveoli possono aggiungersi anche fino all'ottavo anno di età (**Figura 2**).

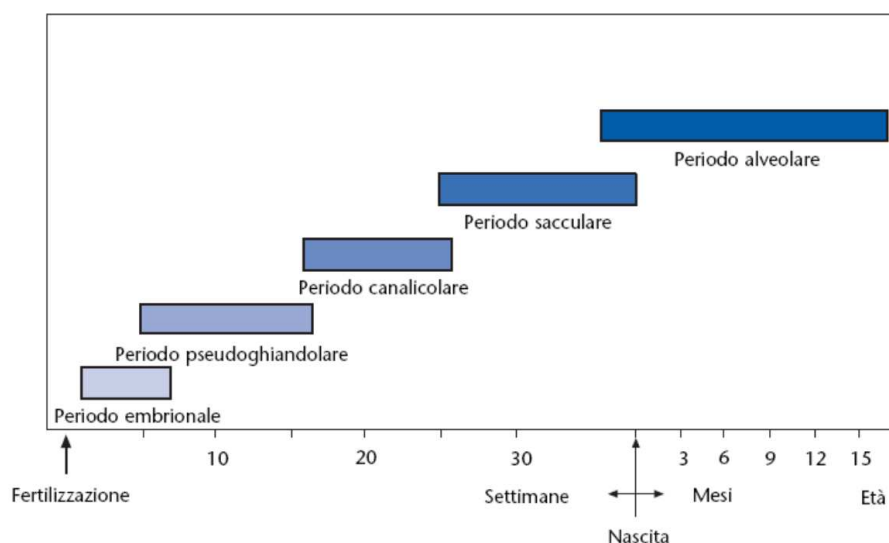


Figura 2: Le cinque fasi dello sviluppo polmonare: i vari periodi non hanno una netta demarcazione ed in parte si sovrappongono.⁵⁹

Durante il periodo intrauterino il polmone non partecipa all'ossigenazione del sangue in quanto la circolazione fetale è radicalmente differente rispetto a quella dopo la nascita. Il polmone è, infatti, quasi completamente by-passato perché le arterie polmonari sono in stato di vasocostrizione e l'assunzione di ossigeno e la cessione di anidride carbonica avviene attraverso una superficie di scambio: la placenta.

Il sangue ossigenato proveniente dalla placenta giunge al feto attraverso la vena ombelicale sinistra, a livello del fegato fetale la maggior parte di questo sangue viene deviato direttamente alla vena cava inferiore attraverso il *dotto venoso di Aranzio*, il resto del sangue entra nella circolazione epatica, riceve il sangue refluo della circolazione enterica attraverso la vena porta e attraverso le vene sovraepatiche si riversa nella vena cava inferiore mescolandosi al sangue altamente ossigenato proveniente dalla placenta.

Dalla vena cava inferiore il sangue giunge all'atrio destro, passando direttamente al sinistro grazie alla pervietà del *forame ovale*, dal ventricolo sinistro poi passa alla circolazione sistemica attraverso l'aorta.

La vena cava superiore trasporta all'atrio destro il sangue refluo che proviene dalla circolazione della testa e delle braccia da qui passa soprattutto al ventricolo destro e all'arteria polmonare, ma solo una minima parte raggiungerà i polmoni in quanto la quota preponderante viene deviata, attraverso il *dotto arterioso di Botallo*, all'aorta discendente. Dall'aorta discendente poi il sangue passa alle arterie ombelicali e da qui alla placenta dove viene nuovamente ossigenato.¹⁸

Questo è possibile anche grazie alla diversa composizione del sangue fetale, durante la vita fetale gli eritrociti contengono 55-90% di emoglobina fetale, a maggior affinità per l'ossigeno rispetto all'emoglobina adulta, questo garantisce al nascituro un abbondante passaggio di ossigeno dalla circolazione materna alla circolazione fetale, tale affinità per l'ossigeno perde di significato dopo la nascita in quanto l'emoglobina fetale rilascia con più difficoltà l'ossigeno ai tessuti.

Pertanto, già prima della nascita la produzione di emoglobina inizia a virare verso la produzione di emoglobina A o A2 tipica dell'adulto, in condizioni fisiologiche l'emoglobina fetale ha una rappresentanza dell'1% nell'adulto.

Il polmone è quindi, funzionalmente a riposo e ripieno di liquido, fondamentale per la maturazione e lo sviluppo alveolare.

Alla nascita con il clampaggio del cordone ombelicale la placenta viene allontanata ed il neonato va incontro ad un fenomeno di adattamento alla vita extrauterina.

Al primo atto respiratorio, il liquido deve rapidamente venir drenato e ciò è reso possibile in parte grazie alla compressione meccanica toracica subita dal nascituro durante il passaggio attraverso il canale del parto, in parte grazie al sistema linfatico ed infine grazie alla secrezione di catecolammine che inducono il passaggio di liquido nell'interstizio e nei capillari.¹⁹

Contestualmente la geometria della circolazione fetale cambia, appena il neonato inizia a respirare i polmoni si riempiono d'aria, le resistenze polmonari crollano ed il flusso di sangue che attraversa la rete polmonare aumenta drasticamente. Aumenta anche di conseguenza il flusso di sangue che torna dalla circolazione polmonare all'atrio sinistro con conseguente aumento della pressione nell'atrio sinistro.

La pressione nell'atrio destro invece si riduce notevolmente per l'interruzione della circolazione placentare, raggiungendo valori molto inferiori al sinistro, questa differenza pressoria è alla base della chiusura del dotto di Botallo che è dapprima solo meccanica per poi divenire permanente e fisiologica nel corso di tre mesi.²⁰

Poco dopo la nascita si chiudono il dotto arterioso di Botallo e il dotto venoso di Aranzio. Una volta chiuse le deviazioni che permettevano al sangue fetale di evitare i polmoni il passaggio attraverso la circolazione polmonare diviene obbligato e la respirazione può avvenire normalmente.

Il principale stimolo a compiere dei veri e propri atti respiratori è di tipo *chimico*, la bassa tensione parziale di O₂ (PaO₂), l'elevata tensione parziale di CO₂ (PaCO₂) ed il basso pH nel sangue durante l'ultima parte del periodo espulsivo stimolano i centri respiratori midollari preposti al controllo della ritmicità del respiro, a questo si aggiungono lo *stimolo termico*, che deriva dall'improvviso raffreddamento del bambino dopo l'espulsione e lo *stimolo tattile*, che generano impulsi sensoriali cutanei trasmessi anch'essi ai centri del respiro.

La respirazione è un processo complesso ed integrato che per avvenire correttamente necessita di alcuni presupposti:

- regolazione nervosa centrale dei centri del respiro (regione bulbo-pontina del mesencefalo), funzione presente dopo la 26° settimana di gestazione,
- superficie di scambio gassosa adeguata (costituita da alveoli e rete vascolare), funzione presente dopo la 28° settimana di gestazione,
- maturità sia anatomica che funzionale del distretto polmonare.

Per quanto riguarda l'ultimo punto, tappa cruciale è la produzione di surfactante, i polmoni infatti per potersi espandere normalmente devono contrastare la tensione superficiale.

Il surfactante è una sostanza complessa fosfolipoproteica, prodotta dagli pneumociti di tipo II a partire dalla 22°-24° settimana di gestazione, ma la cui concentrazione aumenta rapidamente solo dopo la 30° settimana di gestazione, è costituito per il 90-95% da lipidi (fosfatidilcolina satura e insatura, fosfatidilglicerolo, altri fosfolipidi e lipidi neutri) e per il 6% da proteine.

Il surfactante riducendo la tensione superficiale:²⁰

- *aumenta la compliance polmonare*, facilitando l'espansione polmonare,
- *mantiene la stabilità alveolare* perché riduce la tensione superficiale in funzione delle dimensioni dell'alveolo,
- *impedisce il collasso* degli alveoli alla fine dell'espirazione e quindi l'atelettasia,
- *previene l'accumulo di fluidi*, la tensione superficiale tende ad attrarre fluidi dai capillari verso gli spazi alveolari. Il surfactante riduce l'accumulo di questi liquidi e mantiene le vie aeree asciutte proprio contrastando queste forze.

Secondo recenti studi, il surfactante avrebbe anche un ruolo di difesa di fronte agli agenti infettivi, riducendo l'adesività batterica e facilitandone la fagocitosi da parte dei macrofagi, la funzione immunitaria viene attribuita soprattutto a due proteine: SP-A e SP-D.²¹

Le forze di tensione superficiale si sviluppano all'interno dell'alveolo a causa del diretto contatto tra il liquido che umidifica la superficie interna del parenchima alveolare e l'aria inspirata. La tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido è diretta verso l'interno dell'alveolo ed è causa della tendenza al collasso della parete alveolare, infatti provoca un aumento della forza di retrazione del polmone e ne riduce la compliance.

Il surfactante, in accordo con la legge di La Place ($P=2T/r$), riduce la tensione superficiale in funzione delle dimensioni dell'alveolo, questo è fondamentale per impedire l'instabilità alveolare.

Se il raggio alveolare è ridotto, la pressione e la tensione superficiale tendono ad aumentare in maniera direttamente proporzionale, è negli alveoli più piccoli però che il surfactante provoca la maggior riduzione perché si trova ad agire in una zona ristretta e sarà quindi meno diluito, senza di esso infatti gli alveoli più piccoli tenderebbero facilmente a collassare (**Figura 3**)

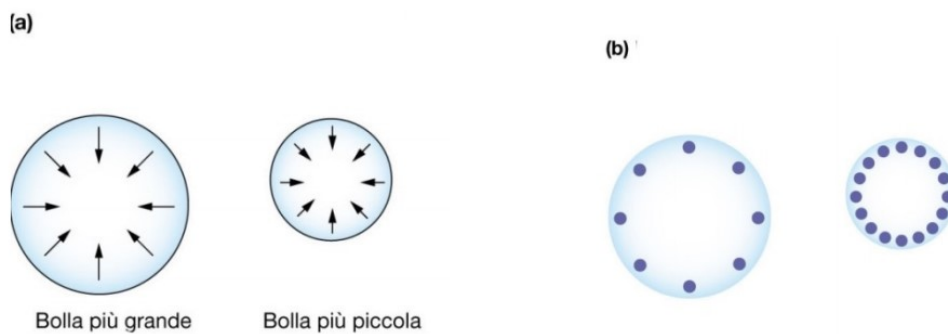


Figura 3: Tensione superficiale nelle sfere: (a) le forze di superficie generano una pressione più elevata nella sfera più piccola e questo ne provoca il collasso; (b) il tensioattivo riduce la tensione superficiale, in maniera maggiore nella sfera più piccola rispetto a quella più grande. (Sherwood, *FISIOLOGIA UMANA*. Dalle cellule ai sistemi, Zanichelli editore S.p.A., 2008).

Fisiologicamente un neonato a termine ha una quantità di surfactante pari a circa 100-250 mg/kg, che tende poi a ridursi al progredire dell'età raggiungendo una quota circa 10 volte inferiore nell'adulto. Nel caso di neonati pretermine invece la quota è del tutto simili all'adulto con una concentrazione di surfactante di 5-10 mg/kg.²²

Pertanto, è intuibile come i nati pretermine saranno gravati da un'immaturità di questi sistemi tanto più grave quanto più bassa è l'età gestazionale, con carenza quasi assoluta di surfactante, con alveoli ridotti in numero e immaturi che non permettono un efficiente scambio gassoso, saranno perciò soggetti predisposti a *sindrome da distress respiratorio (RDS)* e a *displasia broncopolmonare (DPB)*.²³

3. *Principali complicanze del neonato pretermine*

I prematuri sono soggetti gravati da un alto tasso di morbidità e mortalità, maggiormente a rischio di complicanze gravi e costretti a tempi di degenza più o meno lunghi, con tutte le problematiche ad essa associate.

La maggior parte delle disabilità sono dovute all'immaturità dei vari organi ed apparati ed alla conseguente difficoltà del neonato ad adattarsi alla vita extrauterina, nello specifico la disfunzione sarà tanto più marcata al ridursi della settimana di gestazione e del peso alla nascita.²⁴

Le complicanze respiratorie sono numerose e frequenti, in particolare le patologie a maggior incidenza sono la sindrome da distress respiratorio (RDS), la displasia broncopolmonare (BPD) e la apnea idiopatica della prematurità. I fattori di rischio che aumentano la probabilità di patologia polmonare neonatale sono la prematurità, il diabete gestazionale, la corioamniosite materna e oligoidramnios o anomalie polmonari rilevate da studi ecografici prenatali.

La *Sindrome da distress respiratorio del neonato*²⁴ (RDS) costituisce un quadro clinico che si associa a molteplici condizioni non sempre facili da definire clinicamente, ad esempio la malattia delle membrane ialine (HMD).

È la più comune causa d'insufficienza respiratoria nel neonato pretermine e l'incidenza è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso alla nascita, oltre le 37 settimane di gestazione è infatti rara.

L'eziopatogenesi del RDS è strettamente correlata al deficit di surfactante in un contesto di immaturità polmonare, altre componenti causali sono l'immaturità del sistema di riassorbimento del fluido alveolare e possibili anomalie strutturali da incompleta morfogenesi.

La carenza di surfactante fa sì che sia necessaria una pressione maggiore per dilatare gli alveoli che tendono quindi a collassare, il polmone è rigido per la ridotta compliance ed il lavoro necessario per l'espansione polmonare è aumentato.

Lo sforzo respiratorio porta a profonde retrazioni sternali, ma con scarso ingresso d'aria nelle vie respiratorie e di conseguenza il polmone risulta caratterizzato da atelettasie diffuse, flogosi ed edema polmonare, il sangue che si trova a passare nella porzione atelettasica non viene ossigenato (alterazione del rapporto ventilazione/perfusione) ed il bambino va incontro ad ipossiemia più o meno intensa in base alla diffusione della patologia, ipercapnia ed acidosi.

Clinicamente la patologia è caratterizzata da:

- tachipnea ($FR > 70$ atti/minuto),
- gemito espiratorio (grunting), associato ad espirazione a glottide chiusa, volta a mantenere una pressione nel polmone tale da impedire all'alveolo di collassare,
- cianosi, reversibile con la somministrazione di ossigeno,
- rientramenti respiratori (xifoidei, sottocostali, soprasternali),
- uso dei muscoli accessori della respirazione (alitoamento pinne nasali, tirage dello sternocleidomastoideo),
- episodi di apnea,
- letargia.

Il distress respiratorio può essere valutato rapidamente con la semeiotica diagnostica classica facendo riferimento a specifiche scale di valutazione²⁵ come quella di Silverman e Anderson (**Figura 4**). Vengono presi in considerazione 5 parametri, a ciascuno dei quali viene assegnato uno score da 0 a 2. La somma di tale punteggio definisce la gravità del distress respiratorio (valore massimo 10, gravità estrema),

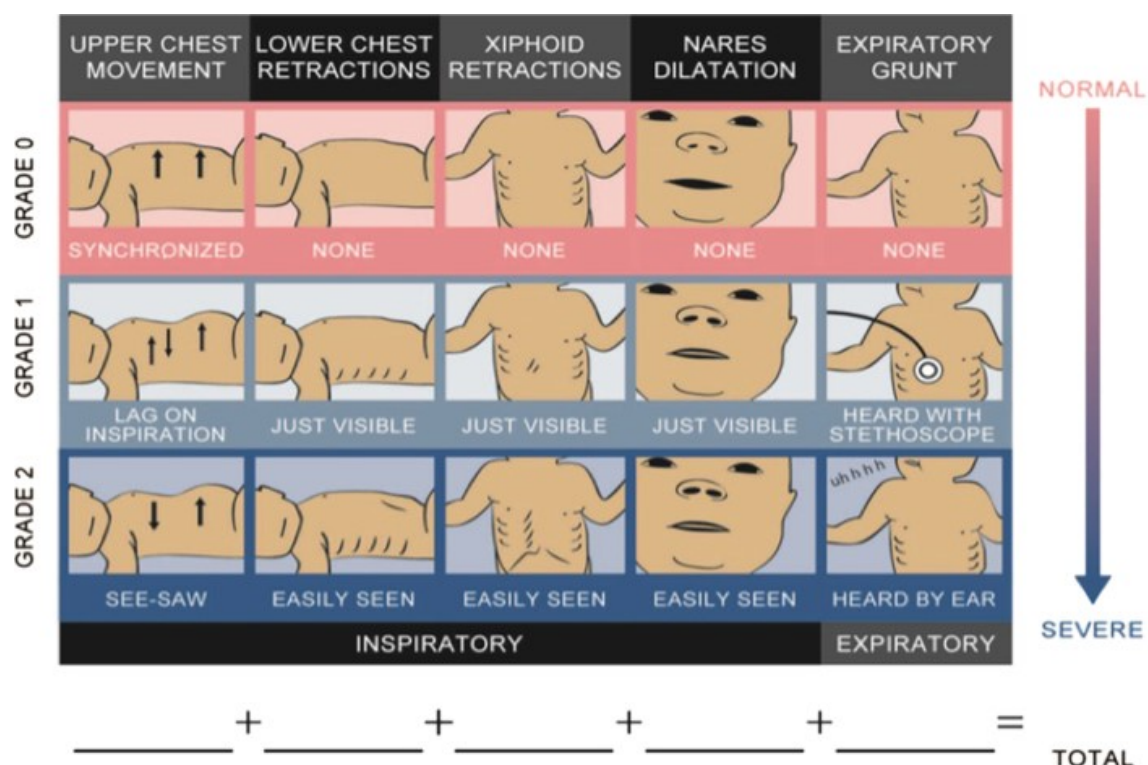


Figura 4: Punteggio di Silverman per la stadiazione del distress respiratorio²⁵

L'emogasanalisi però rimane la principale metodica per accertare la presenza e stabilire la gravità dell'insufficienza respiratoria (**Tabella 2**)

	NORMALE	INSUFFICIENZA RESPIRATORIA
pH	7.30-7.40	<7.20
PaCO₂	30-35 mmHg	>55-60 mmHg
PaO₂	>60 mmHg (aria ambiente)	<60 mmHg in FIO ₂ 0.4-0.5
ECCESSO DI BASI	-5-0 mEq/L	
SaO₂	>90-92%	<85%

Tabella 2: Valori emogasanalisi

I sintomi possono comparire immediatamente o entro poche ore dalla nascita e generalmente, la condizione, aumenta la sua gravità nei primi due giorni di vita. Se non trattata l'ipossia persistente porta ad insufficienza multiorgano ed al decesso.⁴

La morbilità e mortalità ad essa associata è, ad oggi, ridotta grazie alla possibilità di valutare la maturità polmonare fetale e quindi determinare il momento

ottimale per espletare il parto e grazie ai progressi nell'assistenza neonatale associata alla profilassi prenatale con terapia corticosteroidica.²⁶

La *displasia broncopolmonare* è la principale patologia cronica respiratoria del neonato pretermine, a differenza dell'RDS si manifesta più tardivamente infatti la diagnosi è posta a 36 settimane di età post-mestruale (PMA) nei neonati con un'età gestazionale inferiore alle 32 settimane o a 40 per i nati dopo le 32 settimane di età gestazionale ed è clinicamente definita dalla persistenza di ossigeno-dipendenza oltre il compimento del 28° giorno di vita.²⁷

La definizione di BDP, così come la sua fisiopatologia, si sono modificate significativamente rispetto alla prima definizione del 1967, in cui era descritta come complicanza di neonati prematuri affetti da sindrome da distress respiratorio, sottoposti a ventilazione meccanica e ad ossigenoterapia ad elevate concentrazioni. Con l'introduzione degli steroidi prenatali e della terapia con surfactante si è assistito alla comparsa di una nuova forma di patologia polmonare cronica definita "new" BPD, caratterizzata da un ritardo o da un arresto del fisiologico sviluppo delle vie aeree ad uno stadio evolutivo precoce.

La BPD può quindi manifestarsi con pattern polmonari differenti quali, infiammazione, fibrosi, alternanza di aree atelettasiche e cistiche. A tali quadri, negli anni più recenti, si vanno invece sostituendo, nelle forme presentate dai bambini ventilati meno aggressivamente, ma di età gestazionale più bassa, interruzione dei normali processi di alveolarizzazione con compromissione nel processo di settazione alveolare e conseguente formazione di spazi alveolari più ampi, ma numericamente ridotti e superficie di scambio gassoso complessivamente minore.²⁸

Anche la componente vascolare risulta interessata dalla patologia, si assiste ad un aumento delle resistenze vascolari per riduzione quantitativa delle piccole arterie ed ipertonia delle stesse, con conseguente possibile ipertensione polmonare.²⁹

Indipendentemente dal quadro clinico e dalla gravità della patologia, i pazienti che hanno subito diagnosi di displasia broncopolmonare devono essere sottoposti a una continua valutazione, soprattutto, polmonare in quanto maggiormente a rischio di andare incontro a complicanze³⁰.

In particolare, frequente è la riospedalizzazione nei primi due anni di vita, la causa più frequente sono le *infezioni polmonari* (nella maggior parte dei casi da Virus Respiratorio Sinciziale) che possono portare ad un rapido scompenso della funzionalità respiratoria e che aumentano il rischio di sviluppare wheezing ricorrente in età più avanzate³¹. Generalmente le problematiche respiratorie migliorano durante l'infanzia tuttavia, nella maggior parte dei casi permangono delle alterazioni funzionali. Le principali limitazioni riscontrate in età pediatrica sono di natura ostruttiva³⁰ e spesso si associano ad una riduzione dei volumi polmonari con ridotta efficienza anche degli scambi gassosi, queste alterazioni possono persistere anche fino alle soglie dell'età adulta.³³ Per i pretermine è dunque necessario un follow-up respiratorio a lungo termine, perché potrebbero avere un rischio aumentato di patologia polmonare cronica ostruttiva e per individuare tempestivamente complicanze a lungo termine in modo da ridurre in maniera efficace la disabilità.

Altra comune patologia del neonato pretermine è l'*apnea idiopatica della prematurità*. Abitualmente tende a manifestarsi dopo circa 2-3 giorni dalla nascita, se gli episodi compaiono nel primo giorno di vita devono indurre a pensare a lesioni del sistema nervoso centrale o malformazioni, mentre apnee che insorgono dopo i 14 giorni possono essere espressione di patologie sistemiche più gravi quali ad esempio la sepsi.

Colpisce circa il 25% dei neonati pretermine ed anche in questo caso l'incidenza della patologia è inversamente proporzionale al peso alla nascita ed all'età gestazionale, nello specifico colpisce l'85% dei neonati con un peso inferiore ai 1000 grammi.

La patologia è definita dalla presenza di episodi di apnea, ossia pause respiratorie di durata superiore a 20 secondi o di durata inferiore ai 20 secondi e associate a manifestazioni cliniche come cianosi centrale, bradicardia (<80 battiti/minuto) e/o ridotta saturazione di ossigeno (<85%), previa esclusione di altre possibili cause di apnee.³⁴

Può essere descritta dal punto di vista patogenetico come:

- *centrale*,
- *ostruttiva*,
- *mista*.

Le *apnee centrali*, sono le forme più comuni, sono associate all’immaturità dei centri midollari che si occupano del controllo respiratorio, l’incompleta maturazione fa sì che il bambino risponda in modo anomalo o non risponda affatto a stimoli quali ipossia o ipercapnia, di conseguenza i muscoli respiratori non ricevono impulsi determinando l’arresto totale della respirazione.

Le *apnee ostruttive* invece sono dovute ad un’ostruzione funzionale, anatomica o strutturale delle vie aeree superiori, per questo i muscoli vengono attivati, sono funzionanti, ma l’aria non riesce a raggiungere il polmone a causa dell’ostruzione, possono anche essere la manifestazione di un’incoordinazione tra i muscoli respiratori delle vie aeree superiori ed inferiori.

Le *apnee miste* sono il risultato di una combinazione tra le precedenti condizioni.

Generalmente gli episodi di apnea si risolvono in tutti i neonati prematuri entro le 44 settimane di gestazione postmestruale, anche se nei neonati ad età gestazionale estremamente bassa possono continuare, con minor frequenza per settimane.

È di fondamentale importanza escludere altre possibili patologie sistemiche gravi che possono manifestarsi con episodi di arresto del respiro prima di accettare la prematurità come evento causale delle apnee poiché molte patologie a prognosi infausta si rivelano in tal modo e possono essere segno di disfunzione infettiva, metabolica, termoregolatoria, cardiaca o del sistema nervoso centrale.

Altre complicanze di frequente riscontro nel neonato pretermine sono di tipo immunologico in particolare la *sepsi* il neonato pretermine è infatti un soggetto fisiologicamente immunodeficiente e pertanto particolarmente esposto e vulnerabile alle infezioni.³⁵ Generalmente viene suddivisa in “precoc” (Early-Onset Sepsis, EOS), a trasmissione verticale e “tardiva” (Late-Onset Sepsis, LOS) prevalentemente nosocomiale.³⁶

Oltre l’elevata mortalità bisogna considerare le importanti implicazioni ad essa associata, come la necessità di cure antibiotiche protratte e potenzialmente tossiche, la difficoltà ad alimentarsi e quindi di guadagnare peso, i ricoveri protratti e quindi l’interruzione del rapporto genitori-figlio, le temute comorbidità frequentemente associate (enterocolite necrotizzante, retinopatia del prematuro, displasia

bronicopolmonare).³⁵ Inoltre, anche a fronte di un successo terapeutico nella fase acuta le sequele neurocomportamentali sono spesso inevitabili.³⁷

Frequente è anche la *Pervietà del dotto arterioso di Botallo*³⁸ principale cardiopatia congenita nel pretermine. Tale dotto collega nel periodo fetale l'arteria polmonare all'aorta discendente e si chiude spontaneamente entro le prime 72 ore, o più raramente entro le prime settimane di vita. In circa il 40% dei nati prematuri però il dotto arterioso rimane pervio, in particolare l'incidenza aumenta al diminuire dell'età gestazionale e del peso alla nascita. Se non trattato il dotto arterioso pervio può determinare un progressivo incremento dello shunt sinistro-destro, con sovraccarico del lavoro cardiaco e possibile ipertensione polmonare fino a causare scompenso cardiaco congestizio.

Inoltre, importanti sono le principali lesioni cerebrali in quanto possono compromettere il normale processo di sviluppo del sistema nervoso centrale. La *Leucomalacia periventricolare (PVL)* è caratterizzata dalla presenza di una lesione necrotica a carico della sostanza bianca posta dorsalmente e lateralmente agli angoli esterni dei ventricoli laterali. L'entità della patologia è variabile può manifestarsi con piccole lesioni ischemiche fino a lesioni più estese che portano a colliquazione della mielina e formazione di cisti. Per quanto riguarda la gravità, la patologia è quindi eterogenea, ma saranno soggetti a maggior rischio di turbe neuropsicomotorie e psicoaffettive.³⁹

I prematuri sono anche particolarmente predisposti ad *emorragie cerebrali (IVH)* in quanto le pareti dei vasi sanguigni che irrorano la matrice germinale sono ancora immature e quindi particolarmente fragili ad insulti di qualsiasi natura. Le sequele dipendono dall'estensione dell'area interessata, dalla patologia emorragica. Un'emorragia modesta, ma che comprenda le fibre motorie dirette agli arti inferiori che passano vicino alla matrice germinativa può causare anche una diplegia spastica che costituisce il principale quadro di *paralisi cerebrale infantile* associato a prematurità.³⁹

Frequente nel prematuro è anche la *Retinopatia del pretermine (ROP)*, che interessa tipicamente neonati al di sotto di 1250 grammi e che hanno fatto ricorso ad ossigenoterapia, è strettamente associata infatti, agli effetti tossici dell'ossigeno sulla

vascolarizzazione retinica in via di sviluppo. Generalmente la patologia è limitata a zone periferiche della retina con lieve riduzione dell'acuità visiva. ma le forme più gravi possono evolvere verso il distacco di retina con gravi deficit visivi fino alla cecità.

Infine, relativamente frequente è anche la complicanza più importante e temuta a livello intestinale, l'*enterocolite necrotizzante (NEC)* con cui si intende in realtà, uno spettro di condizioni differenti per patogenesi e trattamento, la forma classica (circa il 90% dei casi) interessa in maniera quasi esclusiva il neonato pretermine con peso alla nascita inferiore a 1500 grammi e età gestazionale al di sotto delle 32 settimane. Si ipotizza che alla base della patologia ci sia un aumento della permeabilità della barriera intestinale, indotta da un insulto di natura ipossico-ischemico e favorita dall'immaturità intestinale,⁴⁰ questo espone l'intestino ad invasioni batteriche, soprattutto nel momento in cui inizia l'alimentazione orale e si viene a creare un substrato estremamente favorevole per la proliferazione degli agenti patogeni. Il danno è inizialmente confinato alla mucosa intestinale, ma può progredire fino a complicarsi con perforazione intestinale e peritonite. Il neonato in questo caso si presenta settico, ipotonico, con sangue nelle feci e distensione addominale, l'evoluzione è infausta se non si interviene chirurgicamente con una resezione intestinale.

4. Gestione dell'immaturità polmonare

La fase immediatamente post-natale per il paziente pretermine è un periodo estremamente critico, per questo è importante che nasca in un centro attrezzato e dotato di TIN, con personale addestrato ed altamente specializzato.

Alcuni trattamenti possono essere implementati già nel periodo prenatale individuando per quanto possibile le gravidanze a rischio al fine di iniziare un trattamento antenatale.

La *profilassi corticosteroidica* nelle gravidanze a rischio di parto pretermine è uno dei più importanti traguardi della medicina perinatale ed è ormai pratica routinaria nei paesi sviluppati.

I corticosteroidi interferiscono con la regolazione dei principali geni coinvolti nello sviluppo, con l'esito finale di accelerare e migliorare lo sviluppo polmonare, ma con effetto benefico anche su altri tessuti.⁴¹

A livello polmonare migliorano sia la funzionalità ventilatoria che gli scambi gassosi; inducono lo sviluppo sia degli pneumociti di tipo I che di tipo II; aumentano la quantità di surfactante agendo a vari livelli, stimolano infatti la sintesi dei singoli componenti del surfactante (proteine surfactanti e enzimi deputati alla sintesi dei fosfolipidi), accentuano la risposta post-natale al trattamento con surfactante e inducono l'espressione di β -recettori polmonari coinvolti nel rilascio di surfactante; aumentano la concentrazione di enzimi antiossidanti polmonare carenti nel nato pretermine; stimolano la trascrizione e traduzione dei geni coinvolti nella sintesi dei canali epiteliali del sodio (EnaCs), fondamentali per il riassorbimento del liquido polmonare subito dopo il parto.

Il trattamento prenatale non solo riduce il rischio di RDS, ma anche il rischio di mortalità neonatale in generale, di emorragia intraventricolare, di enterocolite necrotizzante e di infezioni nelle prime 48 ore di vita.⁴²

Anche la necessità di supporto respiratorio e di ricovero in terapia intensiva neonatale vengono ridotti da tale approccio.⁴³

I farmaci più utilizzati sono il Betametasone o il Desametasone, che sembrano avere un'efficacia simile sebbene il primo sia più utilizzato.

La profilassi corticosteroidica è raccomandata:

- per donne a rischio di parto prematuro da 24 fino a 34+6 settimane di gestazione, per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane invece va valutato caso per caso,
- in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM),
- in donne con corionamniosite subclinica o clinica che sono a rischio di parto prematuro, associato a terapia antibiotica a largo spettro,
- in donne con disordini ipertensivi in gravidanza a rischio di parto pretermine imminente,
- in donne con diabete pre-gestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine, accompagnato a interventi per prevenire l'iperglicemia materna,
- nelle donne a rischio di parto pretermine di un feto con restrizione di crescita intrauterino.

La terapia ha maggiore efficacia se l'espletamento del parto avviene tra le 24 ore e i 7 giorni successivi, è fondamentale quindi la corretta coordinazione temporale tra terapia ed evento.⁴⁴

Se il parto non avviene entro i 7 giorni successivi, ma permane alto il rischio di parto pretermine spesso si ricorre a cicli ripetuti di corticosteroidi, che possono mettere le donne ed il nascituro a maggior rischio di effetti collaterali o complicanze (assenti nel caso della somministrazione di una singola dose^{45,46}).

La possibilità di parto pretermine deve essere, quindi, concreta e la pianificazione del parto cesareo o l'induzione al travaglio deve essere evitata, se possibile, prima delle 39 settimane di gestazione.

Tuttavia sono spesso necessarie terapie di supporto per sopperire all'imaturità polmonare e di altri apparati.

L'*assistenza ventilatoria* nel neonato pretermine è il cardine delle terapie di supporto di questi pazienti a causa dell'elevata frequenza e della gravità dell'insufficienza respiratoria cui vanno incontro.

Le varie tecniche di supporto ventilatorio si dividono essenzialmente in due grandi categorie: la *ventilazione non invasiva* e la *ventilazione meccanica invasiva* o *intubazione tracheale*.⁴⁷

Le modalità di respirazione realizzabili con un respiratore neonatale sono varie, la più utilizzata in TIN è la C-PAP, tecnica di supporto al respiro spontaneo che ha cambiato la storia della neonatologia.⁴⁸

L'utilizzo della C-PAP ha come obiettivo principale quello di ridurre il lavoro respiratorio del neonato in quanto, affinché il volume di aria inspirata raggiunga gli alveoli, è necessario che si crei un gradiente pressorio tra ambiente ed alveoli in grado di vincere le resistenze respiratorie e le proprietà elastiche polmonari.

Nel neonato pretermine il lavoro necessario alla respirazione è aumentato perché:

- la compliance polmonare è ridotta sia a causa del deficit di surfactante sia a causa dell'eccessiva quantità di liquido alveolare,

- le resistenze delle vie aeree sono maggiori per l'imaturità anatomica delle vie respiratorie che presentano un calibro ridotto e per il ridotto trofismo dei muscoli respiratori,
- la compliance della gabbia toracica è aumentata per la scarsa ossificazione delle coste e dello sterno.

La C-PAP⁴⁸ tramite l'applicazione di una pressione positiva continua:

- recluta alveoli e previene l'atelettasia aumentando la Capacità Funzionale Residua (CFR),
- riduce le resistenze aumentando il diametro delle alte vie respiratorie e le stabilizza,
- riduce lo shunt destro-sinistro migliorando l'ossigenazione con conseguente vasodilatazione del circolo polmonare,
- regolarizza la frequenza respiratoria,
- riduce l'incidenza di apnee ostruttive,
- migliora il rapporto ventilazione/perfusione,
- riduce il rischio di lesioni polmonari associate a ventilatore,
- preserva il surfactante sulla superficie alveolare e contrasta l'edema alveolare.

Attraverso questi meccanismi si è in grado di migliorare l'ossigenazione, di aumentare l'eliminazione di anidride carbonica e di ridurre il lavoro respiratorio.

Risulta pertanto indicata nella prevenzione dell'Apnea della prematurità, nella fase di post-estubazione e nel trattamento della RDS lieve/moderata o moderata/grave, in quest'ultimo caso, sempre associata alla somministrazione di surfactante.

Lo sviluppo continuo di tecniche di non invasive (NIV) e il perfezionamento di quelle disponibili hanno resa la NIV il trattamento di scelta nella ventilazione del pretermine, soprattutto se affetti da malattia delle membrane ialine,⁴⁹ con un triplice scopo: 1) evitare l'intubazione; 2) evitare la reintubazione; 3) ridurre la durata della ventilazione meccanica invasiva nei neonati che ne hanno comunque necessitato.

Tuttavia, in alcuni scenari clinici risulta impossibile prescindere dall'utilizzo della ventilazione meccanica invasiva.

Indipendentemente dalla tecnica di ventilazione non invasiva utilizzata se persiste acidosi respiratoria, bradicardia o se è necessario fornire una $\text{FIO}_2 > 0.40$ per mantenere una SpO_2 accettabile, sarà necessario passare ad una ventilazione meccanica previa intubazione tracheale.⁵⁰

I principali parametri che vanno presi in considerazione nel decidere per un'intubazione tracheale sono i seguenti:

- apnee prolungate e frequenti,
- distress respiratorio ingravescente,
- necessità di $\text{FiO}_2 > 0.4$ (e. g. < 32 settimane),
- necessità di $\text{FiO}_2 > 0.6$ (e. g. > 32 settimane),
- $\text{PaO}_2 < 50\text{-}60$ mmHg,
- $\text{pH} < 7.25$,
- $\text{PaCO}_2 > 55 - 65$ mmHg.

La ventilazione meccanica invasiva deve essere utilizzata quindi per supportare i neonati quando tutte le altre tecniche hanno fallito, in ogni caso lo scopo è di ridurre al minimo la durata dell'intubazione e di procedere all'estubazione con il minimo rischio di reintubazione attraverso un precoce ed adeguato svezzamento.

Come detto infatti, la ventilazione meccanica seppur a volte necessaria per la sopravvivenza del neonato può essere essa stessa causa di problematiche polmonari, il danno da ventilazione è correlato all'utilizzo di alte pressioni ventilatorie (barotrauma), di alti volumi correnti (volotrauma), di un'elevata concentrazione di ossigeno (danno ossidativo) in un contesto di immaturità polmonare e maggior vulnerabilità al danno.

Infine, anche l'utilizzo di *Surfactante esogeno* ha contribuito alla riduzione della mortalità neonatale, dell'incidenza di patologie polmonari o eventualmente a migliorarne gli esiti, con un minor rischio di sequele come ad esempio la displasia broncopolmonare.⁵¹

La somministrazione di surfactante viene effettuata prevalentemente per instillazione diretta endotracheale e può essere utilizzata sia a scopo *preventivo* o *profilattico*, sia come trattamento di *cura*.⁵² Nel primo caso avviene nei primi 10-30 minuti di vita, è preceduta da intubazione del paziente ed è indicata nei pazienti ad alto rischio di RDS. I neonati che ricevono il surfattante come profilassi hanno una più bassa incidenza e una minore gravità di difficoltà respiratoria.

Il trattamento come cura è eseguito invece in genere nelle prime 12 ore dopo la nascita, quando vi siano i criteri clinici di una sindrome da distress respiratorio.

Il progresso nella gestione delle complicanze del neonato pretermine, l'acquisizione di informazioni sempre nuove ed il miglioramento delle pratiche terapeutiche già in atto, hanno permesso nel corso degli ultimi anni, un netto aumento della quota di neonati pretermine in grado di sopravvivere nonostante l'inevitabile immaturità che colpisce alcuni distretti, soprattutto il respiratorio e cerebrale.

Da qui l'esigenza di spostare l'attenzione verso il miglioramento della qualità della vita attraverso sistemi di monitoraggio affidabili e sensibili ad individuare in maniera tempestiva eventuali compromissioni tissutali e di conseguenza mettere rapidamente in atto interventi finalizzati alla riduzione degli esiti a lungo termine.

5. Valutazione della funzionalità respiratoria: PaO_2 , SpO_2 e FIO_2

Il corretto monitoraggio della funzionalità respiratoria è di estrema importanza per definire l'entità della compromissione polmonare e la severità di eventuali patologie, ma anche per valutare la loro evoluzione e gli effetti dei vari trattamenti.

Nei nati prematuri si valuta l'efficienza degli scambi gassosi come indice dello sviluppo polmonare e di eventuali danni ad esso associato, in particolare la PaO_2 e la $PaCO_2$ sono indicatori diretti dell'efficienza degli scambi alveolari nei bambini con patologia polmonare acuta.

La **PaO_2** rappresenta la pressione parziale di ossigeno a livello arterioso, è considerata il "gold standard" per il monitoraggio dell'ossigenazione ed è ottenuta tramite emogasanalisi. Questa può essere realizzata attraverso un catetere a permanenza, che si associa però ad aumentato rischio infettivo o, qualora non siano necessarie misurazioni ripetute o il catetere non sia disponibile, attraverso puntura percutanea, il dolore che ne consegue potrebbe però causare agitazione con conseguente riduzione della PaO_2 e sottostima della reale situazione.⁵⁵ L'esame permette di ottenere informazioni anche riguardo il pH, l'equilibrio Acido-Base (pH, $PaCO_2$, HCO_3^-) e la ventilazione alveolare ($PaCO_2$).

I valori considerati accettabili nel neonato sono compresi tra 50 e 80 mmHg tuttavia, i prematuri sottoposti a supporto respiratorio presentano un'ampia variabilità dei valori di PaO_2 , un singolo valore dei gas ematici in questi casi può quindi, non rispecchiare il reale andamento dell'ossigenazione.

L'**SpO₂** esprime la percentuale di emoglobina legata all'ossigeno rispetto alla quantità totale di emoglobina presente a livello ematico. Si ottiene tramite la pulsossimetria, il principale strumento di monitoraggio non invasivo dell'ossigenazione del neonato.

La metodica si basa sulle differenti caratteristiche di assorbimento della luce che l'emoglobina ossigenata presenta rispetto a quella ridotta, sulla base dei valori misurati viene quindi calcolata la proporzione di emoglobina ossigenata rispetto a quella ridotta, che viene poi visualizzata sul display come saturazione percentuale.

L'importanza di tale parametro risiede nella possibilità di ottenere informazioni continue e in qualsiasi contesto clinico, fondamentale per comprendere il trend generale dell'ossigenazione.

Tuttavia, a causa dell'elevato numero di variabili che contribuiscono all'ipossia a livello tissutale e cellulare (temperatura, pH, flusso ematico) non c'è un consenso universale sui valori di SpO_2 da mantenere nel neonato.^{53,54} L'importante è determinare l'intervallo di saturazione che soddisfa adeguatamente le richieste metaboliche di ciascun neonato e che, contemporaneamente, limita la necessità di alte concentrazioni di ossigeno.

Inoltre, quando la saturazione di ossigeno supera il 95% la pressione parziale di ossigeno non è prevedibile, come si può osservare dalla curva (**Figura 5**) infatti, la PaO_2 potrebbe anche essere superiore a 100 mmHg, la pulsossimetria può quindi, non rilevare una condizione di iperossia.

Utile nella pratica clinica è la misurazione della saturazione *pre-duttale*, attraverso un rilevatore posto a livello del palmo della mano destra e la misurazione della saturazione *post-duttale*, a livello del piede sinistro del neonato. Studi si sono infatti concentrati sull'utilizzo della differenza tra la saturazione dell'ossiemoglobina (SpO_2) pre- e post-duttale come test di screening per rilevare precocemente cardiopatie congenite dotto dipendenti (CCHD) in particolare una differenza tra le due rilevazioni

superiori al 3% o valori di SpO_2 post-duttale inferiore al 94% devono sempre indurre ad approfondire le indagini diagnostiche.⁵⁵

La relazione tra la saturazione di ossigeno e la pressione parziale di ossigeno è nota come *curva di dissociazione dell'emoglobina* e differisce tra adulto e neonato:

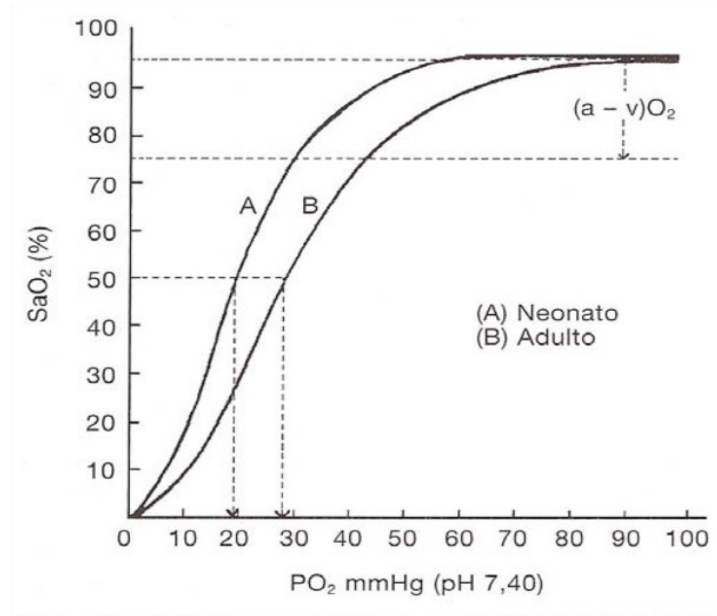


Figura 5: Curva di dissociazione dell'emoglobina nel neonato e nell'adulto (Sola et al.)

Nell'immagine vediamo che la curva riferita al neonato è spostata verso sinistra rispetto all'adulto, a causa della maggior presenza di emoglobina fetale (HbF) rispetto all'emoglobina normale adulta (HbA).

Generalmente, a bassi valori di PaO_2 corrisponde una bassa affinità tra emoglobina ed ossigeno, questo comporta che vi sia una minore quantità di O_2 legato all'Hb e, allo stesso tempo, che questo si liberi più facilmente.

Quando il valore di PaO_2 cresce anche l'affinità tra emoglobina ed ossigeno aumenta, comportando un progressivo aumento del numero di molecole di O_2 che si legano all'emoglobina stessa. Questo incremento direttamente proporzionale fra PaO_2 , affinità tra emoglobina ed ossigeno e quantità di O_2 legato all'emoglobina (SpO_2), termina con il raggiungimento della saturazione completa dell'emoglobina, ovvero quando tutti i suoi siti di legame sono stati occupati dalle molecole di O_2 ($SpO_2=100\%$).⁵³

Nei **bambini prematuri**, l'emoglobina fetale funge da principale proteina di trasporto dell'O₂ nei globuli rossi, dagli ultimi 7 mesi di gestazione e fino a circa 6 mesi dopo la nascita.

Questa proteina è caratterizzata da un'alta affinità con l'ossigeno e dunque presenta un più basso valore di P₅₀ (pressione parziale d'ossigeno nel sangue alla quale l'emoglobina è satura per il 50%), rispetto a quello presentato dalla normale emoglobina adulta.

Questo significa che è necessaria una minore pressione parziale di O₂ per mantenere il 50% di saturazione dell'emoglobina, rispetto a quella necessaria nel caso di HbA, quindi una minore PaO₂ tissutale per il rilascio dell'O₂ da parte degli eritrociti.

In questo senso è evidente come, a parità di PaO₂ fra HbF e HbA, corrisponda una loro diversa affinità a legarsi con l'O₂ che si traduce, quindi, in un diverso valore di SpO₂.

Ragionando in senso opposto, posto uno stesso valore di SpO₂, per esempio 90%, si osserva come per l'HbF corrisponda un valore di PaO₂ di poco superiore a 50mmHg, mentre per l'HbA a quasi 70mmHg, assolutamente indicativo della maggiore affinità che presenta l'HbF rispetto all'HbA.

Tutto ciò dimostra come una buona ossigenazione tissutale nel neonato, specialmente pretermine, può essere ottenuta senza che PaO₂ raggiunga valori elevati (ad esempio, PaO₂ > 80 mmHg), che lo esporrebbero a gravi ripercussioni per la sua salute, nello specifico può portare ad iperossia.

L'SpO₂ e la PaO₂ sono quindi parametri indispensabili per il monitoraggio di un eventuale stato di ipossia, per stabilirne la gravità e seguirne il decorso tuttavia, per una corretta valutazione è imprescindibile tener conto ed indicare il valore della frazione inspirata di ossigeno (FIO₂), diversamente i valori possono perdere validità o risultare addirittura fallaci.

Il rapporto **PaO₂/FIO₂** è un parametro ormai validato da una lunga esperienza clinica,⁵⁶ ricopre un ruolo cruciale tra i parametri diagnostici dell'ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) pediatrica e nella sua stadiazione.

In un soggetto normale, che respiri in aria ambiente (FIO_2 del 21%), il valore di normalità è superiore a 400 (per esempio, $PaO_2=90 / 21 \times 100 = 428$). Durante la respirazione con aumentata FIO_2 il dato laboratoristico è molto utile al fine di differenziare un danno polmonare lieve-moderato in cui il valore del rapporto deve risultare inferiore a 300, da un danno polmonare più grave, rapidamente evolutivo il cui dato risulta frequentemente inferiore a 200. Inoltre, se la FIO_2 non è conosciuta e riportata si rischia di sovrastimare la funzionalità respiratoria e di non riconoscere situazioni cliniche invece meritevoli di assistenza respiratoria.

L'emogasanalisi è però un esame invasivo che non può ritenersi un metodo di routine per il monitoraggio plurigiornaliero della capacità di scambio gassoso polmonare, soprattutto nel neonato pretermine già di per sé in condizioni precarie, instabili e spesso sottoposto a pratiche interventistiche stressanti.

Inoltre, i parametri clinici di un neonato pretermine variano, spesso, in maniera repentina ed inattesa e per tale motivo si rende necessario l'uso di un indicatore che possa essere rilevato velocemente ed al tempo stesso accurato.

La SpO_2 racchiude in sé le caratteristiche sopra citate, ma anche in questo caso senza una comparazione con la quantità di ossigeno che viene fornita dal sistema di ventilazione assistita (FIO_2) non è un buon indice della funzionalità polmonare, per le stesse considerazioni sopra esposte, è evidente che a parità di SpO_2 più è alta la FIO_2 più sarà grave la compromissione polmonare.

Analogamente quindi, è utile ottenere il rapporto tra la saturazione di ossigeno e la frazione di ossigeno inspirato (SpO_2/FIO_2), questo rapporto è noto come SF Ratio o SFR.

In condizioni ideali la saturazione sarà intorno al 100%, la FIO_2 in aria ambiente è di 21% circa pertanto il rapporto SFR ottimale risulta uguale a 476 ($100 / 21 \times 100=476$). Se la frazione di ossigeno erogata aumenta, il parametro SFR diminuisce, considerando invece solo la saturazione questa potrebbe comunque rimanere elevata a causa del miglioramento indotto dal respiratore, sovrastimando le condizioni polmonari.

Il principale vantaggio del rapporto SpO_2/FiO_2 è permettere un monitoraggio continuativo, che mostri cambiamenti a intervalli brevissimi, è inoltre una metodica

non invasiva che può essere effettuata in qualsiasi momento e in qualsiasi condizione clinica, anche in ambulanza e durante gli spostamenti.^{57,58}

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo principale del lavoro è valutare la validità e l'affidabilità dell'SF Ratio ottenuto dal rapporto tra l'SpO₂ e FIO₂ (SFR) nel monitoraggio della maturità e della funzionalità polmonare. Per essere considerato efficace ed adeguato il parametro dovrebbe variare in funzione della maturità polmonare espressa dall'efficienza degli scambi alveolari, ossia aumentare di valore in accordo con il progressivo sviluppo polmonare nel tempo e riflettere il diverso grado di maturità polmonare inevitabilmente associato a pazienti nati ad età gestazionale differente.

Gli obiettivi secondari dello studio consistono nel chiarire come e se alcuni importanti fattori, quali le emotrasfusioni o le più frequenti patologie della prematurità influenzino l'SFR.

Come nella maggior parte dei pazienti accade infatti, possono sopraggiungere le complicanze precedentemente descritte e, anche nel caso in cui la patologia non interessi direttamente il distretto polmonare, la funzionalità respiratoria del bambino, già di per sé in equilibrio precario, può essere compromessa, abbiamo quindi cercato di caratterizzare questi eventi come possibili "predittori" di un più basso livello di SFR rispetto a bambini in cui l'evento considerato non si sia manifestato.

Infine, abbiamo tenuto conto che tanto più i neonati sono prematuri, tanto più è frequente la necessità di ricorrere ad emotrasfusioni per supportare la funzione emodinamica. Dopo che il neonato subisce una trasfusione di sangue la composizione ematica risulta alterata. Alla nascita gli eritrociti sono ancora ricchi di emoglobina fetale, che viene progressivamente e gradualmente sostituita dall'emoglobina A (α_2, β_2) e A2 (α_2, δ_2) entro i 6 mesi dalla nascita, ma se il neonato riceve una trasfusione la percentuale di emoglobina fetale diminuisce precocemente mentre l'emoglobina totale e l'ematocrito aumentano, questo potrebbe rappresentare un effetto confondente per la saturazione di ossigeno rilevata dal saturimetro, ci siamo quindi chiesti se l'SFR risentisse di tale evento.

MATERIALI E METODI

1.Popolazione

La tesi è stata realizzata attraverso uno studio di coorte retrospettivo, in particolare sono stati inclusi nel lavoro bambini ammessi alla Terapia Intensiva Neonatale (TIN) del presidio ospedaliero ‘G.Salesi’ dal 1° Gennaio 2004 al 29 Febbraio 2020 nati tra le 24 (incluse) e le 32 (escluse) settimane di gestazione per un totale di 1538 pazienti.

A questo gruppo sono stati poi applicati i seguenti criteri di *esclusione*:

- malformazioni congenite,
- ricoverati o trasferitivi dopo le 48 ore dalla nascita,
- informazioni cliniche carenti,
- decesso entro le 36 settimane di gestazione.

2.Strumenti e raccolta dati

I dati sono stati reperiti attraverso la consultazione delle grafiche infermieristiche di ogni paziente, nelle quali vengono registrate, con una cadenza oraria, i parametri vitali del neonato. In particolare, la frequenza respiratoria, la pressione, la frequenza cardiaca, la saturazione pre e post-duttale e la frazione ispirata di ossigeno in base al tipo di ventilazione. Tra questi abbiamo selezionato tutti i valori riportati della FIO₂ e della saturazione pre e post-duttale, dalla nascita fino al raggiungimento della 36° settimana di gestazione.

I dati ottenuti sono stati trascritti in fogli Excel realizzati appositamente per ottenere il parametro nel periodo di interesse, alla nascita, le prime 6 settimane di vita e fino alla 36° settimana postmestruale.

Ci siamo poi basati sul software NeoTools (Interactive, Milano, Italia) utilizzato dalla neonatologia del presidio “G.Salesi” per l’archiviazione dei dati del paziente e la sua gestione. Attraverso il programma abbiamo estratto le informazioni dei pazienti nel periodo di interesse, soprattutto i dati anagrafici, le principali diagnosi ad esso associato, le terapie messe in atto e le informazioni riguardanti i criteri di esclusione scelti.

Questo ci ha permesso di creare un database, attraverso il programma di statistica *IBM SPSS* Statistic 19.0, che contenesse i dati estratti di NeoTools correlati a ciascun paziente.

Tramite il programma Excel abbiamo poi applicato i criteri di esclusione prima definiti e abbiamo diviso i casi selezionati in 4 sottogruppi in base all'età gestazionale con una progressione di due settimane:

- **gruppo 1**, da 24+0 a 25+6,
- **gruppo 2**, da 26+0 a 27+6,
- **gruppo 3**, da 28+0 a 29+6,
- **gruppo 4**, da 30+0 a 31+6.

Tra le diagnosi e le numerose patologie che il paziente pretermine può sviluppare abbiamo selezionato 12 condizioni e ne abbiamo estrapolato l'incidenza riferita alla popolazione considerata:

- displasia broncopolmonare (DBP),
- enterocolite Necrotizzante (NEC) di grado II e III,
- sepsi ad insorgenza precoce (EOS),
- sepsi ad insorgenza tardiva (LOS),
- colestasi,
- sindrome da distress respiratorio e malattia da membrane ialine (RDS e HMD),
- leucomalacia periventricolare (PVL),
- emorragie cerebrali (IVH) superiore al grado II,
- asfissia,
- retinopatia del prematuro (ROP) di grado dal III al V,
- pervietà del dotto di Botallo (PDA),
- neonati Small for Gestational Age (SGA),

Infine, per ulteriore prova della validità dell'SFR, lo abbiamo studiato in relazione alla variazione di emoglobina totale (^tHB), emoglobina fetale (^fHB) ed ematocrito (Hct) in pazienti sottoposti a terapia trasfusionale. I tre parametri sono stati ottenuti tramite emogasanalisi e riportati nelle anagrafiche elettroniche dei pazienti ricoverati in TIN. Sono stati considerati i parametri rilevati 24 ore prima della

trasfusione e 24 ore dopo la terapia. I valori preceduti da “?” sono stati esclusi mentre abbiamo considerato accettabili i valori compresi tra 20 e 80 per Hct, 5 e 35 per ^tHB e 1 e 99 per ^fHB .

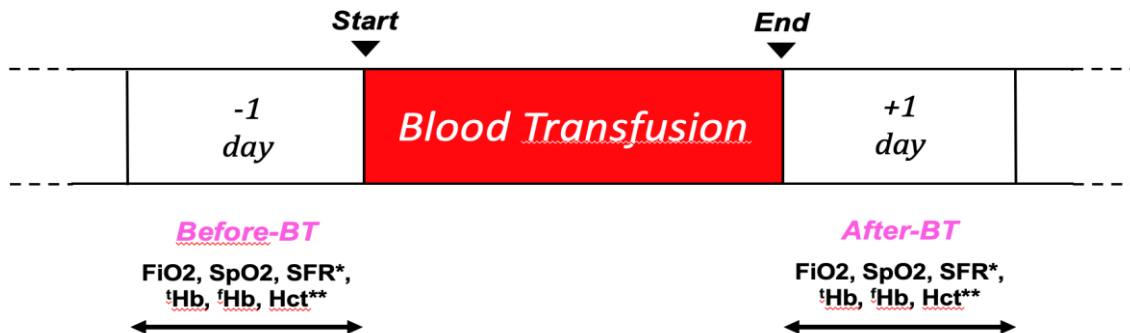


Figura 6: Schematizzazione raccolta dati pre e post trasfusione

3. Analisi dati e statistica

I dati ottenuti dalle grafiche infermieristiche (SpO_2 pre e post duttale e FIO_2) sono stati utilizzati per ottenere il rapporto SFR, i valori così ottenuti sono stati aggregati in medie giornaliere e settimanali, attraverso il programma Matlab, con riferimento a determinate fasi della vita del neonato in particolare abbiamo preso in considerazione l'SFR medio alla nascita (SFR at birth), l'SFR nelle prime 7 settimane di vita (SFR from birth to 7w of life) e l'SFR dalla 32^o alla 36^o settimana di età postmestruale corretta (SFR at 36w).

Tener conto dell'età corretta permette di confrontare l'SFR di bambini appartenenti a gruppi di età gestazionale diversi ma nello stesso effettivo momento della fase dello sviluppo post-natale, a prescindere dalle settimane o dai giorni intercorsi dalla nascita. È importante perché i nati, a diverse età gestazionali, nelle stesse settimane di vita postnatali sono molto differenti, hanno caratteristiche morfologiche e grado di maturazione differente e inoltre, nei prematuri, ogni giorno ha la sua importanza nello sviluppo polmonare.

Abbiamo utilizzato quindi,

- SFR_{BD} = SFR medio alla nascita, ottenuto considerando i valori nelle prime 3 ore di vita, massimo fino alla 5^o ora in caso di mancanza di dati,

- SFR_{weekB} =SFR settimanale, media delle 12 ore prima e 12 ore dopo il raggiungimento della prima settimana di vita e così settimanalmente fino ad 8 settimane,
- SFR_{weekGA} =SFR medio delle 12 ore prima e dopo il raggiungimento della 32°, 33°, 34° e 35° settimana di età gestazionale
- $SFR_{week36w}$ =SFR medio alla 36° settimana di gestazione, considerata come obiettivo finale di osservazione.

I grafici sono stati realizzati tramite Excel mentre per l'analisi statistica è stato utilizzato il software *IBM SPSS*. I valori SFR ($\pm DS$) alla nascita nei diversi gruppi sono stati confrontati attraverso il **test ANOVA (ANalysis Of VAriance) ad una via**, metodica che permette di confrontare le varianze quando siano presenti più di due gruppi in esame, tuttavia quando il test risulta significativo ($p < 0,005$) indica che la differenza non sia dovuta al caso senza però mostrare tra quali gruppo tale significatività sia presente per questo è stato poi combinato con la **correzione di Bonferroni**.

Abbiamo utilizzato invece il **test ANOVA (ANalysis Of VAriance) per misure ripetute a due vie**, combinato, anche in questo caso con la **correzione di Bonferroni**, per confrontare l'SFR nelle prime sette settimane di vita (Medie $SFR \pm DS$) per ogni gruppo di età gestazionale e abbiamo poi corretto i dati per età gestazionale prendendo quindi in considerazione la variazione del parametro fino alla 36° settimana postmestruale (Medie $SFR \pm DS$).

Il livello di significatività statistica è stato impostato al 5% ($p\text{-value} < 0,05$).

Abbiamo ricorso alla **regressione lineare** nel programma *MB SPSS*, per valutare l'efficacia predittiva delle dette patologie, in termini di alterazione significativa dell'SFR medio, in particolare è stata considerata la riduzione del parametro a 36 settimane di gestazione, con $p\text{-value} < 0.05$. La regressione lineare permette di valutare l'influenza dell'evento scelto sulla variabile dipendente (in questo caso l'SFR), annullando l'effetto di tutte le altre condizioni.

Infine, dai valori raccolti nella popolazione, sottoposta a una o più emotrasfusioni, sono state ottenute le medie ($\pm$ DS) attraverso il programma MatLab. Utile è stato poi il **t-test**, metodo statistico parametrico che permette di confrontare l'uguaglianza delle medie, in questo caso, nella stessa popolazione (paired t-test), attraverso il software *SPSS* abbiamo quindi potuto mostrare la presenza di variazioni statisticamente significative tra il valore medio di emoglobina fetale (^{f} HB), emoglobina totale (^{t} HB) e ematocrito (Hct), dopo una, due o più trasfusioni. Per poter poi analizzare l'eventuale effetto sulla saturazione (SpO₂), sul FIO₂ e soprattutto sull'SFR.

RISULTATI

I dati ottenuti sono relativi a 1538 bambini ammessi al presidio ospedaliero “G. Salesi” tra il 1° Gennaio 2004 ed il 29 Febbraio 2020 con un'età gestazionale compresa tra le 24 settimane (incluse) e le 32 settimane (escluse) di gestazione. Applicando i criteri di esclusione abbiamo eliminato dal conteggio:

- **57** pazienti, perché riscontrate malformazioni congenite,
- **43** pazienti, che sono stati ammessi dopo le 48 ore,
- **28** pazienti, in quanto le informazioni cliniche non sono risultate soddisfacenti,
- **120** pazienti, andati incontro a decesso nel corso delle 36 settimane di gestazione considerate.

Abbiamo quindi ottenuto 1327 pazienti arruolati nello studio, idonei alla valutazione della variazione dell'SFR dalla nascita fino al compimento delle 36 settimane di età gestazionale.

La coorte è risultata così divisa:

- Gruppo 1 (24-25.6): **97**
- Gruppo 2 (26.0-27.6): **294**
- Gruppo 3 (28.0-29.6): **364**
- Gruppo 4 (30-31.6): **572**

Dimostrando la maggior numerosità delle popolazioni a più elevata età gestazionale (**Grafico2**).

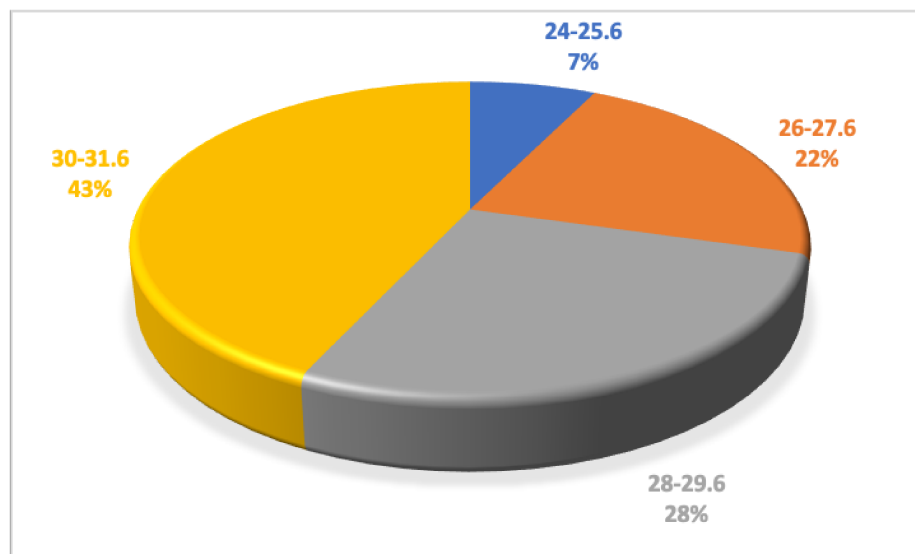


Grafico 2: Distribuzione della popolazione selezionata

1-SFR alla nascita

I valori di SFR ($\pm$ DS) medi nei diversi gruppi raccolti alla nascita o comunque misurati entro le prime 3 ore di vita sono stati i seguenti: (**Tabella 3**)

	24.0-25.6	26.0-27.6	28.0-29.6	30.0-31.6
N. PAZIENTI	89	213	290	564
SFR 0-3H	314,54	331,38	363,01	399,94
DS 0-3H	113,82	96,88	93,22	79,27

Tabella 3: Valori medi SFR alla nascita.

Con questi dati è stato poi realizzato un grafico (**Grafico 3**) che mostrasse visivamente le eventuali differenze tra i vari gruppi, abbiamo posto in ascissa le classi di età gestazionale ed in ordinata i valori medi degli SFR.

La prima colonna è riferita al gruppo di neonati con età gestazionale tra 24+0 e 25+6 per un totale di 89 casi; la seconda al gruppo tra le 26+0 e 27+6 con 213 pazienti; la terza tra 28+0 e 29+6 ha una numerosità pari a 290 ed infine la quarta tra 30+0 e 31+6 con 564 elementi.

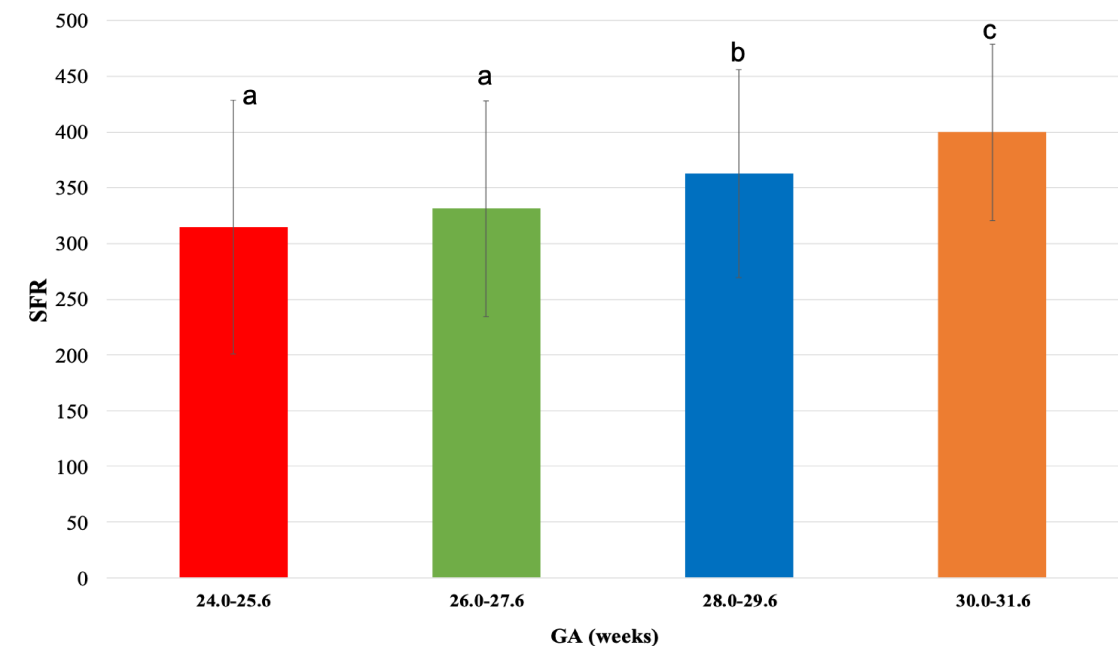


Grafico 3: Valori medi SFR alla nascita.

Si può facilmente notare come il valore medio dell'SFR aumenti in maniera direttamente proporzionale all'età gestazionale.

Ad esempio, tra il gruppo 1, con un SFR medio pari a 314,54 ed il quarto gruppo con un SFR medio di quasi 400 c'è una notevole differenza e mentre il primo gruppo è a livelli francamente patologici, nel quarto il valore medio è ai limiti inferiori dell'accettabilità fisiologica.

L'analisi statistica attraverso il **test ANOVA ad una via** ha dimostrato che esiste una differenza significativa, quindi non dovuta al caso, tra i gruppi considerati, infatti abbiamo ottenuto uno $p < 0,001$ (il livello di significatività è stato impostato a $p < 5\%$). Tuttavia, tale test statistico permette di riconoscere la presenza di una differenza statisticamente significativa, ma non esplicita tra quali gruppi questa è presente; abbiamo quindi utilizzato la correzione di Bonferroni che ha reso noto come tra i primi due gruppi a prematurità estrema non esistano differenze significative (ad entrambi è stato assegnato *a*) come invece avviene nel confronto tra gli altri due e tra i primi e gli altri due (*b* e *c*).

2. SFR nelle prime 6 settimane di vita

Gli SFR medi sono raccolti nelle seguenti tabelle, divise per fascia di età gestazionale.

• GRUPPO 1

	BIRTH	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W
24.0-25.6	314,54	358,92	318,77	303,57	316,31	324,37	347,14	359,79
SD	113,82	83,18	102,03	92,63	92,04	101,59	88,81	84,99
N. PAZIENTI	89	118	112	106	105	103	103	102

Tabella 4: SFR medio settimanale nel gruppo 1

• GRUPPO 2

	BIRTH	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W
26.0-27.7	331,38	398,75	386,69	384,44	386,83	395,50	403,05	413,13
SD	96,88	89,22	86,92	86,69	81,35	76,87	80,73	80,30
N. PAZIENTI	213	270	261	259	252	250	249	245

Tabella 5: SFR medio settimanale nel gruppo 2

• GRUPPO 3

	BIRTH	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W
28.0-29.6	363,01	440,75	433,04	432,11	436,66	438,54	442,57	440,82
SD	93,22	55,25	58,55	61,31	55,81	59,31	55,05	58,05
N. PAZIENTI	290	348	339	335	330	323	306	219

Tabella 6: SFR medio settimanale nel gruppo 3

• GRUPPO 4

	BIRTH	1W	2W	3W	4W	5W	6W	7W
30.0-31.6	399,94	455,66	454,05	456,65	459,10	457,64	458,33	456,98
SD	79,27	30,35	30,46	27,76	30,79	36,99	36,22	44,96
N. PAZIENTI	567	688	653	608	554	376	127	10

Tabella 7: SFR medio settimanale nel gruppo 4

Tutti i precedenti dati sono stati poi aggregati in un comune grafico riassuntivo che mostra l'andamento dell'SFR nelle prime 6 settimane di vita (**Grafico 4**).

In tutti i gruppi l'andamento generale è in senso migliorativo. I gruppi partono da livelli di SFR differenti (effetto dell'età gestazionale), il parametro poi aumenta progressivamente con il passare del tempo, raggiungendo valori diversi alla sesta settimana considerata come termine ultimo di osservazione. In particolare, dalla nascita e nel corso della prima settimana di vita l'andamento dell'SFR evidenzia il maggior incremento differenziale, raggiungendo rapidamente un valore che nelle categorie meno gravi continua con un lieve ma graduale aumento o a rimanere costante per tutto l'arco temporale considerato.

Nella categoria a minor età gestazionale invece, dopo un primo importante incremento il grafico tende a mostrare una significativa riduzione del valore medio dell'SFR fino alla terza settimana, per poi risalire gradualmente, ma in maniera più consistente rispetto alle altre categorie. Comunque, in nessuna delle 4 classi viene raggiunto il valore ottimale e perfettamente fisiologico di 476.

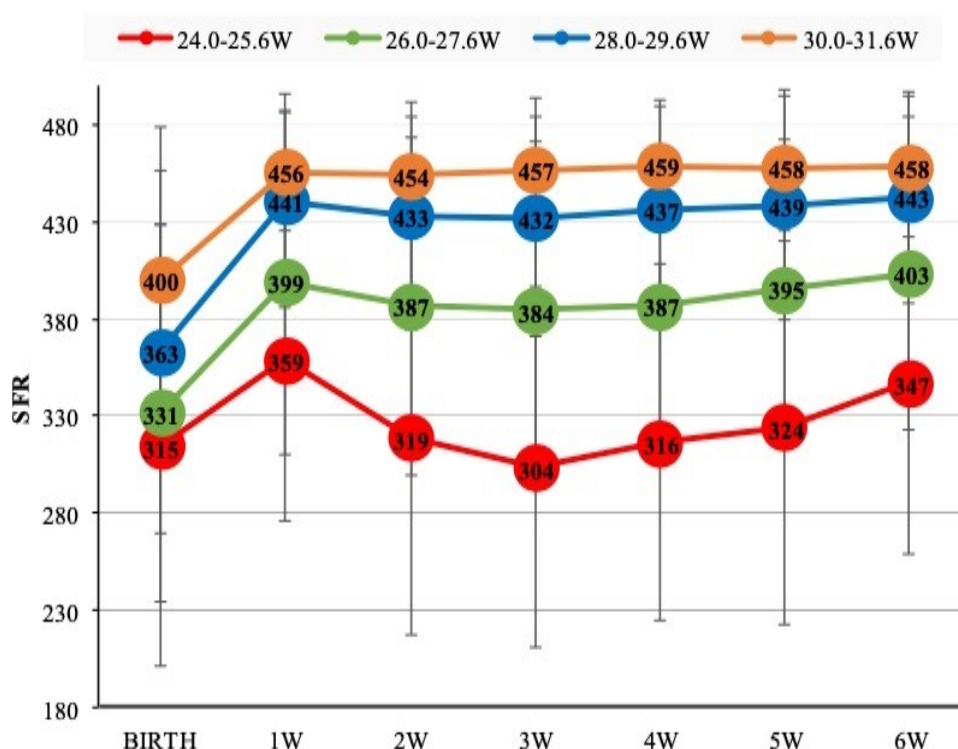


Grafico 4: Quadro riassuntivo degli SFR medi settimanali di tutti i gruppi

Il test ANOVA per misure ripetute combinato con la correzione di Bonferroni ha mostrato una differenza significativa nelle misurazioni nel tempo ($p < 0,0001$) e fra le medie riferite all'età gestazionale ($p < 0,0001$), inoltre è stato rilevato significativo anche l'effetto dei due fattori correlati ($p < 0,0001$).

3-SFR in funzione dell'età post-mestruale corretta

La correzione per età post-mestruale ha dato i seguenti risultati:

• GRUPPO 1

	32 W	33W	34W	35W	36W
24-25.6	370	379	387	400	406
SD	81	84	85	75	71
N. PAZIENTI	102	101	95	94	86

Tabella 8: SFR medio settimanale nel gruppo 1

- **GRUPPO 2**

	32 W	33W	34W	35W	36W
26-27.6	401	406	413	416	428
SD	73	80	81	86	72
N. PAZIENTI	251	249	243	234	215

Tabella 9: SFR medio settimanale nel gruppo 2

- **GRUPPO 3**

	32 W	33W	34W	35W	36W
28-29.6	433	438	440	444	445
SD	57	54	59	54	56
N. PAZIENTI	337	330	321	311	275

Tabella 10: SFR medio settimanale nel gruppo 3

- **GRUPPO 4**

	32 W	33W	34W	35W	36W
30-31.6	449	455	458	459	460
SD	39	32	25	30	35
N. PAZIENTI	688	655	619	571	469

Tabella 11: SFR medio settimanale nel gruppo 4

I risultati sono stati riassunti e aggregati nel grafico sottostante (*Grafico 5*), che mostra un generale e continuo aumento delle SFR per tutto l'arco di tempo considerato.

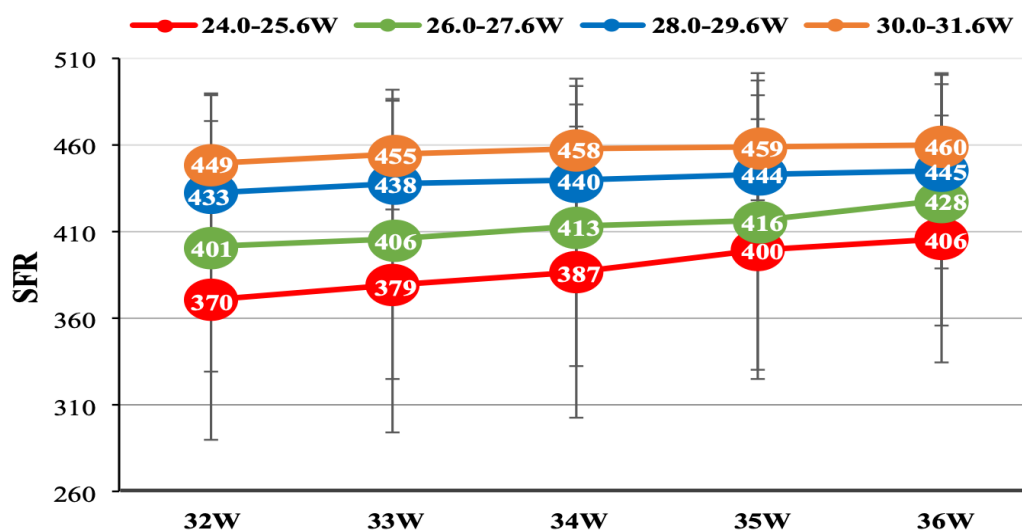


Grafico 5: Quadro riassuntivo degli SFR medi settimanali di tutti i gruppi

Anche in questo caso l'analisi statistica tramite test ANOVA per misure ripetute combinato alla correzione di Bonferroni ha mostrato che esiste una differenza significativa tra l'SFR dei vari gruppi dovuta al tempo ($p < 0,0001$), all'età gestazionale ($p < 0,0001$) e ad entrambi i fattori correlati ($p < 0,0001$).

4. SFR e principali patologie della prematurità

Abbiamo considerato l'effetto delle comuni patologie sul valore medio di SFR a 36 settimane di gestazione, il campione considerato è risultato avere 987 pazienti, alcuni dei quali hanno presentato più di una delle patologie prese in esame. La numerosità è inferiore rispetto alla popolazione di partenza probabilmente perché alcuni pazienti sono stati dimessi o trasferiti o alcuni dati eventualmente persi.

Le patologie studiate sono la sepsi ad insorgenza precoce (EOS) di cui abbiamo riscontrato un'incidenza del 5%, la sindrome da distress respiratorio e malattia delle membrane ialine (RDS e HMG) presente nell'82% dei pazienti considerati, la pervietà del dotto di Botallo che ha una rappresentanza del 46%, la sepsi ad insorgenza tardiva (LOS) con il 13%, l'enterocolite necrotizzante di grado 2 e 3 che interessa il 3% dei bambini inclusi, la colestasi il 7%, l'asfissia il 4%, la displasia broncopolmonare (BPD) evidenziata nel 19% dei casi, l'emorragia intraventricolare (IVH) nel 5% e la

leucomalacia periventricolare (PVL) nel 3%, inoltre abbiamo valutato anche la capacità predittiva dell'età gestazionale (GA) e della condizione di SGA (Small for Gestational Age) considerati sotto il decimo percentile.

I risultati ottenuti tramite la regressione statistica sono stati i seguenti:

PATOLOGIA	DIFF. MEDIA	DS	p
GA_DAYS	0,29	0,1	0,00
EOS-sepsi precoce	7,64	5,22	0,14
RDS e HMD	1,81	3,16	0,57
PDA	-4,71	2,64	0,08
LOS-sepsi tardiva	-5,91	3,71	0,11
NEC (G2,G3)	4,67	6,64	0,48
COLESTASI	-2,92	4,68	0,53
ASFISSIA	1,22	6,06	0,84
BPD	-88,42	3,25	0,00
SGA (10C)	-3,43	3,11	0,27
IVH (G3,G4)	6,71	5,33	0,21
PVL (G2,G3,G4)	-5,56	6,93	0,42
<i>R-quadrato=0,53</i>			

Tabella 12: Regressione lineare (variabile dipendente: SFR 36w)

Posto il livello di significatività come $p < 0,05$, lo studio ha mostrato come la principale condizione in grado di influenzare l'andamento dell'SFR (a parità di altre condizioni) sia l'età gestazionale, ma anche la displasia broncopolmonare è risultata significativa nel predire la riduzione di SFR nei pazienti considerati, in particolare secondo lo studio, a 36 settimane i pazienti con BPD hanno un valore di SFR ridotto di 88,42 punti ($\pm$ DS). Altri parametri quali ad esempio, la pervietà del dotto di Botallo si avvicinano sensibilmente al livello di significatività, probabilmente, avendo avuto campioni più numerosi, sarebbero rientrati come predittori del livello di significatività. L' R-quadrato è risultato essere uguale a 0,53, il che significa che anche i valori che

sono risultati significativi hanno un'attendibilità del 53% di prevedere il livello di SFR a 36 settimane.

Infine, si può sottolineare come l'RDS non sia risultato significativo, questo a causa della sua elevata frequenza, quasi tutti i pazienti sviluppano distress respiratorio ponendola quasi come costante e riducendo l'effetto che ha sulla variabile SFR.

5. SFR e emoglobina totale (tHB), emoglobina fetale (fHB), ematocrito (Hct)

Dai dati è emerso che 337 pazienti nello studio hanno ricevuto almeno una trasfusione durante la degenza nella struttura ospedaliera.

In particolare:

- 122 neonati hanno ricevuto una sola trasfusione,
- 74 sono stati sottoposti a due trasfusioni,
- 138 a tre o più trasfusioni.

• Pazienti sottoposti ad un'unica trasfusione postnatale

Dai dati riportati abbiamo registrato un incremento dell'**emoglobina totale (tHB)** in media pari $+3,2 \pm 0,2$ g/dl, anche l'**ematocrito (Hct)** aumenta, in particolare è stato riscontrato un incremento di $+9,0 \pm 1,0\%$, come si può facilmente vedere dai grafici. Entrambe le differenze (pre-post-trasfusione) sono risultate statisticamente significative secondo l'analisi con t-test da cui abbiamo ottenuto un $p < 0,001$.

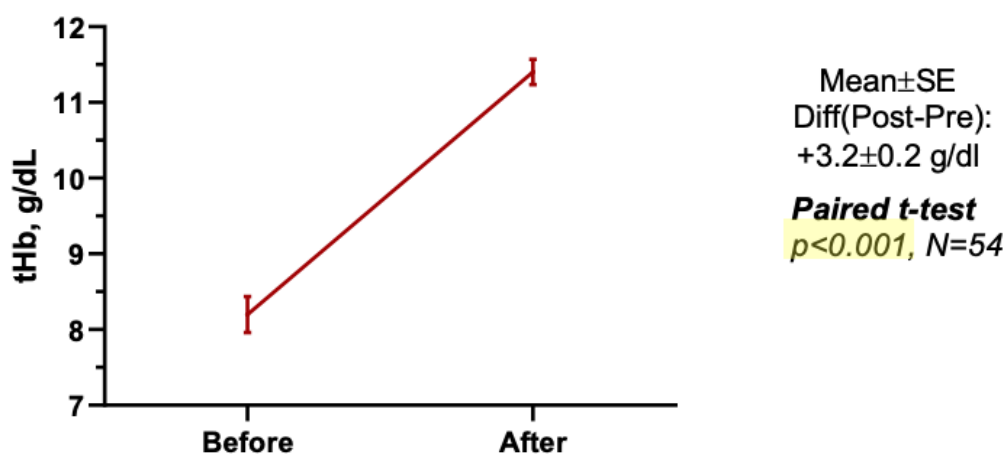


Grafico 6: Variazione emoglobina totale

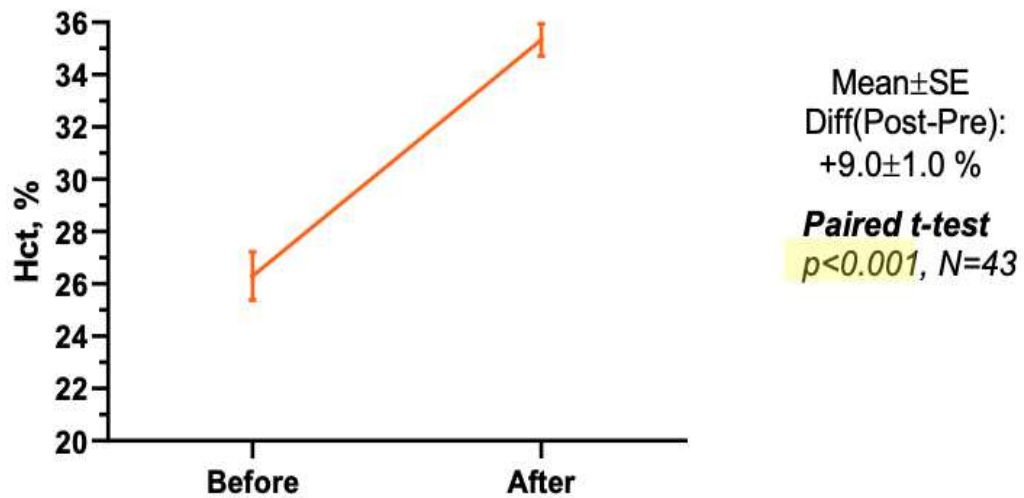


Grafico 7: *Variazione ematocrito*

L'emoglobina fetale (fHB) viceversa, è notevolmente ridotta dopo la trasfusione ed anche in questo caso la variazione si è rilevata statisticamente significativa al t-test con $p < 0.001$. La riduzione è di -1.5 ± 0.3 g/dl o di $-30.1 \pm 3.6\%$.

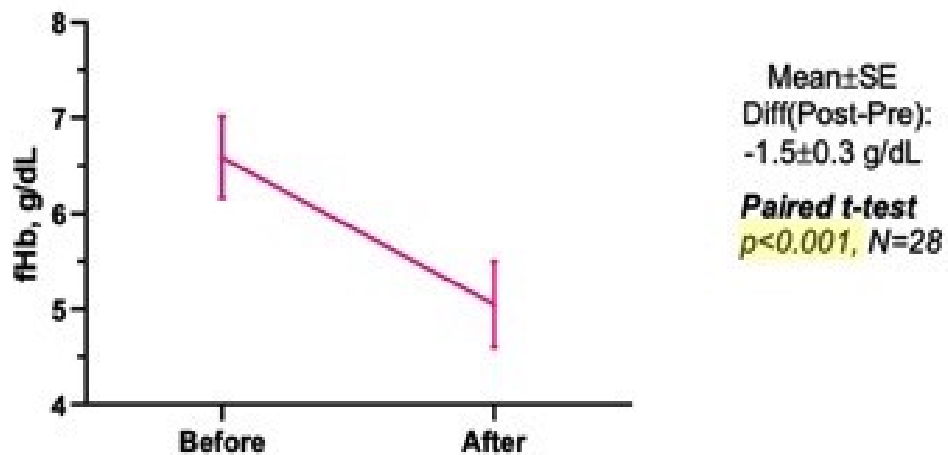


Grafico 8: *Variazione emoglobina fetale (g/dL)*

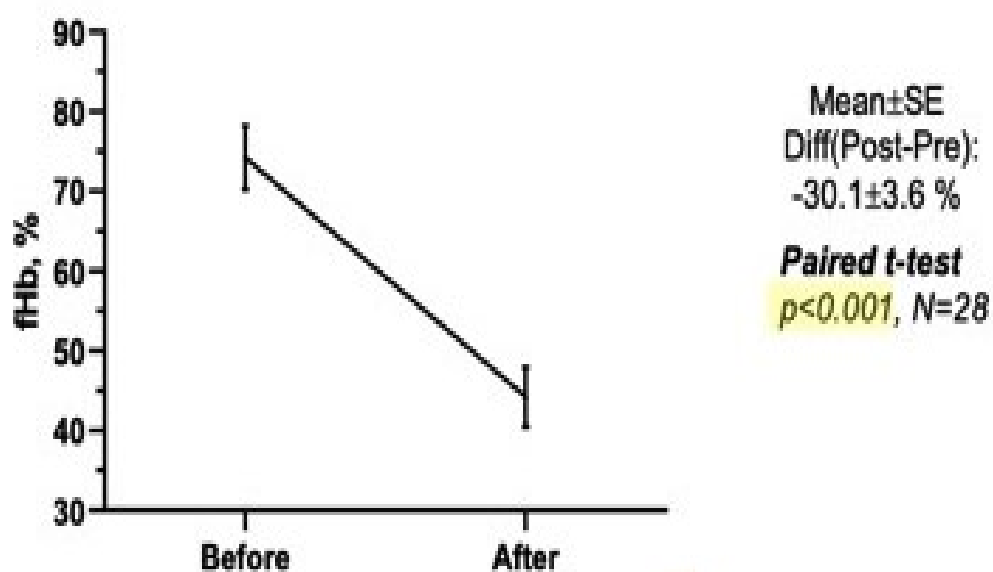


Grafico 9: *Variazione emoglobina fetale (%)*

Abbiamo riscontrato che le alterazioni della composizione ematica post trasfusionale si associano ad una riduzione significativa della saturazione ($-1,7 \pm 0,6\%$; $p=0,010$) rilevata tramite pulsossimetria ed a un conseguente aumento di frazione inspirata di ossigeno somministrata ($+1,3 \pm 1,1\%$; $p=0,239$), seppure non significativo.

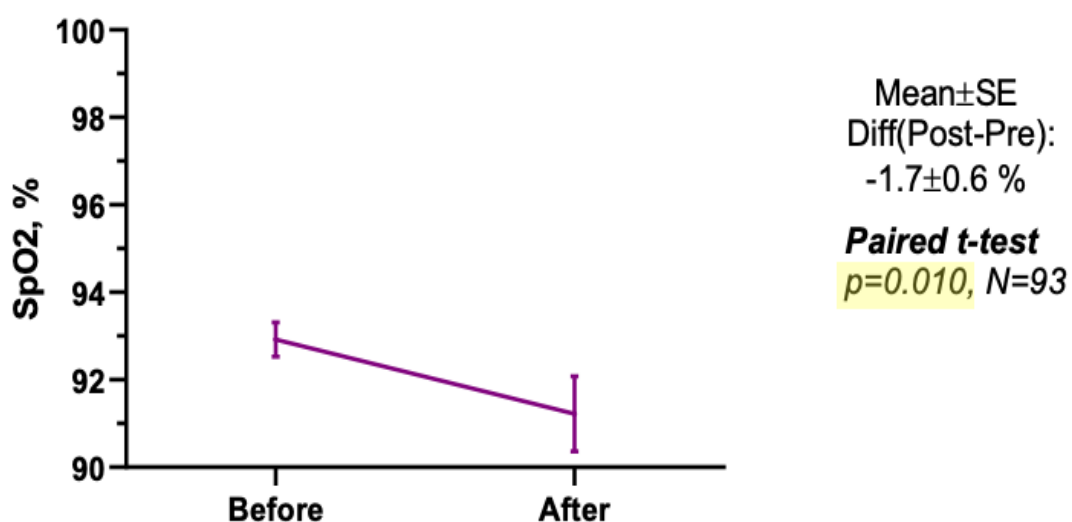


Grafico 10: *Variazione SpO₂*

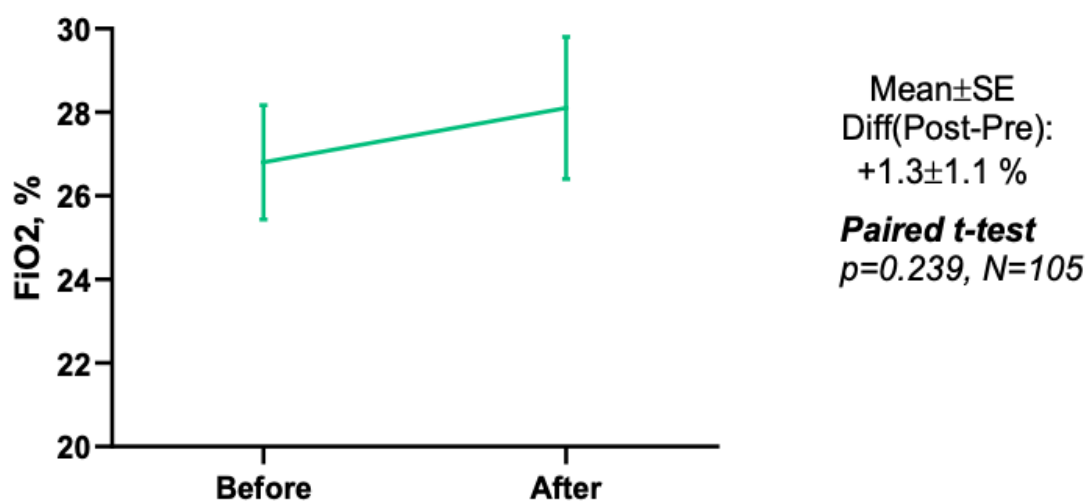


Grafico 11: *Variazione FiO₂*

Anche l'SFR non è variato significativamente a riprova della stabilità del parametro e della sua capacità di essere fedele all'effettiva maturazione polmonare, $p=0,220$.

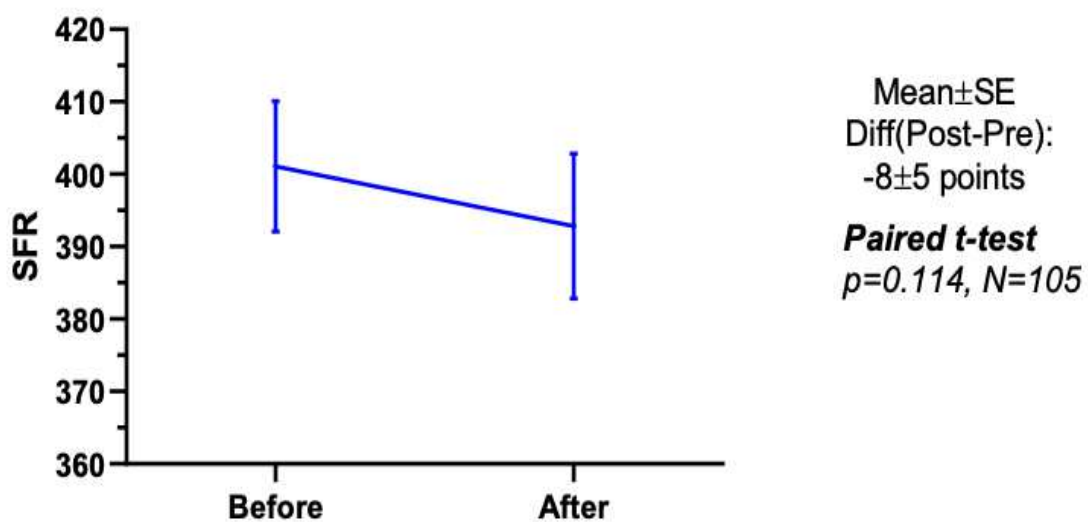


Grafico 12: *Variazione SFR*

- **Pazienti sottoposti a DUE trasfusioni postnatali**

Abbiamo ottenuto gli stessi risultati anche studiando i pazienti sottoposti a più di un trattamento trasfusionale, come si può osservare nelle tabelle riassuntive ed i grafici sottostanti.

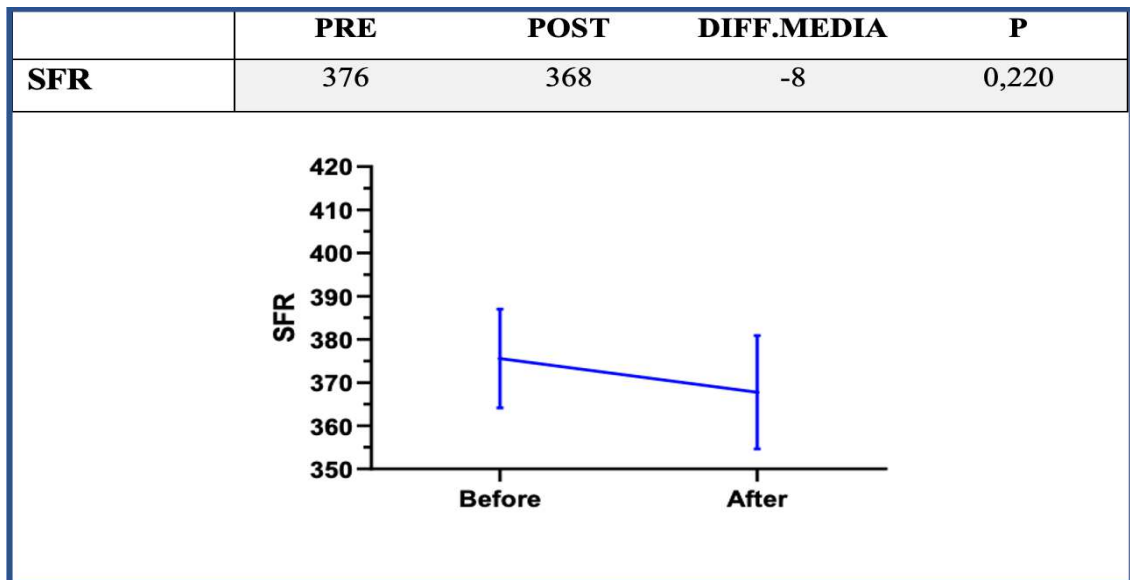


Grafico 13: *Variazione SFR*

L'SFR si è ridotto in media di 8 punti, ma la differenza non risulta statisticamente significativa, così come non risulta significativa la variazione di saturazione e frazione ispirata di ossigeno.

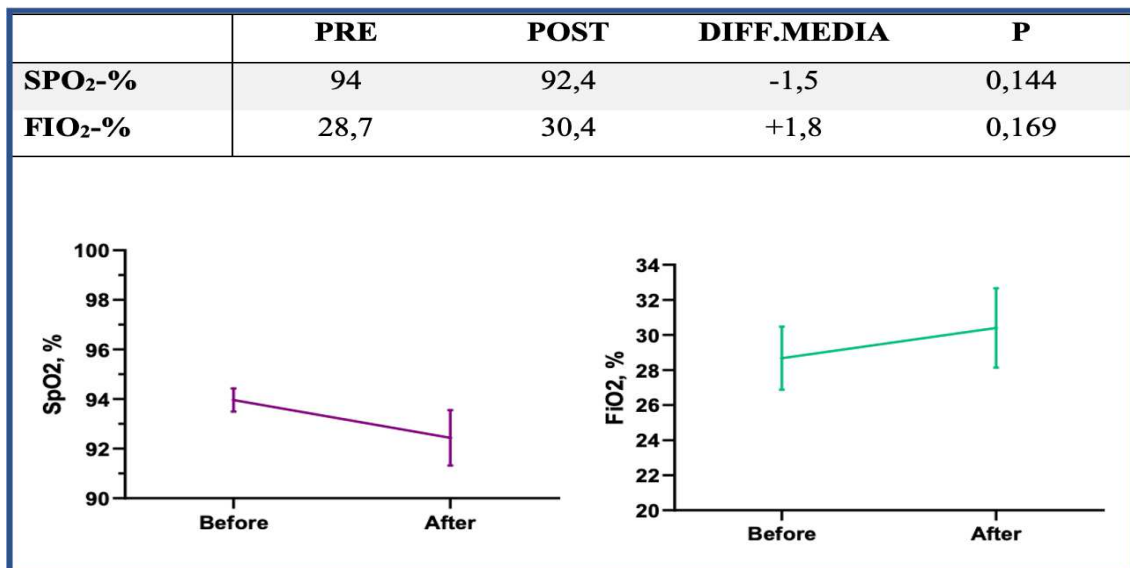


Grafico 14-15: *Variazione SpO₂ FIO₂*

La composizione ematica ha invece avuto un'alterazione statisticamente significativa:

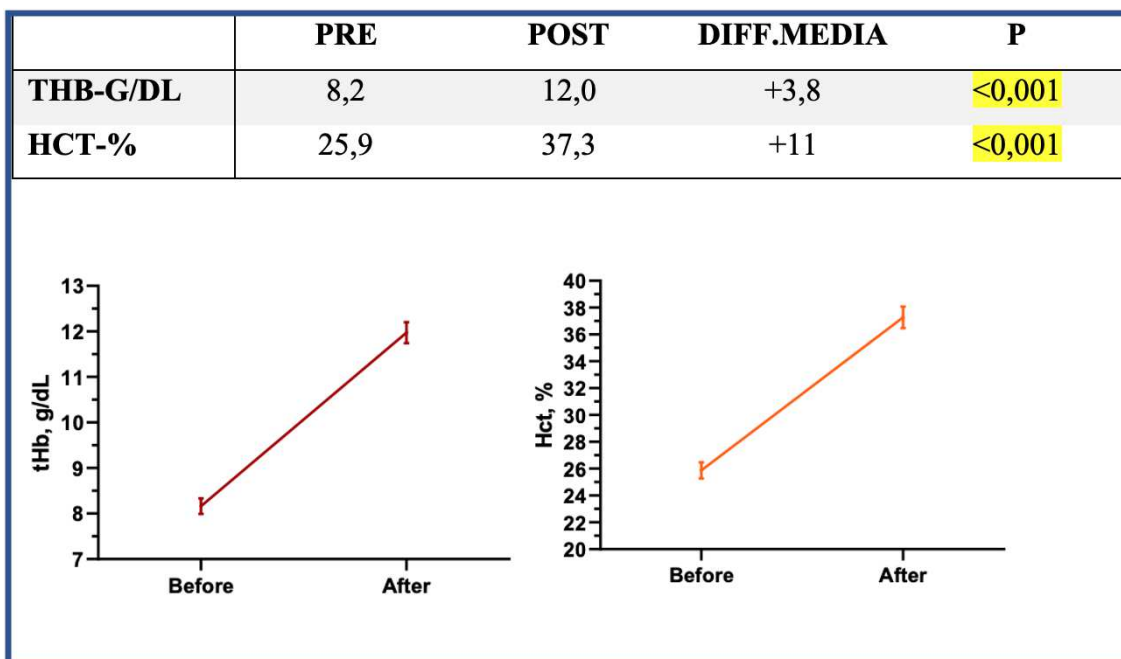


Grafico 16-17: Variazione emoglobina totale e ematocrito

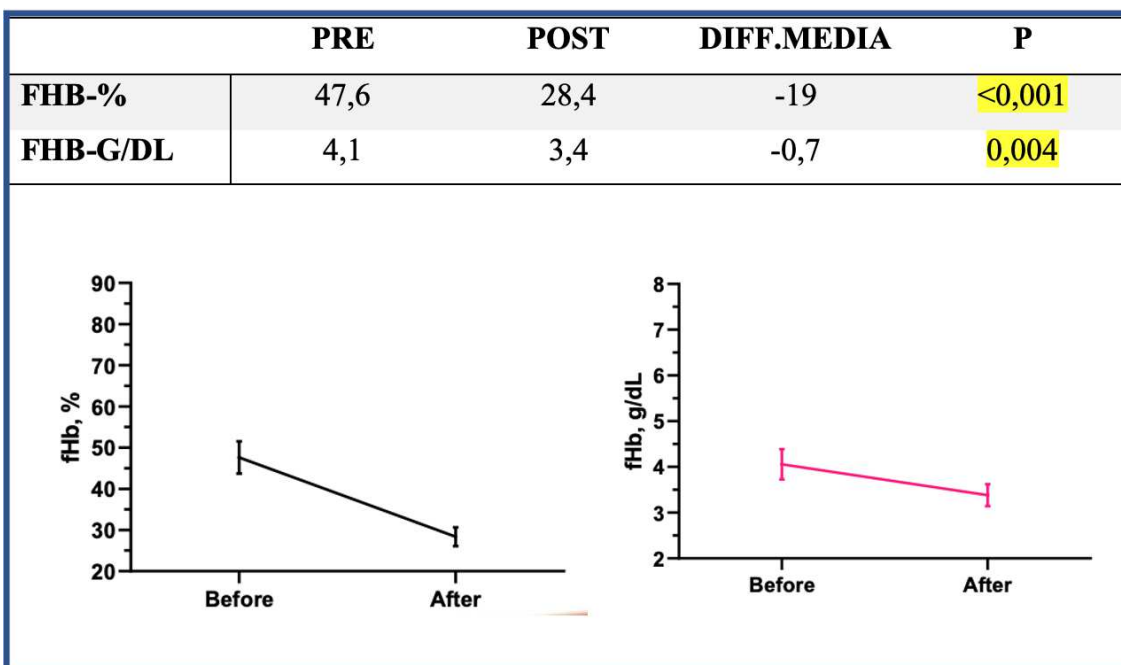


Grafico 18-19: Variazione emoglobina fetale

- **Pazienti sottoposti a TRE o più trasfusioni postnatali**

In questo contesto a differenza dei risultati prima ottenuti sia la riduzione di saturazione che l'incremento di FIO_2 sono risultati statisticamente significativi con un $p=0,01$ al paired t-test, è emerso che il decremento dell'SFR è in media maggiore rispetto agli altri due gruppi (-11 piuttosto che -8), ma in ogni caso non significativo ($p=0,053$) confermando quanto detto precedentemente. Le variazioni di emoglobina totale, fetale ed ematocrito continuano ad essere significative.

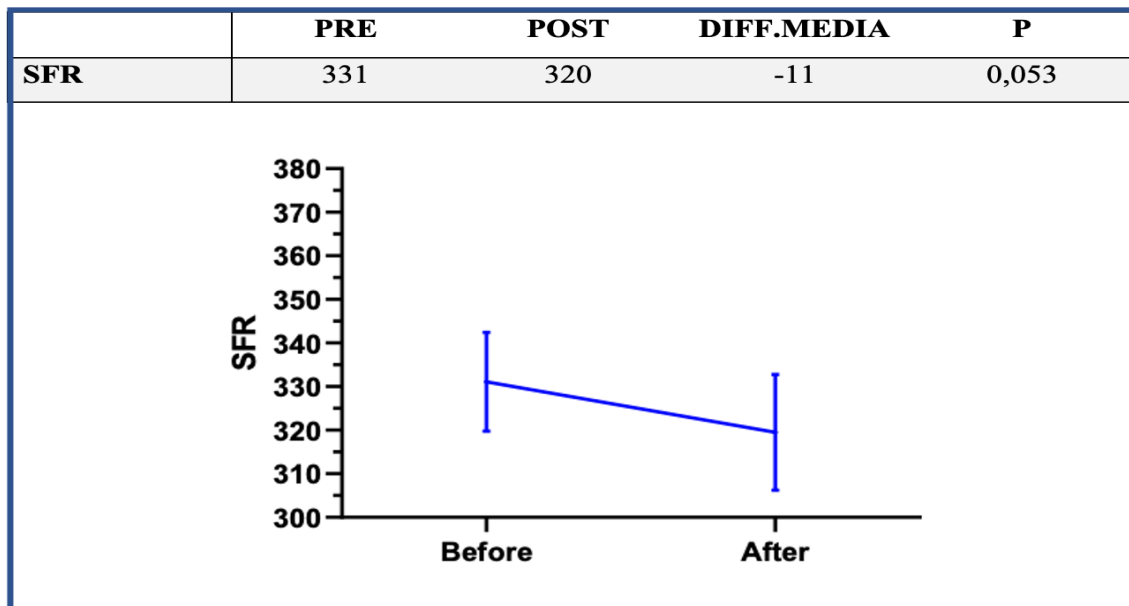


Grafico 20: Variazione SFR

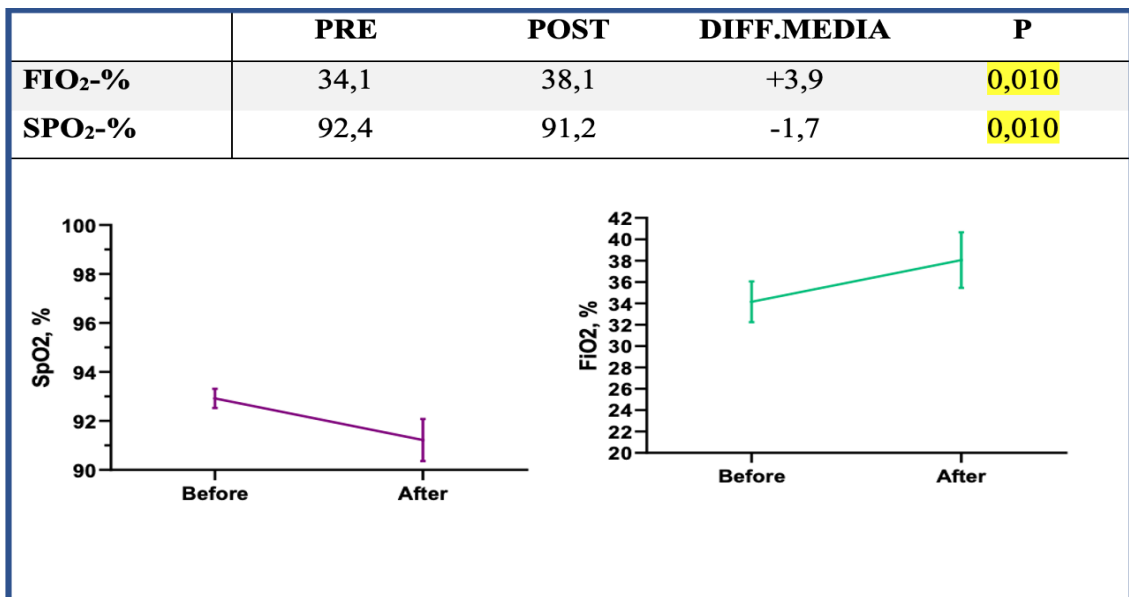


Grafico 21-22: Variazione SpO₂ FIO₂

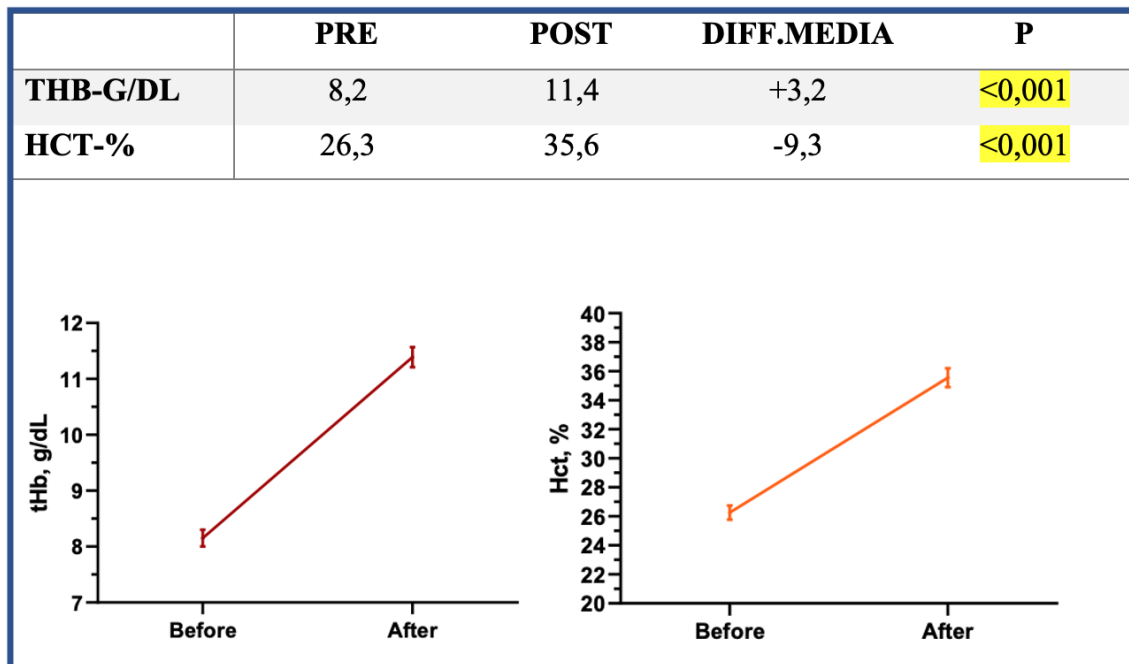


Grafico 23-24: Variazione emoglobina totale e ematocrito

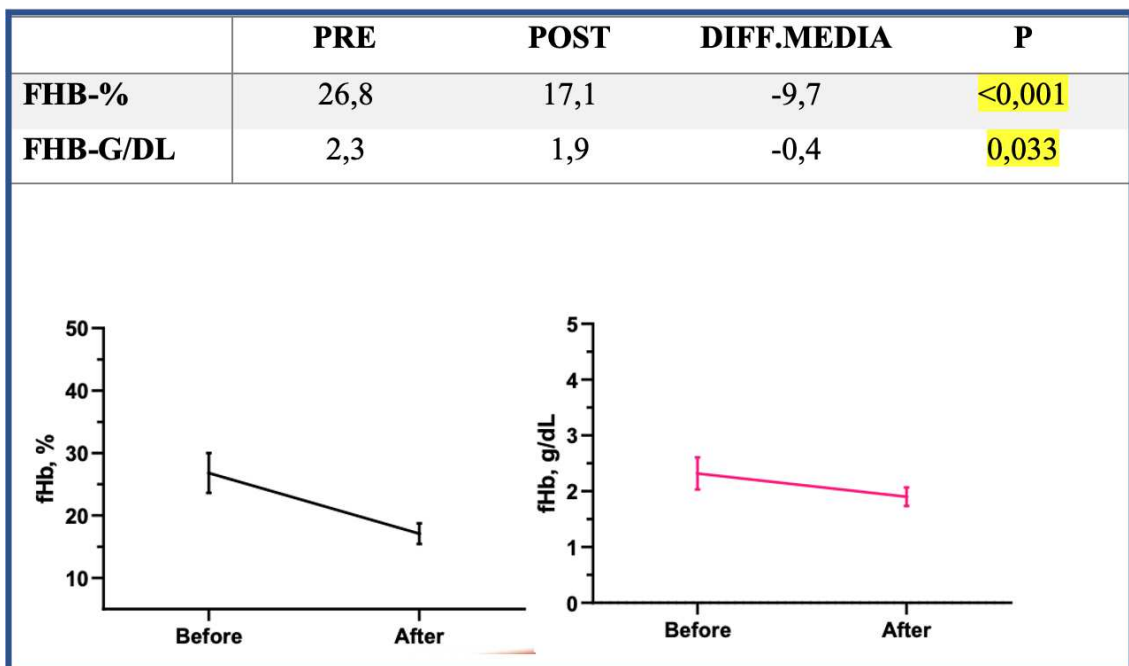


Grafico 25-26: Variazione emoglobina fetale

DISCUSSIONE

Bambini nati in fasi più avanzate della gravidanza, al pari di altre condizioni, avranno un più alto grado di maturità tissutale, saranno in una fase più avanzata dell'organogenesi e avranno maggiori strumenti per affrontare il passaggio dalla vita intrauterina a quella extrauterina, fase critica e complessa in cui le esigenze e le condizioni ambientali del neonato mutano drasticamente.

In questo studio è stato considerato nello specifico lo sviluppo polmonare, uno dei distretti che si sviluppa e raggiunge la maturità più tardivamente, in particolare, abbiamo considerato i pazienti nati sotto le 32 settimane di gestazione che rientrano nelle categorie di prematurità grave, gravissima ed estrema. Se il parto avviene in questa fase si ha un ritardo della morfogenesi, lo sviluppo polmonare infatti, si arresta nella fase sacculare e alveolare, i sacchi alveolari saranno quindi ancora immaturi e meno permissivi agli scambi gassosi, soprattutto all'ossigeno in quanto l'anidride carbonica diffonde attraverso la barriera alveolo-capillare con maggior facilità, inoltre la produzione di surfactante è a valori estremamente ridotti e ciò è alla base dell'RDS.

Ci si aspetta quindi che tanto minore sia la durata della vita intrauterina, in cui sono presenti le condizioni ottimali per lo sviluppo e la crescita polmonare, tanto più i neonati avranno alla nascita una funzionalità respiratoria compromessa, apprezzabile attraverso parametri specifici del monitoraggio clinico.

La ridotta efficienza degli scambi gassosi si manifesta con una ridotta saturazione di ossigeno rilevata tramite saturimetro, (la riduzione sarà più marcata in maniera inversamente proporzionale alla maturità polmonare) che di conseguenza impone un aumento della frazione di ossigeno erogata per mantenere la saturazione ad un range adeguato ad evitare l'ipossiemia e la conseguente sofferenza tissutale che consegue l'eventuale prolungata privazione di ossigeno, il rapporto tra la saturazione e la frazione inspirata di ossigeno sarà quindi ridotto rispetto alla condizione fisiologica di neonato a termine senza patologie specifiche.

Nel paragrafo 1 del precedente capitolo infatti sono state considerate le prime 3 ore di vita, i risultati mostrano che i bambini nati ad età gestazionale diversa hanno

valori di SFR significativamente differenti, in maniera proporzionale all'età gestazionale.

I bambini nati tra le 24 e le 26 settimane di gestazione costituiscono una coorte di 89 pazienti e presentano un SFR medio alle nascita di $314,54 \pm 113$, minore rispetto ai bambini nati tra le 26 e le 28 settimane e a loro volta minore rispetto al terzo gruppo, i nati tra le 30+0 e le 31+6 settimane sono quantitativamente maggiori degli altri gruppi, rispecchiando l'epidemiologia e l'andamento generale della popolazione, in questo caso è stato calcolato un valore medio di $399,94 \pm 79,27$, superiore a tutti gli altri gruppi.

Tali risultati confermano la capacità dell'rapporto SpO_2/FIO_2 di descrivere il diverso grado di maturità polmonare.

Le prime 24 ore di vita rappresentano un periodo estremamente delicato in cui il neonato necessita di essere stabilizzato, costantemente monitorato e valutato ma, superata la fase critica e grazie alle pratiche terapeutiche a cui viene sottoposto, in assenza di patologie intercorrenti, progressivamente il neonato acquisisce la maturità e le condizioni anatomo-funzionali idonee per adattarsi e far fronte al nuovo ambiente.

A livello polmonare questo significa che gli scambi gassosi divengono più efficienti rispetto alla nascita, gli alveoli e la membrana alveolo-capillare continuano a svilupparsi verso una condizione di normalità, la quota di surfactante (esogeno od endogeno) aumenta e la funzionalità respiratoria in toto si avvicina a quelle che sono le condizioni fisiologiche. Anche questo andamento sarà apprezzabile attraverso il monitoraggio dinamico di specifici parametri clinici.

L'SFR ed il suo andamento nel tempo infatti, rispecchiano e traducono le considerazioni sopra riportate.

L'effetto tempo e l'effetto età gestazionale sul parametro SFR sono stati approfonditi nei paragrafi 2 e 3 del precedente capitolo. Se si osserva l'aumento del rapporto SFR nel corso delle prime sei settimane di vita è evidente il trend in crescita del parametro, per tutti e quattro i gruppi considerati (dimostrando l'effetto del tempo). Inoltre, si può anche notare che i quattro gruppi partono da valori di SFR differenti, si muovono su livelli differenti fino a raggiungere livelli di SFR maggiori ma comunque differenti, dimostrando la relazione tra SFR ed età gestazionale.

Importante però notare come l'andamento nel parametro differisca nel periodo in esame tra i vari gruppi e nel tempo all'interno dello stesso gruppo.

Si può chiaramente notare come tutti i gruppi hanno un andamento migliorativo, più spiccato nella prima settimana, particolarmente evidente per i neonati ad età gestazionale intermedia (26-27.6 e 28-29.6), più limitato per i gruppi più piccoli (24-25.6) e per i più grandi (30-31.6). Tutti vanno incontro a una deflessione nella seconda settimana tutti i gruppi hanno un leggero decremento, minimo nel gruppo 4 (2w:455-3w:454-4w:456) e via via più importante fino ad arrivare alla classe a maggior prematurità in cui la riduzione è più marcata e più duratura (2w:358-3w:318-4w:303)

Probabilmente l'iniziale incremento può essere spiegato dal fatto che nella prima settimana di vita i bambini vengono sottoposti a trattamenti farmacologici o terapie di supporto come l'intubazione, ma man mano che il bambino cresce e migliora viene generalmente estubato e questo potrebbe portare alla comparsa di infezioni che vanno a peggiorare la situazione polmonare e spiegare la seguente deflezione, oltre a questo un ruolo potrebbero ricoprire anche le principali patologie della prematurità che infatti, sono più frequenti nei soggetti ad età gestazionale inferiore e vanno ad agire su un polmone già di per sé compromesso dal ridotto sviluppo polmonare legato alla prematurità. L'SFR continua poi ad aumentare in maniera meno importante rispetto alla prima settimana raggiungendo livelli differenti.

Il rapporto aumenta nel corso delle sei settimane postnatali prese in esame e dalla 32° alla 36° settimana di età postmestruale corretta, dimostrando la capacità dell'SFR di mostrare l'eventuale miglioramento della funzionalità polmonare.

Se prendiamo invece in esame il grafico riferito all'età postmestruale corretta, riferito ad un intervallo temporale che va dalle 32 alle 36 settimane di gestazione, si può notare come l'incremento sia graduale e quasi costante, senza marcati incrementi né fasi di decremento. Questo può essere spiegato dalla maggior omogeneità dei pazienti che sono stati raggruppati sulla base dell'effettivo stadio di sviluppo polmonare e non tenendo conto esclusivamente dell'età cronologica post-natale.

In particolare, l'incremento è più marcato per i nati tra le 24 e le 25.6 settimane di gestazione (370-406=45) e più limitato per i nati tra 30.0 e 31.6 (449-460=11), probabilmente perché gli ultimi sono pazienti che partono già da un livello alto di SFR e

quindi da migliori condizioni cliniche, hanno avuto un maggior tempo nell'ambiente uterino e hanno maggior protezione nei confronti degli insulti dell'ambiente esterno.

La velocità con cui aumenta il rapporto SFR ed il valore a cui arriva, sono considerati degli indicatori di quanto rapidamente il polmone cresca.

In ogni caso, nessun gruppo ha un recupero completo in quanto in nessuno dei gruppi si raggiunge il valore ideale di SFR pari a 476.

Uno degli aspetti più importanti e al tempo stesso complessi, riguardo l'SFR è comprendere i fattori intercorrenti che possono determinare una marcata riduzione del rapporto, nella sezione dedicata a comuni patologie della prematurità l'unica patologia che si è dimostrata in grado di influenzare l'andamento dell'SFR, in maniera statisticamente significativa, è la displasia broncopolmonare. Probabilmente, tale forte associazione è dovuta alla peculiarità del danno polmonare a essa associata.

Nell'ambito della prematurità, infatti, le lesioni riscontrate sono dovute all'arresto precoce dell'alveolarizzazione (generalmente in fase sacculare) con conseguente riduzione della superficie utile agli scambi gassosi, accentuata anche dalla flogosi che si associa alla patologia e all'alterazione dell'angiogenesi fondamentale per un corretto sviluppo polmonare. Il deficit funzionale si manifesta con una riduzione della saturazione e con la necessità di aumentare la FIO_2 , la conseguenza è quindi una riduzione del rapporto SFR. Un altro fattore che può contribuire alla significatività del parametro è che, rispetto alle altre complicanze, la BPD ha un andamento tipicamente cronico e la sua definizione viene, infatti, classicamente posta a 36 settimane di età postmestruale, esattamente il momento da noi preso come riferimento. È possibile che altre complicanze, con andamento acuto, si siano infatti, verificate e risolte senza che la variazione di SFR sia più apprezzabile a 36 settimane. Un limite di questa analisi potrebbe essere una numerosità non sufficiente, è possibile che con campioni più elevati altri eventi, che già in questo studio si avvicinano al limite di significatività, possano diventare statisticamente rilevanti.

I neonati con prematurità grave od estrema sono pazienti che talvolta necessitano di terapia trasfusionale. Nei bambini considerati, ricoverati al presidio ospedaliero "G.Salesi" in un arco temporale di 10 anni il 33% è stato sottoposto a trasfusione, di questi il 12% ad un unico episodio, il 7% a due ed il 14% a tre o più.

Le trasfusioni alterano la composizione ematica in maniera importante, riducendo la quota di emoglobina fetale che nel neonato soprattutto è ancora ad elevati livelli, l'emoglobina totale invece aumenta grazie alla terapia così come l'ematocrito. Questo si associa ad una riduzione della saturazione di ossigeno che induce ad aumentare la frazione ispirata di ossigeno somministrato. Tuttavia, nonostante i valori ematologici si modificano in maniera significativa, l'SFR subisce un'alterazione non statisticamente significativa, l'SFR si mostra quindi come parametro solido, in grado di restare comunque fedele alla maturazione polmonare.

Un limite importante dello studio retrospettivo è sicuramente la lunga durata, è stato infatti considerato un arco temporale di 16 anni in cui non solo i pazienti sono cambiati ma anche le modalità di gestione del paziente stesso, inoltre non sono stati considerati i bambini al di sotto delle 24 settimane di gestazione che rispetto agli anni passati sono andati incontro ad un netto aumento della sopravvivenza.

Infine, un ulteriore limite può essere considerato il cosiddetto effetto "tetto" che non permette un confronto efficace e sensibili con i bambini nati a termine e verosimilmente sani, in questi pazienti in cui la saturazione è del 100% e il respiro avviene in aria ambiente non si riescono a cogliere le differenze di sviluppo polmonare. Questo sarebbe possibile attraverso la rilevazione di PaO_2 e il rapporto PaO_2/FIO_2 , sostenuto anche da una maggior esperienza clinica, tuttavia l'invasività ne limita l'utilizzo nell'ambito di uno studio dinamico con misure ripetute come è stato effettuato per l'SFR.

CONCLUSIONI

L'SFR è un parametro relativamente nuovo nella neonatologia e già in uso in alcuni reparti pediatrici e per adulti, rispetto ad altri metodi di valutazione della funzionalità polmonare, fondamentale nei bambini pretermine, ha l'indubbio vantaggio di essere non invasivo e rapidamente ricavabile. Nello studio è stata evidenziata la stretta relazione con il differente grado di maturità polmonare che caratterizza pazienti nati ad età gestazionali diverse, in particolare in questa tesi è stata considerata una differenza di sole due settimane.

Il rapporto SpO_2/FIO_2 aumenta progressivamente nel tempo, in ogni gruppo, così come gli scambi gassosi tendono a divenire sempre più efficienti, l'SFR quindi sembrerebbe riflettere la progressiva alveolarizzazione e crescita polmonare che continua dopo la nascita, stimolata anche dalle terapie messe in atto o viceversa mostrare un eventuale rallentamento o deficit di maturazione nel caso di patologie intercorrenti.

È emerso inoltre che l'emoglobina totale e l'ematocrito aumentano mentre l'emoglobina fetale si riduce nella fase post-trasfusionale tuttavia, l'SFR non viene influenzata dalla terapia trasfusionale confermando la sua solidità.

Le aspettative per il futuro è che possa essere uno strumento di facile utilizzo per identificare precocemente eventuali anomalie nella funzione respiratoria e di conseguenza guidare l'intervento medico, è anche un importante possibile fonte, continua e dinamica, di informazioni sull'andamento del piano terapeutico senza necessità di ricorrere a manovre invasive. Infine, potrebbe essere utile anche per caratterizzare la crescita polmonare e studiare i principali fattori clinici o farmacologici che possono influenzarla. Come è emerso dallo studio, l'SFR nelle varie età gestazionali cresce ma non raggiunge il valore perfettamente fisiologico di 476, a testimoniare che le pratiche attualmente messe in atto per favorire la crescita polmonare sono migliorate nel corso degli anni ma non hanno ancora raggiunto un livello ottimale.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. World Health Organization (1977) WHO: *recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14*, Acta Obstet Gynecol Scand. 1976; 56:247–253
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al: *Births: Final Data for 2015*. Natl Vital Stat Rep 66(1):1–69, 2017.
3. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. *Outcomes for Extremely Premature Infants*. Anesth Analg [Internet]. 2015;120(6):1337–51.
4. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM *Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity*. Am J Obstet Gynecol, 1991; 164:467–471
5. Murray E, Pearson R, Fernandes M, et al. *Are fetal growth impairment and preterm birth causally related to child attention problems and ADHD? Evidence from a comparison between high- income and middle-income cohorts*. J Epidemiol Community Health 2016.
6. Blencowe H, et al. *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications*. Lancet. 2012; 379:2162–72.
7. De Mouzon J, et al. *Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod. 2012; 27:954–66.
8. Blondel B, et al. *Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project*. BJOG. 2006; 113:528–35.

9. WHO Reproductive Health and Research Department *Improving Maternal and Perinatal Health*. Biennial Technical Report. 2005–2006.
10. *Survival and major neonatal complications in infants born between 22 and 24 weeks of gestation* (1999-2003)
11. Cavazzuti GB. *Problemi e patologia del neonato pretermine*. In: Panizon F, ed. *Principi e pratica di pediatria*. Bologna: Monduzzi Editore. 2008; 808-10
12. G. Pescetto LDC, D. Pecorari, N.Ragni. *Anomalie di durata della gravidanza*. In: D.Pecorari NR, ed *Ginecologia ed ostetricia*. Roma: Società editrice universo. 2009; 823-47.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet. 2008 Jan 5; 371(9606):75-84
14. Auger N, et al. *Relative and absolute disparities in preterm birth related to neighborhood education*. Ann Epidemiol 2011; 21:481–8.
15. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. *Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery*. Epidemiology. 2006; 17(2): 170-7.
16. M D J. Ballard et al. *New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants*. Journal of Pediatrics. 1991; 119: 417-423.
17. Bucher U, Reid L. *Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of breaching and development cartilage at various stage of intrauterine life*. Thorax. 1961; 16:207-218
18. Massimo De Felici MB. *Sviluppo dell'apparato circolatorio*. In: M. De Felici CB MB, R. Canipar, A.Dolfi, A.Filippini, A.Musarò, G.Papaccio, A.Salustri,

ed. *Embriologia umana: morfogenesi, processi molecolari, aspetti clinici*. Padova: Piccin. 2009; 229-70.

19. Barker PM, Olver RE. *Clearance of lung liquid during the perinatal period*. J Appl Physiol. 2002; 93:1542-1548.

20. Carlo WA. *Transizione alla respirazione polmonare*. In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. *Pediatrics di Nelson*. Bielsko: Elsevier. 2012; 607-8.

21. Castoldi F, *Lo sviluppo polmonare fetale e postnatale. Fisiopatologia respiratoria neonatale*. Bollettino ARIR 1996; 5:4-7.

22. Zimmermann LJ, Janssen DJ, Tibboel D, Hamvas A, Carnielli VP. *Surfactant metabolism in the neonate*. Biol Neonate. 2005; 87(4):296-307.

23. Bona G. *Fisiologia Pediatrica*. In: Gianni Bona RM, ed. *Pediatrics pratica*. Torino: Edizioni Minerva Medica. 2013; 1-8.

24. Waldemar A. Carlo NA. *Sindrome da distress respiratorio (malattia delle membrane ialine)*. In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. "*Pediatrics di Nelson*". Bielsko: Elsevier, 2012; 609-19.

25. A. B. Hedstrom, N. E. Gove, D. E. Mayock, e M. Batra, *Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO2 and respiratory support in newborns: a prospective cohort study*, J. Perinatol., vol. 38, n. 5, mag. 2018; 505–511.

26. McIntosh N. *The newborn*. In: Campbell AGM, McIntosh N, eds. *Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.

27. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, et al. *Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168(3): 356-96.
28. Jobe AH, Bancalari E. *Bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723-9.
29. Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357:1946-55.
30. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. *Understanding the Short and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192:134-56.
31. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. *Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants*. N Engl J Med 2013; 368:1791-9.
32. Coalson JJ. *Pathology of new bronchopulmonary dysplasia*. Semin Neonatol 2003; 8:73-81.
33. L. Moschino, M. Stocchero, M. Filippone, S. Carraro, e E. Baraldi, «Longitudinal Assessment of Lung Function in BPD Survivors from Birth to Adulthood: The Padova BPD Study», *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, feb. 2018.
34. Miller MJ, Martin RJ, Apnea of Prematurity, Clin Perinatol. 1992; 19: 789- 808.
35. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics 2002; 110: 285-91.
36. Berardi A, Lugli L, Rossi C, et al. *Impact of perinatal practices for early-onset group B streptococcal disease prevention*. Pediatr Infect Dis J 2013; 32:e265-71.

37. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. *Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection*. JAMA. 2004; 292: 2357-65.
38. Ferrero F. *Patologia neonatale*. In: Gianni Bona RM, ed. "*Pediatria pratica*". Torino: Edizioni Minerva Medica. 2013; 15-26.
39. R.Bulgarelli. *Il neonato prematuro (o pretermine)*. In: R.Bulgarelli, ed. *Puericultura*. Roma: Società editrice universo. 1987; 647-705.
40. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. *Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. Epub 2016/08/18. 2016;13(10):590-600.
41. Roberts D, Dalziel S. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Sys Rev 2006; 3:CD004454.
42. Carlo WA, et al. *Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation*. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. JAMA. 2011; 306:2348-58.
43. RCOG. Green Top Guideline No 7: *Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality*. London: Royal College of Obstetricians; 2010.
44. Elimian A et al. *Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?* Obstet Gynecol. 2003; 102:352-355.
45. Smolders de Haas H, et al. *Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-years follow up*. Pediatrics. 1990; 86:65-70.

46. Dessens AB, et al. *Twenty – year follow up of antenatal corticosteroid treatment*. Pediatrics 2000; 105:e77.
47. Moretti C. *Fisiopatologia respiratoria e ventilazione meccanica nel neonato*. Masson editore, Milano 1997.
48. Agostino R, et al. *Continuous positive airway pressure (CPAP) by nasal cannula in the respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn*. Pediatr Res 1973; 7:50.
49. Polin R. Committee on Fetus and Newborn; *American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth*. Pediatrics. 2014; 133: 171-4.
50. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. *Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2013; 347: f5980.
51. Pediatrics: Engle WA and the Committee on Fetus and Newborn. *Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate*. Pediatrics 2008;121:419-32.
52. G. Bartolozzi, *Il surfattante nella difficoltà respiratoria del pretermine e del nato a termine*. Medico e Bambino pagine elettroniche 2008;11(4) https://www.medicoebambino.com/?id=AP0804_10.html
53. Baquero H, Alviz R, Castillo A, Neira F, Sola A. *Avoiding hyperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO2 monitors*. Acta Paediatr. 2011; 100:515-8.
54. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. *Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Pediatr 2015; 169(4):332-340.

55. E. C. Eichenwald, A. R. Hansen, C. R. Martin, e A.R. Stark, Cloherty and Stark's *Manual of Neonatal Care*, 8th edition. Lippincott Williams e Wilkins, 2016.
56. F. Sgambato, *L'emogasanalisi. Un esame salvavita*; Società Italiana di Medicina Interna, SIMI Pocket 2017.
57. G. A. Marraro, Z. Li, e M. A. Piga, *Searching for Biomarkers With Predictive Value in Pediatric Acute Lung Injury: Can SpO₂/FIO₂ Be Used Instead of PaO₂/FIO₂ as an Index to Predict Outcome?*, *Pediatric Critical Care Med.*, vol. 18, n. 3, 2017; 294–296.
58. R. G. Khemani, N. R. Patel, R. D. Bart, e C. J. L. Newth, *Comparison of the Pulse Oximetric Saturation/Fraction of Inspired Oxygen Ratio and the Pa o₂ /Fraction of Inspired Oxygen Ratio in Children*, *Chest*, vol. 135, n. 3, 2009; 662–668.
59. http://www.embryology.ch/images/rrespiratory/01phasen/r11_ueberblick_airway; 2010.
60. F. Mosca MLG. *Nato pretermine e nato di basso peso per età gestazionale*. In: Bartolozzi G, ed. *Pediatria: principi e pratica clinica*. Pioltello (MI): Masson. 2014; 245-58.
61. Martin RJ, Fanaroff AA, *Neonatal apnea, bradycardia or desaturation: Does it matter?* *J Pediatr* 1998; 132: 758-9.
62. A. Carlo W. *Disturbi del sistema nervoso*. In: Kliegman S, St. Geme, Schor, Behrman, ed. *"Pediatria di Nelson"*. Bielsko: Elsevier. 2012; 592-601.
63. Marttila R, Kaprio J, Hallman M. *Respiratory distress syndrome in twin infants compared with singletons*. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul; 191(1):271-6
64. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics* 2010; 126(3): 443-56.

65. Bona G. *Fisiologia Pediatrica*. In: Gianni Bona RM, ed. *Pediatria pratica*. Torino: Edizioni Minerva Medica. 2013; 1-8.
66. Fuhrman BP, Zimmerman J (eds) (2006) *Assessment and monitoring of respiratory function*. In: *Pediatric Critical Care*, 3rd Edn. Mosby Elsevier, Philadelphia, PA:530-531
67. Attar MA and Donn SM. *Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants*. *Semin Neonatol* 2002;7:353-360
68. N. Bilan, A. Dastranji, e A. Ghalehgoiab Behbahani, *Comparison of the Spo₂ /Fio₂ Ratio and the Pao₂ /Fio₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome*, *J. Cardiovasc. Thorac. Res.*, vol. 7, n. 1, 2015; 28–31.
69. E. Festic, V. Bansal, D. J. Kor, O. Gajic, e US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG–LIPS), *SpO₂ /FiO₂ Ratio on Hospital Admission Is an Indicator of Early Acute Respiratory Distress Syndrome Development Among Patients at Risk*, *J. Intensive Care Med.*, vol. 30, n. 4, 2015; 209–216.
70. Bottos M., Gregorelli L. *L'assistenza al prematuro*. Fava, Vizziello, Zorzi, Bottos, 1992.
71. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.; *European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants*. European Association of Perinatal Medicine. *Neonatology*. 2013; 103(4):353-68
72. Holme N, Chetcuti P. *The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates*. *Pediatrics and Child Health* 2012; 12:507-12.

