

L'IPERTENSIONE POLMONARE

AUTORI Dott.ssa **Isabella Mondello** UOC Neonatologia e TIN Grande Ospedale Metropolitan BBM Reggio Calabria

Dott. **Vincenzo Salvo** UOC Patologia, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "G. Martino" Messina

Dott.ssa **Camilla Gizzi** Terapia Intensiva Neonatale Ospedale "San Giovanni Calibita" Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

Dott.ssa **Maria Luisa Ventura** UOC Neonatologia e TIN Fondazione MBBM Ospedale San Gerardo Monza

OBIETTIVI FORMATIVI

Al termine del corso, il discente sarà in grado di:

- Riconoscere le caratteristiche fisiopatologiche dell'ipertensione polmonare (PH) del neonato pretermine
- Definire l'approccio ventilatorio alla PH sulla base della patologia respiratoria di base
- Definire la scelta del vasodilatatore polmonare più appropriato
- Capire le controversie sull'erogazione dell'iNO nel neonato pretermine
- Identificare i farmaci da usare in associazione o in alternativa all'iNO

1. MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

KEYPOINTS

- La PH nel neonato prematuro rappresenta spesso una complicanza di diverse patologie respiratorie e/o cardiache.
- La PH può essere arteriosa (pre-capillare) o venosa (post-capillare).
- L'assistenza respiratoria ha un notevole impatto sulla PH in quanto le PVR sono sensibili sia alle pressioni parziali dei gas respiratori nel circolo e negli alveoli, sia alle modificazioni del volume polmonare (LV).
- L'ossigeno (O₂) promuove vasodilatazione polmonare, mentre l'anidride carbonica (CO₂) induce vasocostrizione.
- Le PVR sono strettamente dipendenti dal volume polmonare e alla CFR si ha il valore minimo. È fondamentale evitare le condizioni di dereclutamento o iperdistensione polmonare, in cui le PVR aumentano esponenzialmente.
- Nel neonato prematuro si distinguono forme di PH "precoce" (da RDS, polmoniti, pPROM, ipoplasia polmonare) e PH "tardiva" (solitamente associata a BPD) che, sulla base delle diverse condizioni fisiopatologiche, necessitano di approcci ventilatori e terapeutici diversi e specifici.

Il termine Ipertensione Polmonare (*Pulmonary Hypertension*, PH) si riferisce all'aumento della pressione nel circolo polmonare (*Pulmonary Artery Pressure*, PAP). La PAP è funzione diretta del flusso polmonare (PBF) e delle resistenze vascolari polmonari (PVR), ma anche della pressione a valle dei capillari polmonari, nel circolo venoso polmonare e oltre, fino all'atrio e al ventricolo sinistri (back pressure)⁽¹⁾. Quest'ultima è misurabile direttamente solo con il cateterismo cardiaco, dopo occlusione del flusso ematico in un ramo dell'arteria polmonare (pulmonary capillary wedge pressure o PCWP).

$$PAP = (PBF \times PVR) + PCWP$$

L'incremento di uno qualunque di questi fattori porta a un aumento della pressione in arteria polmonare e nel ventricolo destro. Ne consegue, inoltre, che la PH può essere dovuta all'aumento delle resistenze vascolari precapillari (ipertensione arteriosa polmonare precapillare, PAH), o all'aumento delle resistenze vascolari postcapillari (ipertensione venosa polmonare postcapillare, PVH). L'aumento della pressione nel ventricolo destro si associa a un rigurgito sistolico attraverso la valvola tricuspide e a una dilatazione del ventricolo stesso che spinge il setto interventricolare verso il ventricolo sinistro. Quest'ultimo può diventare così rigido da modificare la propria capacità di accogliere il flusso proveniente dal circolo polmonare. L'aumento cronico della pressione nel circolo polmonare avvia un processo di rimodellamento che coinvolge sia il circolo polmonare che il cuore.

L'assistenza respiratoria ha un notevole impatto sulla PH in quanto le PVR sono sensibili sia alle pressioni parziali dei gas respiratori nel circolo e negli alveoli, sia alle modificazioni del volume polmonare (L_v). Mentre l'ossigeno (O₂) promuove vasodilatazione polmonare, l'anidride carbonica (CO₂) induce vasocostrizione. Il neonato pretermine tuttavia ha una risposta vasodilatatoria debole all'ossigeno che si osserva per PaO₂ fino a 50 mmHg, e che migliora con l'età. Il comportamento delle PVR rispetto al volume polmonare invece non è lineare, si manifesta soltanto dopo la nascita ed è uno degli eventi che guidano la transizione cardiorespiratoria⁽²⁾.

Le PVR totali corrispondono alla somma di due elementi resistivi, posti in serie: le PVP "intra-alveolari" (RVP_{ia}), dipendenti dai capillari polmonari, parte integrante della parete alveolare, e le RVP "extra-alveolari" (RVP_{ea}), legate alle resistenze dei vasi extra-alveolari che si trovano nei setti polmonari. Durante la vita fetale, le RVP_{ia} sono alte perché l'alveolo pieno di liquido "schiaccia" il capillare polmonare, ma anche le RVP_{ea} sono alte perché la pressione dell'interstizio è alta e "schiaccia" i vasi extraalveolari. Questo comportamento è indipendente dal volume del polmone, che durante la vita fetale è alto perché il polmone è pieno di liquido. Dopo la nascita ciò che rivoluziona l'intero comportamento è la costituzione dell'interfaccia aria/liquido e il conseguente aumento del ritorno elastico del polmone, tanto più grande quanto più grande è il volume polmonare. In pratica nelle fasi iniziali del riempimento di gas, data l'alta tensione superficiale e il piccolo calibro gli alveoli, per la legge di Laplace (P=T/r), tendono a collassare e "tirano" i capillari polmonari, mantenendoli beanti, cosicché le PVR_{ia} sono basse; ma mano mano che gli alveoli si aprono, aumentano di numero e volume, collassano meno e "schiacciano" i capillari, soprattutto quelli posti tra alveoli adiacenti, con il risultato che le PVR_{ia} aumentano. Comportamento opposto hanno invece le PVR_{ea}. I vasi extraalveolari sono infatti esposti alla pressione interstiziale degli spazi perivascolari

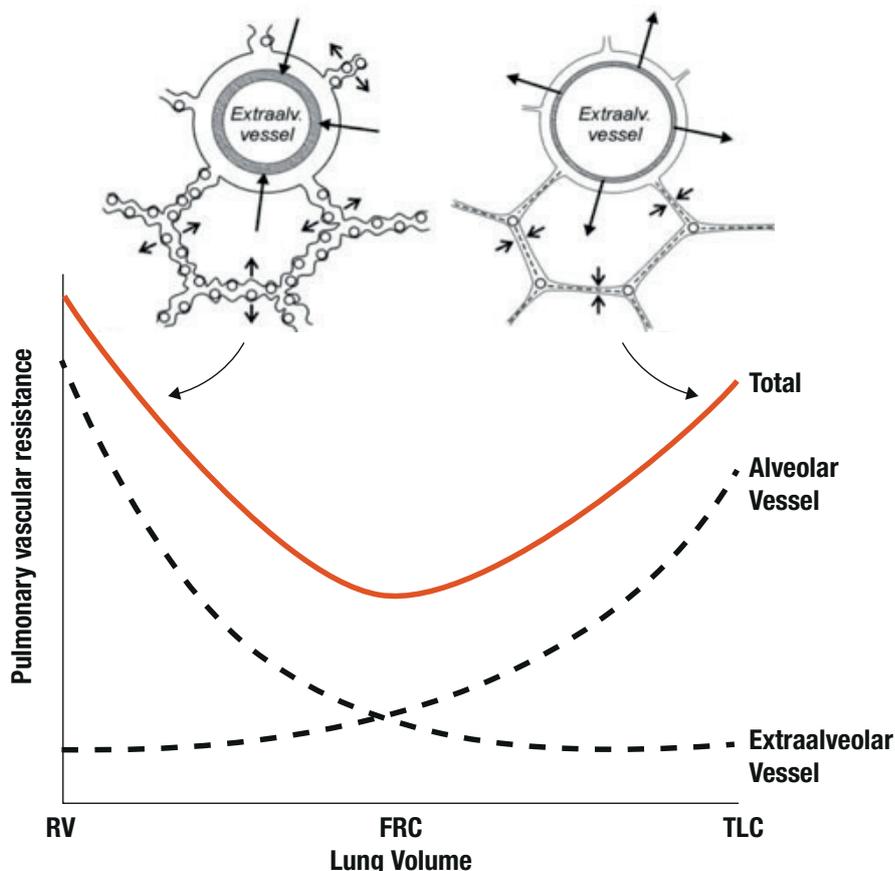


Fig. 1 Relazione tra Resistenze Vascolari Polmonari e Volume Polmonare.
RV = Volume residuo; FRC = Capacità Funzionale Residua; TLC = Capacità Polmonare Totale

e e peribronchiali, che, mano a mano che il volume polmonare aumenta, e con esso aumenta il ritorno elastico, diviene sempre più negativa. Si crea in pratica un gradiente di pressione trasmurale che “tira” con facilità la parete compliant dei vasi arteriosi e venosi polmonari, aumentandone il calibro. L’effetto finale è che le RVP totali sono alte a volumi polmonari bassi, minime a volumi polmonari attorno alla capacità funzionale residua (FRC) e di nuovo alte a volumi polmonari vicini alla capacità polmonare totale (TLC) ^(3 West) (**Fig. 1**). Differenze regionali di ventilazione comportano alla fine differenze regionali di perfusione, che possono venire ulteriormente modulate dall’effetto dei gas respiratori endovascolari ed endoalveolari. L’abbassamento della pressione parziale dell’ossigeno alveolare ($P_{A}O_2$) in un’area ipoventilata con basse RVPia provoca vasocostrizione locale dei capillari e quindi l’effetto netto è comunque l’aumento delle RVP. Allo stesso modo l’innalzamento della pressione parziale dell’anidride carbonica alveolare ($P_{A}CO_2$) in un’area iperventilata provoca vasocostrizione capillare e anche se le RVEa sono basse e alla fine l’effetto netto è ancora un aumento delle RVP. La disomogeneità quindi nel suo insieme tende ad aumentare le RVP. Il minimo del carico resistivo per il cuore si ha alla fine in polmoni omogeneamente reclutati e non iperespansi, condizione che corrisponde peraltro anche al minimo carico elastico per il polmone.

L’aumento delle resistenze vascolari precapillari che si verifica nella PAH beneficia della vasodilatazione indotta dall’effetto meccanico del volume polmonare e dall’effetto biochimico dei gas respiratori, mentre nella (PVH) gli stimoli vasodilatatori polmonari non fanno che aumentare la PCWP, peggiorando alla fine la PH. Nel neonato pretermine la cascata di eventi che trasforma il polmone da un organo che riceve una minima parte della gittata cardiaca nell’unico organo che riceve tutta la gittata cardiaca ha più probabilità di fallire, soprattutto quella che ha a che fare con le caratteristiche meccaniche del polmone. Carezza di surfattante, ridotta capacità di riassorbire il liquido polmonare e immaturità del network fibrillare interstiziale generano atelettasie, edema interstiziale e riduzione del calibro dei vasi extraalveolari con aumento delle PVR. Se poi con l’evolvere della malattia polmonare subentrano fenomeni di riparazione e rimodellamento vascolare con riduzione quantitativa del network alveolo-capillare, dei vasi arteriosi e venosi, nonché muscolarizzazione delle pareti dei vasi arteriosi, il circolo polmonare acquisisce rigidità e perde di capacità. Diviene completamente prono all’ipertensione sia pre che postcapillare. In alcune forme di prematurità questi fenomeni riparativi sono avviati già in utero e fin dalle prime settimane di vita, anche in assenza di malattia respiratoria in atto, si possono rilevare segni di PH ⁽⁴⁾.

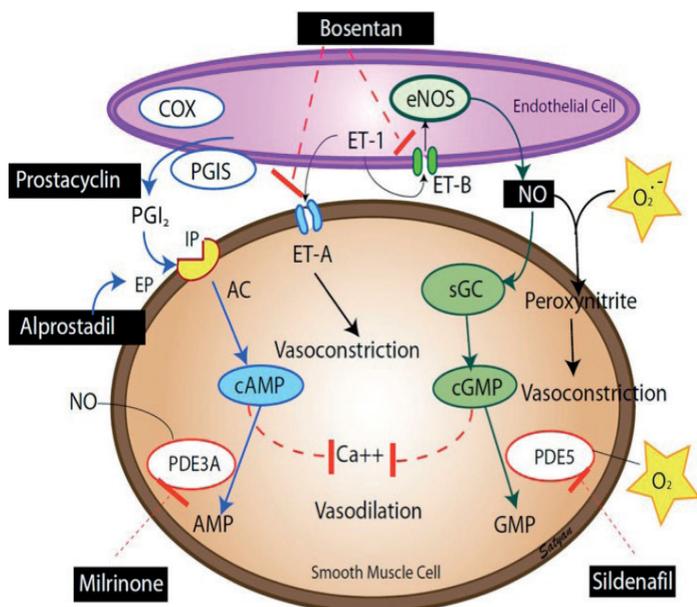


Fig. 2 Mediatori derivati dall'endotelio: vasodilatatori - prostaciclina (IP₂) e ossido nitrico (NO) e vasoconstrictore (endotelina, ET-1)

La cicloossigenasi (COX) e la prostaciclina sintasi (PGIS) sono coinvolte nella produzione di prostaciclina. La prostaciclina agisce sul suo recettore (IP) nella cellula muscolare liscia e stimola l'adenilato ciclasi (AC) per produrre adenosina monofosfato ciclico (cAMP). L'AMP ciclico è scomposto dalla fosfodiesterasi 3A (PDE 3A, l'enzima prevalente nella vascolarizzazione) nella cellula muscolare liscia. Il milrinone inibisce la PDE 3A e aumenta i livelli di cAMP nelle cellule muscolari lisce arteriose e nei miociti cardiaci con conseguente vasodilatazione polmonare (e sistemica) e inotropia. L'ossido nitrico (NO) stimola la PDE 3A. L'endotelina è un potente vasoconstrictore e agisce sui recettori ET-A nella cellula muscolare liscia e aumenta la concentrazione ionica di calcio. Un secondo recettore dell'endotelina (ET-B) sulla cellula endoteliale stimola il rilascio di NO e la vasodilatazione. L'ossido nitrico sintasi (eNOS) produce NO che si diffonde dall'endotelio alla cellula muscolare liscia e stimola l'enzima solubile guanilato ciclasi (sGC) a produrre guanosina monofosfato ciclico (cGMP). La GMP ciclica viene scomposta dall'enzima PDE5 nella cellula muscolare liscia. Il sildenafil inibisce la PDE5 e aumenta i livelli di cGMP nelle cellule muscolari lisce dell'arteria polmonare. L'AMP ciclico e il cGMP riducono le concentrazioni di calcio ionico citosolico e inducono il rilassamento delle cellule muscolari lisce e la vasodilatazione polmonare.

Laksbminnrusimba S Keszler M. Neoreviews December 2015,16(12) e680-e692

Un contributo sostanziale nel controllo delle resistenze vascolari polmonari è dato da mediatori umorali naturali, rilasciati dall'endotelio vascolare, che regolano il tono vascolare polmonare, attraverso un'azione diretta sulla muscolatura liscia vasale. Ossido nitrico (NO), prostaciclina (PGI₂) ad azione vasodilatatrice, endotelina e leucotrieni ad azione vasoconstrictrice sono quelli di maggior spicco. L'ossido di azoto agisce sulla via del GMPc metabolizzato dalla fosfodiesterasi 5 (PDE5), le prostaciclina sulla via del cAMP metabolizzato dalla fosfodiesterasi 3 (PDE3), l'endotelina ha un suo percorso specifico (Fig. 3). Questi mediatori, i loro substrati e gli enzimi coinvolti nei processi da loro attivati possono non essere tutti disponibili a tutte le età gestazionali, condizione che forse spiega perché nel pretermine il tono vasale è instabile e poco modulabile anche farmacologicamente⁽⁵⁾.

Nella PH, i farmaci che agiscono promuovendo o riducendo l'attività di questi mediatori sono, insieme alla ventilazione, uno dei caposaldi della strategia di approccio a questa patologia, strategia che si completa però solo con il sostegno della funzione cardiaca.

2. CRITERI DIAGNOSTICI

KEYPOINTS

- Nei primi giorni di vita una ipossiemia refrattaria nonostante l'ottimizzazione della ventilazione e la somministrazione di surfattante, potrebbe essere correlata a PH precoce acuta
- La coesistenza di ipossiemia, bassa pressione arteriosa sistolica (PA) e scarsa perfusione dovrebbero immediatamente far pensare alla PH e/o ad una disfunzione del ventricolo destro (RV) anche in assenza di gradiente
- Il segno classico di gradiente di saturazione è presente solo se le pressioni polmonari sono maggiori di quelle sistemiche e i canali fetali (dotto arterioso e forame ovale) sono aperti

- La PH tardiva è cronica e complica di solito il decorso della displasia broncopulmonare, anche se segni precoci, valutabili ecograficamente possono comparire molto precocemente
- L'ecocardiografia neonatale funzionale al letto del paziente è ormai lo strumento con cui si pone diagnosi di PH.
- Nelle forme croniche non responsive al trattamento, quando tecnicamente possibile, è indicato effettuare cateterismo cardiaco o diagnostica per immagini avanzata (RMN, TAC)

L'ipertensione polmonare può complicare qualsiasi momento della storia della malattia respiratoria del neonato pretermine, ma la sua diagnosi può non essere così immediata. Nei primi giorni di vita una **ipossiemia precoce e refrattaria** nonostante la messa in atto di strategie ventilatorie efficaci e la somministrazione di surfattante potrebbe essere correlata all'estrema immaturità del polmone, tuttavia la PH potrebbe essere un fattore contribuyente. I segni classici di **labilità dell'ossigenazione** e del **gradiente di saturazione maggiore del 10-15%** potrebbero essere presenti, se le pressioni polmonari sono maggiori di quelle sistemiche e i canali fetali (dotto arterioso e forame ovale) rimangono aperti con shunt destro-sinistro⁽⁶⁾. Il monitoraggio della saturazione pre e post-duttale dovrebbe essere effettuato in tutti i neonati ipossiemici posizionando la sonda del saturimetro sulla mano destra e su uno degli arti inferiori. La diagnosi di PH tuttavia non dovrebbe essere esclusa in assenza del gradiente di saturazione che non si osserva se lo shunt attraverso il dotto è bidirezionale, o se il dotto è già chiuso. La coesistenza di **ipossiemia, bassa pressione arteriosa sistolica (PA) e scarsa perfusione** dovrebbero immediatamente far pensare alla PH e/o ad una disfunzione del ventricolo destro⁽⁷⁾. Inoltre, la misurazione cruenta o incruenta della PA in ambito neonatale è spesso sottoduttale e in presenza di uno shunt duttale destro-sinistro ad alto volume, tale misurazione potrebbe

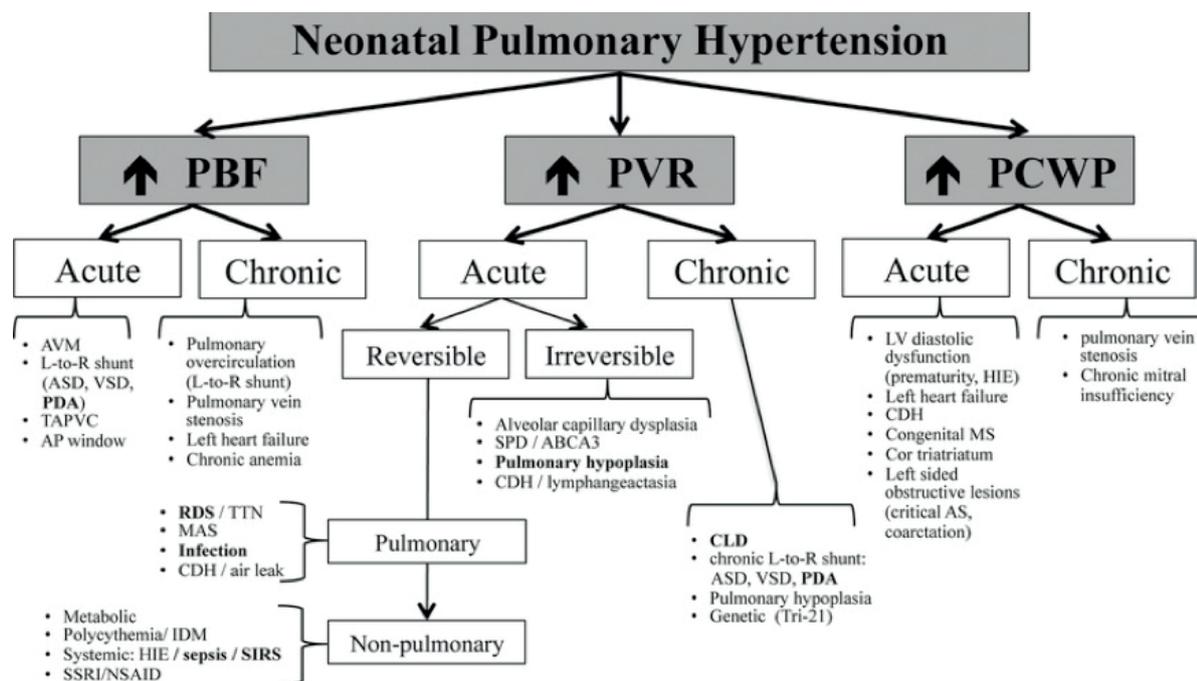


Fig. 3 Classificazione dell'ipertensione polmonare neonatale in base ai meccanismi fisiopatologici
AVM = malformazioni artero-venose; L-to-R = destro-sinistro; TAPVC= totale e anomala connessione delle vene polmonari; RDS = sindrome da distress respiratorio; CLD = malattia polmonare cronica; sindrome da aspirazione di meconio; CDH = ernia diaframmatica congenita; SSRI = inibitori selettivi dei recettori della serotonina; NSAID = farmaci antiinfiammatori no steroidei; VSD = difetti del setto interventricolare; SPD = disordini da deficit delle proteine del surfattante; ABCA3 = "Binding Cassette Subfamily A Member 3"; HIE = encefalopatia ipossico-ischemica; AS = stenosi aortica; MS = stenosi mitralica
In neretto sono indicate le cause di particolare interesse nel prematuro
Bhattacharya S et al, Curr Treat Options Cardiovasc Med 2019 feb15;21(2):10

essere uno scarso surrogato della misurazione della pressione di perfusione cerebrale preduale. L'ecocardiografia neonatale funzionale al letto del paziente [Targeted Neonatal Echocardiography (TnECHO)] è ormai lo strumento con cui si pone diagnosi di PH acuta e con cui si fa il monitoraggio delle forme croniche. La diagnosi di PH viene per lo più fatta attraverso la stima della pressione nel ventricolo destro che deriva dalla misura della **velocità del jet di rigurgito tricuspidalico** e/o con la **valutazione qualitativa del postcarico del ventricolo destro** (volume e forma dei ventricoli e posizione del setto interventricolare). Anche se uno **shunt extra-polmonare destro-sinistro** attraverso il Dotto Arterioso associato ai segni clinici di ipossiemia, labilità dei valori di ossigenazione e saturazione differenziale è indicativo di PH acuta, la sua presenza non è però obbligatoria per porre la diagnosi. Possono poi essere eseguite **valutazioni qualitative avanzate della morfologia e della funzione** del ventricolo destro per le quali cominciano già a essere disponibili dati di riferimento⁽⁸⁾.

La maggior parte dei neonati pretermine però non sviluppa una forma acuta, eppure sono sempre più numerose le segnalazioni di **segni ecocardiografici indiretti di PH** (appiattimento del setto interventricolare, pattern di deformazione ventricolare destra) **senza PAP misurabile**, per assenza di rigurgito tricuspidalico, che anticipano l'evoluzione verso le forme croniche di PH conclamate a 36 settimane e in età pediatrica^(4,9). Tale condizione è stata segnalata come **malattia vascolare polmonare (PVD)**, per

la quale si sta cercando il test di screening ecocardiografico più performante. Sarebbe che il tempo di accelerazione del flusso in arteria polmonare rifletta bene lo stato delle resistenze vascolari polmonari ed è rilevabile in tutti i pazienti. Una valutazione ecocardiografica funzionale di screening della PH tardiva si completa però solo con la ricerca dei segni di disfunzione diastolica sinistra, espressione di un circolo polmonare pronò a sviluppare PH postcapillare. Per la PH cronica conclamata i criteri di diagnosi ecocardiografica di PH non differiscono da quelli della forma acuta, ma in alcuni gravi casi che non rispondono al trattamento o nei quali si sospettano alterazioni anatomiche non rilevabili sempre con l'ecocardiografia, è indicato fare il cateterismo cardiaco o ricorrere alla diagnostica per immagini avanzata (risonanza magnetica cardiaca o TAC toracica)⁽¹⁰⁾.

3. STRATEGIE PER LA VENTILAZIONE E PER IL SUPPORTO FARMACOLOGICO

Sulla base del "timing" dell'insorgenza si possono distinguere nel neonato pretermine due forme di ipertensione polmonare: precoce e tardiva⁽⁵⁾, all'interno delle quali si possono differenziare le forme precapillari e postcapillari. La forma precoce compare nella prima settimana di vita, è acuta, grave e strettamente correlata ai meccanismi della transizione e alla loro immaturità. La forma tardiva compare di solito dopo il 28° giorno di vita, è cronica e

MODULO 6

ricosce nei processi di riparazione e rimodellamento parenchimali e vascolari il meccanismo patofisiologico di base⁽¹⁰⁾. Le due forme beneficiano di strategie di supporto ventilatorio e approcci farmacologici diversificati. (Fig. 3, 4)

3.1 Ipertensione polmonare (PH) precoce

KEYPOINTS

- Le patologie polmonari associate alla forma precoce di PH sono principalmente l'RDS, l'ipoplasia polmonare e le polmoniti.
- In presenza di una HRF con PH precapillare precoce il primo passo è ottimizzare la ventilazione che riduce le resistenze vascolari sfruttando l'effetto meccanico del polmone e l'effetto biochimico dei gas ematici.
- Se la PH è secondaria a una malattia polmonare e i volumi polmonari sono bassi è indicato ottimizzare il volume polmonare ("open lung strategy") prima di ricorrere alla terapia farmacologica
- Il polmone ipoplasico e tutte le forme di PH non secondarie a malattie polmonari non richiedono l'effettuazione di manovre di reclutamento, e si giovano principalmente della terapia farmacologica
- per i neonati pretermine con grave HRF e PH precapillare l'iNO rappresenta la terapia farmacologica di prima scelta

3.1.1 Strategie Ventilatorie

I dati riportati in letteratura sull'incidenza della forma precoce nel neonato estremamente pretermine sono molto variabili tra il 2% ed il 42%, secondo i criteri diagnostici utilizzati. L'ipertensione polmonare precoce del prematuro è di solito precapillare, si manifesta per lo più sotto forma di **insufficienza respiratoria acuta ipossiémica grave (HRF)**, non diversa da quella del neonato a termine (PPHN)^(11,12) (Fig. 3). Del resto tutte le condizioni associate allo sviluppo di PH acuta nei neonati a termine sono molto comuni nei pretermine ed è probabile che meccanismi simili, se non identici, siano in gioco, quasi certamente amplificati dalla condizione di prematurità⁽¹³⁾. Nella forma precoce acuta le RVP arteriose possono aumentare per una causa che agisce primitivamente sul circolo polmonare o secondariamente a una malattia polmonare. Le forme in cui il danno è diretto e primitivo sul circolo polmonare riconoscono diversi meccanismi eziopatogenetici (infezioni prenatali o neonatali, fumo materno, rimodellamento vascolare da malnutrizione fetale). Le patologie polmonari associate alla forma precoce di PH sono principalmente la sindrome da distress respiratorio da carenza di surfattante (RDS), **l'ipoplasia polmonare** (soprattutto da oligoanidramnios conseguente a rottura delle membrane prolungata del secondo trimestre, più raramente da ernia diaframmatica congenita) e le polmoniti. Anche

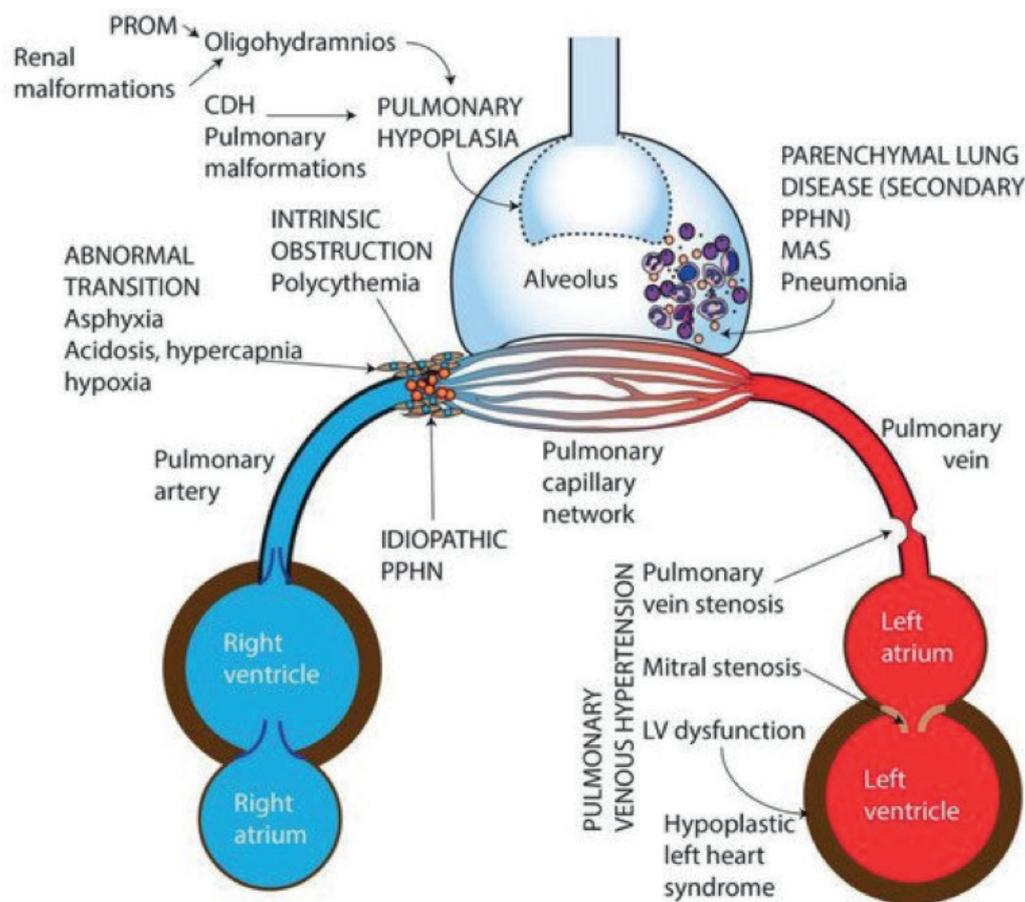


Fig. 4 Meccanismi etiopatogenetici responsabili della PH, arteriosa e venosa nel neonato
 PROM = Premature rupture of membranes, CDH = Congenital diaphragmatic hernia, MAS = Meconium aspiration syndrome,
 PPHN = Persistent pulmonary hypertension of the newborn, LV = Left ventricle.
 Matthew B Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. Children 2017, 4(8), 63.

nelle forme respiratorie però il danno vascolare può essere legato a un'alterazione pregressa dello sviluppo polmonare, come nell'ipoplasia polmonare. In ogni caso ciò che contraddistingue la PH del prematuro è che quando presente precocemente, che sia più o meno associata a una malattia respiratoria, tende ad evolvere verso la forma cronica, lasciando ipotizzare che forse è l'espressione di un danno al circolo polmonare avviato precocemente, quasi sempre già in utero. Nel pretermine le forme precoci postcapillari correlate a malformazioni del cuore sinistro (stenosi mitralica, cuore sinistro ipoplasico, ecc.) o del circolo venoso polmonare (ritorno venoso anomalo polmonare, stenosi vene polmonari) sono rare. È comunque importante nel contesto di una insufficienza respiratoria ipossiêmica grave, prima di attuare un intervento che ha come obiettivo la vasodilatazione polmonare, **valutare la condizione del ventricolo sinistro**, che nel pretermine ha un tessuto contrattile povero e, se sottoposto a un carico di pressione (somministrazione di vasocostrittori sistemici) o di volume (liquidi ev, inversione di shunt) può sviluppare una **disfunzione sistolica sinistra con ipertensione postcapillare** ⁽¹⁴⁾.

In presenza di una HRF con PH precapillare precoce il primo passo è ridurre le resistenze vascolari sfruttando l'effetto meccanico del polmone e l'effetto biochimico dei gas ematici, in pratica ottimizzando la ventilazione. Data la gravità della malattia di solito il neonato è in ventilazione invasiva. Se la PH è secondaria a una malattia polmonare e i volumi polmonari sono bassi è indicato ottimizzare il volume polmonare (**"open lung strategy"**) ⁽¹⁵⁾ con

l'obiettivo di mantenerlo attorno alla FRC, con il minimo della pressione applicata alle vie aeree. Non esistono tecniche standard per ottimizzare il volume polmonare, nè strumenti agili che lo misurino. Le tecniche più utilizzate consistono nell'effettuare una **manovra di reclutamento**, incrementando a step la pressione di fine espirazione (PEEP) in ventilazione convenzionale o la pressione di distensione continua (CDP) in ventilazione oscillatoria ⁽¹⁶⁾. Ad ogni step si osserva l'effetto su un "proxy" del volume polmonare (compliance dinamica o ossigenazione). Fintanto che si ottiene miglioramento si prosegue negli step, quindi si procede a decrementare PEEP o CDP sempre a step fino a che non si ottiene peggioramento. Dopo la manovra, la PEEP o la CDP vengono impostate sul valore corrispondente alla migliore condizione meccanica possibile o alla migliore ossigenazione ottenute nella fase decrementale. In ventilazione oscillatoria la manovra, basata sull'ossigenazione, è standardizzata e piuttosto diffusa tra i clinici. E' inoltre più agevole, visti i bassissimi volumi correnti sovrainposti al volume polmonare. Va ricordato tuttavia che l'ossigenazione, che è un buon surrogato per il volume polmonare, può essere totalmente inaffidabile in corso di PH. Seguire le modificazioni della gittata cardiaca destra (RVO) in ecocardiografia funzionale può essere un valido supporto ⁽¹⁷⁾: una caduta di RVO è espressione di aumento delle PVR. Infine non tutte le malattie respiratorie che complicano la PH neonatale hanno margini di reclutabilità. Il polmone ipoplasico per esempio non ne ha affatto e tende a sovradistendersi con facilità, perché la sua capacità

Tab.1 - Vasodilatatori polmonari: dosi meccanismi di azione e utilizzo nella PH riportati in letteratura

Farmaco	Dosaggio	Meccanismo	Utilizzo nella PH
Ossido Nitrico	Inalato 5-20 ppm	Vasodilatazione attraverso l'aumento del cGMP intracellulare nel muscolo liscio polmonare	Vasodilatatore polmonare selettivo Monitorare la metaemoglobina e NO ₂ durante l'uso
Sildenafil	Endovena; 0,14 mg/kg/h per 3 ore a seguire 0,07mg/kg/h in infusione continua Orale 0,5-2 mg/kg/dose ogni 6 ore	Inibitore dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5, responsabile della degradazione del cGMP	Vasodilatatore sistemico Sicuro e facile da somministrare specie nella forma tardiva associata a BPD
Milrinone	Endovena 0,15-0,5 mcg/kg/min (il bolo di 50mcg/kg/min va evitato nel neonato pretermine)	Inibitore dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 3, responsabile della degradazione del cAMP	Può potenziare l'azione dell'iNO e delle prostaglandine Migliora la gittata cardiaca destra e sinistra riducendo il postcarico
Prostaglandine	Prostacicline per aerosol Iloprost: 1-2,5 mcg/kg/dose ogni 2-4 ore Epoprostenolo: 50ng/kg/min. Treprostinil 2ng/kg/min aumentare ogni 4-6 ore fino a 20ng/kg/min Prostaglandina E1: 150-300ng/kg/min per aerosol	Prodotte dall'acido arachidonico, causano vasodilatazione aumentando il cAMP	Vasodilatazione attraverso un percorso alternativo e complementare all'iNO. Trovano inoltre indicazione nei paesi a basse risorse
Bosentan	1-2 mg/kg per os	Antagonista dell'endotelina 1	PH tardiva associata a BPD

polmonare totale normalizzata per il peso è bassa (è un “polmone piccolo” dentro un “bambino grande”). Similmente, tutte le forme di PH non secondarie a malattie polmonari non richiedono l'effettuazione di manovre di reclutamento.

La **somministrazione di surfattante** rappresenta una strategia terapeutica di reclutamento sinergica alla ventilazione, sia durante la ventilazione convenzionale che in associazione alla HFOV, la quale potrebbe contribuire a una sua più uniforme distribuzione⁽¹⁸⁾.

L'ottimizzazione della ventilazione nella PH deve essere più che mai orientata a mantenere **i gas ematici all'interno di specifici range**, visto il poter modulante di O₂ e CO₂ sulle RVP.

Purtroppo a oggi non è chiaro quale sia il **valore ottimale di PaO₂**, da mantenere nella PH del pretermine. E' noto che aumentando i valori di PaO₂ da 20 a 50 mmHg si ha una progressiva riduzione della PAP, ma al di sopra di tale valore non si verifica alcuna ulteriore riduzione delle PVR⁽¹⁹⁾. Tuttavia, la reattività dei vasi polmonari all'O₂ aumenta durante la gestazione, soprattutto nel terzo trimestre, quindi è probabile che un prematuro risponda meno, in termini di vasodilatazione polmonare, ad alte pressioni parziali di O₂ rispetto ad un neonato a termine (20). E' consigliabile **evitare l'iperossia**, in quanto questa stimola la formazione di radicali liberi dell'O₂, innesca il danno infiammatorio, aumenta la contrattilità arteriosa polmonare e compromette la risposta vasodilatatrice all'iNO⁽¹⁴⁾. Nel neonato prematuro con PH, potrebbe quindi essere prudente mantenere i target standard per la saturazione SpO₂ (90-95%) e la PaO₂ tra 50 e 70 mmHg preduale, in modo da favorire la vasodilatazione polmonare limitando la produzione di radicali liberi.

L'**acidosi** favorisce la **vasocostrizione** polmonare e quindi è indicato mantenere il pH nell'intervallo normale (7,25-7,4) con una **PaCO₂ tra 40 e 55 mmHg**, evitando ipocapnie marcate e (PaCO₂ <30 mmHg), soprattutto in caso di PH postcapillare.

In caso di mancata o parziale risposta all'ottimizzazione del volume polmonare o in caso di PH da malattie respiratorie non reclinabili o da patologie non respiratorie è opportuno optare per una ventilazione “gentile” (bassi VT, PEEP moderate)⁽¹⁵⁾, cercando di mantenere normossia e normocapnia, e ricorrere alla vasodilatazione polmonare farmacologica, dopo avere escluso una PH postcapillare, quasi sempre legata a disfunzione del cuore sinistro.

3.1.2 Approccio farmacologico

L'**ossido nitrico per via inalatoria (iNO)** provoca vasodilatazione dei capillari adiacenti ad alveoli ben ventilati e, riducendo le PVR e lo shunt intrapolmonare dx-sin, migliora il rapporto V/Q (effetto **micro-selettivo polmonare**). La vasodilatazione viene definita selettiva in quanto l'iNO, appena giunto nel sangue si lega all'emoglobina formando metaemoglobina, e viene disattivato. Il suo utilizzo e la sua efficacia sono validati nella PH del neonato a termine e “near term” (>34 sett.)⁽²²⁾ mentre l'impiego nel **neonato prematuro** è ancora oggi molto **controverso**. La risposta all'iNO, infatti, dipende dall'attività del suo enzima bersaglio, la Guanilato Ciclastasi solubile (sGC), i cui valori sono molto bassi al di sotto delle 29 sett. di gestazione, e questo potrebbe spiegare la risposta ridotta alle età gestazionali più basse⁽²³⁾. La sGC tuttavia può essere indotta dagli steroidi prenatali. Nonostante queste

considerazioni, l'uso dell'iNO per i neonati pretermine con grave insufficienza respiratoria (IR) ipossiemicica è in continuo aumento⁽²⁴⁾ e il contributo della PH alla ipossiemia in questa popolazione viene sempre di più riconosciuto; l'iNO si è dimostrato infatti in grado di **migliorare temporaneamente l'ossigenazione** in termini di incremento della PaO₂ e dell'IO⁽²⁵⁾. Tuttavia, nessuno degli studi randomizzati condotti fino ad oggi sui neonati prematuri ha valutato la PH definita ecocardiograficamente. Pertanto, in attesa di studi più rigorosi, l'iNO può essere considerato come una valida opzione terapeutica per un neonato prematuro gravemente ipossiemicico, in assenza di alternative, laddove le decisioni cliniche vengono spesso prese sulla base dell'esperienza, delle considerazioni fisiopatologiche e della plausibilità biologica^(25,12). Relativamente ai neonati affetti da **pPROM, oligoidramnios, ipoplasia polmonare**, che potrebbero presentare una aumentata reattività vascolare a causa della angiogenesi alterata, i dati della letteratura mostrano che l'iNO **migliora l'indice di ossigenazione (IO) e la sopravvivenza**⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Uno dei maggiori limiti legati all'utilizzo dell'iNO nella PH del pretermine, in assenza di chiare evidenze, è dato dai **costi elevati**, soprattutto nei paesi a basse risorse. Gli attuali dispositivi di erogazione sono altamente sofisticati e permettono di erogare **NO contenuto in bombole di alluminio a concentrazione costante**, in maniera sincrona al ventilatore, indipendentemente dai parametri di ventilazione. Sono costituiti da un canale di erogazione attraverso il quale **l'NO viene diluito con ossigeno** ed un **canale di monitoraggio** altamente sensibile che permette sia di rilevare l'NO erogato che di dosare il NO₂, potenzialmente tossico, che si forma dall'interazione tra O₂ e NO. Negli ultimi anni, tuttavia la ricerca tecnologica si sta orientando verso lo sviluppo di **generatori elettronici di NO**, maneggevoli ed economici, che consentono la produzione di NO direttamente dall'aria esterna e la sua immissione all'interno del circuito di ventilazione **senza necessità di bombole**⁽³⁰⁾. Questi dispositivi sono stati testati sia su modello animale che su adulti e neonati e sembrerebbero erogare NO allo stesso dosaggio e con le stesse performance, in termini di riduzione delle PVR e di miglioramento dell'ossigenazione, rispetto alla terapia con iNO classica o rispetto alla terapia farmacologica con vasodilatatori⁽³¹⁾.

Nei casi di PH precoce che non rispondono all'iNO, potrebbe trovare indicazione il **milrinone**, inibitore della fosfodiesterasi 3 (PDE3), che determina **vasodilatazione polmonare e sistemica**. Questo farmaco con il suo effetto **lusitropo e inotropo**, migliora la performance cardiaca, grazie all'impatto favorevole sul postcarico e sulla funzione del ventricolo destro e sull'aumento del precarico e sulla riduzione del postcarico del ventricolo sinistro. Queste caratteristiche lo rendono indicato anche nelle forme di PH post-capillare legate alla disfunzione ventricolare sinistra. Nei neonati pretermine, tuttavia, la **risposta inotropica** al milrinone è estremamente **variabile** in quanto dipendente dalla presenza del reticolo sarcoplasmatico calcio dipendente⁽¹⁴⁾. Alcuni studi hanno mostrato una migliorata performance del ventricolo destro, una ridotta necessità di iNO e un miglioramento dell'IO in neonati pretermine con PH ecograficamente documentata⁽³²⁾, anche associata a disfunzione del ventricolo sinistro⁽³³⁾. Esistono poche evidenze scientifiche a sostegno di altri vasodilatatori polmonari

nella PH precoce del neonato pretermine e il loro uso in alternativa all'iNO è stato valutato solo nei paesi a basse risorse. Il **Sildenafil**, inibitore delle Fosfodiesterasi 5 (PDE5), nei VLBW ed è stato associato ad ipotensione grave^(34,35,31). L'uso del **bosentan** è estremamente limitato⁽³⁶⁾.

Un'alternativa farmacologica ai farmaci sopra citati per le forme pre-capillari sono i **vasodilatatori polmonari somministrabili per aerosol**, sebbene il loro uso sia controverso riguardo alla sicurezza e alla efficacia delle tecniche e tecnologie utilizzate per la somministrazione. La **prostaciclina (PGI1)**, oltre all'effetto **vasodilatante**^(37,38) migliora la produzione di surfattante polmonare endogeno, favorendo l'ottimizzazione del reclutamento polmonare con effetto indiretto sulle PVR. Analoghi utilizzati per via inalatoria in epoca neonatale sono l'**epoprostenolo**, l'**iloprost** ed il **treprostinil**^(39,40). Ad oggi nessun farmaco vasodilatatore per aerosol è stato approvato nel neonato a causa della molteplicità dei fattori che possono influenzare la dose inalata e depositata nelle vie aeree⁽⁴⁰⁾.

3.2 Ipertensione polmonare tardiva

KEYPOINTS



- La PH tardiva del pretermine di solito complica il decorso di una malattia polmonare cronica accompagnandola nella sua evoluzione o manifestandosi anche indipendentemente da essa.
- I complessi fenomeni di danno, riparazione e rimodellamento che caratterizzano questa malattia inducono una complessiva alterazione dei tre compartimenti arterioso, venoso e capillare del letto vascolare polmonare
- La contemporanea presenza di un quadro respiratorio compromesso con gravi disomogeneità e crisi ipossiemiche intermittenti peggiora e il quadro ipertensivo
- La strategia ventilatoria nella PH cronica deve essere rivolta soprattutto a limitare la disomogeneità e la ventilazione convenzionale sembra essere la modalità più indicata
- Nella PH tardiva del prematuro associata a BPD, con un quadro ecocardiografico di carico ventricolare destro, se il neonato non è intubato, viene solitamente usato in prima battuta il sildenafil
- Nei casi gravi di PH tardiva che si presentano con disfunzione biventricolare può essere utilizzato il milrinone
- Prima di avviare qualsiasi terapia vasodilatatoria è indispensabile escludere la presenza di un'ipertensione postcapillare, che nella forma cronica può essere legata ad alterazioni anatomiche (stenosi delle vene polmonari) o funzionali (disfunzione diastolica sinistra)

3.2.1 Strategie ventilatorie

La PH tardiva del pretermine di solito complica il decorso di una malattia polmonare cronica accompagnandola nella sua evoluzione o manifestandosi anche indipendentemente da essa. L'incidenza è del 14-44% per i casi di BPD (4% BPD lieve, 33% BPD grave), ma recenti segnalazioni riportano fino al 20% di neonati estremamente pretermine con PH ecocardiografica⁽¹⁻⁸⁾. I complessi fenomeni di danno, riparazione e rimodellamento che caratterizzano questa malattia inducono una riduzione quantitativa

delle tre compartimenti arteriosa, venosa e capillare e quindi della capacità del **letto vascolare**, che diviene più facilmente **pressurizzabile** in risposta a carichi di volume. Inoltre il versante arterioso va incontro eccessiva muscolarizzazione con **aumento delle RVP precapillari** e **ipereattività** vascolare. Si possono poi osservare nella PH tardiva sia **alterazioni anatomiche**, (circoli collaterali sistemico-polmonari, stenosi delle vene polmonari) che alterazioni funzionali (disfunzione diastolica ventricolare sinistra) che inducono un **aumento delle RVP postcapillari**⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾. La contemporanea presenza di un quadro respiratorio compromesso con gravi disomogeneità e crisi ipossiemiche intermittenti (HEs o "spells") peggiora e il quadro ipertensivo in cui componente precapillare e postcapillare possono persino convivere. Anche per questa forma è quindi indispensabile prima di attuare qualsiasi intervento fare diagnosi sul compartimento interessato dalla PH.

La strategia ventilatoria nella PH cronica deve essere rivolta soprattutto a limitare la disomogeneità, visto che nelle aree atelettatiche e nelle aree iperespanse le resistenze vascolari sono alte e che la disomogeneità è probabilmente alla base degli "spells". Ciò può essere particolarmente complesso in **ventilazione non invasiva**, anche se potrebbe essere di supporto l'uso combinato di **PEEP sostenute** e di modalità che **assecondino il più possibile il breathing pattern** limitando numero e **durata degli spells** (SNIPPV, NAVA-NIV, closed loop per l'ossigeno)⁽⁴⁷⁾.

Il ricorso alla **ventilazione invasiva** non va ritardato; è indicato soprattutto in presenza di ipossiemie intermittenti, eventualmente anticipato dal trattamento farmacologico. La modalità convenzionale sembra essere più indicata dell'oscillatoria, soprattutto in presenza di malacia delle vie aeree extrapolmonari, la cui dinamica può venire esacerbata dall'espriro attivo dell'oscillatoria. In modalità convenzionale la strategia da adottare è quella dei lunghi tempi inspiratori, alti V_T , frequenze basse, PEEP alte, e ottimizzate. L'obiettivo è **ventilare il polmone in maniera uniforme**, riducendo le aree atelettatiche e quelle iperespanse, entrambe "ipertese"⁽⁴⁸⁾.

3.2.2 Approccio farmacologico

Quando la PH tardiva del prematuro si associa a BPD con un quadro ecocardiografico di carico ventricolare destro secondario alle aumentate resistenze vascolari pre-capillari, nei bambini non intubati viene solitamente usato in prima battuta il **sildenafil**, per la buona tollerabilità ed il facile utilizzo per via enterale; usato in monoterapia sembrerebbe migliorare nel tempo la funzione ventricolare destra [49]. È stato ipotizzato che il sildenafil, promuovendo l'angiogenesi, possa peggiorare il decorso di una ROP preesistente, anche se un recente report sembra escludere tale associazione [50]. Per le forme di PH tardive associate BPD, l'iNO deve essere riservato ai quei bambini che presentano riacutizzazioni gravi delle PH tali da richiedere intubazione tracheale seppure, superata la fase acuta, è ragionevole continuare la terapia con il vasodilatatore orale⁽²⁵⁾ anche se è stata descritta la somministrazione dell'iNO in ventilazione non invasiva⁽⁵¹⁾. Nei casi gravi di PH tardiva che si presentano con **disfunzione biventricolare** e che richiedono ricovero, può essere considerato il **milrinone** per via endovenosa, utile grazie alle proprietà farmacologiche precedentemente descritte. Infine, un altro vasodilatatore polmonare utilizzato nella PH tardiva in monoterapia o in associazione è

MODULO 6

il Bosentan, anch'esso somministrabile per os, che esplica la sua azione vasodilatatrice antagonizzando l'effetto vasoconstrictore dell'endotelina⁽⁵²⁾.

Infine il rilievo di una **disfunzione diastolica sinistra**, più o meno associata a ipertensione sistemica (sulla quale esistono sempre più frequenti segnalazioni in soggetti con malattia polmonare cronica), costituisce una forte controindicazione all'uso di vasodilatatori polmonari. Questa disfunzione infatti condiziona una PH di tipo **postcapillare** che beneficia di una **vasodilatazione sistemica**⁽⁵³⁾.

4. TERAPIE EMERGENTI

Nuove terapie emergenti, studiate in modelli animali (agnelli e suini neonati) con PH indotta riguardano stimolatori ed attivatori della L-Citrullina, guanilato ciclastasi (sGC), inibitori della Rho-chinasi, agonisti del recettore γ (PPAR γ), nuovi inibitori della fosfodiesterasi (PDE) 5 (Tadalafil), superossido dismutasi umano ricombinante (rhSOD) e agonisti recettore dell'endotelina specifico A. Non esistono attualmente studi sui neonati.

CONCLUSIONI

L'approccio respiratorio e farmacologico al neonato prematuro con ipertensione polmonare rappresenta una vera e propria sfida per il neonatologo, che non può prescindere dalla perfetta comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono le varie forme di PH precoce e tardiva. La valutazione ecocardiografica è fondamentale per la diagnosi, per la caratterizzazione fisiopatologica e per il monitoraggio della malattia, oltre che per la valutazione degli effetti delle strategie terapeutiche messe in atto. La ventilazione deve mirare a ottimizzare i volumi polmonari e a normalizzare i gas ematici, mentre i farmaci hanno il ruolo di supportare la perfusione polmonare e sistemica. Un "trial" con iNO trova spazio nella PH acuta grave, mentre nella forma tardiva cronica è il sildenafil il farmaco più indicato, per la possibilità di una somministrazione agevole per via orale. Sia nella forma acuta che nella cronica il clinico dovrebbe sempre mantenere alto il sospetto di una PH postcapillare, sulla quale qualsiasi vasodilatatore polmonare è assolutamente controindicato.

BIBLIOGRAFIA

- Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):262-271
- Hooper SB, Roberts C, Dekker J, Te Pas AB. Issues in Cardiopulmonary Transition at Birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Dec;24(6):1010-33
- West JB, Luks AM. *West's Respiratory Physiology: the essentials.* Wolters Kluwer 2015
- Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Younoszai A, Brinton JT, Wagner BD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:87-95
- Bland RD, Ling CY, Albertine KH, Carlton DP, MacRitchie AJ, Day RW, Dahl MJ. Pulmonary Vascular Dysfunction in Preterm Lambs With Chronic Lung Disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 Jul;285(1):L76-8
- Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2012;97(3):F223-8
- Jain A, McNamara P. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: physiology hemodynamic assessment and novel therapies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):262-2
- Bhattacharya S, Sen S, Levy PT, Rios DR. Comprehensive Evaluation of Right Heart Performance and Pulmonary Hemodynamics in Neonatal Pulmonary Hypertension: Evaluation of Cardiopulmonary Performance in Neonatal Pulmonary Hypertension *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Feb 15;21(2):10
- Levy PT, El-Khuffash A, Patel MD, Breatnach CR, James AT, Sanchez AA, et al. Maturation patterns of systolic ventricular deformation mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography in preterm infants over the first year of age. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:685-98.
- Levy PT, Jain A, Nawaytou H, Teitel D, Keller R, Fineman J, Steinhorn R, Abman SH, McNamara PJ; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Risk Assessment and Monitoring of Chronic Pulmonary Hypertension in Premature Infants. *J Pediatr* 2020 Feb;217:199-209.e4.
- Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2007;27(4):214-9.
- Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn Children (Basel). 2017 Jul 28;4(8):63.
- Jain A MP. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: physiology, hemodynamic assessment and novel therapies. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2015;20(4):262-21.
- Giesinger RE, More K, Odame J, et al. Controversies in the identification and management of acute pulmonary hypertension in preterm neonates. *Pediatr Res.* 2017 Dec;82(6):901-914.
- Tingay D, Dargaville P. Lung Protective Ventilation in Extremely Preterm Infants. *J Paediatr Child Health* 2012 Sep;48(9):740-6.
- De Jaegere A, van Veenendaal MB, Michiels A, van Kaam AH. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Sep 15;174(6):639-45. Lung recruitment using oxygenation during open lung high-frequency ventilation in preterm infants.
- Zannin E, Doni D, Ventura ML, Fedeli T, Rigotti C, Dellacá RL, Tagliabue PE. Relationship between Mean Airways Pressure, Lung Mechanics, and Right Ventricular Output during High-Frequency Oscillatory Ventilation in Infants. *J Pediatr.* 2017 Jan;180:110-115
- Vento G, Ventura ML, Pastorino R et al. Lung recruitment prior to surfactant administration in extremely low gestational age newborns: a randomised, unblinded, controlled trial. *Lancet Resp Med.* In press
- Hauge A. Hypoxia and pulmonary vascular resistance. The relative effects of pulmonary arterial and alveolar PO₂. *Acta physiologica Scandinavica.* 1969;76(1):121-30.
41. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H⁺ ion concentration changes. *The Journal of clinical investigation.* 1966;45(3):399-411. 42. Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Gestational changes in pulmonary vascular responses in fetal lambs in utero. *Circulation research.* 1976;39(4):536-41.
- Morin FC, 3rd, Egan EA. Pulmonary hemodynamics in fetal lambs during development at normal and increased oxygen tension. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1992;73(1):213-8.
- Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: Cd000399

23. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014 Mar;38(2):78-91.
24. Neil N. Finer and Nick Evans. Nitric Oxide for the Preterm Infant: Evidence Versus Practice *Pediatrics* April 2015, 135 (4) 754-756
25. Sherlock LG, Wright C J, Kinsella JP, Delaney C Inhaled Nitric Oxide Use in Neonates: Balancing What is Evidence-Based and What is Physiologically Sound. *Nitric Oxide.* 2020; 95:12-16
26. Chock VY, Van Meurs KP, Hintz SR, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Kendrick DE, Stevenson DK, Network NNR Inhaled Nitric Oxide for Preterm Premature Rupture of Membranes, Oligohydramnios, and Pulmonary Hypoplasia. *Am. J. Perinatol.* 2009; 26 : 317–322
27. Semberova J, O'Donnell SM, Franta J, Miletin J. Inhaled nitric oxide in preterm infants with prolonged preterm rupture of the membranes: a case series. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2015;35(4):304-6
28. Ellsworth KR, Ellsworth MA, Weaver AL, Mara KC, Clark RH, Carey WA Association of early inhaled nitric oxide with the survival of preterm neonates with pulmonary hypoplasia. *Jama Pediatrics,* 02 Jul 2018, 172 (7): e 180761
29. Dani C, Corsini I, Cangemi J, Vangi V, Pratesi S. Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension. *Pediatric Pulmonology.* 2017;52:1461–1468
30. Yu B, Muenster S, Blaesi AH, et al. Producing nitric oxide by pulsed electrical discharge in air for portable inhalation therapy. *Sci Transl Med.* 2015 Jul 1;7(294):294ra107.
31. Blasina F, Vaamonde L, Silvera F, et al. Efficacy and safety of a novel nitric oxide generator for the treatment of neonatal pulmonary hypertension: Experimental and clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019 Feb;54:68-76.
32. James AT, Bee C, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF. Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: a case series. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association.* 2015;35:268–273
33. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation.* 2015;132(21):2037-99
34. Balasubramanian H, Strunk T, Kohan R. Arterial hypotension and prerenal failure in an extremely preterm infant associated with oral sildenafil. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2015;35(6):458-9
35. Prakeshkumar S, Lauren E K, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates *Cochrane* 4 August 2017
36. Berkelhamer S K, Mestan K. K, Steinhorn R An Update on the Diagnosis and Management of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)-Associated Pulmonary Hypertension *Seminars in Perinatology* 2018
37. Kuch BA, Saville AL, De Toledo JS, Venkataraman ST. Inhaled Pulmonary Vasodilators: Are There Indications Within the Pediatric ICU? *Respiratory Care* June 2017, 62 (6) 678-698
38. Berkelhamer S. K., Mestan K. K., Steinhorn R. An Update on the Diagnosis and Management of Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)-Associated Pulmonary Hypertension *Seminars in Perinatology* 2018
39. Yilmaz O, Kahveci H, Zeybek C, Ciftel M, Kilic O. Inhaled iloprost in preterm infants with severe respiratory distress syndrome and pulmonary hypertension. *American journal of perinatology.* 2014;31(4):321-6 Di Blasi RM, D Dupras, Kearney C, Nitric Oxide Delivery by neonatal noninvasive respiratory support device. *Respiratory Care* February 2015, 60 (2) 212-219
40. Di Blasi RM et al. Iloprost Drug Delivery during Infant Conventional and High-Frequency Oscillatory Ventilation *Circ* 2016;6(1):63 69.
41. Acherman RJ, Siassi B, Pratti-Madrig G, et al. Systemic to pulmonary collaterals in very low birth weight infants: color doppler detection of systemic to pulmonary connections during neonatal and early infancy period. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):528 532.
42. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics.* 2008;121(2):317 325.
43. Galambos C, Sims-Lucas S, Abman SH. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr.* 2014;164(1):192 195.
44. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):49 59.
45. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol.* 2015;42(4):839 855.
46. Mourani PM, Mandell EW, Meier M, et al. Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants Is Associated with Late Respiratory Outcomes in Childhood. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(8):1020 1027.
47. Bancalari E, Claire N. Respiratory Instability and Hypoxemia Episodes in Preterm Infants. 2018 May;35(6):534-536.
48. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Bronchopulmonary Dysplasia Collaborative. J Pediatr.* 2017 Feb; 181:12-28.e1.
49. Van Der Graaf M., Rojer LA, Bartelds B. et al Sildenafil for bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *Pulm Circ* 2019 Feb 26;9(3):2045894019837875
50. Aboudi D, Swaminathan N, Brumberg HL, et al. Sildenafil and retinopathy of prematurity in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. 2018 Aug;199:16-21
51. Di Blasi RM, Dupras D, Kearney C. Nitric Oxide Delivery by neonatal noninvasive respiratory support device. *Respiratory Care* February 2015, 60 (2) 212-219
52. S. Lakshminrusimha, B. Mathew, C. L. Leach. Pharmacologic Strategies in Neonatal Pulmonary Hypertension other than Nitric Oxide. *Semin Perinatol* April 2016
53. Sehgal A, Krishnamurthy MB, Clark M, Menahem S. *Physiol Rep.* 2018 Sep;6(17):e13821 ACE Inhibition for Severe Bronchopulmonary Dysplasia - An Approach Based on Physiology.

MODULO 6

QUESTIONARIO ECM

1. La pressione in arteria polmonare è funzione di

- a) PVR (resistenze vascolari polmonari) e PBF (flusso polmonare)
- b) PVR (resistenze vascolari polmonari) e PBF (flusso polmonare) e PCWP
- c) PCWP e PBF
- d) Nessuna delle precedenti

2. In quale tra le forme di PH, la strategia terapeutica è principalmente orientata alla riduzione delle PVR?

- a) La PH arteriosa, precapillare
- b) La PH venosa, postcapillare
- c) Nessuna delle precedenti
- d) Tutte le precedenti

3. In quale condizione di volume polmonare le PVR sono minime?

- a) A livello della FRC
- b) A livello del Volume Residuo
- c) A livello della Capacità Polmonare Totale
- d) Risposte b e c

4. Quale di queste risposte è vera?

- a) La PH del prematuro è associata a fenomeni di maladattamento polmonare, ipossia cronica endouterina, fenomeni di rimodellamento polmonare
- b) La PH "precoce" del neonato prematuro è frequentemente associata a RDS e Ipoplasia polmonare da pPROM con oligoidramnios
- c) La PH "tardiva" del neonato prematuro può essere o non essere associata a BPD
- d) Tutte le precedenti

5. La strategia di gestione della PH acuta precoce del neonato prematuro si può avvalere di:

- a) Supporto respiratorio
- b) Farmaci vasodilatatori polmonari somministrati per via inalatoria ed ev se PH precapillare
- c) Farmaci inotropi
- d) Tutte le precedenti

6. Quale di queste risposte è vera?

- a) L'INO è un vasodilatatore selettivo polmonare
- b) Il suo utilizzo è on-label solo per il neonato a termine o near-term
- c) È indicato nel pretermine con insufficienza acuta ipossiémica grave, soprattutto in presenza di malattie polmonari quali sindrome da oligoidramnios in PPRM e RDS
- d) Tutte le precedenti

TECNOLOGIE PER L'ASSISTENZA RESPIRATORIA NEONATALE: LE SFIDE DEL TERZO MILLENNIO

AUTORE *Dott. Gianluca Lista*

Direttore SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale Ospedale dei Bambini "V. Buzzi"
ASST-FBF-Sacco, Milano, Italia

1. INTRODUZIONE

Le recenti linee guida europee sulla gestione del distress respiratorio neonatale⁽¹⁾, suggeriscono in sala parto: di iniziare con una CPAP di almeno 6 cm H₂O nel neonato prematuro con buon drive respiratorio spontaneo ed, in caso di necessità di ventilazione a pressione positiva, di evitare volumi correnti (Vt) eccessivi; di somministrare ossigeno, guidati dalla pulsiossimetria e di ricorrere all'intubazione tracheale solo nei neonati che non rispondano adeguatamente alle manovre sopracitate.

Proseguendo in **terapia intensiva neonatale (TIN)**, le linee guida, così suggeriscono: di somministrare il surfattante a bassa soglia di FiO₂ (cioè appena > 0.3) per mantenere i target di saturazione (90-94%); in caso di ventilazione meccanica di preferire quella a controllo di volume e di limitarla nel tempo, provvedendo nella fase di post-estubazione ad utilizzare le varie forme di supporto respiratorio non invasivo.

Per ottenere tutto ciò oltre ad un'adeguata conoscenza della fisiologia della transizione fetoneonatale e delle condizioni della patologia sottostante responsabile del distress respiratorio, è necessaria un'adeguata tecnologia che permetta la diagnosi, il monitoraggio e il supporto ventilatorio al passo dei tempi. Il primo luogo in cui organizzarsi in tal senso, è la sala parto.

2. LE METODICHE DI MONITORAGGIO DELL'ASSISTENZA RESPIRATORIA IN SALA PARTO

Per ottimizzare l'assistenza è necessario un monitoraggio del neonato che ormai si è capito sempre di più che deve essere di tipo "avanzato"⁽²⁾, molto simile a quello che si fa in TIN e che contempla tra l'altro: la cardio-saturimetria tramite pulsiossimetro, il monitoraggio della frequenza cardiaca (FC), la misurazione dell'end-tidal CO₂ e della pCO₂, il monitoraggio dei Vt e della tipologia di attività respiratoria spontanea del neonato e dell'interazione con la tipologia di supporto ventilatorio usato, l'eventuale somministrazione a circuito chiuso dell'ossigeno in base ai target di saturazione, l'ossigenazione cerebrale, e l'EIT (Electric Impedance Tomography) toracica per la valutazione dei volumi polmonari.

La **Pulsiossimetria**, provvede a dare informazioni molto utili sulla stabilizzazione cardiorespiratoria⁽¹⁾ in isola neonatale. Non sembra ci siano differenze di performance tra i diversi dispositivi usati attualmente⁽³⁾. Rispetto ai percentili di riferimento pubblicati alcuni anni fa⁽⁴⁾, è da ricordare che il ritardato clampaggio del funicolo, garantisce dei valori più alti di SpO₂, ma più bassi di FC⁽⁵⁾.

La pulsiossimetria, rilevata attraverso la fascetta neonatale che deve essere posta sulla mano/polso dx (per misurare la saturazione preduale) prima che sia connessa al saturimetro (già acceso

anzitempo), ha però il grosso limite di riuscire a dare le prime rilevazioni solo dopo circa 50 secondi dal suo posizionamento. D'altronde l'andamento della FC subito dopo la nascita (> 100 bpm e > 60 bpm) è fondamentale nel guidare i vari passi della rianimazione⁽⁶⁾. Come poter avviare a questo "ritardo" nella rilevazione della FC con il pulsiossimetro? Un aiuto in tale senso non ce lo dà la valutazione ascoltatoria con stetosfonoscopia della FC, ma l'ECCG che garantisce una più rapida ed accurata misurazione della FC⁽⁷⁾. Tuttavia in caso di PEA (pulseless electrical activity) cioè in presenza di FC in assenza di adeguata gittata cardiaca⁽⁸⁾, anche l'ECCG diventa uno strumento non attendibile per la rilevazione della performance del cuore e quindi della gittata cardiaca. C'è quindi una sovrastima in alcuni casi della FC con l'ECCG⁽⁹⁾. In sintesi, l'ECCG da solo in sala parto non può essere utilizzato, ma solo insieme al pulsiossimetro.

Come sappiamo, l'inizio del respiro è un evento "dinamico" che passa attraverso l'eliminazione del liquido dalle vie aeree ed il riempimento aereo dei polmoni⁽¹⁰⁾.

È fondamentale per il neonato prematuro, per le sue intrinseche difficoltà (es. bassa compliance polmonare, alta compliance gabbia toracica, glottide spesso chiusa, etc) riuscire ad ottenere una buona stabilizzazione cardiorespiratoria in sala parto, per ridurre l'occorrenza di outcomes sfavorevoli sia di tipo respiratorio (es. BPD) che neurologico (es. IVH e PVL). È necessario quindi ottimizzare la nostra assistenza respiratoria sia invasiva che non invasiva, per ridurre i rischi del VILI (ventilator induced lung injury). Di grande aiuto anche in sala parto, come in TIN, sono le informazioni che derivano dall'utilizzo di un sensore di flusso nel circuito di rianimazione, che invia i segnali di flusso, pressione e Vt su un **monitor di funzionalità respiratoria** (Respiratory Function Monitor-RFM).

Da alcuni anni sono disponibili alcuni RFM, soprattutto per la ricerca clinica, che permettono ai neonatologi di controllare l'efficacia e la sicurezza dell'assistenza respiratoria in sala parto in termini di Vt generati, la presenza o meno di "perdite" o di "ostruzione" in corso di ventilazione in maschera, la presenza o meno di attività respiratoria spontanea del neonato e la sua efficacia, la risposta emodinamica alla ventilazione, attraverso l'integrazione nel RFM anche del segnale del pulsiossimetro e magari anche dell'end-tidal CO₂⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁻¹⁴⁾.

In molti casi l'uso del RFM riesce ad ottimizzare il supporto respiratorio soprattutto non invasivo (es. riposizionamento della maschera, aumento o riduzione del livello di PIP/PEEP o della CPAP, etc), riducendo la necessità di intubazione tracheale⁽¹⁴⁾. Sicuramente nell'ottica di evitare il volutrauma e l'atelectrauma, il RFM dando informazioni in tempo reale del Vt erogato, sembra

CONCLUSIONI

essere di estrema utilità, anche se siamo in attesa dei dati conclusivi di un recente studio multicentrico (MONITOR trial) che ci auguriamo in un prossimo futuro, ci possano definire la reale utilità del RFM in sala parto.

La determinazione dell'**end-tidal CO₂**, attraverso sistemi colorimetrici o quantitativi (con rilevatori isolati o integrati nel RFM), sembra essere di aiuto nel dare informazioni anch'esse sull'efficacia della ventilazione (non invasiva ed invasiva tramite tubo tracheale) e della perfusione polmonare.

La capnografia non è utile però per predire il dato della pCO₂⁽¹⁶⁾ e quindi non aiuta a mantenere la pCO₂ entro i limiti prefissati⁽¹⁶⁾. Per ovviare a tale problema, è stato sperimentato di recente un nuovo strumento che permette di rilevare in contemporanea la saturimetria e la pCO₂ transcutanea, ponendo il sensore a livello del lobo dell'orecchio in neonati pretermine in sala parto⁽¹⁷⁾.

Gli autori hanno riportato una buona correlazione dei valori di pulsiossimetria con tale apparecchiatura, mentre dato che i valori di pCO₂TC tendono a stabilizzarsi solo dopo 10 minuti, non sembra siano utili per guidare la rianimazione, ma solo al limite per orientare la tipologia di assistenza respiratoria dopo la prima fase di stabilizzazione e magari durante il trasporto della sala parto alla TIN. Per questi limiti l'apparecchiatura non è comunque ancora entrata nella routinaria pratica clinica.

Nella stabilizzazione cardiorespiratoria in sala parto, è fondamentale anche il monitoraggio dell'ossigeno erogato che deve tendere a mantenere il neonato entro i range indicati dalle curve di riferimento⁽⁴⁾. Le linee guida suggeriscono di partire con FiO₂ diverse a seconda che si tratti di un pretermine < 28 settimane (FiO₂ 0.3), tra le 28 e le 32 (FiO₂ 0.21-0.30) o sopra le 32 settimane (FiO₂ 0.21). Ma non è facile riuscire a mantenere il neonato all'interno di tali range in sala parto. Sono in fase di studio delle apparecchiature che erogano la **FiO₂ in maniera automatica** seguendo algoritmi che permettono di tenere la SpO₂ entro i range di saturazione impostati. Vedremo in futuro, dopo la verifica con studi randomizzati e controllati, il reale beneficio di questi sistemi automatici di erogazione della FiO₂, per ridurre sia l'ipossia che l'iperossia. C'è inoltre da capire se deve essere solo la saturimetria periferica a guidare la scelta della FiO₂ e delle pressioni positive da erogare, ma anche la **saturazione cerebrale** attraverso la tecnica NIRS (Near Infrared Spectroscopy). Esistono curve di riferimento della saturimetria cerebrale⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ ed è in corso uno studio (CO-SGOD trial) che vuole verificare quanto l'utilizzo in tempo reale della ossigenazione cerebrale oltre la pulsiossimetria in corso di rianimazione dei neonati prematuri, possa incidere sull'outcome neurologico⁽²⁰⁾.

Sarebbe utile conoscere anche l'effettivo raggiungimento della "capacità funzionale residua" (FRC) e dei volumi polmonari adeguati. Negli adulti e adesso anche in TIN, si comincia ad usare la tecnica **EIT** (Electrical Impedance Tomography) **toracica**, che misura l'impedenza elettrica dei polmoni e quindi i cambiamenti di distribuzione dei volumi polmonari⁽²¹⁾. Qualora fosse disponibile il suo utilizzo anche in sala parto, sarebbe uno strumento molto utile in termini di sicurezza ed efficacia dell'assistenza respiratoria.

Dal punto di vista assistenziale per erogare la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) e la ventilazione a pressione positiva (PPV), la sfida del terzo millennio da un punto di vista tecnologico sarà sicuramente l'utilizzo di sistemi di erogazione del supporto ventilatorio che riducano il lavoro respiratorio (WOB).

Tra questi estremamente interessante è il sistema proposto da alcuni colleghi svedesi⁽²²⁾ che, attraverso un bias flow, riesce a mantenere più stabili i livelli di CPAP sia in fase inspiratoria che espiratoria, riducendo il WOB rispetto al T-piece che ha già sostituito nelle sale parto il self-inflating bag o il flow-inflating bag (che non garantivano un'adeguata PEEP durante la PPV).

È in corso uno studio (CORSAD), i cui risultati saranno molto utili per capire la reale utilità di questo strumento di rianimazione. Da un punto di vista della strategia assistenziale aspettiamo anche di vedere nel prossimo futuro il possibile utilizzo degli "alti flussi" HFNC (High flow nasal cannulae) già in sala parto come primo approccio di tipo non invasivo, o una ventilazione nasale di tipo oscillatorio e, in caso di necessità di ventilazione meccanica, l'inizio della stessa in sala parto con ventilatori neonatali che siano in grado di controllare il Vt sia nella ventilazione convenzionale che in HFOV e magari anche di attuare strategie di reclutamento polmonare individualizzato sul paziente e la patologia polmonare sottostante. Passiamo ora al monitoraggio in TIN.

3. LE METODICHE DI MONITORAGGIO DELL'ASSISTENZA RESPIRATORIA IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

In TIN, oltre al monitoraggio integrato multiparametrico tradizionale (FC, PA, SpO₂, TCpCO₂/TCpO₂, emogasanalisi seriate, radiografia del torace), soprattutto nelle prime 48-72 ore che sono ad alto rischio di IVH (emorragia cerebrale) nei gravi pretermine, è probabile che si debba sempre di più utilizzare il monitoraggio della **saturazione cerebrale con tecnica NIRS**, come si sta sperimentando con alcuni RCT (es. BOOST III). Per l'ottimizzazione della ventilazione desta un grande interesse l'utilizzo della **EIT toracica**⁽²²⁾ ancora in fase sperimentale e usata soprattutto per la ricerca clinica.

La EIT è ormai una tecnica usata in tempo reale in molte terapie intensive pediatriche e dell'adulto per la ricerca della CPAP e PEEP ottimale nella ottimizzazione dei volumi polmonari. Sempre in ambito di ricerca, ma che non ha la possibilità di fornire informazioni in "tempo reale" è la **OEP** (opto electronic pletysmography) che attraverso le variazioni dimensionali del comparto toraco-addominale (rilevate attraverso dei sensori posti sul torace e addome a formare una "rete", che captano e riemettono il segnale di raggi infrarossi emessi e raccolti da telecamere apposite e poi analizzate con software dedicati) è in grado di calcolare anche le variazioni del volume polmonare e raffrontarle con le misurazioni di ossigenazione⁽²³⁾.

Quest'ultima tecnica è servita per validare la strategia di ottimizzazione dei volumi polmonari sia in ventilazione meccanica (VM) convenzionale che oscillatoria, guidata dalle variazioni di SpO₂ e FiO₂ in seguito a modifiche della MAP e della PEEP.

Sicuramente innovativa in neonatologia è la tecnica delle FOT (Forced Oscillatory technique) disponibile non solo per la valuta-

zione del respiro spontaneo, ma anche in pazienti intubati attraverso l'uso di alcuni ventilatori neonatali.

Con questa metodica vengono inviate nelle vie aeree delle oscillazioni sinusoidali; dal rapporto delle oscillazioni e il flusso aereo generato si misura la resistenza del sistema respiratorio aiutando così a identificare la patologia polmonare se maggiormente restrittiva o ostruttiva, e guidando l'ottimizzazione dei parametri respiratori in corso di VM⁽²⁴⁾.

Nel terzo millennio speriamo di entrare sempre di più in mondo "X-ray free" e quindi auspichiamo la riduzione dell'uso della radiologia convenzionale (radiografie e TAC), per dare sempre più spazio all'**ecografia polmonare**⁽²⁵⁾ per la diagnosi di RDS/polmone umido/pneumotorace/versamenti pleurici e magari anche alla **RMN** (Risonanza Magnetica Nucleare) **toracica** per la diagnosi delle malformazioni polmonari⁽²⁶⁾ e magari della stadiazione della BPD. Non potrà mancare l'ausilio delle **prove di funzionalità polmonare** a letto del malato (Vt e FEV₁ ad esempio) se non in fase acuta, almeno alla dimissione del neonato gravemente prematuro, per dare indicazioni dello stato funzionale del polmone e vie aeree nel corso del follow-up respiratorio⁽²⁷⁻²⁸⁾.

L'**ecocardiografia funzionale** infine, aiuterà nelle scelte terapeutiche di gestione emodinamica del neonato con grave RDS complicata da ipotensione sistemica, insufficienza cardiaca da dotto di Botallo pervio emodinamicamente significativo o ipertensione polmonare⁽²⁹⁾, sia in fase acuta che nel follow-up.

CONCLUSIONI

È necessario quindi un monitoraggio e un ausilio tecnologico avanzato che permetta sia in sala parto che in TIN al team neonatologico medico ed infermieristico, di ottimizzare i parametri ventilatori, di conoscere gli effetti della ventilazione in termini di efficacia e sicurezza, e di valutare le interazioni emodinamiche. È necessario uno sforzo combinato: da parte dell'industria di fornire tecnologie avanzate e quanto più facilmente accessibili in termini di prezzo e loro disponibilità in TIN, nonché un atteggiamento di reale desiderio di aggiornamento da parte del team di assistenza cardio-respiratoria neonatale, per garantire un outcome sempre migliore ai nostri piccoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome. *Neonatology* 2019; 115(4):432-450
2. Finn D, Boylan GB, Ryan CA et al. Enhanced Monitoring of the Preterm Infant during stabilization in the delivery room. *Frontiers in Pediatrics* 2016; Mar 31;4:30
3. Dawson JA, Saraswat A, Simionato L et al. Comparison of heart rate and oxygen saturation measurements from Masimo and Nellcor pulse oximeters in newly born term infants. *Acta Paediatr* 2013; 102(10):955-60
4. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010, 126(6):e1340-7
5. Smit M, Dawson JA, Ganzeboom A et al. Pulse oximetry in newborns with delayed cord clamping and immediate skin-to-skin contact. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99:F309-14
6. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015 Oct 20;132(16 Suppl 1): S204-41
7. Katheria A, Rich W, Finer N. Electrocardiogram provides a continuous heart rate faster than oximetry during neonatal resuscitation. *Pediatrics* 2012 130(5):e1177-81
8. Solevag AL, Luong D, Lee TF et al. Non-perfusing cardiac rhythms in asphyxiated newborn piglets. *PLoS One* 2019; 14(4):e0214506
9. Luong DH, Cheung PY, O'Reilly M et al. Echocardiography vs. Auscultation to assess heart rate during cardiac arrest with pulseless electrical activity in newborn infants. *Front Pediatr* 2018; Nov 27;6:366
10. Leone TA. Improving assisted ventilation immediately after birth. *J Pediatrics* 2012, 160 (3): 359-360
11. Schmolzer GM, Kamlin OC, Dawson JA et al. Respiratory monitoring of neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; F295-F303
12. Schmolzer GM, Dawson GA, Kamlin CO et al. Airway obstruction and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F254-F257
13. Lista G, Schmolzer GM, O'Donnell CPF. Improving assessment during noninvasive ventilation in the delivery room. *Neoreviews* 2012; 13: e 364
14. Schmolzer GM, Morley CJ, Wong C et al. Respiratory function monitor guidance of mask ventilation in the delivery room: a feasibility study. *J Pediatr* 2012; 160(3): 377-381
15. JY Kong, Rich W, Finer N et al. Quantitative end-tidal carbon dioxide monitoring in the delivery room: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2013; 163:104-108
16. Hawkes GA, Finn D, Kenosi M et al. A randomized controlled trial of end-tidal carbon dioxide detection of preterm infants in the delivery room. *J Pediatr* 2017;182:74-78
17. Rubortone SA, De Carolis MP, Lacerenza S et al. Use of combined SpO₂/PtcCO₂ sensor in the delivery room. *Sensors* 2012;12:10980-10989
18. Pichler G, Binder C, Avian A et al. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr* 2013; 163(6):1558-1563
19. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B et al. Reference ranges for cerebral tissue oxygen saturation index in term neonates during immediate neonatal transition after birth. *Neonatology* 2015; 108:283-6
20. Pichler G, Baumgartner S, Biermayr M et al. Cerebral regional tissue oxygen saturation to guide oxygen delivery in preterm neonates during immediate transition after birth (COSGOD III): an investigator-initiated, randomized, multicenter, multinational, clinical trial on additional cerebral tissue oxygen saturation monitoring combined with definite treatment guidelines versus standard monitoring and treatment as usual in premature infants during immediate transition: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20(1):178.
21. Donaldsson S, Drevhammar T, Taittonen L et al. Initial stabilization of preterm infants: a new resuscitation system with low imposed work of breathing for use with face mask or nasal prongs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(3): F203-F207
22. Sophocleous L, Frerichs I, Miedema M et al. Clinical performance of a novel textile interface for neonatal chest electrical impedance tomography. *Physiol Meas* 2018;39(4):044004

