

# Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato

Roberto Antonucci<sup>1</sup>, Annalisa Porcella<sup>1</sup>, Luca Antonucci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa di Nido, Neonatologia e Pediatria, Ospedale "Nostra Signora di Bonaria", San Gavino Monreale

<sup>2</sup>Università di Cagliari

## Proceedings

Articoli Selezionati del "3° Convegno Pediatrico del Medio Campidano" · Guspini · 25 Maggio 2013

Guest Editor: Roberto Antonucci

## Abstract

Immediately after birth, the newly born infant undergoes physiological changes including lung aeration, decrease of pulmonary vascular resistance and initiation of pulmonary gas exchange. Under particular circumstances, this transition process is not adequately accomplished, thus resulting in perinatal asphyxia. In the past decade, remarkable changes have occurred in attitudes towards the use of oxygen in the delivery room. Although oxygen is a lifesaving therapy in neonatal resuscitation, high oxygen concentrations may be harmful to term infants, and especially to preterm infants. In fact, the use of high concentrations of oxygen in the first minutes after birth can lead to an excessive release of free oxygen radicals and to subsequent oxidative stress, with potential damage to multiple organs including the brain, lungs, eyes, and gastrointestinal tract. In 2010, the American Heart Association published revised guidelines for neonatal resuscitation including the recommendations on the measurement and monitoring of oxygenation status and on oxygen supplementation in the delivery room. Some key points of these recommendations are the following: (1) the clinical assessment of skin color is a poor indicator of oxygenation immediately after birth; (2) pulse oximetry provides rapid, continuous and accurate measurement of both oxygenation and heart rate during delivery room resuscitation; (3) the provision of blended oxygen during neonatal resuscitation should be aimed at maintaining oxygen saturations similar to those of uncompromised babies born at term. This paper reviews the available evidence on the management of supplemental oxygen during neonatal resuscitation at birth, and also highlights knowledge gaps.

## Keywords

Oxygen supplementation, neonatal resuscitation, delivery room, newborn.

## Corresponding author

Roberto Antonucci, MD, Chief, Division of Neonatology and Pediatrics, "Nostra Signora di Bonaria" Hospital, San Gavino Monreale, Italy; e-mail: roant@tiscali.it.

## How to cite

- Antonucci R, Porcella A, Antonucci L. Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030102. doi: 10.7363/030102.
- Antonucci R, Porcella A, Antonucci L. [Use of oxygen during neonatal resuscitation]. [Article in Italian]. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030102. doi: 10.7363/030102.

## Introduzione

Alla nascita, il neonato va incontro ad una complessa serie di modificazioni fisiologiche che sono alla base del processo di transizione dalla vita intrauterina a quella extrauterina. I dati della letteratura indicano che circa il 10% dei neonati richiede assistenza alla nascita per iniziare a respirare, mentre meno dell'1% dei neonati necessita di misure di rianimazione intensiva [1]. La condizione che più frequentemente richiede la rianimazione del neonato alla nascita è rappresentata dall'asfissia. Su 130 milioni di nati/anno nel mondo, circa 4-5 milioni presentano asfissia alla nascita, la quale è anche una delle cause più frequenti di morte neonatale. Approssimativamente un quarto dei nati asfittici va incontro a decesso, mentre un quarto esita in sequele neurologiche quali paralisi cerebrale, ritardo mentale ed epilessia [2, 3]. La rianimazione del neonato alla nascita ha quindi il duplice scopo di prevenire la morte e di ridurre le sequele neurologiche a lungo termine associate all'asfissia.

La rianimazione neonatale con l'impiego di ossigeno, attuata per la prima volta nel 1777 da François Chaussier [4], è stata tradizionalmente praticata utilizzando ossigeno allo stato puro. Tale pratica terapeutica non si fondava su alcuna base scientifica ma, semplicemente, sull'assunto che la concentrazione di ossigeno del 100% fosse quella ottimale per rianimare un neonato. In seguito al riconoscimento dei rischi connessi allo stato di iperossimemia, è stata avviata una serie di studi, sperimentali e clinici, diretti a valutare quali fossero le modalità più adeguate per la somministrazione di ossigeno nella rianimazione del neonato, in termini sia di efficacia che di sicurezza.

## Ossigeno e radicali liberi in età neonatale

Pur essendo un elemento fondamentale per la vita degli organismi eucarioti, l'ossigeno può svolgere paradossalmente effetti tossici derivanti dalla sua capacità di generare radicali liberi. Questi ultimi sono molecole instabili e altamente reattive a causa della presenza di elettroni spaiati sull'orbitale esterno. Tali molecole si generano normalmente in qualsiasi cellula vivente, essendo coinvolte nelle reazioni di ossidoriduzione utili alla sua sopravvivenza, ma assumono il ruolo di importanti mediatori di danno cellulare e tissutale quando prodotte in quantità eccessive. I radicali liberi dell'ossigeno esplicano anche un'azione protettiva sull'organismo, essendo prodotti dai fagociti attivati durante i processi di killing (batterico) ossidativo [5], e svolgono un ruolo nella regolazione di letti vascolari come il circolo polmonare ed il dotto arterioso [6].

I radicali liberi dell'ossigeno, insieme ad alcuni agenti ossidanti che vengono facilmente trasformati in radicali, vengono indicati con il termine collettivo di *reactive oxygen species* (ROS) [7]. Gli organismi aerobi hanno sviluppato, nel corso dell'evoluzione, efficienti sistemi antiossidanti per rimuovere i radicali liberi. Tali sistemi di difesa sono costituiti da enzimi antiossidanti, quali la superossido dismutasi, la catalasi e la glutatione perossidasi, nonché da composti antiossidanti a basso peso molecolare, quali il glutatione, il beta carotene e le vitamine A, E e C.

Lo squilibrio tra fattori pro-ossidanti e quelli antiossidanti può portare ad un accumulo di ROS ed al cosiddetto *stress ossidativo*, con potenziale danno cellulare e tissutale [7]. Infatti, le condizioni in cui si realizza un danno dell'apparato mitocondriale (ad esempio iperossia, ischemia/riperfusion), così come qualunque condizione che riduca la difesa antiossidante (ad esempio la prematurità), possono causare un accumulo di ROS. Questi ultimi determineranno poi un danno cellulare attraverso l'ossidazione di lipidi, proteine e polisaccaridi, nonché un danno diretto a carico del DNA (**Tab. 1**). Tali effetti dannosi possono esitare nella morte cellulare sia per apoptosi che per necrosi [8, 9].

Il neonato risulta particolarmente vulnerabile al danno ossidativo, sia a causa della maggiore produzione postnatale di ROS, che per l'incapacità dei sistemi di difesa di limitare le reazioni indotte dagli stessi ROS. Inoltre, l'encefalo del neonato contiene una più alta concentrazione di ferro libero nonché di acidi grassi polinsaturi, localizzati

**Tabella 1.** Meccanismi di danno cellulare dei ROS.

<p><b>1. Perossidazione lipidica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Membrana cellulare: perdita dell'equilibrio osmotico con ingresso di liquidi e ioni e fuoriuscita di metaboliti fondamentali per la ricostituzione dell'ATP</li> <li>• Membrana dei mitocondri: incapacità di produrre ATP e liberazione di proteine proapoptotiche</li> <li>• Membrana dei lisosomi: liberazione di enzimi lisosomiali che innescano l'autodigestione della cellula</li> </ul> <p><b>2. Ossidazione delle proteine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ossidazione delle catene laterali con formazione di legami crociati (ponti disolfuro)</li> <li>• Ossidazione della catena proteica</li> </ul> <p>Conseguenze: modificazione del sito attivo (enzimi); modificazione della conformazione (proteine strutturali)</p> <p><b>3. Danno del DNA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rottura di un singolo filamento</li> <li>• Rottura del doppio filamento</li> <li>• Formazione di legami crociati e conseguente costituzione di "addotti"</li> </ul>
---

specialmente nelle membrane cellulari, e ciò lo espone maggiormente all'azione dannosa dei ROS che hanno come target proprio tali sostanze [7]. Il neonato pretermine è più vulnerabile del neonato a termine sotto tale profilo, a causa dell'imaturità dei suoi sistemi antiossidanti, i quali maturano fisiologicamente con l'avanzare della gravidanza. La somministrazione di steroidi prenatali incrementa l'attività degli enzimi antiossidanti, ma non sembra in grado di neutralizzare completamente lo stress ossidativo, in particolar modo nel nato prematuro [10, 11]. Inoltre, la formazione di ROS derivante dalla rianimazione con alte concentrazioni di ossigeno può superare la capacità dei naturali sistemi antiossidanti (quali la superossido dismutasi, la catalasi e la glutazione perossidasi), di per sé ridotta nel nato pretermine. Questo squilibrio tra sostanze ossidanti e antiossidanti gioca un ruolo importante nello sviluppo di alcune condizioni morbose tipiche della prematurità, quali la retinopatia del prematuro, la displasia broncopolmonare e l'enterocolite necrotizzante [12, 13]. Inoltre, nei neonati pretermine, l'iperossia può causare una riduzione del flusso ematico cerebrale, con conseguente danno ischemico [14].

### Ipossia ed iperossia nel neonato

Il neonato che necessita di rianimazione alla nascita presenta quasi sempre un certo grado di ipossia. Negli anni più recenti, è stato dimostrato che la valutazione clinica del colorito cutaneo è un

indicatore impreciso e scarsamente accurato dello stato di ossigenazione nell'immediato periodo post-natale. Lo studio di O'Donnell et al. [15] documentò che i Clinici avevano spesso giudizi discordanti circa il fatto che un neonato presentasse un colorito roseo o meno. Fu evidenziato inoltre che, nei casi in cui i Clinici dichiaravano che i neonati erano rosei, i valori di SpO<sub>2</sub> misurati col pulsossimetro potevano variare tra il 10% ed il 100% [15]. D'altro canto, l'assenza di cianosi si è dimostrata un indicatore assai scadente dello stato di ossigenazione di un neonato [1].

Alla luce di tali riscontri, il colorito cutaneo non viene più considerato un indicatore affidabile di ossigenazione o di efficacia della rianimazione [16]. D'altro canto, si è rivelato particolarmente utile, anche nelle fasi iniziali della rianimazione neonatale, l'impiego del pulsossimetro, di cui esistono varie tipologie con caratteristiche differenti [17]. I pulsossimetri di nuova generazione sono in grado di rilevare in modo continuo, tramite apposite sonde neonatali, valori affidabili di saturazione di ossigeno e di frequenza cardiaca già 1-2 minuti dopo la nascita. Tali apparecchiature sono attualmente considerate lo strumento ottimale per il monitoraggio della saturazione di ossigeno in sala parto [4], e ne viene raccomandato l'uso in caso di cianosi persistente, di somministrazione di ossigeno supplementare, o di ventilazione a pressione positiva da prolungare per più di qualche atto ventilatorio [1]. Durante la rianimazione del neonato, viene raccomandato specificamente il monitoraggio della SpO<sub>2</sub> preduale, per cui la sonda del pulsossimetro deve essere posizionata a livello del polso destro o del palmo della mano destra. Inoltre, al fine di ottenere una più rapida acquisizione del segnale, è utile collegare la sonda prima al paziente e successivamente al pulsossimetro [1]. Nel neonato "fisiologico", i valori di ossigenazione considerati normali nella vita postnatale non vengono raggiunti prima di circa 10 minuti dalla nascita. I valori di saturazione di ossigeno possono mantenersi normalmente tra il 70 e l'80% per alcuni minuti dopo la nascita, causando una cianosi apparente durante tale periodo di tempo [1]. Mariani et al. [18] hanno recentemente dimostrato che i neonati sani a termine nati al livello del mare presentano una saturazione di ossigeno del 60% circa durante il parto, e che essa raggiunge e supera il 90% a circa 10 minuti di vita. Altri studi hanno evidenziato che i nati da taglio cesareo presentano valori di saturazione più bassi rispetto a quelli riscontrati nei nati da parto vaginale [19], e che i neonati prematuri

impiegano più tempo per raggiungere valori di saturazione superiori al 90% [20]. Se è vero che l'ipossia non trattata può determinare un danno multiorgano, sono sempre maggiori le evidenze che indicano come l'esposizione, anche per brevi periodi, ad un eccesso di ossigeno durante e dopo la rianimazione può esitare in esiti avversi. Pertanto, la somministrazione di ossigeno deve porsi il duplice obiettivo di evitare l'ipossia da un lato e l'iperossia dall'altro, specie nei nati prematuri che sono maggiormente suscettibili agli effetti tossici dell'ossigeno. Tuttavia, allo stato attuale delle conoscenze, non è stato identificato ancora un valore di SpO<sub>2</sub> al di sotto del quale la somministrazione di ossigeno abbia più vantaggi che svantaggi, né è noto un valore di SpO<sub>2</sub> massimo che possa essere considerato sicuro e non dannoso [4]. Le linee guida emanate nel 2010 dall'American Heart Association (AHA) indicano dei ranges "target" di saturazione di ossigeno pre-duttale riferiti ai primi 10 minuti di vita, da utilizzare durante la rianimazione del neonato a prescindere dalla sua età gestazionale [1]. Come segnalato da Saugstad et al. [21], numerosi dati clinici dimostrano che la rianimazione del neonato con ossigeno al 100%, piuttosto che con aria ambiente, è gravata da un aumentato stress ossidativo a 4 settimane di vita, da un aumentato danno miocardico e renale, da un Apgar score e da una frequenza cardiaca più bassi a 5 minuti di vita, da un ritardo nel primo respiro, e dalla necessità di una rianimazione più prolungata [21]. L'iperossia si è dimostrata responsabile, inoltre, della riduzione del flusso ematico cerebrale nei nati a termine e pretermine. L'ossigeno gioca peraltro un ruolo fondamentale nella transizione dalla circolazione fetale a quella post-natale, riducendo le resistenze vascolari polmonari. Studi condotti sull'animale asfittico documentarono ecograficamente che gli animali rianimati con aria presentavano una normalizzazione della (elevata) pressione vascolare polmonare che era sovrapponibile a quella degli animali trattati con ossigeno al 100% [22, 23]. Lakshminrusimha et al. [24] dimostrarono che anche una breve esposizione all'ossigeno al 100% era sufficiente per incrementare in modo significativo, a livello delle arterie polmonari di quinta generazione, la contrazione indotta da agenti vasocostrittori quali norepinefrina e KCl, mentre la rianimazione con aria non influenzava tale contrattilità. Su una popolazione di neonati a termine con grave asfissia, rianimati con aria versus ossigeno puro, Vento et al. [25] studiarono prospetticamente il danno cardiaco e renale causato dalla riossigenazione. Nei neonati

rianimati con ossigeno al 100%, rispetto a quelli rianimati in aria ambiente, fu documentato un aumento della troponina plasmatica e dell' N-acetilglucosaminidasi urinaria, indici di danno a carico delle cellule del miocardio e del tubulo prossimale renale, rispettivamente. Fu rilevata inoltre una concentrazione di glutazione ossidato minore nei neonati rianimati in aria ambiente rispetto a quella riscontrata nei neonati rianimati con ossigeno al 100%, ad indicare un minore stress ossidativo nel primo gruppo di neonati. Le conclusioni dello studio furono che l'uso di aria ambiente nella rianimazione del neonato con asfissia grave, se confrontato con l'uso di ossigeno al 100%, è altrettanto efficace e riduce il danno acuto che si determina a carico del miocardio e del rene durante le fasi di ischemia e riperfusione [25].

### **Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato alla nascita: evidenze cliniche**

Sin dagli anni '60, uno studio sperimentale aveva dimostrato che, in conigli neonati rianimati con aria ambiente, l'outcome era sovrapponibile a quello osservato in conigli neonati rianimati con ossigeno al 100% [26].

Alla fine degli anni '90, Saugstad et al. [27] condussero uno studio multicentrico su neonati di peso superiore a 999 g, allo scopo di dimostrare che la rianimazione neonatale in aria era efficace quanto quella condotta con ossigeno al 100%, come indicato da precedenti studi pilota. Tale studio documentò che i tempi del primo respiro e del primo vagito erano significativamente più brevi nei neonati rianimati con aria rispetto a quelli rianimati con ossigeno puro, e che l'indice di Apgar al primo minuto era più alto nel primo gruppo. Gli Autori ipotizzarono che la rianimazione con ossigeno puro potesse indurre atelettasia polmonare o depressione della funzione ventilatoria, o entrambe, spiegando così i risultati ottenuti [27]. Nel 2003, uno studio indiano mise a confronto l'uso di aria ambiente versus l'uso di ossigeno al 100% nella rianimazione del neonato asfittico con peso alla nascita superiore a 1.000 g. In tale studio, l'outcome dei neonati rianimati in aria fu simile a quello dei neonati rianimati con O<sub>2</sub> al 100% e non furono riscontrate differenze tra i due gruppi nel miglioramento della frequenza cardiaca a 1, 5 e 10 minuti e nell'indice di Apgar a 5 e 10 minuti. Inoltre, il tempo necessario per emettere il primo vagito e la durata della rianimazione furono significativamente più brevi nel gruppo rianimato con aria rispetto

al gruppo di controllo rianimato con O<sub>2</sub> al 100%. Non si registrarono invece differenze significative tra i due gruppi di neonati riguardo alla mortalità complessiva e a quella correlata all'asfissia [2]. Una successiva metanalisi, condotta su 1.737 neonati, evidenziò una riduzione significativa della mortalità neonatale, pari al 5%, nei neonati rianimati alla nascita con aria ambiente rispetto a quelli rianimati con O<sub>2</sub> al 100%. Tale differenza fu documentata sia nei nati a termine che nei pretermine. Inoltre, nei neonati rianimati in aria, il punteggio di Apgar a 5 minuti e la frequenza cardiaca a 90 secondi furono significativamente maggiori, e l'inizio dell'attività respiratoria spontanea significativamente più precoce, rispetto a quelli osservati nei neonati rianimati con ossigeno al 100%. All'età di 18-22 mesi, l'accrescimento somatico, lo sviluppo psicomotorio, il numero di paralisi cerebrali e/o di ritardo mentale furono sovrapponibili nei due gruppi studiati [3]. Nello studio di Bajaj et al. [28], condotto su neonati di peso superiore a 1.000 g, la rianimazione con aria ambiente non offrì alcun beneficio in termini di riduzione della mortalità o di incidenza di encefalopatia ipossico-ischemica rispetto alla rianimazione con ossigeno al 100%, né risultò gravata da un'aumentata incidenza di esiti avversi. Tali Autori conclusero, quindi, che l'utilizzo di aria nella rianimazione poteva essere raccomandato laddove l'ossigeno non fosse disponibile. Successivamente, una review sistematica con metanalisi evidenziò che la rianimazione neonatale in aria ambiente era gravata da una mortalità inferiore rispetto a quella con ossigeno al 100%, sia nella prima settimana di vita che a 1 mese e oltre, mentre l'incidenza di severa encefalopatia ipossico-ischemica (stadi II-III) era sovrapponibile nei due gruppi di pazienti [29].

Altri studi hanno valutato la risposta alla rianimazione con differenti concentrazioni di ossigeno, in distinte popolazioni di neonati.

#### *Neonati pretermine*

Nel 2008, uno studio prospettico randomizzato valutò l'uso di aria versus ossigeno al 100% nella rianimazione del neonato pretermine di età gestazionale inferiore a 32 settimane. La rianimazione con aria ambiente dei neonati studiati non consentì di raggiungere la saturazione di ossigeno target del 70% a 3 minuti e dell'80% a 5 minuti di vita, e tutti i neonati necessitarono di ossigeno supplementare. I ricercatori postularono che i valori saturimetrici persistentemente bassi, osservati nei nati molto

pretermaturi durante la rianimazione in aria ambiente, potevano derivare dal mancato adattamento alla nascita dei vasi polmonari in assenza di ossigeno supplementare. In particolare, fu ipotizzata una persistente vasocostrizione polmonare, con shunt destro-sinistro a livello del dotto arterioso e del foramen ovale, che poteva derivare da una diversa sensibilità all'ossigeno della circolazione polmonare nel nato pretermine rispetto al nato a termine. La raccomandazione degli Autori, pertanto, fu quella di non utilizzare aria ambiente nella rianimazione iniziale dei nati pretermaturi, ma optare invece per concentrazioni di ossigeno tra il 30% e il 40%, regolando successivamente la frazione inspirata di ossigeno allo scopo di far incrementare lentamente la saturazione fino a valori dell'85% a 7-10 minuti di vita [13]. Dawson et al. [30] osservarono che, nei nati pretermaturi di età gestazionale inferiore a 30 settimane, l'utilizzo di aria ambiente nelle fasi iniziali della rianimazione rendeva necessario poi l'impiego di ossigeno supplementare per raggiungere valori accettabili di SpO<sub>2</sub>. Escrig et al. [31] studiarono un campione di neonati estremamente pretermaturi ( $\leq 28$  settimane di gestazione), sottoposti a rianimazione alla nascita, per stabilire se l'impiego iniziale di una bassa FiO<sub>2</sub> (30%) fosse altrettanto efficace di quello di un'alta FiO<sub>2</sub> (90%) ai fini del raggiungimento di una SpO<sub>2</sub> target dell'85%, a 10 minuti di vita. Essi documentarono che le condizioni cliniche e i valori di SpO<sub>2</sub> e di frequenza cardiaca dei neonati trattati con alte concentrazioni di ossigeno erano sovrapponibili a quelli dei neonati che ricevevano basse concentrazioni di ossigeno durante la rianimazione. D'altro canto, i neonati inizialmente ventilati con alte concentrazioni di ossigeno ricevevano una maggiore quantità totale di ossigeno e presumibilmente avevano un maggior rischio di danno da radicali liberi, senza alcun vantaggio in termini di mortalità neonatale precoce o di tassi di mortalità neonatale. Un successivo studio evidenziò che la rianimazione con ossigeno al 30% di neonati pretermaturi di età gestazionale compresa tra 24 e 28 settimane causava minori stress ossidativo, flogosi e necessità di ossigeno, e riduceva il rischio di displasia broncopulmonare [32]. Infine, nei neonati di età gestazionale inferiore a 37 settimane, fu documentata una sopravvivenza maggiore se venivano rianimati inizialmente con aria piuttosto che con ossigeno al 100% [3, 33, 29]. Nonostante non sia nota con esattezza la concentrazione ottimale di ossigeno da somministrare ai pretermaturi durante la rianimazione, una percentuale iniziale di ossigeno

tra il 25% ed il 30% sembra in grado di favorire una regolare transizione alla vita extrauterina, ridurre il carico di ossigeno e diminuire il rischio di danno e flogosi causati dall'ossigeno [4].

Non sono attualmente disponibili in letteratura sufficienti evidenze per definire un'appropriata strategia di somministrazione dell'ossigeno durante la rianimazione, nei neonati pretermine di età gestazionale tra 32 e 37 settimane [16].

#### *Neonati a termine*

Nello studio di Vento et al. [34], l'outcome finale dei nati a termine asfittici rianimati in aria risultò sovrapponibile a quello riscontrato nei neonati rianimati con ossigeno allo stato puro. Inoltre, il gruppo di neonati rianimati in aria richiese un tempo inferiore di ventilazione a pressione positiva per raggiungere un pattern di respirazione spontanea, mentre il gruppo rianimato con ossigeno puro sviluppò iperossimemia, documentata anche da un aumento della concentrazione di glutatione ossidato. Nel 2004, una review sistematica con una metanalisi di trials mise a confronto la rianimazione con aria e quella con ossigeno al 100%. Le conclusioni dello studio furono che l'aria ambiente rappresentava la prima scelta nella rianimazione iniziale in sala parto per il neonato a termine o presso il termine, e che l'utilizzo dell'ossigeno andava riservato ai casi in cui tale modalità rianimatoria iniziale avesse fallito [33].

#### *Neonati con grave compromissione alla nascita*

Un'attenzione speciale meritano i neonati con grave asfissia alla nascita, quelli in arresto cardiaco, o che presentano una frequenza cardiaca inferiore a 60 battiti per minuto (bpm). Tali neonati, infatti, avendo una compromissione dell'attività circolatoria, possono presentare valori di saturazione di ossigeno non attendibili, per cui la somministrazione di ossigeno a concentrazioni maggiori dovrebbe essere guidata dalla frequenza cardiaca piuttosto che dalla saturazione di ossigeno [4]. In un recente lavoro è stato suggerito che, se l'indice di Apgar al primo minuto è inferiore a 1, la risposta della frequenza cardiaca alle prime ventilazioni dovrebbe guidare l'utilizzo dell'ossigeno, ancor prima di poter misurare dei valori saturimetrici attendibili. In particolare, se la frequenza cardiaca non aumenta nonostante l'esecuzione di adeguate ventilazioni, la concentrazione di ossigeno dovrebbe essere rapidamente aumentata, anche fino al 100%, per ottenere un rapido ripristino del circolo [35].

#### **Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato alla nascita: cenni sulle più recenti linee guida**

Le linee guida sulla rianimazione neonatale, emanate nel 2010 dallo European Resuscitation Council, raccomandano che, nel neonato a termine, la rianimazione venga iniziata somministrando aria piuttosto che ossigeno al 100%. L'uso di ossigeno a concentrazioni maggiori viene raccomandato solamente nei casi in cui, nonostante un'adeguata ventilazione, la frequenza cardiaca non aumenti o l'ossigenazione (rilevata possibilmente con un pulsossimetro) si mantenga su livelli non accettabili. Riguardo ai neonati pretermine di età gestazionale inferiore a 32 settimane, le medesime linee guida segnalano che, nella gran parte dei casi, la rianimazione in aria non consente di raggiungere il target di saturazione di ossigeno desiderato, con conseguente ipossiemia, mentre l'utilizzo di ossigeno al 100% è più frequentemente gravato dal rischio di iperossia. In tali neonati, le suddette linee guida raccomandano di utilizzare una miscela aria-ossigeno la cui concentrazione sia regolata in base alla misurazione della SpO<sub>2</sub> col pulsossimetro, prevedendo la possibilità di iniziare la rianimazione in aria solamente nel caso in cui non sia disponibile il miscelatore aria-ossigeno [36].

Nel 2010, l'American Heart Association ha pubblicato le proprie linee guida revisionate, nelle quali viene raccomandato di iniziare la rianimazione con aria o con miscela aria-ossigeno, sia nel neonato a termine che nel pretermine, per poi regolare la concentrazione di ossigeno sotto guida pulsossimetrica con l'obiettivo di raggiungere valori di SpO<sub>2</sub> preduttale nel range "target". Le suddette linee guida includono a tale scopo una tabella in cui sono riportati i range interquartili delle SpO<sub>2</sub> preduttali misurate in neonati a termine sani dopo parto vaginale a livello del mare. Nel caso in cui non si abbia a disposizione il miscelatore aria-ossigeno, viene raccomandato di iniziare la rianimazione in aria. Qualora il neonato sia gravemente bradicardico (frequenza cardiaca < 60 bpm) dopo 90 secondi di rianimazione con basse concentrazioni di O<sub>2</sub>, queste ultime devono essere aumentate (sino a raggiungere il 100%) per il tempo necessario a riportare la frequenza cardiaca a valori normali [1].

Nel 2012, la World Health Organization (WHO) ha pubblicato le proprie linee guida sulla rianimazione di base del neonato, dirette in special modo a coloro che prestano la loro assistenza in ambienti dove è scarsa la disponibilità di risorse

umane e/o tecnologiche durante il parto. Riguardo all'uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato, tali linee guida forniscono raccomandazioni differenziate in funzione dell'età gestazionale. Secondo tali raccomandazioni, la ventilazione dovrebbe essere iniziata con aria nei neonati di età gestazionale maggiore di 32 settimane mentre, nei neonati pretermine di età gestazionale uguale o inferiore a 32 settimane, è preferibile iniziare la ventilazione con ossigeno al 30%. Viene inoltre raccomandato l'uso del pulsossimetro per decidere circa il bisogno di ossigeno supplementare e per monitorizzare la concentrazione di ossigeno necessaria [37].

Il Gruppo di Studio sulla Rianimazione Neonatale della Società Italiana di Neonatologia ha recentemente pubblicato le raccomandazioni sulla somministrazione di ossigeno in sala parto [4]. L'approccio iniziale che esse prevedono è sostanzialmente simile a quello raccomandato nelle linee guida della WHO.

#### **Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato alla nascita: possibili soluzioni pratiche alternative**

Le più recenti linee guida internazionali per la rianimazione neonatale raccomandano di iniziare la rianimazione con aria piuttosto che con il 100% di ossigeno in neonati a termine e con una  $FiO_2$  tra il 30% ed il 90% nei neonati pretermine con età gestazionale < 32 settimane. La somministrazione di ossigeno supplementare dovrebbe essere regolata attraverso la miscelazione di ossigeno e aria, e la concentrazione di ossigeno somministrata dovrebbe essere guidata dalla pulsossimetria. I pulsossimetri sono apparecchiature portatili, relativamente poco costose, ed ampiamente disponibili anche in contesti con risorse limitate. L'aria compressa e i miscelatori, viceversa, non sono disponibili in molti contesti dove viene attuata la rianimazione neonatale, sia nei paesi sviluppati che in quelli a limitate risorse. La conseguente limitata capacità di controllare la  $FiO_2$  può condurre, sulla base delle più recenti raccomandazioni, a una cura non ottimale del neonato, specialmente quando si renda necessaria una bassa  $FiO_2$ .

Il pallone auto-insufflante (PAI), ancora ampiamente diffuso nei centri nascita dei paesi sviluppati e non, non richiede una sorgente di gas compresso per il proprio funzionamento. Se si collega un PAI a una sorgente di ossigeno puro, la  $FiO_2$  a livello della maschera dipende dall'entità

della miscelazione tra flusso di ossigeno in entrata e aria ambiente aspirata nella sacca. Le caratteristiche tecniche del PAI consentono di regolare la  $FiO_2$  a livello della maschera semplicemente regolando il flusso di ossigeno in entrata, senza richiedere un miscelatore separato e una fonte di aria compressa. Quando si utilizza un PAI con reservoir, alimentato con un flusso di ossigeno di 5-10 L/min, la  $FiO_2$  erogata ai pazienti è di circa il 90-100%. D'altro canto, la concentrazione di ossigeno erogata quando si utilizza un PAI senza reservoir si ritiene essere di circa il 40%, anche se studi recenti hanno dimostrato che, ai range di pressione raccomandati dalle linee guida internazionali, le concentrazioni di ossigeno sono maggiori.

Da un punto di vista pratico, nelle situazioni in cui non siano disponibili aria compressa e miscelatori e si impieghi invece un PAI, la possibilità di utilizzare una relazione ben definita tra flusso di ossigeno e  $FiO_2$  erogata può diventare uno strumento essenziale per gli operatori addetti all'assistenza del neonato. In un recentissimo studio, Trevisan et al. [38] hanno valutato la relazione tra flusso di ossigeno e  $FiO_2$  erogata durante la ventilazione a pressione positiva (PPV) eseguita su un manichino con un PAI neonatale dotato di reservoir. I dati da essi ottenuti mostrano che la  $FiO_2$  erogata dipende da 3 fattori: entità del flusso di ossigeno, pressione di picco inspiratorio (PIP) e tempo trascorso. Da tali dati può essere sviluppato uno schema che mette in correlazione il flusso di ossigeno e la corrispondente  $FiO_2$  erogata. L'operatore può modulare la  $FiO_2$  efficace in un range compreso tra il 21% e l'85-95% utilizzando un flussometro, regolando semplicemente il flusso di ossigeno in modo progressivo da 0 L/min a 5 L/min in base alla pulsossimetria. Questo schema può rappresentare uno strumento utile e poco costoso per la rianimazione del neonato, nei casi in cui non siano disponibili una sorgente di aria compressa e un miscelatore.

#### **Conclusioni**

Numerosi studi clinici sembrano ormai dimostrare che la rianimazione alla nascita del neonato a termine debba iniziare con aria ambiente, e che la somministrazione di ossigeno vada riservata ai casi di persistenza di una bradicardia importante. Nel nato pretermine di bassa età gestazionale (< 32 settimane), invece, la somministrazione di una miscela aria-ossigeno al 30% sembra essere la strategia iniziale più idonea, considerato che la rianimazione in aria di tale tipo di neonato esita

facilmente in ipossia e che, d'altro canto, egli è particolarmente suscettibile ai danni da radicali liberi dell'ossigeno in caso di iperossia. La valutazione clinica del colorito cutaneo non viene più raccomandata come indicatore attendibile dello stato di ossigenazione durante la rianimazione del neonato, mentre l'impiego del pulsossimetro consente una misurazione accurata e continua dell'ossigenazione e della frequenza cardiaca. Allo stato attuale delle conoscenze, restano ancora aperti alcuni problemi relativi all'impiego dell'ossigeno nella rianimazione del neonato alla nascita (**Tab. 2**). In futuro, un corretto uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato dovrà certamente basarsi sulle migliori e più recenti evidenze scientifiche disponibili, ma anche orientarsi verso un approccio "individualizzato", ossia ottimizzato in funzione delle caratteristiche del singolo paziente e della sua risposta all'ossigenoterapia.

**Tabella 2.** Uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato alla nascita: problemi aperti.

- Qual è la migliore strategia e quali le indicazioni per l'impiego dell'ossigeno nella rianimazione dei neonati pretermine di età gestazionale tra 32 e 37 settimane?
- Quale concentrazione di ossigeno è meglio utilizzare nei casi di bradicardia persistente che non risponde rapidamente a una corretta ventilazione?
- Qual è l'effetto della rianimazione con aria versus quella con ossigeno supplementare sul ripristino del flusso cerebrale e sul successivo danno cerebrale, durante l'arresto circolatorio?
- Qual è l' $SpO_2$  target ottimale per intraprendere e quale quella per sospendere la somministrazione di ossigeno supplementare nel neonato compromesso sottoposto a rianimazione alla nascita?
- L' $SpO_2$  target per i neonati pretermine dovrebbe essere differente da quella per i neonati a termine?
- Qual è l'outcome a lungo termine (mortalità e sviluppo neuromotorio) dei neonati rianimati applicando su larga scala le recenti linee guida?

## Declaration of interest

The Authors declare that they have nothing to disclose in relation with this article.

## Bibliografia

1. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J. Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010;126:e1400-13.
2. Ramji S, Rasaily R, Mishra PK, Narang A, Jayam S, Kapoor AN, Kambo I, Mathur A, Saxena NC, Saxena BN. Resuscitation of asphyxiated newborns with room air or 100% oxygen at birth: a multicentric clinical trial. *Indian Pediatrics*. 2003;40:510-7.
3. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate*. 2005;87:27-34.
4. Trevisanuto D, Gizzi C, Martano C, Dal Cengio V, Ciralli F, Torielli F, Villani PE, Di Fabio S, Quartulli L, Giannini L; Neonatal Resuscitation Study Group, Italian Society of Neonatology. Oxygen administration for the resuscitation of term and preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(S3):26-31.
5. van der Walt J. Oxygen – elixir of life or Trojan horse? Part 1: oxygen and neonatal resuscitation. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(11):1107-11.
6. Saugstad OD, Sanderud J. Circulatory effects of oxygen radicals. *Biomed Biochim Acta*. 1989;48(2-3):S20-4.
7. Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(S3):63-5.
8. O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Mitochondrial glutathione and oxidative stress: implications for pulmonary oxygen toxicity in premature infants. *Mol Genet Metab*. 2000;71:352-8.
9. Wallace KB, Eells JT, Madeira VM, Cortopassi G, Jones DP. Mitochondria-mediated cell injury. Symposium overview. *Fundam Appl Toxicol*. 1997;38(1):23-37.
10. Chen Y, Martinez MA, Frank L. Prenatal dexamethasone administration to premature rats exposed to prolonged hyperoxia: a new rat model of pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia). *J Pediatr*. 1997;130(3):409-16.
11. Vento M, Escrig R, Saenz P, Sastre J, Izquierdo I. Prenatal corticosteroids enhance the antioxidant defence system in extremely premature infants. Presented at the 2006 Pediatric Academic Societies' annual meeting: April 29 to May 2, 2006; San Francisco, CA.
12. Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, Davis PG. Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002273.
13. Wang CL, Anderson C, Leone TA, Rich W, Govindaswami B, Finer NN. Resuscitation of preterm neonates by using room air or 100% oxygen. *Pediatrics*. 2008;121:1083-9.
14. Lundstrom KE, Pryds O, Greisen G. Oxygen at birth and prolonged cerebral vasoconstriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F81-6.
15. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F465-7.
16. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, Guinsburg R, Hazinski MF, Morley C, Richmond S, Simon WM, Singhal N, Szyld E, Tamura M, Velaphi S, on behalf of the Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation 2010 International Consensus

- on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2011;81S:e260-87.
17. Baquero H, Alviz R, Castillo A, Neira F, Sola A. Avoiding hyperoxemia during neonatal resuscitation: time to response of different SpO<sub>2</sub> monitors. *Acta Paediatr*. 2011;100:515-8.
  18. Mariani G, Dik PB, Ezquer A, Aguirre A, Esteban ML, Perez C, Fernandez Jonusas S, Fustiñana C. Pre-ductal and post-ductal O<sub>2</sub> saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr*. 2007;150:418-21.
  19. Rabi Y, Yee W, Chen SY, Singhal N. Oxygen saturation trends immediately after births. *J Pediatr*. 2006;148:590-4.
  20. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics*. 2010;125:e1340-7.
  21. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for newborn resuscitation: how much is enough? *Pediatrics*. 2006;118:789-92.
  22. Fugelseth D, Borke WB, Lenes K, Saugstad OD. Room air is as efficient as 100% oxygen in reversing hypoxemia-induced cardiovascular effects in newborn pigs. *Pediatr Res*. 2004;54:618A.
  23. Medbo S, Yu XQ, Asberg A, Saugstad OD. Pulmonary Haemodynamics and plasma endothelin-1 during hypoxemia and reoxygenation with room air or 100% oxygen in a piglet model. *Pediatr Res*. 1998;44:843-9.
  24. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, Ryan RM, Gugino SF, Morin III FC, Swartz DD, Kumar VH. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res*. 2006;59(1):137-41.
  25. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Vina J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1393-8.
  26. Campbell AGM, Cross KW, Dawes GS, Hyman AI. A comparison of air and O<sub>2</sub> in hyperbaric chamber by positive pressure ventilation in resuscitation of newborn rabbits. *J Pediatr*. 1966;68:153-63.
  27. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics*. 1998;102:e1.
  28. Bajaj N, Udani RH, Nanavati RN. Room air vs. 100 per cent oxygen for neonatal resuscitation: a controlled clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2005;51(4):206-11.
  29. Rabi Y, Rabi D, Yee W. Room air resuscitation of the depressed newborn: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2007;72:353-63.
  30. Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, te Pas AB, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants < 30 weeks' gestation with air or 100% oxygen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F87-91.
  31. Escrig R, Arruza L, Izquierdo I, Villar G, Saenz P, Gimeno A, Moro M, Vento M. Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial. *Pediatrics*. 2008;121:875-81.
  32. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Jackson Roberts II L, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-49.
  33. Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1329-33.
  34. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biol Neonate*. 2001;79:261-7.
  35. Vento M, Saugstad OD. Oxygen supplementation in the delivery room: update information. *J Pediatr*. 2011;158:e5-7.
  36. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010: Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation*. 2010;81:1389-99.
  37. World Health Organization. WHO Guidelines on basic newborn resuscitation. Geneva: WHO; 2012.
  38. Trevisanuto D, Dal Cengio V, Doglioni N, Cavallin F, Zanardo V, Parotto M, Weiner G. Oxygen delivery using a neonatal self-inflating resuscitation bag: effect of oxygen flow. *Pediatrics*. 2013;131:e1144-9.