

L'ossigeno nella rianimazione neonatale

Viaggio tra scienza e storia in un controverso capitolo di medicina neonatale

EGISTO SCALINI, MARIANO MANZIONNA

Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "S. Giacomo", Monopoli (Bari)

La storia, piena di interesse, di sorprese, di progressi, dell'entrata dell'ossigeno (medicale) nella storia della medicina e dell'uomo, e specialmente del neonato: la corsa a ostacoli della terapia e la difficile separazione tra il bene e il male. Anche lì. E alla fine il ruolo risolutivo delle metanalisi e delle noiose ma salvifiche linee guida.

IL PRIMO FARMACO PER I NEONATI

Si deve a un farmacista svedese, Carl Scheele (1742-1786), la scoperta dell'ossigeno, che non a caso egli definì *fire air*. Ma i suoi studi rimasero inediti. Invece Joseph Priestley (*Figura 1*), un gentiluomo inglese e chimico dilettante, ottenuto l'ossigeno dalla calce di piombo, pubblicò nel 1774 i risultati delle sue ricerche^{1,2}. Negli stessi anni Antoine-Laurent de Lavoisier, studiando le reazioni di questa "aria deflogisticata", ne definì le proprietà e le diede il nome di ossigeno, che in greco significa "generatore di acidi"².

Non passarono molti anni che questo gas *eminently breathable*² - i ratti in esso vivevano più a lungo e le candele producevano una fiamma più viva - cominciò a essere variamente utilizzato in medicina e i neonati furono tra i primi a beneficiarne. Fu grande la tentazione di usare l'ossigeno, conosciuto anche come *vital air*, nella difficile fase di adattamento alla vita extrauterina dei neonati depressi. Un medico digionese, François Chaussier, nel 1780 lo utilizzò per la prima volta assieme a un suo *device*, una sorta di primordiale ventilatore, nella rianimazione di neonati asfittici^{1,3}.

Negli anni a venire l'impiego dell'ossigeno nei neonati cominciò a diffondersi diversificandosi per la modalità di somministrazione. Per esempio, nel 1807, von Plenck lo somministrava attraverso le narici¹, von Reuss addirittura

OXYGEN IN NEONATAL INTENSIVE CARE

(*Medico e Bambino* 2012;31:233-239)

Key words

Oxygen, Neonatal intensive care, Air/oxygen mixtures, Oximetry

Summary

The article reports the partly exciting, partly tragic and partly confused, anyhow instructive story of the use of oxygen in neonatal intensive care. Oxygen, the "eminently breathable gas", starts to be used in medicine already by the end of 1700. At the beginning of the last century the first CPAP is invented. In the great exhibition held in Chicago in 1933 the first oxygen tanks are on display. However, the wider and greater use of oxygen produces a new pathology in the preterm infants: retrolenticular fibroplasia, the critical sign of the capacity of oxygen to produce free radicals through the action of xantina oxidase. The story continues with the same caution that the construction of EBM must exercise in such a difficult sector. The latest conclusions on the debate "air/oxygen mixtures in intensive care" are that "it is better to start the intensive care with air, add oxygen only when needed and control the oximetry case by case".

ra lo iniettava attraverso la vena ombelicale¹, fino all'insufflazione faringea e gastrica attuata da Ylppö¹. Infine, all'inizio del secolo scorso, von Reuss¹, che inventò la prima CPAP (*Continuous positive airway pressure*), somministrava l'ossigeno attraverso un tubo endotracheale e, dopo qualche anno, Engelman¹ lo erogava mediante una primitiva maschera facciale. Non mancarono neanche le segnalazioni di iniezioni sottocutanee in caso di asfissia¹.

Fu solo sul finire del XIX secolo che si sperimentò l'ossigeno anche nei neonati prematuri. Infatti, nella *Maternité*, diretta da Stéphane Tarnier, se ne cominciò a fare un uso ordinario e non solo in corso di asfissia^{4,5}. D'altra parte l'invenzione delle prime incubatrici, che ebbe luogo proprio nella famosa



Figura 1. Joseph Priestley nel 1794 (1733-1804).

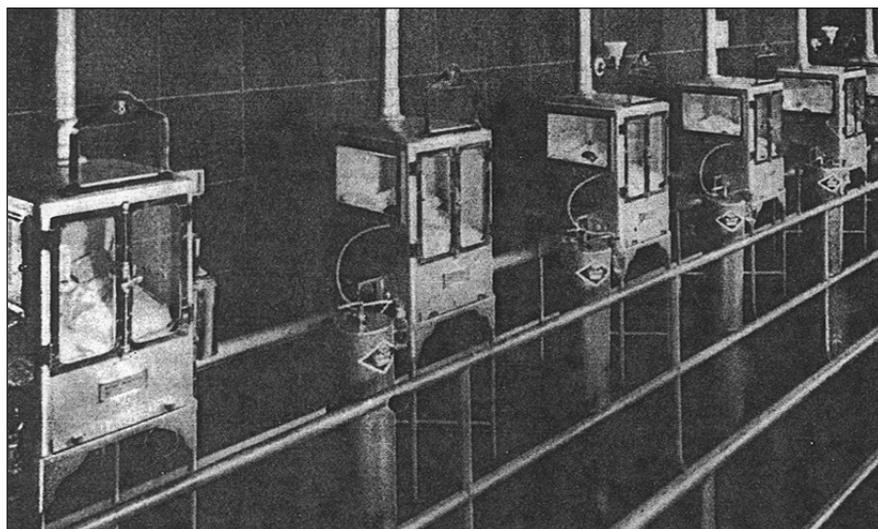


Figura 2. Incubatori al Century of Progress (Esposizione Internazionale di Chicago, 1933).

clinica ostetrica parigina⁶, in passato diretta dallo stesso Chaussier, ne permetteva la somministrazione per tempi prolungati anche nei prematuri.

Nella grande Esposizione Internazionale di Chicago del 1933 fecero la loro prima apparizione le bombole di ossigeno, posizionate di fianco alle incubatrici nel modello *Lion* (Figura 2), a indicare che il gas costituiva un indispensabile presidio terapeutico anche al di fuori dell'urgenza rianimatoria. D'altra parte Julius Hess, padre della neonatologia statunitense, nello stesso anno ne aveva consacrato l'efficacia riassumendone le indicazioni, oltre che nel trattamento dell'asfissia post-rianimazione, anche nella cianosi e nelle infezioni polmonari⁷. Non mancarono altri lavori che sostenevano l'efficacia dell'ossigeno nel trattamento e nella prevenzione delle crisi di cianosi dei neonati. Per esempio, sembrò utile ricorrere ad alte concentrazioni del gas per regolarizzare il respiro dei prematuri, né d'altra parte ci si poteva sempre fidare del colorito della pelle dei neonati per stabilirne il grado di ossigenazione⁸.

Di certo, nella prima metà del XX secolo, se ne cominciò a fare un uso sempre più ampio, e questo si verificò anche grazie ai maggiori investimenti finanziari in materia sanitaria. Si diffusero le costose incubatrici americane (il modello *Chapple*, opportunamente modificato⁹, e più tardi il modello *Iso-*

lette permettevano di raggiungere alte concentrazioni di ossigeno nell'abitacolo) e si poteva disporre in corsia di ossigeno a volontà. Tutto questo accadde nella completa ignoranza dell'immane tragedia che di lì a poco avrebbe scosso la comunità scientifica internazionale.

LA FIBROPLASIA RETROLENTICOLARE

Le prime segnalazioni risalivano al 1941: a Boston in una sola settimana furono descritti due casi di una strana forma di cecità in ex prematuri, con un quadro oftalmoscopico assolutamente nuovo, che più tardi fu definito *fibroplasia retrolenticolare* (ROP)¹⁰ (Figura 3)¹¹. Di lì a poco i casi si moltiplicarono a tal punto che in pochi anni il problema divenne un'emergenza sanitaria, assumendo le proporzioni di una vera e propria epidemia. Migliaia di bambini ne furono colpiti, soprattutto negli Stati Uniti, finché nel 1951 fu avanzata l'ipotesi dell'associazione tra la fibroplasia e l'uso dell'ossigeno nei prematuri. Ciò accadde grazie a due studi osservazionali condotti contemporaneamente agli antipodi della Terra, uno a Birmingham¹² e l'altro a Melbourne¹³. Il punto di partenza era stato un'osservazione: la nuova malattia aveva fatto la sua comparsa proprio quando si era modificata la politica della somministrazione di ossigeno nelle nursery.

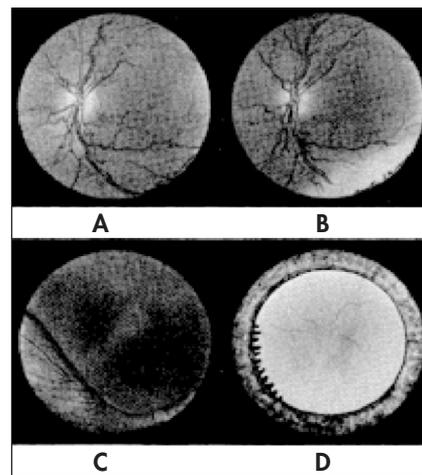


Figura 3. Stadi di sviluppo della fibroplasia retrolenticolare in oftalmoscopia diretta (da voce bibliografica 11).

Passarono altri tre anni, durante i quali la comunità scientifica si interrogò sul da farsi, fino a che non fu messo a punto uno studio cooperativo americano che raccoglieva il contributo di 18 Centri. Non furono pochi i problemi, soprattutto di natura etica, che dovettero affrontare. Si temeva, per esempio, che il gruppo dei bambini sottoposti a un regime restrittivo di ossigeno potesse essere colpito da una maggiore mortalità. Per questo si progettò una prima fase, di soli tre mesi, durante la quale i neonati di peso inferiore a 1,5 kg venivano randomizzati in due gruppi: uno seguiva l'ossigenoterapia di routine ($FiO_2 > 50\%$ per almeno 28 giorni) mentre l'altro quella a basso regime ($FiO_2 < 50\%$, solo in caso di cianosi e per tempi brevi). Poiché nei tre mesi non si dimostrò una differenza nella mortalità tra i gruppi, si proseguì per altri nove mesi in maniera prospettica, sottoponendo tutti i neonati a un basso regime di ossigeno, solo in caso di necessità, per verificare l'entità della riduzione di incidenza della fibroplasia. I risultati, presentati trionfalmente nell'autunno del 1954 a New York, furono proprio quelli attesi: non vi era stato un incremento della mortalità e viceversa si era ridotta di 2/3 l'incidenza di fibroplasia^{10,14}. Nella comunità scientifica passò il messaggio che sotto il 40% l'ossigeno era sicuro e che tutti i casi di fibroplasia fossero da attribuire a un suo eccessivo impiego nei prematuri.

Dopo che in tutto il mondo quasi 10.000 bambini ne erano stati colpiti, a distanza di 13 anni dalla prima segnalazione si intravide la fine di questa moderna "strage degli innocenti". L'esultanza per il risultato, che fu considerato di portata pari a quello degli effetti della vaccinazione anti-poliomielite, oscurò i non pochi problemi di natura metodologica che lo studio presentava. Per esempio, l'arruolamento dei neonati era avvenuto solo dopo le prime 48 ore di vita, poiché in quegli anni, prima dell'uso dei ventilatori meccanici, era elevata la mortalità per insufficienza respiratoria nelle prime due giornate di vita. Si calcolò in seguito che la politica della restrizione di ossigeno aveva determinato paradossalmente che per ogni prematuro salvato dalla cecità ne erano morti 16 per insufficienza respiratoria da membrane ialine. Non mancarono anche altre ombre: negli anni a seguire, parallelamente alla riduzione dell'incidenza della ROP, si registrò invece un incremento della diplegia spastica che non era stata valutata nello studio¹⁰.

IL PARADOSSO DELL'OSSIGENO

Negli stessi anni in cui si discuteva del ruolo dell'ossigeno nella retinopatia del prematuro, venivano elaborate i primi studi sulla sua tossicità. Fu addirittura coniata l'espressione di *oxygen paradox*¹⁵. Cominciò ad affacciarsi l'idea che il danno tissutale, dopo ipossia-ischemia, potesse essere aggravato dalla somministrazione di ossigeno al 100%. In effetti questa ipotesi costituiva concettualmente una sorta di paradosso. Si contraddiceva una convinzione intuitiva secondo la quale appariva naturale combattere lo stato anaerobico provocato dall'ipossia il più rapidamente possibile, somministrando ossigeno ad alta concentrazione. D'altra parte lo stesso neonato alla nascita è fisiologicamente sottoposto a una sorta di "challenge iperossico", passando da una pO_2 di 25 mmHg in utero a una di 100 in aria¹⁶.

Dopo qualche anno si attribuì la tossicità dell'ossigeno alla formazione dei radicali liberi, con un'azione simile alle

radiazioni ionizzanti¹⁷. Ciò non poteva non gettare una luce sinistra sulla rianimazione del neonato. Ma il dibattito si concluse temporaneamente con un verdetto di assoluzione: non vi erano controindicazioni all'uso dell'ossigeno nella rianimazione del neonato a termine. Tuttavia questo filone di studi era destinato a non esaurirsi.

Nel 1970 furono definiti il meccanismo con cui l'ossigeno è in grado di generare i radicali liberi e il ruolo dell'enzima xantina-ossidasi¹⁸. Appartengono a quello stesso periodo le sperimentazioni sulla relazione tra alcuni metaboliti delle purine e l'asfissia. Si dimostrò che in corso di asfissia neonatale aumentano i livelli plasmatici di ipoxantina e che la xantina, un metabolita dell'ipoxantina, produce, in presenza di ossigeno e di xantina-ossidasi, radicali liberi¹⁹. Il danno tissutale da ipossia-reossigenazione o ischemia-riperfusion poteva dunque essere spiegato alla luce del cosiddetto "sistema ipoxantina-xantina ossidasi"²⁰.

Più tardi, il danno cellulare da radicali liberi cominciò a essere compreso nei suoi minimi meccanismi biocellulari: ossidazione di proteine, lipidi, carboidrati e DNA, nonché induzione di apoptosi e necrosi cellulare²¹. Fu anche chiaro il meccanismo con cui la cellula è in grado di difendersi dai radicali liberi²². Non stupisce allora che il neonato prematuro sia ancora più vulnerabile allo stress ossidativo, poiché naturalmente più esposto ad alte concentrazioni di ossigeno, più predisposto ai processi infettivi e infiammatori (un'altra via di produzione dei radicali liberi), più povero di sistemi antiossidanti e con una maggiore disponibilità di ferro libero, capace di generare lo ione ossidrilico²³.

Nel 1988 fu addirittura postulata l'esistenza di una nuova condizione morbosa, la "malattia da radicali dell'ossigeno"^{24,25} che riunisce un gruppo di patologie specifiche della prematurità. L'idea, molto suggestiva, fu che lo stress ossidativo, mediante la produzione di radicali liberi, è in grado di generare danni multiorgano: così quadri clinici apparentemente diversi potevano riconoscere un meccanismo patogenetico comune. Si tratta di una grossa fetta di

nosologia del prematuro. Sono stati prodotti lavori sulla broncodisplasia polmonare, sulla fibroplasia retrolenticolare, sull'enterocolite necrotizzante, sulla pervietà del dotto arterioso e sulla leucomalacia periventricolare²⁶.

IL MODELLO ANIMALE

Fatta luce sullo stress ossidativo, nacque il problema di come porvi rimedio. Ola Saugstad mise in guardia dall'interferire con il potenziale ossidoriduttivo delle cellule, anche perché aveva dimostrato che i radicali liberi svolgono comunque funzioni fisiologiche, agendo soprattutto sul circolo²⁷. Non rimaneva che ridurre l'ossigeno nella fase di rianimazione e vedere che cosa succedeva.

Operazione difficile a farsi dal momento che l'ossigeno era diventato un'abitudine inveterata sin dai tempi di Chaussier e, a parte le limitazioni sul prematuro, nessuno ne aveva posto seriamente in dubbio la sicurezza nel trattamento dell'asfissia del neonato a termine. Pertanto, a partire dagli anni '90, si cominciò dal modello animale comparando l'ossigeno al 100% con l'aria nella rianimazione post-asfittica. Si trattava in fondo di capire se l'ossigeno ad alte concentrazioni fosse veramente un trattamento salvavita, quel *life support* da tutti considerato. Ratti, maialini, cani e agnelli furono sottoposti a svariate condizioni sperimentali di asfissia e rianimati con ossigeno o con aria. Si dimostrò che la rianimazione in ossigeno incrementava i segni biochimici di stress ossidativo²⁸ e peggiorava l'*outcome* neurologico²⁹, oltre che indurre processi infiammatori su polmone³⁰, cuore³¹ ed encefalo^{32,33}. Ma cosa più importante fu accertare che, in tutti i casi, la rianimazione in aria era risultata altrettanto sicura, ovvero non ne aveva peggiorato la mortalità.

L'interesse per il modello animale è tuttora forte e non ancora tramontato³⁴. È evidente che l'animale rappresenta per molti aspetti un osservatorio privilegiato: è possibile creare condizioni sperimentali adeguate e riproducibili, risolvendo molti di quei problemi metodologici che un evento imprevedibile

e grave come l'asfissia pone quando viene studiato nell'uomo. Inoltre, nell'animale è possibile esaminare non solo i parametri biochimici ma anche quelli istologici. Più difficile è invece valutare in esso alcuni effetti a lungo termine, più interessanti nell'uomo, come ad esempio lo sviluppo neurocomportamentale.

In ogni caso i risultati ottenuti negli studi sperimentali hanno sortito l'effetto positivo di incoraggiare e inaugurare la feconda stagione dei trial clinici.

I TRIAL CLINICI

Anche se iniziarono prima³⁵, il più importante trial fu pubblicato su *Pediatrics* nel 1998³⁶. Si trattava di uno studio internazionale, multicentrico, prospettico, quasi-randomizzato e in aperto, dal significativo nome di *Resair 2*. Raccoglieva bambini di 11 Centri in 6 differenti Paesi. La parte più consistente dei neonati eligibili proveniva da Paesi in via di sviluppo.

Furono arruolati complessivamente 609 neonati asfittici, di peso superiore a 999 grammi, di cui 288 sottoposti a rianimazione in aria e 321 con ossigeno al 100%. Al termine dello studio non si evidenziarono differenze statisticamente significative tra i due gruppi per i due *outcome* primari: mortalità nella prima settimana di vita e incidenza di encefalopatia ipossico-ischemica severa o moderata. Alcuni vantaggi, però, il gruppo rianimato in aria li presentò: il primo grido e il primo respiro si erano verificati mediamente prima, di conseguenza più alto era il punteggio di Apgar a un minuto di vita. I risultati potevano considerarsi soddisfacenti: gli Autori conclusero che la rianimazione dei neonati asfittici in aria, se non era più vantaggiosa di quella con ossigeno, almeno si era dimostrata ugualmente efficace. Lo studio non poteva modificare sostanzialmente la routine della pratica rianimatoria, ma cominciò a insinuare il tarlo del dubbio sulla necessità dell'ossigeno.

Tuttavia il *Resair 2* presentava una serie di problemi di tipo formale, per esempio a proposito della randomizzazione e della mancanza di cecità. Poi

c'era un *bias* assai importante nel campionamento, riconosciuto in discussione dagli stessi Autori: la maggior parte dei bambini proveniva da Paesi in via di sviluppo, con alta incidenza di mortalità in corso di asfissia. Si potevano estendere i risultati ottenuti alla popolazione occidentale?

Il completamento del *Resair 2* fu uno studio di follow-up, compiuto nella stessa coorte di bambini e pubblicato qualche anno dopo³⁷. Rivalutati a 18 e 24 mesi, non si trovarono differenze significative nella crescita somatica o per presenza di handicap neurologici tra i due gruppi. Nonostante nello studio fosse avvenuta una vera decimazione dei pazienti inizialmente arruolati e la valutazione neurologica fosse stata grossolana, tuttavia si riconobbe anche in questo caso la sicurezza della rianimazione in aria.

Gli studi che seguirono confermarono nella sostanza i risultati del *Resair 2*, differenziandosi per una minore numerosità campionaria e in qualche caso per una randomizzazione formalmente più corretta. Qualcosa di significativo aggiungevano, tanto da far pendere il piatto della bilancia verso l'aria³⁸.

Nel 2001, Maximo Vento, su un campione di 40 neonati, dimostrò che la rianimazione con ossigeno al 100%, anche se condotta per pochi minuti, induceva la persistenza di marker biochimici di stress ossidativo a distanza di 4 settimane³⁸. Lo stesso gruppo, qualche anno dopo, dimostrò, titolando specifici marker biochimici, che la rianimazione in aria causava meno danno al cuore e al rene³⁹.

Più inquietanti sono stati due studi osservazionali, uno pubblicato nel 2002 e l'altro nel 2005: il primo sosteneva che la rianimazione con ossigeno nell'immediato post-partum era associata a una maggiore incidenza di leucemia linfatica nell'età pediatrica⁴⁰; il secondo riferiva la stessa associazione in generale con la patologia maligna dell'infanzia⁴¹. Eliminando l'ossigeno puro nella rianimazione neonatale, si poteva evitare un tumore infantile su sette⁴²! Questi risultati non erano completamente inattesi poiché era stato ampiamente dimostrato, anche sul mo-

dello animale, che lo stress ossidativo è in grado di provocare l'attivazione di fattori di trascrizione e può indurre danni sul DNA^{43,44}. Nonostante la gravità dell'associazione rilevata, altri studi non sono stati prodotti e il dubbio non è stato ancora risolto.

LE METANALISI

A partire dal *Resair 2*, i trial si moltiplicarono ma, pur accrescendo i dubbi sull'uso dell'ossigeno, non avevano la forza di scalfire le convinzioni sull'utilità nell'asfissia. Certo, si poteva affermare che l'aria non era pericolosa nelle prime fasi della rianimazione, ma ciò non bastava: occorreva che si dimostrasse un indubbio vantaggio. Ottenere un livello di evidenza forte (IA) significava poter disporre di grossi numeri. E ciò non era cosa di poco conto. Arruolare un gran numero di neonati in un trial sull'uso dell'aria/ossigeno in corso di rianimazione per asfissia costituisce un complesso problema di ordine metodologico oltre che organizzativo. Basti pensare a come gestire la randomizzazione e la cecità per un evento imprevedibile quale la nascita di un asfittico con in più l'aggravante di dover passare all'ossigeno se il neonato non mostra segni di miglioramento. Ci fu chi affermò⁴⁵, calcoli alla mano, che occorreva arruolare un esercito di ben 7000 neonati da randomizzare per ottenere uno studio con una potenza dell'80% in grado di dimostrare una riduzione di mortalità o di danno cerebrale dal 24% al 21% con una significatività del 5%. Certamente nessuno studio, benché multicentrico, avrebbe potuto realizzare un'impresa di dimensioni titaniche.

La soluzione, tuttavia, esiste in medicina ed è quella delle metanalisi. La *pooled analysis* è stata la via praticata. La prima metanalisi porta la data del 2004, comparve sul *Lancet*⁴⁶ per essere poi riversata nella *Cochrane Library* l'anno successivo⁴⁷. Vennero presi in esame 5 trial per un totale di 1302 neonati. L'unico *outcome* con un chiaro vantaggio per l'aria era quello sulla mortalità, con un rischio relativo medio di 0,71 (IC 95% 0,54-0,94). Bisogna-

va rianimare con aria 20 neonati asfittici per salvarne uno. Gli Autori della revisione fecero prevalere però molti rilievi critici, alcuni connessi alla correttezza formale degli studi esaminati, altri al fatto che una parte dei neonati rianimati con aria, se non rispondeva alla rianimazione, shiftava verso l'ossigeno (*oxygen backup*).

L'unica certezza era ancora una volta l'assenza di certezze. La conclusione fu che non c'erano sufficienti evidenze né a favore dell'aria né dell'ossigeno. Se si iniziava con l'aria, occorreva comunque poter continuare, se necessario, con ossigeno supplementare.

Dal 2004 sono state prodotte altre revisioni sistematiche⁴⁸ fino all'ultima del 2008 comparsa su *Neonatology*, a firma di Ola Saugstad⁴⁹. Vengono selezionati 10 studi per un totale di 2133 neonati, di cui 1082 rianimati con aria. Gli *outcome* d'interesse sono stati la mortalità neonatale e la presenza di encefalopatia ischemico-ipossica. Il rischio relativo per la mortalità è risultato 0,69 (IC 95% 0,54-0,88) a favore dell'aria. Se poi la stima del rischio medio viene calcolata solo per gli studi strettamente randomizzati, il rapporto tra i rischi si riduce addirittura a 0,32 (IC 95% 0,12-0,84) (Tabella I). La conclusione degli Autori è stata che nel gruppo rianimato con aria vi era una riduzione media della mortalità neonatale del 31%. Pertanto nei nati a termine, o prossimi al termine, occorre iniziare la rianimazione con aria e utilizzare ossigeno solo nei bambini che non rispondono alle prime manovre. Per fare un rapido calcolo della portata di questo risultato, poiché si stima che nel mondo 814.000 bambini ogni anno muoiono per asfissia alla nascita⁵⁰, la sola operazione di chiudere la manopola dell'ossigeno, quando si inizia la rianimazione, ne salverebbe in media 252.000. Si tratterebbe di un intervento medico di straordinaria portata e per di più a costo zero!

LE LINEE GUIDA

Tutto ciò che abbiamo appena detto sarebbe rimasto lettera morta se non si fosse tradotto in Linee Guida (LG)

RIANIMAZIONE CON ARIA VS OSSIGENO AL 100% Effetto sulla mortalità

Studio	Aria		Ossigeno		RR (IC 95%)
	Eventi	Totale	Eventi	Totale	
TRIAL RANDOMIZZATI					
Toma, 2006	0	27	0	27	non stimabile
Toma, 2006	0	20	0	24	non stimabile
Toma, 2007	1	30	2	26	0,43 (0,04-4,51)
Vento, 2001	1	300	7	237	0,11 (0,01-0,91)
Vento, 2003	1	55	2	51	0,46 (0,04-4,96)
Vento, 2005	2	17	4	22	0,65 (0,13-3,13)
Subtotale (IC 95%) Totale eventi	5	449	15	387	0,32 (0,12-0,84)
TRIAL QUASH-RANDOMIZZATI					
Bajaj, 2005	17	107	17	97	0,91 (0,49-1,67)
Ramji, 1993	3	42	4	42	0,75 (0,18-3,15)
Ramji, 2003	24	204	39	214	0,65 (0,40-1,03)
Saugstad, 1998	40	280	60	311	0,74 (0,51-1,07)
Subtotale (IC 95%) Totale eventi	84	633	120	664	0,74 (0,57-0,95)
Totale (IC 95%) Totale eventi	89	1082	135	1051	0,69 (0,54-0,88)

RR = Rischio Relativo

IC = Intervallo di confidenza al 95% per la mortalità neonatale

Tabella I. Da voce bibliografica 49, modificato.

internazionali, applicate nel quotidiano lavoro sull'isola neonatale. Questo passaggio ha richiesto anni di latenza, vissuti dagli operatori in un clima di sospensione nell'attesa di un cambiamento ufficiale. Ne è una testimonianza un coro di editoriali e commenti che rivelano bene il sentimento dominante di incertezza mentre si raccoglieva un crescendo rossiniano di prove a favore dell'aria^{16,51-53}. Ma procediamo con ordine.

Nel 1992 l'ILCOR, l'associazione nata proprio quell'anno allo scopo di riunire le istituzioni internazionali che si occupano di rianimazione cardiopolmonare, stabiliva che si dovesse usare ossigeno al 100% nella rianimazione cardiorespiratoria del neonato⁵⁴. Mentre negli anni successivi il corpo di lavori contro l'uso dell'ossigeno aumentava, le nuove LG, prodotte nel 1999⁵⁵, fecero emergere solo dubbi, ma non ne modificavano nella sostanza la pratica. Vi si sottolineava infatti che l'erogazione dell'ossigeno al 100% apparteneva a una prassi tradizionale e che, se

vi erano evidenze a favore di un suo uso più moderato, tuttavia non erano tanto forti da indurre a respingere quell'abitudine consolidata. L'unica concessione fu l'autorizzazione a una ventilazione a pressione positiva con aria se l'ossigeno non era disponibile! Ma in quegli anni non mancavano voci autorevoli dissonanti: l'Organizzazione Mondiale della Sanità, già in un documento del 1998, affermava che l'ossigeno supplementare non era necessario nella rianimazione di base⁵⁶.

Le LG del 2005 non aggiungevano certezze, in compenso moltiplicavano i dubbi⁵⁷. I lavori a favore dell'aria c'erano, ma rimanevano non convincenti, per le ben note problematiche metodologiche. La conclusione fu che non vi erano evidenze chiare sulla FiO₂ all'inizio della rianimazione. Non c'era ragione di cambiare la concentrazione di ossigeno iniziale. Semmai l'aggiustamento andava fatto sulla base della pulsossimetria. Ma per quali valori di riferimento?

Tutto ciò accadeva mentre in diversi

Stati le LG nazionali già raccomandavano di iniziare la rianimazione con aria.

Il passaggio tanto atteso, la palinodia, si ha soltanto nel 2010. Infatti, le ultime raccomandazioni ILCOR recepiscono il cambiamento. Nel documento vi si afferma testualmente: «*in term infants receiving resuscitation at birth with positive pressure ventilation, it is best to begin with air rather than 100% oxygen*»⁵⁸. Se si inizia con aria si deve comunque procedere, se necessario, con ossigeno. La bussola che orienta la FiO₂ deve essere la ossimetria.

Un problema sembra risolto, ma se ne apre già un altro. Per quali valori di ossimetria erogare ossigeno? E qui già nascono le differenze. L'Europa decide di iniziare dopo 2 minuti fissando come obiettivo il 25° percentile per valore normale di saturazione⁵⁹, mentre gli USA iniziano già dopo 1 minuto, con il 50° percentile come target⁶⁰. È evidente che i bambini americani ricevono più ossigeno.

CONCLUSIONI

Qual è la "morale" di questa lunga storia, che ha preso le mosse oltre due secoli fa e che da 60 anni è contrassegnata più da dubbi e incertezze che da punti fermi?⁶¹

Vi sono due conclusioni: una pratica e una filosofica. Quella pratica ci suggerisce che ad oggi le certezze che siamo riusciti finalmente a strappare non sono tante, ma importanti. È meglio («*it is best*»)⁵⁸ cominciare la rianimazione con aria. Tuttavia occorre essere pronti a utilizzare l'ossigeno a concentrazioni crescenti. Insomma la rianimazione deve essere fatta "su misura" con uno sguardo alla risposta clinica del neonato e uno alla sua saturazione. È stata coniata *ad hoc* l'espressione di *tailored resuscitation*. L'ossigeno diviene un farmaco da usare con misura e solo se necessario.

Non possiamo tuttavia negare che queste certezze sono adombrate da non trascurabili ambiguità. Per esempio, come ci si deve comportare con i neonati pretermine? Quando si passa all'ossigeno, con quale concentrazione iniziare? Inoltre non abbiamo dati con-

vincenti sullo sviluppo neurocomportamentale dei bambini rianimati con aria. Né mancano limiti metodologici (ad esempio la validità esterna) a quelli stessi studi su cui basiamo le nostre attuali certezze.

Non meno interessanti sono le conclusioni di ordine filosofico, di metodo. Si è detto che un'abitudine inveterata, nonché una pratica diffusa in medicina, come la rianimazione con ossigeno di neonati asfittici, è stata a lungo utilizzata senza il supporto di prove scientifiche valide. In tempi di EBM questo non è più accettabile. Ma quel che è peggio è che questa pratica, che per secoli abbiamo considerato un *life support*, oggi si sia rivelata una sorta di *poisoned apple*, se un'autorevole voce ha affermato «*the use of 100% oxygen for newborn resuscitation probably will be remembered as one of the most dangerous therapies inflicted on newborn*»⁶².

Concludo con un'affermazione, attribuita a Thomas Jefferson e riportata da William Silverman a commento del fenomeno ROP⁸: «*The natural course of the human mind is certainly from credulity to scepticism*». Ma se la mente umana procede per naturale disposizione dalla credulità allo scetticismo, il metodo scientifico deve seguire un percorso esattamente opposto, poiché soltanto il dubbio e le prove di efficacia costituiscono la via maestra verso la verità. Di questo non dobbiamo mai perdere memoria. In fondo è questo il succo di questa lunga storia. *Historia magistra... Scientiae*.

Ringraziamenti

Il dott. Egipto Scalini esprime sentimenti di gratitudine al prof. Mario De Curtis, direttore del Master di Neonatologia dell'Università La Sapienza di Roma, per gli insegnamenti impartiti nell'Anno Accademico 2007-2008. L'articolo "L'ossigeno nella rianimazione neonatale" è stato argomento di tesi finale nel suddetto Master.

Indirizzo per corrispondenza:

Egipto Scalini
e-mail: e.scalini@libero.it

Bibliografia

1. Priestley J. Experiments and observations on different kinds of air. <http://www.archive.org/details/experimentsobser01prie> (accessed April 12, 2011).
2. Petruccioli S (a cura di). Storia della Scienza. Istituto della Enciclopedia Italiana Treccani. Roma, 2002, vol. VI, pag. 188.
3. Trubuhovich RV. History of mouth-to-mouth ventilation. Part 3: the 19th to mid-20th centuries and "rediscovery". *Crit Care Resusc* 2007;9:221-37.
4. Bonnaire E. Des inhalations d'oxygène chez les nouveau-nés. *Journal de Médecine*, June 28, 1891. <http://www.neonatology.org/pdf/bonnaire.pdf> (accessed April 10, 2011).
5. Scalini E. L'evoluzione storica dell'incubatrice neonatale. *Medico e Bambino* 2010;29:128-32.
6. Auvar d. De la couveuse pour enfants. *Arch Toc Mal Fem Enf* 1883;14:577-609. <http://www.neonatology.org/classics/auvard/auvard.html> (accessed April 10, 2011).
7. Hess JH. Oxygen unit for premature and very young infants. *AMA J Dis Child* 1934;47:916-7. <http://www.neonatology.org/classics/hess.o2.html> (accessed April 10, 2011).
8. Silverman WA. A cautionary tale about supplemental oxygen: the albatross of neonatal medicine. *Pediatrics* 2004;113:394-6.
9. Chapple CC. An incubator for infants. *Am J Obst Gynec* 1938;35:1062-5. <http://www.neonatology.org/classics/chapple.html> (accessed April 10, 2011).
10. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: a modern parable. New York, NY: Grune & Stratton, Inc. 1980. <http://neonatology.org/classics/parable/default.html> (accessed April 10, 2011).
11. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948;53:18-41.
12. Crosse VM. The problem of retrolental fibroplasia in the city of Birmingham. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1951;71:609-12.
13. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;2:48-50.
14. Kinsey VE. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of the cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1955;59:15-24.
15. Latham F. The oxygen paradox. Experiments on the effects of oxygen in human anoxia. *Lancet* 1951;1:77-81.
16. Robertson NJ. Air or 100% oxygen for asphyxiated babies? Time to decide. *Crit Care* 2005;9:128-30.
17. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954;119:623-6.
18. Fridovich I. Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1970;245:4053-7.
19. Saugstad OD. Hypoxanthine as a measurement of hypoxia. *Pediatr Res* 1975;9:158-61.
20. Saugstad OD. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr Scand* 1990;70:881-92.
21. Kutzsche S, Ilves P, Kirkeby OJ, Saugstad OD. Hydrogen peroxide production in leukocytes during cerebral hypoxia and reoxygenation with 100% or 21% in newborn piglets. *Pediatr Res* 2001;49:834-42.

22. Hammerman C, Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury: the ultimate pathophysiology paradox. *Clin Perinatol* 1998;25:757-77.
23. Sullivan JL. Iron, plasma antioxidants, and the 'oxygen radical disease of prematurity'. *Am J Dis Child* 1998;142:1341-4.
24. Saugstad OD. Mechanism of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
25. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gyn* 2001;13:147-53.
26. Saugstad OD. Oxidative stress in the Newborn - A 30-year Perspective. *Biol Neonate* 2005;88:228-36.
27. Saugstad OD, Sanderud J. Circulatory effects of oxygen radicals. *Biomed Biochim Acta* 1989;48:S20-4.
28. Solberg R, Andresen JH, Escrig R, Vento M, Saugstad OD. Resuscitation of hypoxic newborn piglets with oxygen induces a dose-dependent increase in markers of oxidation. *Pediatr Res* 2007;62:559-63.
29. Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol* 1978;45:699-704.
30. Lakshminrusimha S, Russell JA, Steinhorn RH, et al. Pulmonary arterial contractility in neonatal lambs increases with 100% oxygen resuscitation. *Pediatr Res* 2006;59:137-41.
31. Rootwelt T, Løberg EM, Moen A, Oysaeter S, Saugstad OD. Hypoxemia and reoxygenation with 21% or 100% oxygen in newborn pigs: changes in blood pressure, base deficit, and hypoxanthine and brain morphology. *Pediatr Res* 1992;32:107-13.
32. Munkeby BH, Børke WB, Bjørnland K. Resuscitation with 100% O₂ increases cerebral injury in hypoxemic piglets. *Pediatr Res* 2004;56:783-90.
33. Koch JD, Miles DK, Gilley JA, Yang CP, Kernie SG. Brief exposure to hyperoxia depletes the glial progenitor pool and impairs functional recovery after hypoxic-ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1294-306.
34. Gelfand SL, Vento M, Sastre J, et al. A new model of oxidative stress in rat pups. *Neonatology* 2008;94:293-9.
35. Ramji S, Ahuja S, Thirupuram S, Rootwelt T, Rooth G, Saugstad OD. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or 100% oxygen. *Pediatr Res* 1993;34:809-12.
36. 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.
37. Saugstad OD, Ramji S, Irani SF, et al. Resuscitation of newborn infant with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics* 2003;112:296-300.
38. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevent oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001;107:642-7.
39. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Viña J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1393-8.
40. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukemia. *Acta Paediatr* 2002;91:1328-33.
41. Spector LG, Klebanoff MA, Feusner JH, Georgieff MK, Ross JA. Childhood cancer following neonatal oxygen supplementation. *J Pediatr* 2005;147:27-31.
42. Paneth N. The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. *J Pediatr* 2005;147:4-6.
43. Döhlen G, Carlsen H, Blomhoff R, Thaulow E, Saugstad OD. Reoxygenation of hypoxic mice with 100% oxygen induces brain nuclear factor-kappa B. *Pediatr Res* 2005;58:941-5.
44. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med* 1997;22:269-85.
45. Tarnow-Mordi WO. Room air or oxygen for asphyxiated babies? *Lancet* 1998;352:341-2.
46. Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1329-33.
47. 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.
48. Saugstad OD. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005;87:27-34.
49. Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an update systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008;94:176-82.
50. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al.; Child health epidemiology reference group of who and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-87.
51. Saugstad OD. Is oxygen more toxic than currently believed? *Pediatrics* 2001;108:1203-5.
52. Hansmann G. Neonatal resuscitation on air: it is time to turn down the oxygen tanks? *Lancet* 2004;364:1293-4.
53. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Oxygen for newborn resuscitation: how much is enough? *Pediatrics* 2006;118:789-92.
54. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part VII. Neonatal resuscitation. *JAMA* 1992;268:2276-81.
55. Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni V, et al. Resuscitation of the newly born infant: an advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 1999;40:71-88.
56. World Health Organisation. Basic newborn resuscitation: a practical guide. Geneva: WHO, 1998.
57. International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2005;67:293-303.
58. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al.; Neonatal resuscitation chapter collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122:S516-38.
59. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2010;81:1389-99.
60. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Part 15: Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S909-19.
61. Tin W. Oxygen therapy: 50 years of uncertainty. *Pediatrics* 2002;110:615-6.
62. Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air. *Lancet* 2010;376:1970-1.