

Le urgenze cardiologiche in età perinatale

PARTE PRIMA

UGO VAIRO¹, PETRONILLA APPIO¹, ROCCO LEONE¹, MARIA VITTORIA SCHIAVO², SERGIO MANIERI², AMELIA SCAVONE², CAROLINA IANNIELLO³, VITO MOLINARI³, GIULIO STRANGIO³, GIUSEPPE ADURNO⁴, MICHELE PRINCIPALE⁵, MARIA ROSARIA TAGLIENTE⁶, SAVINO MASTROPASQUA⁷, GABRIELE D'AMATO⁷, MARIA CRISTINA MENCOBONI⁸, GILBERTO DANESE⁸, NICOLA D'ANDREA⁸

¹Cardiologia Pediatrica, ²Pediatria, ³Terapia Intensiva Neonatale, ⁴Terapia Intensiva Cardiopediatrica,

⁵Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza;

⁶Cardiologia Pediatrica, ⁷Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Di Venere - Giovanni XXIII, Bari;

⁸Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Matera

La patologia malformativa cardiaca e, in particolare, lo scompenso cardiaco neonatale sfuggono nella pratica alla competenza del pediatra generalista, anche ospedaliero, e a maggior ragione a quella del pediatra di famiglia. Questo è inevitabile. Tuttavia questa branca specialistica ha fatto negli ultimi anni incredibili progressi sia conoscitivi che applicativi, che fanno parte della routine intensivistica e cardiocirurgica, ma che non possono essere enucleati dalla cultura del pediatra. La ricca esperienza specialistica che qui presentiamo, resa in qualche modo scheletrica per semplicità di lettura, risponde a questo scopo. In questa prima parte vengono trattate le cardiopatie congenite, la persistenza della circolazione fetale, l'ischemia transitoria del miocardio e i principi generali della terapia dello scompenso.

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica che riflette l'incapacità del sistema cardiovascolare a far fronte alle richieste metaboliche dell'organismo, comprese quelle necessarie per la crescita del neonato e del bambino¹.

Per sua natura, lo scompenso cardiaco è un evento drammatico. Nel neonato questa emergenza, per il rapido deterioramento clinico che ne deriva, acquista alcune connotazioni particolari, a causa di fattori strutturali e funzionali, che differenziano il sistema cardiocircolatorio del neonato da quello del bambino più grande e dell'adulto².

IL MIOCARDIO NEONATALE

Il miocardio neonatale differisce da quello dell'adulto:

□ *Sotto il profilo strutturale*, per un maggior contenuto in acqua e un ridotto numero di sarcomeri. Va ricordato, infatti, che le fibrocellule miocardiche hanno un diametro

CONGESTIVE HEARTH FAILURE IN THE NEONATAL PERIOD

(Medico e Bambino 2004;23:225-234)

Key words

Congestive heart failure, Newborn circulation, Congenital heart disease

Summary

Congestive heart failure (CHF) is a clinical syndrome in which the heart is unable to pump enough blood to the body to meet its needs, to dispose of venous return adequately, or a combination of the two. CHF in the newborn usually result from congenital heart disease with volume and/or pressure overload; less frequently from primary myocardial disease or disorders of cardiac rhythm. The clinical presentation is characterized by failure to feed and grow, tachycardia, tachypnea/dyspnea, and enlarged liver. The maintenance of the patency of the ductus arteriosus (DA) or the induction of its closure by the administration of, respectively, prostaglandin or indometacin or ibuprofen represents the milestone for the management of critically ill neonates. In most cases prompt interventional cardiac catheterization or surgery is needed. Persistence of the fetal circulation and transient myocardial ischemia are self-limited within a few weeks and require suitable therapy. The Authors report their large multidisciplinary experience (catheter interventions, heart surgery and intensive care) in dealing with such conditions in the neonatal period.

più piccolo e un numero di sarcomeri uguale a circa la metà del cuore adulto; sono, pertanto, in grado di generare una forza contrattile inferiore. Per tali differenze la compliance ventricolare del neonato è inferiore a quella dell'adulto e, fino a quando i ventricoli non avranno acquistato le dimensioni sufficienti,

le conseguenze emodinamiche di un sovraccarico di pressione o di volume saranno molto più gravi.

- *Sotto il profilo metabolico*, per l'incapacità di utilizzare ai fini energetici i grassi e l'acido lattico, per immaturità enzimatica.
- *Per una innervazione simpatica incompleta e immatura*. Nel neonato

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO IN UTERO

Anemia

Emolisi secondaria a incompatibilità materno-fetale nel sistema Rh
Trasfusione feto-materna
Anemia ipoplastica

Aritmie

Tachicardia sopraventricolare
Flutter atriale
Fibrillazione atriale
Tachicardia ventricolare
Blocco atrio-ventricolare completo

Sovraccarico di volume

Insufficienza della valvola atrioventricolare nel canale atrioventricolare (CAV)
Insufficienza tricuspide nella malattia di Ebstein
Grossa fistola arterovenosa
Grave insufficienza delle valvole semilunari

Chiusura precoce del forame ovale

Miocarditi

gere in quantità adeguata alla porzione terminale delle fibre post-gangliari e, quando si verifica la necessità, il sistema cardiocircolatorio viene stimolato in maniera abnorme ed eccessiva dalle sostanze adrenergiche fornite dai depositi surrenalici³. Lo scompenso cardiaco del neonato è sempre congestizio, in quanto la compliance dei ventricoli è simile e lo stato di riempimento di un ventricolo condiziona la compliance dell'altro con conseguenti ripercussioni bicircolatorie.

LO SCOMPENSO CARDIACO NELLE PRIME ETÀ DELLA VITA

Dal punto di vista clinico le alterazioni fisiopatologiche che possono produrre insufficienza cardiaca sono:

1. *Eccesso del pre-carico* (in una o entrambe le sezioni cardiache con sovraccarico di volume per insufficienza volumetrica e/o contrattile della pompa cardiaca).
2. *Eccesso del post-carico* (per aumento delle resistenze al flusso sanguigno in uno o entrambi i circuiti polmonare e/o sistemico con sovraccarico di pressione. Ne sono esempio i neonati portatori di coartazione aortica in cui la manifestazione clinica dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è la congestione venosa sistemica).
Lo scompenso che deriva da queste situazioni è espressione della morfologia della malformazione e del tipo di sovraccarico a cui è sottoposto il sistema cardiocircolatorio nel suo complesso.
3. *Associazione di entrambi*.
4. *Affezioni primarie del miocardio*.
5. *Disordini del ritmo cardiaco*.
6. *Anemia o ischemia pre-peri-natale*.

L'epoca di comparsa dello scompenso cardiaco rappresenta una guida utile per arrivare ad una corretta diagnosi di malattia^{4,10}. Nel periodo fetale le cause principali di scompenso sono l'anemia, le miocarditi e gli shunt extra-cardiaci.

Tabella I

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO NEL NEONATO

Disfunzione miocardica

Asfissia
Sepsi
Ipoglicemia
Miocarditi

Sovraccarico di pressione

Stenosi aortica
Coartazione aortica
Cuore sinistro ipoplasico

Sovraccarico di volume

Presenza di shunt a livello delle grandi arterie:
dotto arterioso pervio
tronco arterioso comune
finestra aorto-polmonare
Presenza di shunt a livello dei ventricoli:
difetto interventricolare
ventricolo unico senza stenosi polmonare
canale atrioventricolare
Fistola arterovenosa

Tachiaritmie

Tachicardia sopraventricolare
Flutter atriale
Fibrillazione atriale

Bradiaritmie

Blocco atrioventricolare completo

Tabella II

è presente una insufficiente maturazione anatomico-funzionale delle

vie di innervazione simpatica, per cui la nor-adrenalina non può giun-

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO NEL LATTANTE

Sovraccarico di volume

Presenza di shunt a livello delle grandi arterie:

- dotto arterioso pervio
- tronco arterioso
- finestra aorto-polmonare

Presenza di shunt a livello dei ventricoli:

- difetto interventricolare isolato
- difetto interventricolare in trasposizione
- difetto interventricolare in atresia della tricuspide
- ventricolo unico

Presenza di shunt a livello atriale:

- ritorno venoso polmonare anomalo totale

Alterazioni del muscolo cardiaco

- Fibroelastosi endocardica
- Patologia da accumulo di glicogeno (malattia di Pompe)
- Miocarditi virali, malattia di Kawasaki

Insufficienza cardiaca secondaria a:

- Patologia renale
- Iperensione
- Ipotiroidismo
- Sepsi

Tabella III

CAUSE DI SCOMPENSO CARDIACO NEL BAMBINO

Cardiopatie congenite sottoposte a palliazione o correzione chirurgica

Insufficienza delle valvole atrioventricolari

Malattia reumatica

Miocarditi

Endocardite batterica

Iperensione arteriosa secondaria a glomerulonefrite

Tireotossicosi

Cardiomiopatia da adriamicina

Anemia a cellule falciformi

Cuore polmonare secondario a fibrosi cistica

Tabella IV

Dal periodo perinatale lungo il primo anno di vita, i difetti strutturali sono la causa principale di scompenso cardiaco; in epoche successive lo sono i difetti congeniti, le patologie intrinseche del miocardio e le disfunzioni ventricolari conseguenti a interventi chirurgici palliativi o correttivi.

Un'alta incidenza di scompenso cardiaco si ha entro il primo anno di vita (circa il 40% nel primo mese, 30% tra il 2°-3° mese, 15% tra il 4°-6° mese, 10% nel sesto mese). In epoche successive l'incidenza si riduce drasticamente, stabilizzandosi intorno al 3% tra i 2 e i 12 anni¹¹.

Nelle Tabelle I, II, III, IV sono indicate le cause di scompenso cardiaco nelle varie epoche di vita: nella vita fetale (Tabella I), nel neonato (Tabella II), nel lattante (Tabella III), nel bambino (Tabella IV)⁷.

LO SCOMPENSO NEL FETO

Lo scompenso cardiaco nel feto si manifesta, nella sua forma più comune, con un quadro congestizio-dilatativo, caratterizzato da cavità cardiache dilatate, scarsa contrattilità ventricolare, insufficienza delle valvole atrio-

ventricolari e frequente associazione con idrope fetale (versamento pleuro-pericardico, ascite ed edema con ispessimento della cute).

Le *anemie gravi* (isoimmunizzazione Rh, talassemia alfa, deficit di G6PD, emofilia A) determinano un'insufficienza cardiaca ad alta gittata, in cui la frequenza cardiaca o la gittata (o entrambe) aumentano nel tentativo di soddisfare il fabbisogno periferico di ossigeno.

Ne deriva un aumento sproporzionato del lavoro e del consumo di ossigeno rispetto alle capacità funzionali miocardiche. L'ischemia che ne consegue induce riduzione della funzione e della contrattilità cardiaca che culmina nella dilatazione cavitaria.

In presenza di un imponente shunt artero-venoso (fistole artero-venose, emangioendoteliomi del fegato, teratoma sacro-coccigeo e intra-cranico, malformazione della vena di Galeno, trasfusione gemello-gemello) può instaurarsi scompenso per sovraccarico di volume. L'aumentato ritorno venoso provoca incremento della gittata cardiaca che induce incremento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno.

Le *infezioni fetali*, responsabili di un danno miocardico diretto, possono indurre insufficienza cardiaca.

Virus Coxsackie, adenovirus e agenti del gruppo TORCH sono i microrganismi in genere responsabili di questi quadri¹².

Lo scompenso cardiaco nel feto può accompagnarsi ad idrope fetale, in genere conseguente a:

- *incremento della pressione idrostatica*;
- *bassa portata* (bradiaritmie, malformazioni cardiache, ipoplasia ventricolare, incremento delle resistenze periferiche ecc.);
- *riduzione della pressione osmotica* (disfunzione epatica o renale);
- *alterata permeabilità capillare* (errori congeniti, ipossia/ischemia, infezioni ecc.)¹³.

SEGNI CLINICI DELLO SCOMPENSO CARDIACO NEONATALE

Quadro clinico generale

- ridotta crescita ponderale
- difficoltà all'alimentazione
- cute fredda
- sudorazione abbondante
- epatomegalia
- edemi periferici (raro)

Quadro cardiovascolare

- tachicardia
- ritmo di galoppo
- polsi periferici deboli (deficit contrattile o gravi ostruzioni sistemiche)
- polsi periferici celeri (ampio shunt aorto-polmonare)

Quadro respiratorio

- tachipnea (> 50 atti/min)
- dispnea (rientramenti intercostali e parasternali; alitamento delle pinne nasali)
- reperto asmatiforme (edema interstiziale)
- reperto umido (edema alveolare)
- frequenti broncopneumopatie acute

Tabella V

LO SCOMPENSO NEL NEONATO

Nel neonato, nelle forme particolarmente gravi di scompenso cardiaco, c'è difficoltà all'alimentazione con arresto della crescita. Il pasto è assunto con lentezza, spesso la poppata non è vigorosa e viene interrotta per tachipnea e dispnea (che, quando presente, è espressione di una importante patologia cardiaca e/o polmonare). È frequente osservare aumento della sudorazione e cute fredda; raro è il riscontro di edemi periferici.

All'esame obiettivo si riscontra tachicardia sinusale (che deve essere prolungata nel tempo e con frequenza cardiaca > 150 batt/min) e ritmo di galoppo, polsi periferici ridotti di intensità, specie nelle forme con deficit di contrattilità miocardica o con gravi ostruzioni al circolo sistemico o con dotto-dipendenza sistemica.

Il quadro respiratorio si manifesta con tachipnea (frequenza respiratoria > 50 al minuto) e dispnea, rientramenti intercostali e xifoidei e alitamento

EQUILIBRIO ACIDO-BASE NELLE DIVERSE SITUAZIONI FISIOPATOLOGICHE DELLE CARDIOPATIE CONGENITE

Acidosi metabolica	pO ₂ normale	c.c. con	Flusso polmonare aumentato
	pO ₂ ridotta	c.c. con	Flusso polmonare ridotto Circolazione in parallelo Dotto-dipendenza (sistemica o polmonare)
Acidosi respiratoria	pO ₂ normale	c.c. con	Iperafflusso polmonare e complicanze respiratorie
	pO ₂ ridotta	c.c. con	Iperafflusso polmonare e complicanze respiratorie più ostruzione sistemica

Tabella VI

delle pinne nasali. Nelle forme più gravi è presente un reperto ascoltatorio di tipo asmatiforme da edema interstiziale, mentre in questa epoca di vita è eccezionale il riscontro di un reperto umido da edema alveolare (*Tabella V*)^{4,14}.

Altro sintomo è l'epatomegalia, maggiore di quella fisiologica del neonato sano (si considera patologica quando il fegato deborda di almeno 3 cm dall'arcata costale)¹⁵.

Nel neonato la presenza dei fattori clinici sopra indicati facilita un rapido instaurarsi di alterazioni metaboliche a "cascata" che a loro volta rendono più grave e critica la situazione. Tra questi vanno segnalati, soprattutto, l'ipoglicemia, l'ipocalcemia, l'iperpotassiemia, e le alterazioni dell'equilibrio acido-base (EAB). È proprio quest'ultimo esame che può maggiormente orientarci sulla gravità del quadro clinico, considerando valori critici: BE > - 6; pO₂ < 25 mmHg e pCO₂ > 60 mmHg^{2,16}. I più frequenti quadri gas-analitici dei neonati critici e le situazioni fisiopatologiche delle cardiopatie congenite (c.c.) che li possono determinare sono schematizzati nella *Tabella VI*.

Le altre indagini strumentali (ECG, Rx, ecocardiogramma, ed eventualmente l'esame emodinamico), sono i supporti necessari per giungere a una diagnosi eziologica della situazione presentata e, sulla loro base, sarà possibile orientare la decisione terapeutica sia essa medica, emodinamica interventistica o chirurgica^{2,17}.

I DIVERSI SCENARI

Le principali cause che possono determinare situazioni cliniche di emergenza in cardiologia pediatrica e in particolar modo in età neonatale sono:

- *le cardiopatie congenite* (80% dei casi);
- *la persistenza della circolazione fetale*;
- *l'ischemia miocardica transitoria*;
- *le aritmie*;
- *le affezioni primarie del miocardio* (miocarditi e cardiomiopatie).

In questo primo contributo tratteremo soltanto delle cardiopatie congenite, della persistenza della circolazione fetale e dell'ischemia miocardica transitoria, rimandando alla seconda parte il trattamento delle aritmie e delle cardiomiopatie.

LE CARDIOPATIE CONGENITE

Ogni anno in Italia circa 3500 bambini (5-10% nati vivi) nascono affetti da cardiopatia congenita. Il 40% di questi bambini, già sintomatici alla nascita o che lo diventano entro il primo mese di vita, costituisce l'insieme delle urgenze cardiologiche neonatali^{19,20}.

Distinguiamo le cardiopatie in quattro gruppi omogenei dal punto di vista anatomico-funzionale^{7,23}:

Cardiopatie con le due circolazioni in parallelo

Il sangue venoso sistemico si diri-

ge impropriamente in aorta, mentre il sangue ossigenato, proveniente dalle vene polmonari e dall'atrio sinistro, ritorna al circolo polmonare²². Esempio è dato dalla trasposizione delle grandi arterie (TGA), in cui l'aorta origina dal ventricolo destro, mentre dal sinistro origina l'arteria polmonare.

Questa patologia sarebbe incompatibile con la vita se le due circolazioni non si mescolassero a livello del forame ovale e/o del dotto arterioso. Ma questi compensi tendono a essere di breve durata: il dotto arterioso tende a chiudersi (somministrazione di prostaglandine PGE 1 alla dose di 0,05 microgrammi/kg/m² per via venosa)²³ e la comunicazione intrarteriale è spesso insufficiente (dilatazione con palloncino di Rashkind)^{24,25}.

Ottenuta la stabilizzazione del paziente, è imperativo eseguire al più presto (al massimo entro la seconda settimana di vita) l'intervento chirurgico riparativo.

L'*Arterial Switch Operation* (ASO) nei neonati con TGA a setto intatto è diventato l'intervento di scelta in tutti i centri di cardiocirurgia pediatrica. L'atriosettostomia con catetere a palloncino può anche essere evitata in caso di stabilità del paziente, e comunque quando l'intervento di ASO può essere assicurato e realizzato in tempi molto brevi²⁶.

Altre varietà, come la TGA con difetto interventricolare, la temibile TGA con difetto interventricolare e coartazione aortica, la TGA con grave ostruzione polmonare richiedono approcci chirurgici in parte diversi.

Grave ostruzione a una circolazione

Un esempio è dato dalla coartazione istmica dell'aorta che può presentarsi isolata o associata a difetto interventricolare. I neonati diventano sintomatici, di solito, dopo la prima settimana di vita.

Si presentano inappetenti, tachinoici, tachicardici, con epatomegalie e fontanella tesa.

I polsi periferici degli arti inferiori sono generalmente iposfigmici rispetto ai superiori.

L'esame ecocardiografico, quasi

sempre in grado di dimostrare la morfologia dell'arco aortico, dell'istmo, e di evidenziare le malformazioni intracardiache associate, è sufficiente per il trattamento chirurgico che prevede sempre la risoluzione dell'ostruzione sistemica²⁹.

Cardiopatie con circolazione dotto-dipendente

In questi casi il circolo ostruito, polmonare o sistemico, è sostenuto esclusivamente dal dotto arterioso che riperfora le arterie polmonari o l'aorta a causa dell'ostruzione anterograda del circolo corrispondente. L'atresia polmonare con setto interventricolare integro e il cuore sinistro ipoplasico rappresentano gli esempi estremi di dotto-dipendenza, rispettivamente polmonare e sistemica.

La tendenza alla chiusura del dotto fa precipitare il quadro clinico dopo i primi giorni di vita.

Nel primo caso prevalgono, clinicamente, la tachipnea e la cianosi, con normosfigmia periferica, con un quadro radiologico di ipoafflusso polmonare; nel secondo caso prevalgono la tachicardia, la epatomegalia, la tensione fontanellare, l'ipofisgia periferica, l'insufficienza renale fino all'anuria: la radiografia del torace mostra stasi e cardiomegalia. In entrambi i casi l'ecocardiogramma è l'esame sufficiente per definire la diagnosi e l'indicazione terapeutica.

Per l'atresia polmonare, in presenza di condizioni anatomiche favorevoli (ventricolo destro ben rappresentato), la valvuloplastica polmonare può essere, da sola, risolutiva. Per il cuore sinistro ipoplasico, le soluzioni chirurgiche non sono entusiasmanti, e il consapevole assenso dei genitori sarà indispensabile per le decisioni (con le alternative del trapianto di cuore da una parte - più teorico che reale in questo periodo della vita - e del lungo cammino attraverso la palliazione fino alla correzione ortotermiale, in tempi successivi). La stenosi aortica critica è clinicamente sovrapponibile al cuore sinistro ipoplasico. Il trattamento di prima scelta è la valvuloplastica aortica (forme con anatomia favorevole).

Cardiopatie con comunicazione tra i due circoli

Tra le cardiopatie con comunicazione tra i due circoli con ampio shunt sinistro-destro che possono determinare situazioni critiche nei primi giorni di vita ricordiamo il dotto arterioso pervio (DAP) del neonato prematuro e il ritorno venoso polmonare anomalo totale (RVPAT).

Il DAP è comune nel neonato prematuro. Ha una incidenza del 7% tra i nati di peso compreso tra 1500 e 1700 g e del 40% nei nati di peso < 1000 g.

La sintomatologia è caratterizzata da tachicardia, tachipnea, cardiomegalia, polsi scoccanti, ed è accompagnata da un soffio in genere solo sistolico in sottoclaveare sinistra. Questo quadro si accompagna spesso a distress respiratorio, spesso refrattario ad ogni terapia medica, e richiede una improcrastinabile chiusura del dotto.

Questa si basa sul trattamento con una dose iniziale di 0,2 mg/kg di indometacina (inibizione della sintesi di prostaglandine endogene) seguita, se necessario, da altre due dosi a 12-24 ore di distanza.

L'indometacina è stata, negli ultimi anni, tendenzialmente sostituita dall'ibuprofene, che noi preferiamo per i suoi effetti meno drastici sui flussi cerebrale e gastrointestinale, alla dose di 10 mg/kg, per via venosa, iniettata lentamente, seguita da due dosi di 5 mg/kg dopo 24 e 48 ore, ed eventualmente da una quarta (10 mg/kg) se le prime non avessero avuto un effetto sufficiente.

C'è una legittima resistenza nei confronti di un atteggiamento terapeutico aggressivo, giacché la maggior parte dei dotti, nei prematuri, va incontro a chiusura spontanea. Ugualmente non è condivisa la pratica di effettuare comunque, in tutti i grandi prematuri, un trattamento sistematico con ibuprofene. È ragionevole, inoltre, non trattare le forme asintomatiche, anche se, all'eco-doppler, si dimostrasse la presenza di uno shunt duttale, destinato verosimilmente a chiudersi spontaneamente presto.

Anche il RVPAT può presentare una situazione clinica grave a rapida evoluzione: il sovraccarico delle cavità car-

LA CASISTICA

La pervietà del dotto arterioso (DAP): l'esperienza medica e chirurgica

Negli ultimi due anni sono venuti alla nostra osservazione 11 neonati pretermine con distress respiratorio e dotto arterioso pervio. L'epoca gestazionale era compresa tra 25 e 33 settimane (media 29.5 settimane) mentre il peso variava da 585 a 2000 g (media 1040 g). In 10 pazienti era associata una malattia da membrana ialina. In 7 degli 8 pazienti, trattati con ibuprofene, si otteneva la chiusura del dotto di Botallo. Nel paziente che non rispondeva alla terapia medica, veniva data indicazione chirurgica a 24 ore circa dal tentativo farmacologico di chiusura, in quanto i parametri respiratori si presentavano invariati o addirittura peggiorati. Si otteneva la chiusura del dotto arterioso in 2 dei 3 pazienti trattati con indometacina. In un caso il quadro veniva complicato da sepsi, NEC, e broncodisplasia. La legatura chirurgica veniva effettuata nell'unico caso di questo piccolo gruppo (peso del paziente 680 g) in quanto imposta dall'evoluzione del quadro clinico verso la broncodisplasia.

L'esperienza interventistica complessiva

Negli ultimi cinque anni, riferendoci alla sola attività di emodinamica interventistica sotto i tre mesi, abbiamo effettuato 32 atriosettostomie, 9 valvuloplastiche polmonari, 6 valvuloplastiche aortiche, 1 angioplastica per coartazione aortica nativa in cuore univentricolare con anatomia sequenziale {S,L,L}, 1 embolizzazione di collaterali maggiori sistemico-polmonari (MAPCAs).

L'atriosettostomia, in 4 casi effettuata in Terapia Intensiva, ecoguidata, è stata praticata, senza complicanze, in 21 pazienti con TGA, in 10 con APSI, e in uno con Atrisia della Tricuspidale (AT), a cui ha fatto seguito la "blade septostomy" e ancora la dilatazione della fossa ovale con catetere a palloncino⁴⁹.

Nove pazienti con stenosi polmonare valvolare, critica in 4, sono stati sottoposti a valvuloplastica polmonare. Il peso dei pazienti variava da 2,900 a 4,100 kg (media

3,400). Il rapporto tra la pressione in ventricolo destro e la pressione sistemica (VD/AF o AR) era > 1. Il ΔP VD/AP variava da 120 a 200 mmHg. In 8 pazienti il D CW (Doppler continuo) ai controlli è stabile a < 30 mmHg. Un solo paziente con gradiente residuo di 40 mmHg, dopo altri due tentativi di valvuloplastica, è stato sottoposto a valvulotomia chirurgica.

Sei pazienti con stenosi valvolare aortica < 1 mese sono stati sottoposti a valvuloplastica aortica con approccio attraverso l'arteria carotide destra. Quattro presentavano scompenso cardiaco e 1 ischemia subendocardica. Il peso variava da 2,900 a 3,400 kg (media 3,100). Il Δ pre-dilatazione era: 86 ± 24 ; il Δ post-dilatazione era: 22 ± 4 . In tutti è migliorata la funzione ventricolare; in un caso l'insufficienza aortica è risultata moderata. Un paziente, a distanza di qualche mese, sottoposto a valvulotomia chirurgica, è deceduto nell'immediato post-operatorio.

Nei neonati la dilatazione dell'istmo aortico stenotico presenta un'alta percentuale di restenosi e di complicanze. Preferiamo, pertanto, l'intervento chirurgico a meno che non sussistano complessità anatomiche o l'associazione con stenosi valvolare aortica.

L'embolizzazione dei MAPCAs è evenienza rara⁵⁰.

La persistenza della circolazione fetale (PCF)

Negli ultimi due anni sono venuti alla nostra osservazione 12 neonati con PCF. Tutti i pazienti sono stati trattati con ossigenoterapia per un periodo medio di 7 giorni. Sei neonati hanno avuto necessità di ventilazione assistita, quattro sono stati trattati con digitale e diuretico.

La normalizzazione della pressione polmonare e del quadro clinico si è verificata in tutti i casi in un periodo di 7-30 giorni (media 14 gg).

L'ischemia miocardica transitoria

Abbiamo trattato, con ventilazione assistita, 2 pazienti con quadro clinico ed ecocardiografico di ischemia miocardica transitoria, con esito positivo in entrambi.

diache destre dipende dalla restrittività del forame ovale e dalla tendenza alla chiusura del dotto. La correzione è chirurgica.

LA PERSISTENZA DELLA CIRCOLAZIONE FETALE

La persistenza della circolazione fetale (PCF) (1: 1500 nati) è una condizione clinica caratterizzata da ipertensione arteriosa polmonare, presente

anche nei giorni e nelle settimane successive alla nascita, con mancata chiusura del dotto arterioso e del forame ovale, attraverso i quali persiste shunt destro-sinistro^{51,52}.

Si manifesta, in genere, nei nati a termine e di buon peso con anamnesi di asfissia perinatale⁵³.

Condizioni patologiche quali ipossia acuta alla nascita o ipossia cronica intrauterina, e assunzione materna di acido acetilsalicilico o indometacina (inibitori delle

prostaglandine E1) nel terzo trimestre di gravidanza, sono ritenute tra le cause possibili di sviluppo di PCF. Nella metà circa dei casi, tuttavia, non è possibile risalire a una causa (forme cosiddette idiopatiche)^{54,55}.

I neonati presentano tachipnea e cianosi con maggior desaturazione in O₂ del sangue arterioso agli arti inferiori rispetto agli arti superiori. All'ascoltazione si rileva soffio sistolico da insufficienza tricuspide con accentuazione della componente polmonare del secondo tono alle basi. L'elet-

trocardiogramma mostra segni di sovraccarico ventricolare destro.

L'esame ecocardiografico bidimensionale è determinante per la diagnosi dei casi dubbi. Si osserva una normale anatomia intracardiaca con dilatazione dell'arteria polmonare e un ingrandimento più o meno marcato delle sezioni destre del cuore. Al doppler e color-doppler si rileva la persistenza di circolazione di tipo fetale con alte resistenze vascolari polmonari e shunt destro-sinistro a livello atriale e/o duttale. Dall'insufficienza tricuspide è possibile derivare l'entità dell'ipertensione del ventricolo destro⁵⁶.

La gravità della malattia è variabile da caso a caso e diversi sono i provvedimenti terapeutici che consistono, per prima cosa, nella correzione dell'acidosi, dell'ipoglicemia, dell'ipocalcemia e nella normalizzazione dell'ematocrito. Si ricorre all'ossigenoterapia e alla ventilazione assistita quando si accompagna una patologia polmonare importante con insufficienza respiratoria e, all'uso della digitale e dei diuretici, in presenza di insufficienza cardiaca. Nelle forme più gravi e resistenti, l'uso della tolazolina per infusione è risultato, nel passato, di grande beneficio (0,5-1 mg/kg/dose ev; mantenimento 2 mg/kg/ora ev)⁵¹. La tolazolina produce vasodilatazione e quindi riduzione delle resistenze periferiche e aumento della capacità venosa con stimolazione riflessa del cuore. Nelle situazioni di grave ipertensione polmonare la ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV), per la sua capacità di reclutare volume, può essere utilmente associata alla somministrazione di ossido nitrico (NO), consentendo una maggiore efficacia dell'azione vasodilatatrice di questo gas. La somministrazione, infatti, di NO può essere inefficace senza una adeguata strategia di espansione polmonare. L'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) è efficace in pazienti selezionati con severa PCF⁵⁷.

Nelle forme non gravi, la prognosi è, in genere, favorevole e, in un tempo più o meno breve (in media due settimane), le pressioni nel circolo polmonare si normalizzano con miglioramento del quadro clinico.

Nelle forme più gravi, la mortalità può raggiungere anche il 25-35%. Queste forme vanno rapidamente individuate e trattate^{54,57}.

L'ISCHEMIA MIocardICA TRANSITORIA NEONATALE

L'ischemia miocardica transitoria neonatale può presentarsi con relativa frequenza nei neonati con distress respiratorio, ipossia e ipoglicemia. La chiusura precoce del dotto arterioso e del forame ovale, ma soprattutto l'assfissia e l'ipoglicemia, possono essere le principali cause delle manifestazioni cliniche⁵⁸.

Si manifesta a poche ore di vita con un quadro di distress respiratorio, cianosi e segni di insufficienza cardiaca. Nella metà circa dei casi è possibile riscontrare un soffio da insufficienza tricuspide o mitralica da disfunzione ischemica dei muscoli papillari⁵².

Le anomalie elettrocardiografiche comprendono sottoslivellamento del tratto ST e inversione dell'onda T, basso voltaggio dei complessi QRS e presenza di onde Q di necrosi. Si osserva aumento degli enzimi sierici. La radiografia del torace mostra cardiomegalia con congestione venosa polmonare di grado variabile. L'ecocardiogramma permette di escludere una malformazione congenita, evidenziando, invece, ipocinesia marcata del miocardio ventricolare sinistro. I casi in cui si associano segni clinici e anomalie elettrocardiografiche presentano senz'altro una prognosi peggiore (mortalità intorno al 30%). Nei casi con sole manifestazioni ECG il quadro tende a correggersi spontaneamente in 7-10 giorni⁵⁹.

Il trattamento consiste nel migliorare l'apporto di ossigeno fino alla ventilazione assistita, nel correggere l'acidosi e l'ipoglicemia. Devono essere usati i diuretici e i vasodilatatori, mentre va evitato l'uso della digitale in quanto può scatenare pericolose aritmie.

LA TERAPIA MEDICA DELLO SCOMPENSO

Farmaci che aumentano la contrattilità miocardica (inotropi)

Tra questi la digitale rappresenta il preparato più largamente usato e in particolare la digossina (*Lanoxin*). Il

meccanismo d'azione è in relazione con l'aumento del calcio all'interno della cellula che si fissa alla proteina contrattile e di conseguenza aumenta l'inotropismo.

I dosaggi della digossina sono riportati in *Tabella VII*.

Nei prematuri, a causa della bassa escrezione renale di digossina, la dose del farmaco deve essere ridotta. Episodi di intossicazione digitalica (vomito, aritmia, allungamenti della conduzione atrio-ventricolare, modificazione del tratto ST e dell'onda T) possono essere favoriti dal contemporaneo impiego di diuretici, che contribuiscono alla perdita di ioni potassio. In caso di intossicazione digitalica, il primo provvedimento è la sospensione del farmaco e la somministrazione di potassio endovena. In caso di aritmie ventricolari minacciose, la difenilidantoina e il propranololo hanno dimostrato una certa efficacia.

L'intossicazione digitalica nel neonato è evento grave, responsabile di alta mortalità.

Nei casi di grave scompenso cardiaco possono essere impiegati in aggiunta farmaci con effetto beta-stimolante (isoproterenolo, dopamina, dobutamina).

Farmaci che riducono il precario

Sono rappresentati dai diuretici e dai venodilatatori.

I diuretici più usati sono quelli dell'ansa e in particolare la furosemide.

Gli spironolattoni vengono impiegati, di solito, con altri diuretici (tiazidici o dell'ansa) allo scopo sia di potenziarne l'azione ma soprattutto per ridurre le perdite di potassio.

I venodilatatori sono rappresentati dalla nitroglicerina e da altri nitrati. Questi farmaci aumentano la capacità del letto vascolare, riducono la pressione di riempimento e quindi il grado di congestione venosa; risultano pertanto utili nei casi in cui si ha una elevata pressione venosa centrale.

Farmaci che riducono il postcarico

Producono aumento della gittata cardiaca, riducendo le resistenze periferiche.

DOSAGGIO DEI PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Farmaco	Dose di carico		Mantenimento	
	ev ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$)	os	ev ($\mu\text{g}/\text{kg}/\times 2/\text{die}$)	os
Digossina (<i>Lanoxin</i>)				
Prematuri sotto 1,5 kg	20	30	2	3
Prematuri di 1,5-2,5 kg	30	40	3	4
Neonati a termine fino a 2 aa	35	50	3	5
Oltre 2 aa	40	50	4	3
DIURETICI	ev		os	
Furosemide	0,5-1 mg/kg/dose 2-3 volte/die		0,5-1 mg/kg/dose 2-3 volte/die	
Acido etacrinico	0,5-1 mg/kg/dose		25 mg/m ² (se necessario può essere aumentata)	
Spironolattone			1-3 mg/kg/dose ogni 12 ore	
Clorotiazide			10-30 mg/kg/dose ogni 12 ore	
Idroclorotiazide			1-3 mg/kg/dose ogni 12 ore	
VASODILATORI	ev		os	
Nitroglicerina	0,5-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (max 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)			
Nitroprussiato	0,5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
Idralazina	1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$		0,5-1 mg/kg/dose ogni 8 ore	
	0,1-1 mg/kg/dose ogni 6 ore			
Captopril:				
sotto il primo mese			0,1-0,5 mg/kg/dose ogni 6 ore	
da 1 mese ad 1 anno			0,5-2 mg/kg/dose ogni 6 ore	
dopo 1 anno			0,5-1 mg/kg/dose ogni 8 ore	
Prazosina			5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}/\text{in}$ 4 dosi iniziare con 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	
CATECOLAMINE	ev			
Adrenalina	0,01-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
Isoproterenolo	0,01-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
Dopamina	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = renale; 2-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = inotropo; >15= pressorio)			
Dobutamina	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
Amrinone	5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			
Enoximone	5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$			

Tabella VII

che. Sono rappresentati dai vasodilatatori arteriosi (idralazina e captopril) e dai vasodilatatori cosiddetti misti (prazosina e nitroprussiato). Il nitroprussiato di sodio è particolarmente usato nei casi di sindrome da bassa portata.

Bibliografia

1. Talner NS. Heart Failure. In: Adams FH, Emmanouilides GC, Moss' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents 4 th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:660-75.
2. Calabrò R, Caso P, Vairo U, et al. Le urgen-

ze in cardiologia pediatrica. In: Cardiological Intensive Care. Milano: Giorgio Caturelli, Librex, 1988:313-22.

3. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick E (eds). Neonatal heart disease. New York: Grune e

MESSAGGI CHIAVE

- L'insufficienza cardiaca nel neonato è un evento non frequente, ma molto più difficilmente trattabile che nel bambino più grande. Questo è dovuto in parte alle caratteristiche strutturali del miocardio (fibre piccole, sarcomeri ridotti di numero, ricchezza di acqua), alla incapacità di utilizzare i grassi e l'acido lattico ai fini energetici, e alla innervazione simpatica incompleta e immatura. Lo scompenso in epoca prenatale può essere dovuto ad anemia, a gravi shunt extracardiaci, a miocardite.
- Lo scompenso nel neonato è dovuto più spesso ad anomalie congenite, responsabili di sovraccarico di volume di una o entrambe le sezioni cardiache o di ostruzioni agli efflussi ventricolari, oppure ad affezioni primarie del miocardio o a disordini del ritmo.
- Cardiopatie severe, compatibili con la vita fetale, manifestano la loro criticità alla nascita a seguito della chiusura del dotto arterioso (cardiopatie con circolazioni dotto-dipendenti; cardiopatie con circolazione in parallelo).
- Il mantenimento della pervietà del dotto arterioso, con somministrazione di prostaglandine, o viceversa la provocazione della sua chiusura con somministrazione di ibuprofene rappresentano, assieme alla terapia antiscompenso, le misure che possono essere necessarie per la stabilizzazione del paziente.
- Nella maggior parte dei casi il trattamento emodinamico interventistico o l'intervento chirurgico sono possibili e indispensabili in tempi brevi.
- Due condizioni legate alla ipossia e al distress neonatale, la persistenza della circolazione fetale e l'ischemia neonatale tendono, in genere, a correggersi nelle prime settimane. Queste condizioni richiedono, più spesso, un trattamento semplice (ossigenoterapico), più raramente un trattamento sofisticato (ECMO).

Stratton, 1973:21.

4. Rudolph AM. Congenital disease of the heart. Clinical-Physiologic considerations in diagnosis and management. Year Book Medical Publishers, 1974.

5. Artman M, Graham TP. Congestive heart failure in infancy: recognition and management. *Am Heart J* 1982;103:1040-55.

6. Rowe RD, Freedom RM, Mehrizi A. Heart failure in the newborn. In: *The Neonate with Congenital Heart Disease*. Saunders Company, 1981;150-65.

7. Freed MD. Congestive heart failure. In: *Nadas' Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Mosby-Year Book, 1992:63-72.

8. Antunez Jimenez ML, Bano Rodrigo A, Quero Jimenez M. Insufficienza cardiaca. In: *Sanchez PA. Cardiologia Pediatrica. Clinica e Chirurgia*. Salvat, 1986:1103-14.

9. Park MK. Congestive heart failure. In: *Pediatric Cardiology for Practitioners 3/e*. Mosby, 1995:401-11.

10. Dupui C, Kachaner J, Quero Jimenez M, Pernot C, Rey C. Insuffisance cardiaque d'origine extracardiaque. In: *Cardiologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1981:580-3.

11. Fancini P, Vignati G, Negrini M. Lo scompenso cardiaco nel neonato e nel lattante. Aspetti clinici relativi all'età e principi di terapia. In *Attualità in cardiologia pediatrica*. ANCE 1983;51-63.

12. Huhta JC, Weil-Chalker S, Pagotto LT. Fetal congestive heart failure. In: *Allan L, Hornberger L, Sharland G. Textbook of fetal cardiology*. Greenwich Medical Media, 2000:565-75.

13. Silverman NH. *Echocardiography: concepts and practice - 1996*. The Aldo Castaneda Institute. Genolier, Switzerland. January

17-19, 1996.

14. Quero JM. *Cardiopatas congenitas: Diagnostico y tratamiento de urgencia*. Editorial Científico-Médico. Barcellona, 1973.

15. Keith JD, Rowe RD, Vlad P. Congestive heart failure. In: *Heart disease in infancy and childhood*. 3^o Edition, New York, McMillan, 1978:163.

16. Calabrò R, Marsico L, Marsico F. *Cardiopatie congenite ad emergenza clinica precoce: metodologia della diagnosi clinica*. In: *Il Punto su "La decisione cardiocirurgica nelle cardiopatie della prima infanzia"*. Firenze: OIC Medical Press, 1987:29-51.

17. Marsico F, Calabrò R, Alborino A. *Elettrocardiografia clinica delle cardiopatie congenite*. In: *Eligio Piccolo. Trattato di elettrocardiografia*, vol. II cap. I. Padova: Piccin Editore, 1987.

18. Schneeweiss A. *Drug therapy in infants and children with cardiovascular disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

19. Montella S. *L'iter diagnostico nel neonato e nel lattante cardiopatici*. In: *Attualità in Cardiologia Pediatrica*. ANCE 1983:15-28.

20. Mastroiacovo P, Botto L, Zampino G. *Epidemiologia delle cardiopatie congenite*. In: *Marino B, Dallapiccola B, Mastroiacovo P. Cardiopatie congenite e sindromi genetiche*. McGraw-Hill, 1995;2:13-38.

21. Marsico F, Frescura C, Calabrò R, Thiene G. *Aspetti morfo-funzionali delle cardiopatie congenite sintomatiche nella prima infanzia*. In: *Il Punto su "la decisioni cardiocirurgica nelle cardiopatie congenite della prima infanzia"*. Firenze: OIC Medical Press, 1987:5-28.

22. Calabrò R, Caso P, de Leva F, Iacono C, Vairo U. *Trasposizione delle grandi arterie*. In: *Ecocardiografia transesofagea e transtoracica delle cardiopatie congenite*. Padova:

Piccin, 1998:19:284-305.

23. Neutze JM, Starling MB, Elliot RB, Barratt-Boyes BG. *Palliation of cyanotic congenital heart disease in infants with E-type prostaglandins*. *Circulation* 1977;55:238-41.

24. Rashkind WJ, Miller WW. *Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries*. *JAMA* 1966;196:173-4.

25. Langford K. *Balloon atrial septostomy: current perspective*. In: *Rao PS. Transcatheter therapy in pediatric cardiology*. Wiley-Liss, 1993;2:7-15.

26. Castaneda AR, Mayer JE, Jonas RA, Wernovsky G, Di Donato R. *Trasposizione delle grandi arterie: l'intervento di de-trasposizione*. *Cardiology clinics (Edizione Italiana)*. Milano: McGraw-Hill Italia srl, 1990:175-83.

27. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. *D-Transposition of the great arteries*. In: *Cardiac surgery of the neonate and infant*. W.B. Saunders Company 1994;26:409-38.

28. Calabrò R, De Cristoforo M, Caso P, et al. *Cardiopatie congenite complesse e apporto decisionale dell'ecocardiografia transesofagea*. In: *Nicolosi GL. Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin 1999;Vol III;cap. 37:1819-84.

29. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. *Echocardiography in pediatric heart disease*. Mosby, 1997:479-483.

30. Rao SP. *Balloon angioplasty of native aortic coarctation*. In: *Rao SP. Transcatheter therapy in pediatric cardiology*. Wiley-Liss, 1993;cap 10:153-96.

31. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. *Aortic coarctation*. In: *Cardiac surgery of the neonate and infant*. W.B. Saunders Company, 1994;chapt. 21:333-52.

32. Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL. *Interrupted aortic arch*. In: *Cardiac surgery of the neonate and infant*. W.B. Saunders Company 1994;chapt. 22:353-362.

33. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. *Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch*. In: *Cardiac surgery*. Second edition. Churchill Livingstone, 1993;chapt. 34:1263-325.

34. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB, Roehl SL, Chen KR. *Prostaglandin E1 in the infants with ductus arteriosus dependent congenital heart disease*. *Circulation* 1981; 64:899.

35. Freedom RM. *Pulmonary atresia with intact ventricular septum*. Futura Publishing Company, 1989.

36. Hanley FL, Sade RM, Freedom RM, Blackstone EH, Kirklin JW. *Outcomes in critically ill neonates with pulmonary stenosis and intact ventricular septum: a multiinstitutional study*. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:183-92.

37. Fedderly RT, Lloyd TR, Mendelsohn AM, Beekman RH. *Determinants of successful balloon valvotomy in infants with critical pulmonary stenosis or membranous pulmonary atresia with intact ventricular septum*. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:460-5.

38. Gournay V, Piechaud JF, Delogu A, Sidi D, Kachaner J. *Balloon valvotomy for critical stenosis or atresia of pulmonary valve in newborns*. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1725-31.

39. Giusti S, Spadoni I, De Simone L, Carminati M. *Perforazione con radiofrequenza della atresia valvolare polmonare a setto inter-*

- ventricolare intatto. *G Ital Cardiol* 1996; 26:391-7.
40. De Leval M. Systemic-to-pulmonary artery shunt. In: Stark J, de Leval M. *Surgery for congenital heart defects. Second Edition.* W.B. Saunders Company, 1994;cap. 13:247-57.
41. Norwood WI. Sindrome del cuore sinistro ipoplasico. In: *Cardiology clinics (Edizione italiana).* McGraw-Hill Italia srl, 1990:185-94.
42. Calabrò R, Caso P, de Leva F, Iacono C, Vairo U. Stenosi aortica. In: *Ecocardiografia transesofagea e transtoracica delle cardiopatie congenite.* Padova: Piccin, 1998;cap. 23:345-360.
43. Beekman RH, Rocchini AP. Balloon Valvuloplasty for critical aortic stenosis in the newborn: influence of new catheter technology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1172-6.
44. Giusti S, Borghi A, Redaelli S, et al. The carotid arterial approach for balloon dilatation of critical aortic stenosis in neonates. Immediate results and follow-up. *Cardiol Young* 1995;5:155-60.
45. Grillo R, Donzelli M, Pieri D, Pipitone S, Sperandio V. Le emergenze cardiologiche neonatali: trattamento medico. In: *Progressi in cardiologia pediatrica. Atti del XVII Congresso della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica.* Centro Studi Sangemini, 1987:85-101.
46. Squarcia U, Pellegrino P, Milanesi O, et al. Trattamento farmacologico del dotto arterioso. In: Squarcia U. *Cardiologia pediatrica.* UTET, 1982;cap. XII:255-69.
47. Park MK. Premature infants with patent ductus arteriosus. In: Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners. 3° edition.* Mosby, 1996;cap. 29:388-90.
48. Minale C, Hornchen H, Marcus C, et al. Dotto di Botallo pervio nella sindrome da "stress" polmonare dei prematuri. *Progressi in cardiologia pediatrica. Atti del XV Congresso della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica.* Centro Studi Sangemini, 1985:271-2.
49. Ballerini L, di Carlo D, Cifarelli A, et al. Oversize balloon atrial septal dilatation: early experience. *Am Heart J* 1993;125:1760-827.
50. Vairo U, Ballerini L, Di Carlo D, et al. Coil embolization of aortopulmonary collateral arteries as an emergency in infants and children. *Cardiol Young* 1993;3:141-3.
51. Rudolph AM. Diagnosis and treatment respiratory distress changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970;41:343.
52. Sanchez PA. *Cardiologia Pediatrica. Clinica y Cirurgia.* Salvat, 1986:1078.
53. Gersony WM, Duc GV, Sinclair JC. "PFC" syndrome (persistence of the fetal circulation). *Circulation* 1969;3:40.
54. Milanesi O, Benetti E, Del Torso S, et al. Persistenza della circolazione fetale nel neonato. *Progressi in Cardiologia Pediatrica. Atti del XVIII Congresso della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica.* Montalto di Castro, 29 settembre-2 ottobre 1988;3-10.
55. Goldemberg SL, Levy RA, Siassi B, Betten J. The effects of maternal hypoxia and hypoxemia upon the neonatal pulmonary vasculature. *Pediatrics* 1971;48:528.
56. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: *Echocardiography in pediatric heart disease. Second Edition* Mosby, 1997; cap. 5:164-6.
57. Park MK. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. In: *Pediatric cardiology for practitioners. 3° Edition* Mosby, 1996;cap. 29:381-5.
58. Park MK. Transient myocardial ischemia. In *Pediatric cardiology for practitioners. 3° Edition.* Mosby, 1996;cap. 29:390-2.
59. Farru O, Rizzardini M, Guzman N. Ischémie miocardique transitoire du nouveau-né. *Arch Mal Coeur* 1986:633-8.