

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova**

Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN  
Medicina dello Sviluppo e Scienze della Programmazione  
INDIRIZZO Scienze della Programmazione  
CICLO XXVIII

## **LATE PRETERM INFANTS: L'OUTCOME DIPENDE DAL LUOGO DI NASCITA?**

**Direttore della Scuola :** Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

**Coordinatore d'indirizzo:** Ch.mo Prof. Paola Facchin

**Supervisore :** Ch.mo Prof. Paola Facchin

**Dottorando :** Dr.ssa Nicoletta Doglioni

**INDICE**

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	6
1. INTRODUZIONE	8
1.1 <i>Il neonate late preterm: definizioni</i>	8
1.2 <i>Epidemiologia</i>	9
1.3 <i>Epidemiologia e trend associati</i>	12
1.4 <i>Il neonate late preterm: cause</i>	14
1.5 <i>Il neonate late preterm: terzo trimestre di gravidanza e complicanze associate</i>	20
- distress respiratorio	21
- iperbilirubinemia e ittero	24
- aspetti neurologici	26
- infezioni	28
- termoregolazione e ipoglicemia	28
- alimentazione	29
1.6 <i>Il Servizio Regionale di Trasporto del Neonato Critico</i>	30
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO	33
3. MATERIALI E METODI	35
3.1 <i>Le fonti</i>	35
3.2 <i>Setting</i>	38
3.3 <i>Disegno dello Studio</i>	39
3.4 <i>Analisi statistica</i>	41
4. RISULTATI	44
5. DISCUSSIONE	64
6. CONCLUSIONI	68
7. BIBLIOGRAFIA	69

*“Of the time of birth and which is called natural or unnatural: The due season is most commonly after the ninth month or about forty weeks after the conception, although some be delivered sometimes, in the seventh month, and the child proves very well. But such as are borne in the eight month, either they be dead before the birth, or else live not long after.”*

*Thomas Raynalde (1540)*

*Alla mia mamma,*

*a mia sorella,*

*a Laura*

*e a tutte le mamme speciali che ho conosciuto*

## **RIASSUNTO**

### **Introduzione**

I neonati “late preterm” (LP) necessitano più frequentemente di rianimazione neonatale e presentano una maggior incidenza di problemi postnatali rispetto ai nati a termine. La maggior parte nasce in ospedali di I e II livello.

### **Obiettivo**

In questo studio abbiamo considerato 3 obiettivi specifici: i) riportare il rischio di trasferimento postnatale dei LP nati negli ospedali di I e II livello; ii) confrontare i principali outcome neonatali (mortalità, patologia respiratoria, esiti neurologici, ecc) e carico assistenziale (necessità di procedure e durata del ricovero) dei LP trasferiti (outborn) vs LP nati in un centro di III livello (inborn); iii) valutare se in questa popolazione esiste una relazione tra livello (I, II e III) del centro nascita e outcome neonatali.

### **Materiali e Metodi**

I dati riferiti a tutti i LP nati nei 25 ospedali del Veneto Orientale nel periodo 1 gennaio 2003- 31 dicembre 2012 sono stati ricavati da 3 fonti: certificato di assistenza al parto (CEDAP), schede di dimissione ospedaliera (SDO), schede e registro di Servizio Regionale di Trasporto del Neonato Critico. Mediante operazioni di record linkage tra gli identificativi univoci comuni alle tre fonti è stato possibile identificare i nati LP del territorio che hanno usufruito del trasporto neonatale (LP outborn), i nati LP in un centro di III livello (LP inborn) e ricostruire retrospettivamente per tutti questi neonati il ricovero di nascita e quello avvenuto in seguito al trasferimento in un centro di III livello.

### **Risultati**

Durante il periodo di studio sono nati 279.865 neonati, di cui 15.525 (5,5%) LP che rappresentano il 72,2% delle nascite pretermine. I neonati che hanno necessitato di trasporto urgente post-natale sono stati 1621, pari allo 0,57% della popolazione totale; di questi il 19,4% erano LP. Il rischio relativo (RR) di trasferimento postnatale dei LP rispetto ai neonati a termine è stato pari a 7,43 (IC95% 6,51-8,47). Rispetto ai LP inborn, i LP outborn hanno presentato maggior rischio di asfissia alla nascita (RR 3,70; IC95% 1,78-7,71), patologia respiratoria (RR 1,23; IC95% 1,15-1,32) e pneumotorace (RR 2,85; IC95% 1,78-4,52). I LP outborn hanno necessitato maggiormente di ventilazione meccanica (RR 1,70; IC95% 1,34-2,16) e posizionamento di drenaggio pleurico (RR 2,05; IC95% 1,02-4,09). La durata mediana del loro ricovero è risultata significativamente superiore a quella del LP inborn: 11 giorni (IQR 7-8) vs. 7 giorni (IQR 4-16). Oltre ai parametri biologici (sesso maschile, età gestazionale di 34 e 35 settimane, PN<3°ile) la nascita in un ospedale di I (OR 2,16; IC95% 1,79-2,61) e II (OR 1,51; IC95% 1,20-1,90) livello aumenta il rischio di outcome negativi. La necessità di trasferimento è un fattore indipendente (OR 17,48; IC95% 13,21-23,11) associato ad un maggiore rischio di outcome negativo.

## **Conclusioni**

Il rischio di trasferimento post-natale dei LP è circa 7 volte più elevato rispetto ai neonati a termine. Rispetto ai LP inborn nati in un centro di III livello, i LP outborn hanno un maggior rischio di asfissia alla nascita (in particolare quella grave) e pneumotorace. Inoltre necessitano più frequentemente di ventilazione meccanica, posizionamento di drenaggio pleurico e di un maggior numero di giornate di degenza. Oltre alla presenza di variabili biologiche note, in particolare età gestazionale di 34 e 35 settimane e PN<3°ile, il livello del punto nascita e la necessità di trasferimento postnatale sono indipendentemente associati a esiti sfavorevoli.

I risultati di questo studio potrebbero aiutare i clinici a capire i fattori che influenzano l'outcome dei LP e, di conseguenza, scegliere il punto nascita più adeguato per questi neonati.

## **ABSTRACT**

### **Background**

Late preterm (LP) infants need more frequently neonatal resuscitation and have a higher incidence of postnatal problems than full term infants. The majority of LP infants born at level I and II hospitals.

### **Aim**

The objectives of the present study were: i) to measure the risk of postnatal transfer of LP infants born at level I and II hospitals; ii) to compare the main neonatal outcomes (mortality, respiratory disease, neurological outcomes, etc...) and care (need for specific procedures and length of hospital stay) between outborn LP and inborn LP infants; iii) to assess whether the place of birth (level I, II, III) may influence neonatal outcomes in this population.

### **Materials and Methods**

Data of all LP infants born at the 25 hospitals of Veneto Orientale area between January, 1, 2003 and December, 31, 2013 were obtained from the following sources: certificate of delivery care (CEDAP), hospital discharge records (SDO) and records and register of the Regional Neonatal Transport Service.

### **Results**

During the study period, 279.865 neonates were born in the area; of these 15.525 (5,5%) were LP infants, who account for 72,2% of all preterm births. Totally, 1621 (0,57%) neonates needed postnatal transfer; of these 19,4% were LP infants. In comparison to the full term infants, LP infants had a higher risk of postnatal transfer: RR 7,43 (95%CI 6,51-8,47). The risk of perinatal asphyxia (RR 3,70; 95%CI 1,78-7,71), respiratory distress (RR 1,23; 95%CI 1,15-1,32) and pneumothorax (RR 2,85; 95%CI 1,78-4,52) was significantly higher in outborn than inborn LP infants. Outborn LP infants needed more frequently mechanical ventilation (RR 1,70; 95%CI 1,34-2,16) and chest drain (RR 2,05; 95%CI 1,02-4,09) than inborn LP. Their hospital stay was

significantly longer than inborn LP infants: 11 days (IQR 7-8) vs. 7 days (IQR 4-16). In addition to biological parameters (male, 34 and 35 weeks gestation, birth weight<3<sup>o</sup>%ile), delivery at a level I (OR 2,16; 95%CI 1,79-2,61) and II (OR 1,51; 95%CI 1,20-1,90) hospital significantly increased the risk of negative outcomes. The need for a postnatal transfer was independently associated to a negative outcome (OR 17,48; 95%CI 13,21-23,11).

### **Conclusions**

The risk of postnatal transfer was about 7 times higher in LP infants than full term infants. In comparison to inborn LP infants, those born in a level I an II hospital (outborn) had an increased risk of perinatal asphyxia (mainly severe asphyxia) and pneumothorax. Outborn LP infants needed more frequently mechanical ventilation and chest drain and had a longer hospital stay than inborn LP infants. In addition to the known biological characteristics, such as gestational age at 34 and 35 weeks and birth weight<3<sup>o</sup>%ile, the level of the hospital and the need of postnatal transfer had a negative effect on neonatal outcomes. Our results could help clinicians to recognize factors influencing the outcomes of LP infants and to identify the most adequate place of birth for these high risk neonates.

## 1 INTRODUZIONE

### 1.1 *Il neonato “late preterm”: definizioni*

La prima definizione di neonato “prematuro” o “immaturo” risale al 1948: la World Health Assembly definì come “prematuro” il neonato di peso inferiore o uguale a 2500 grammi e/o di età inferiore alle 38 settimane gestazionali complete. Tuttavia questa classificazione portava a considerare come “pretermine”, bambini nati a termine per quanto riguarda l’età gestazionale ma con un basso peso alla nascita e, viceversa, molti nati prima delle 38 settimane gestazionali venivano definiti “a termine” poiché pesavano più di 2500 grammi. Nel 1967 Lubchenco e Battaglia elaborarono una classificazione che univa età gestazionale e peso alla nascita: essi definirono nove categorie (pretermine, a termine, post-termine, ciascuna suddivisa in: piccolo, adeguato, grande per età gestazionale) e stabilirono per ciascuna il rischio di mortalità. (1). Le varie categorie furono successivamente ridefinite negli anni Novanta e poi nel 2005 quando la World Health Organization, con l’approvazione dell’ American Academy of Pediatrics (AAP) e dell’American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG), stabilì le seguenti suddivisioni (2):

- pre-termine: qualsiasi neonato la cui nascita avvenga entro l’ultimo giorno della 37° settimana di gestazione (entro il 259° giorno). Si considera come giorno numero uno il primo giorno dell’ultima mestruazione;
- a termine: qualsiasi neonato la cui nascita avvenga dal primo giorno della 38° settimana (dal 260° giorno), all’ultimo giorno della 42° settimana gestazionale (294° giorno);
- post-termine: qualsiasi neonato la cui nascita avvenga dal primo giorno della 43° settimana (dal 295° giorno).

Nonostante l’accordo nella definizione di neonato prematuro, persiste una scarsa uniformità nel delimitare i vari sottogruppi: secondo la terminologia più comunemente utilizzata sono chiamati “estremamente prematuri” (extremely preterm) i nati prima delle 28 settimane di gestazione (SG), “molto prematuri” (very preterm) i nati tra le 28 e le 32 SG e “moderatamente prematuri” i nati tra

le 32 e le 36 SG. Nel luglio 2005 il National Institute of Child Health and Human Development suggerì di chiamare “late preterm infants” i bambini nati tra le 34 settimane di gestazione e le 36 settimane gestazionali più sei giorni (ovvero i nati dal 239° giorno al 259° giorno compresi). L’individuazione di questo specifico intervallo si basava su varie osservazioni: le 34 settimane rappresentano il limite oltre il quale, in molti casi, non vengono somministrati steroidi nelle 24 ore prima del parto per favorire la maturazione polmonare del bambino e non vengono somministrati farmaci tocolitici; inoltre tra i nati in questo intervallo vi è una netta riduzione del tasso di ammissione alle Unità di Terapia Intensiva rispetto ai nati a 33 settimane di gestazione; tuttavia questi bambini, se confrontati con quelli a termine, hanno un più alto rischio di mortalità e di morbidità. La fase “late preterm” andava inoltre a sostituirsi a quella precedentemente utilizzata di “near term” che, più ottimisticamente dava un’impressione di bambini “quasi a termine”, e poteva indurre una sottostima dei loro rischi intrinseci e ad una valutazione, ad un monitoraggio e follow-up meno attento di questi neonati (3-4). Per le loro caratteristiche vennero soprannominati “grandi impostori” in quanto erano spesso considerati maturi nonostante presentassero evidenti segni di immaturità fisiologica e ritardo nella fase di transizione al periodo neonatale (5).

## 1.2 *Epidemiologia*

A differenza di ciò che avviene per i neonati a termine, dati riguardanti i neonati “late preterm” sono scarsi e difficili da ottenere per la mancanza di consistenti database; tuttavia è interessante osservare come negli ultimi vent’anni ci sia stato un notevole incremento nell’incidenza di nascite pretermine. Una delle ragioni di questo aumento è stata la crescita del numero di neonati che entrano nella definizione di “late preterm”. I dati più consistenti provengono dagli Stati Uniti dove l’incidenza dei nati pretermine è passata dal 9% nel 1981 al 12% nel 2003. Il 65% circa di questo aumento è stato attribuito alla crescita del tasso di

nascite “late preterm” (6). Nel 2003 più del 71% delle nascite pretermine avveniva tra le 34 e le 36 settimane gestazionali. (Figura 1) (7).

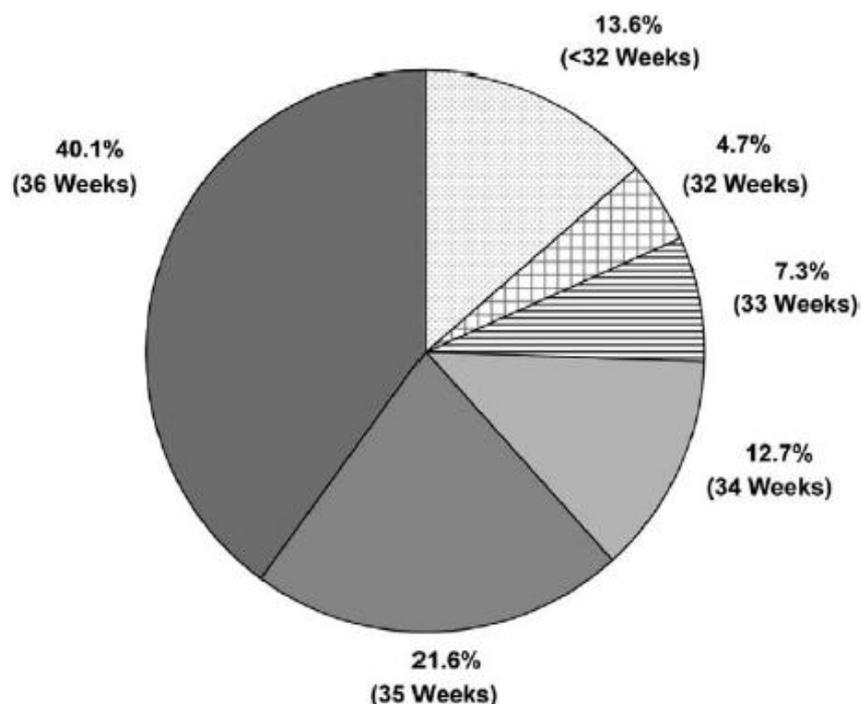


Figura 1: Distribuzione delle nascite pretermine per età gestazionale (N 394996 nascite singole pretermine). (Davidoff MJ, Dias T, Damus K, 2006).

Poiché i nati “late preterm” rappresentano una così consistente proporzione dei nati prematuri, anche un modesto incremento del loro tasso di nascita può avere un impatto importante. L’aumento della popolazione di “late preterm” negli Stati Uniti è parte in realtà di un andamento più generale: osservando la distribuzione delle nascite singole (non gemellari) secondo l’età gestazione si nota, per quanto riguarda gli anni 1992, 1997 e 2003, un evidente spostamento dalle età gestazioni più elevate verso quelle più basse; si può notare inoltre una caduta delle percentuali di nati post-termine (Figura 2) (7).

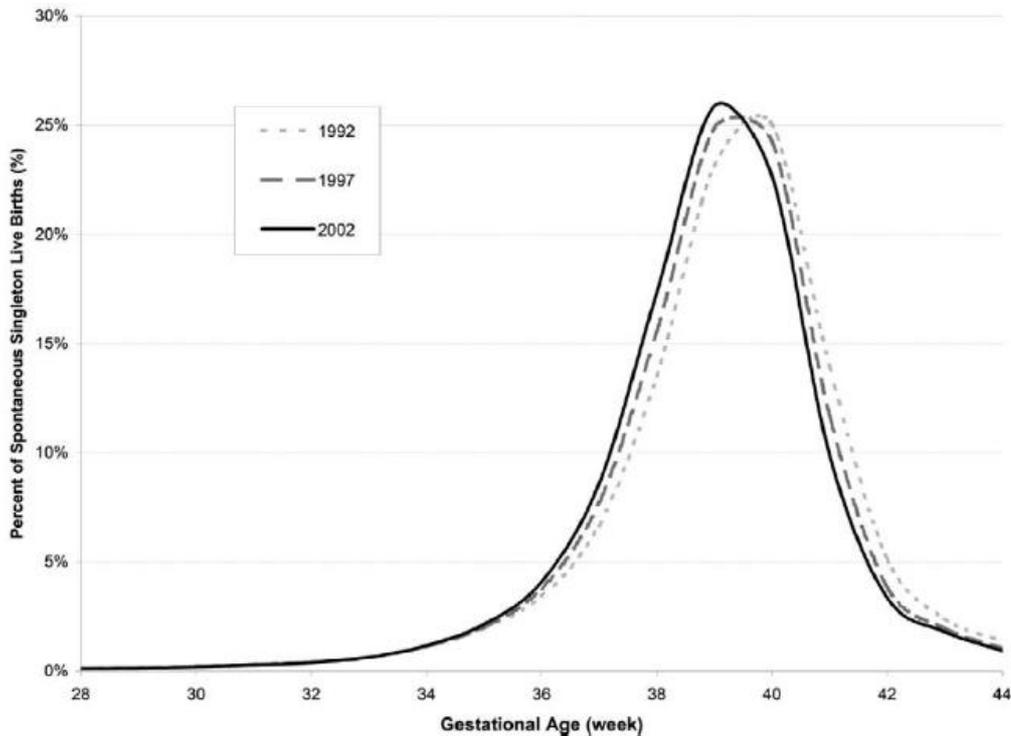


Figura 2: Spostamento della distribuzione dell'età gestazionale tra tutti i nati vivi negli Stati Uniti nel 1992, 1993, 2003 (Davidoff MJ, Dias T, Damus K, 2006).

Più specificatamente c'è stata una riduzione dei nati tra le 40 e le 41 SG (18%) e di quelli nati dalle 42 SG in poi (36%); quest'andamento si è associato ad un aumento del tasso di nascita a 37-39 SG. Tra i nati prematuri, le nascite "late preterm" presentano il maggior incremento percentuale che risulta essere di circa il 15% (3-8). Per quanto riguarda i tassi di mortalità e morbilità Kramer e colleghi hanno dimostrato un'elevata "frazione eziologica" (ovvero un'elevata percentuale di morti tra i bambini "late preterm" rispetto alla mortalità neonatale totale): negli Stati Uniti e nel Canada il 6%-8% circa di tutte le morti infantili è rappresentato dal "late preterm"; mentre, per quanto riguarda la mortalità dei nati a 28-32 SG, questa rappresenta il 7% circa di tutte le morti infantili (9). I neonati "late preterm" dimessi dall'ospedale dopo 48 ore dalla nascita, presentano un tasso di riammissione più elevato rispetto ai neonati a termine e, rispetto a questi, anche un tasso più elevato di ammissione nelle unità di

terapie intensive neonatale: si stima che solo negli Stati Uniti 17.000 neonati a 34 o più SG vengano ricoverati nei reparti di terapia intensiva, più del 33% di tutti i ricoveri nelle Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Quasi il 50% dei nati a 34 settimane gestazionali (SG) richiedono cure intensive; tale numero scende al 15% per i nati a 35 SG e all'8% per i nati a 36 SG. (10). Tra i nati a 33 SG praticamente tutti vengono ammessi alle Unità di Terapia Intensiva.

### 1.3 *Epidemiologia e trend associati*

L'incremento nell'incidenza delle nascite "late preterm" si associa ad un'analogia tendenza di alcuni fattori in qualche modo correlati:

- l'aumento di tagli cesarei e delle induzioni di parto (Figura 3). Negli Stati Uniti nel 2004 i parti cesarei raggiunsero il 29% di tutte le nascite, il tasso più alto mai raggiunto; i parti indotti passarono invece dal 9% nel 1990 al 21% nel 2003. Tra le nascite "late preterm" i tagli cesarei sono aumentati del 31%, i parti indotti del 78% (3);

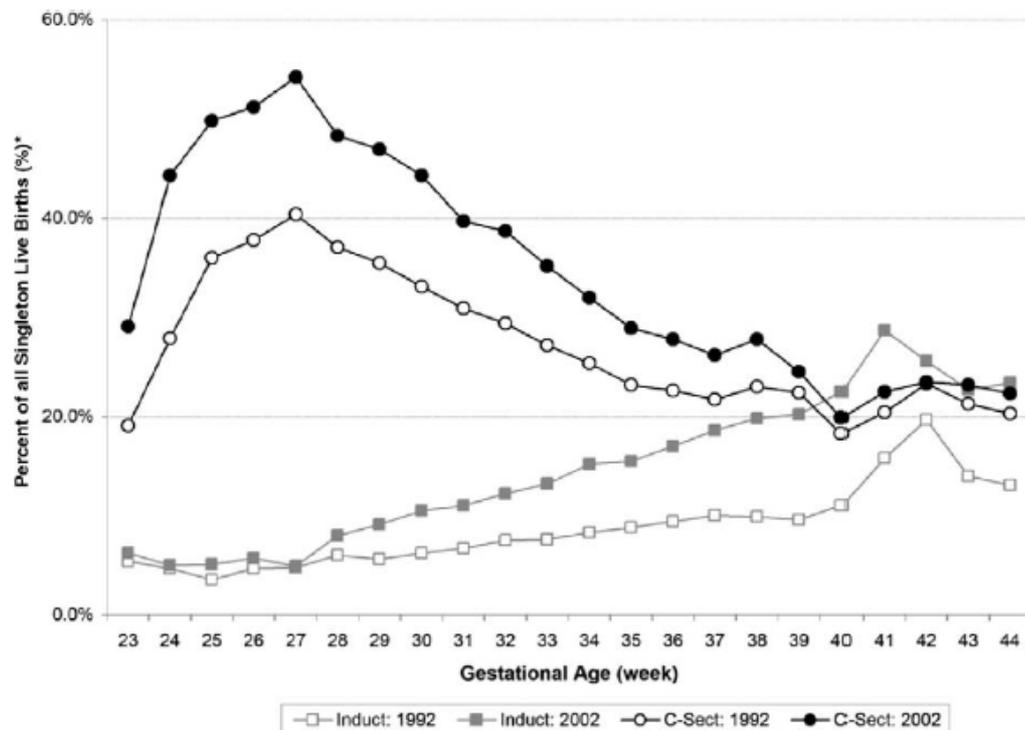


Figura 3: Proporzione di nascite per parto cesareo e per parto indotto, suddivise secondo l'età gestazionale. Periodo 1992-2002 (Davidoff MJ, Dias T, Damus K, 2006).

- il crollo dell'incidenza di bambini nati morti: alcuni studi hanno dimostrato come la riduzione nel loro numero sia correlata all'aumento delle nascite pretermine, altri hanno sottolineato la relazione con l'incremento dei parti cesarei e dei parti indotti;
- l'elaborazione di linee guida per il trattamento delle gravidanze che si prolungano oltre le 41-42 SG. E' possibile infatti che la tendenza a prevenire le nascite post-termine abbia spostato la distribuzione di tutte le nascite verso età gestazionali più precoci;
- modificazioni nella misurazione dell'età gestazionale. La valutazione dell'età gestazionale è una scienza imperfetta: solitamente si considera il "last menstrual period" (LMP) della madre, ovvero si considera come giorno uno il primo giorno dell'ultima mestruazione; un altro metodo si basa su misurazioni

- fetali eseguite mediante un'ecografia. La valutazione dell'età gestazionale con un'ecografia fetale eseguita prima delle 20 SG è considerata essere molto più accurata del metodo LMP (3-11).

Uno studio eseguito in Canada ha dimostrato che l'utilizzo del metodo ecografico anziché dell'LMP era stato responsabile di un temporaneo aumento nei tassi di nascite pretermine (12). Altri fattori che possono aver avuto un ruolo nell'aumento di incidenza delle nascite pretermine ed in particolare di quelle "late preterm" sono:

- lo spostamento dell'età materna verso età più avanzate
- l'aumento del ricorso a tecniche di riproduzione assistita
- l'incremento dei tassi di gravidanze gemellari
- l'incremento di obesità e macrosomia fetale. Un elevato BMI (body mass index) rappresenta un fattore di rischio per parto pretermine e l'aumento dell'incidenza di obesità tra le donne in età riproduttiva negli Stati Uniti può aver contribuito in parte all'aumento delle nascite pretermine. La macrosomia fetale rappresenta invece un ostacolo alla corretta valutazione dell'età gestazionale determinandone una sovrastima che può portare ad una attuazione eccessivamente precoce di interventi ostetrici come induzione di parto o taglio cesareo (2-3).

#### 1.4 Il neonato "late preterm": cause

La decisione di espletare un parto "Late preterm" in alcuni casi può essere un difficile equilibrio tra rischi e benefici per la diade madre/bambino. (Figura 4)

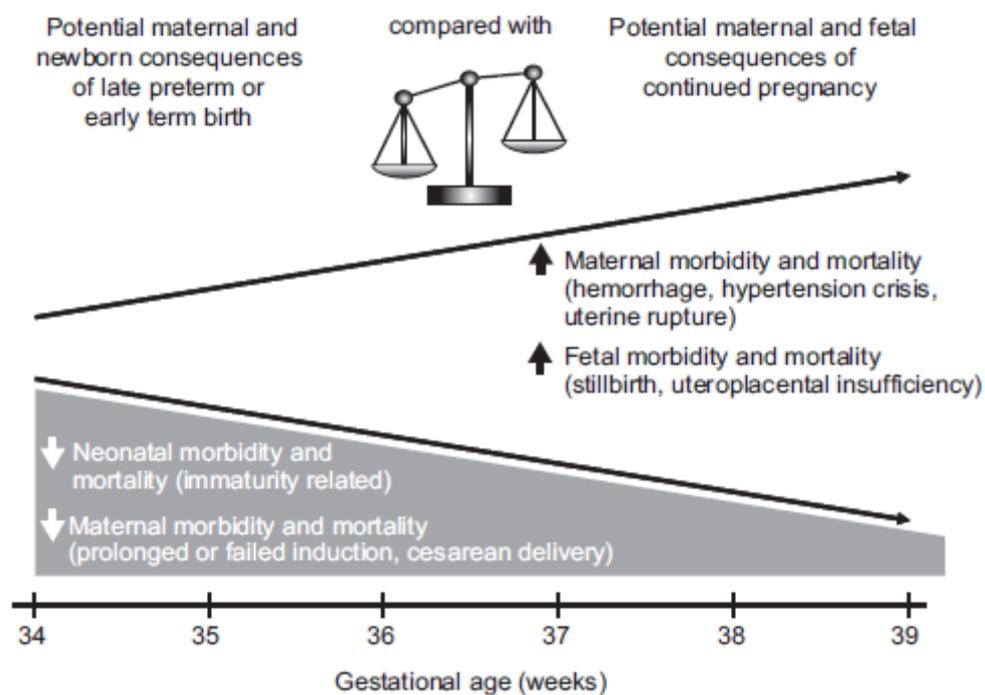


Figura 4: Rischi e benefici sul timing di una nascita late preterm rispetto al proseguo della gravidanza. (Spong CY, Mercer BM, 2011)

In alcune situazioni , l'espletamento del parto tra le 34 e le 37 SG è il compromesso migliore per la salvaguardia della salute di mamma e bambino in quanto il proseguimento della gravidanza potrebbe portare ad una evoluzione infausta. (Figura 5).

Condition	Gestational Age* at Delivery	Grade of Recommendation†
Placental and uterine issues		
Placenta previa <sup>‡</sup>	<b>36–37 wk</b>	B
Suspected placenta accreta, increta, or percreta with placenta previa <sup>‡</sup>	<b>34–35 wk</b>	B
Prior classical cesarean (upper segment uterine incision) <sup>‡</sup>	<b>36–37 wk</b>	B
Prior myomectomy necessitating cesarean delivery <sup>‡</sup>	37–38 wk (may require earlier delivery, similar to prior classical cesarean, in situations with more extensive or complicated myomectomy)	B
Fetal issues		
Fetal growth restriction-singleton	<b>38–39 wk:</b>	B
	• Otherwise uncomplicated, no concurrent findings	
	<b>34–37 wk:</b>	B
• Concurrent conditions (oligohydramnios, abnormal Doppler studies, maternal risk factors, co-morbidity)		
<b>Expedient delivery regardless of gestational age:</b>		
• Persistent abnormal fetal surveillance suggesting imminent fetal jeopardy		
Fetal growth restriction-twin gestation	<b>36–37 wk:</b>	B
	• Dichorionic-diamniotic twins with isolated fetal growth restriction	
	<b>32–34 wk:</b>	B
	• Monochorionic-diamniotic twins with isolated fetal growth restriction	
• Concurrent conditions (oligohydramnios, abnormal Doppler studies, maternal risk factors, co-morbidity)		B
<b>Expedient delivery regardless of gestational age:</b>		
• Persistent abnormal fetal surveillance suggesting imminent fetal jeopardy		
Fetal congenital malformations <sup>‡</sup>	<b>34–39 wk:</b>	B
• Suspected worsening of fetal organ damage		
• Potential for fetal intracranial hemorrhage (eg, vein of Galen aneurysm, neonatal alloimmune thrombocytopenia)		
• When delivery prior to labor is preferred (eg, EXIT procedure)		
• Previous fetal intervention		
• Concurrent maternal disease (eg, preeclampsia, chronic hypertension)		
• Potential for adverse maternal effect from fetal condition		
<b>Expedient delivery regardless of gestational age:</b>		B
• When intervention is expected to be beneficial		
• Fetal complications develop (abnormal fetal surveillance, new-onset hydrops fetalis, progressive or new-onset organ injury)		
• Maternal complications develop (mirror syndrome)		
Multiple gestations: dichorionic-diamniotic <sup>‡</sup>	<b>38 wk</b>	B
Multiple gestations: monochorionic-diamniotic <sup>‡</sup>	<b>34–37 wk</b>	B
Multiple gestations: dichorionic-diamniotic or monochorionic-diamniotic with single fetal death <sup>‡</sup>	If occurs at or after 34 wk, consider delivery (recommendation limited to pregnancies at or after 34 wk; if occurs before 34 wk, individualize based on concurrent maternal or fetal conditions)	B

Condition	Gestational Age* at Delivery	Grade of Recommendation <sup>†</sup>
Multiple gestations: monochorionic-monoamniotic <sup>‡</sup>	32–34 wk	B
Multiple gestations: Monochorionic-monoamniotic with single fetal death <sup>‡</sup>	Consider delivery; individualized according to gestational age and concurrent complications	B
Oligohydramnios—isolated and persistent <sup>‡</sup>	36–37 wk	B
<b>Maternal issues</b>		
Chronic hypertension—no medications <sup>‡</sup>	38–39 wk	B
Chronic hypertension—controlled on medication <sup>‡</sup>	37–39 wk	B
Chronic hypertension—difficult to control (requiring frequent medication adjustments) <sup>‡</sup>	36–37 wk	B
Gestational hypertension <sup>§</sup>	37–38 wk	B
Preeclampsia—severe <sup>‡</sup>	At diagnosis (recommendation limited to pregnancies at or after 34 wk)	C
Preeclampsia—mild <sup>‡</sup>	37 wk	B
Diabetes—pregestational well controlled <sup>‡</sup>	LPTB or ETB not recommended	B
Diabetes—pregestational with vascular disease <sup>‡</sup>	37–39 wk	B
Diabetes—pregestational, poorly controlled <sup>‡</sup>	34–39 wk (individualized to situation)	B
Diabetes—gestational well controlled on diet <sup>‡</sup>	LPTB or ETB not recommended	B
Diabetes—gestational well controlled on medication <sup>‡</sup>	LPTB or ETB not recommended	B
Diabetes—gestational poorly controlled on medication <sup>‡</sup>	34–39 wk (individualized to situation)	B
<b>Obstetric issues</b>		
Prior stillbirth-unexplained <sup>‡</sup>	LPTB or ETB not recommended Consider amniocentesis for fetal pulmonary maturity if delivery planned at less than 39 wk	B C
Spontaneous preterm birth: preterm premature rupture of membranes <sup>‡</sup>	34 wk (recommendation limited to pregnancies at or after 34 wk)	B
Spontaneous preterm birth: active preterm labor <sup>‡</sup>	Delivery if progressive labor or additional maternal or fetal indication	B

LPTB, late-preterm birth at 34 0/7 weeks through 36 6/7 weeks; ETB, early-term birth at 37 0/7 weeks through 38 6/7 weeks.

\* Gestational age is in completed weeks; thus, 34 weeks includes 34 0/7 weeks through 34 6/7 weeks.

<sup>†</sup> Grade of recommendations are based on the following: recommendations or conclusions or both are based on good and consistent scientific evidence (A); limited or inconsistent scientific evidence (B); primarily consensus and expert opinion (C). The recommendations regarding expeditious delivery for imminent fetal jeopardy were not given a grade. The recommendation regarding severe preeclampsia is based largely on expert opinion; however, higher-level evidence is not likely to be forthcoming because this condition is believed to carry significant maternal risk with limited potential fetal benefit from expectant management after 34 weeks.

<sup>‡</sup> Uncomplicated, thus no fetal growth restriction, superimposed preeclampsia, etc. If these are present, then the complicating conditions take precedence and earlier delivery may be indicated.

<sup>§</sup> Maintenance antihypertensive therapy should not be used to treat gestational hypertension.

Figura 5: Raccomandazioni sull'espletamento del parto > 34 SG in presenza di patologia materna/fetale. (Spong CY, Mercer BM, 2011).

Le cause più comuni di nascita tra le 34 e le 36 SG, sono rappresentate da:

- PPRM (Preterm Premature Rupture of Membranes)
- Gravidanze gemellari
- Preeclampsia
- IUGR (Intrauterine Growth Restriction), (13).

Con il termine PPRM si intende la rottura delle membrane che avviene prima delle 37 SG. La sua fisiopatologia è multifattoriale: sono coinvolti meccanismi fisiologici di morte cellulare programmata e di attivazione enzimatica che si attivano prematuramente, ma il fattore principale forse responsabile dell'innesco di questi meccanismi, sembra essere un'infezione corio deciduale. L'infezione/inflammation gioca un ruolo sicuramente fondamentale nelle PPRM che avvengono alle più precoci età gestazionali, ma secondo recenti osservazioni sembra essere un fattore rilevante anche nei parti "late preterm". Altri fattori implicati nella PPRM sono rappresentati da: un basso stato socio economico, il fumo di sigaretta, le STI (sexually transmitted infections), precedenti interventi chirurgici come conizzazioni o cerchiaggi, sanguinamenti vaginali, amniocentesi, rilassamento uterino dovuto a precedenti gravidanze gemellari o a polioidramnios (14). La PPRM è responsabile di un terzo di tutte le nascite pretermine e rappresenta un importante rischio per la mortalità e la morbilità di madre e feto: sia per l'elevata probabilità di sviluppare una corioamnionite da parte della madre che per la prematurità del feto. E' interessante sottolineare come l'atteggiamento nei confronti di una PPRM che avviene in epoca gestazionale molto precoce e una PPRM che si presenta tra le 34 e le 36 SG sia differente. In National Institutes of Health Consensus Development non raccomanda l'utilizzo di corticosteroidi antenatali dopo le 34 settimane gestazionali per promuovere la maturazione dei polmoni del feto (13). Inoltre confronti tra un atteggiamento conservativo e uno "aggressivo" nel trattamento di una PPRM avvenuta in epoca "late preterm", hanno dimostrato un aumento significativo di corioamnioniti nelle

donne gestite in modo conservativo e un incremento del tempo di ospedalizzazione materno, in assenza di una riduzione significativa di complicanze perinatali correlate alla prematurità (14-15-19). Nelle PPRM che avvengono dopo le 34 SG è quindi indicata l'induzione del parto immediato (13-17).

Per quanto riguarda le gravidanze gemellari, esse sono responsabili del 3% dei nati vivi negli Stati Uniti, del 17% di tutte le nascite pretermine, e del 20% della mortalità neonatale. Nelle Ultime decadi c'è stato un incremento dei parti gemellari, attribuito all'aumento dell'età materna e al più frequente ricorso a metodi di fecondazione assistita (16). La maggior parte dei parti gemellari avvengono tra le 34 e le 36 SG, per l'inizio spontaneo del travaglio o per cause iatrogene dovute a complicazioni fetali o materne; in queste gravidanze sono presenti infatti con maggior frequenza tutte le principali complicanze ostetriche: diabete gestazionale, ritardo di crescita intrauterino, preeclampsia ed emorragie. Queste si osservano infatti in più dell'80% delle gravidanze multiple contro il 25% delle gravidanze singole. (16-18).

La preeclampsia si presenta nel 5%-8% delle gravidanze singole o è da 2 a 2,6 volte più frequente nelle gravidanze gemellari (20)

Per la diagnosi di preeclampsia devono essere soddisfatti i seguenti criteri diagnostici:

- pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza e
- proteinuria significativa ( $\geq 0.3$  g/24 ore, o rapporto proteine:creatinina urinarie  $\geq 30$  mg/mmol)

comparse dopo 20 settimane di gravidanza, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche (20-21).

Secondo vari studi prospettici la preeclampsia moderata interessa circa il 10% circa dei parti che avvengono in epoca "late preterm" mentre solo l'1,9 dei parti che avvengono a meno di 34 SG (22-23). Nei casi di preeclampsia severa o

associata ad altri fattori come ipertensione grave, sospetta IUGR o oligoidramnios, sanguinamento vaginale, alterazioni del tracciato cardiocografico o del flusso arterioso ombelicale, se questa è insorta a 34-36-37 SG è raccomandata l'immediata induzione del parto (23-24). Nelle donne con lieve-moderata preeclampsia-ipertensione insorta prima delle 35 SG è invece indicata l'attuazione di un atteggiamento conservativo e di un adeguato controllo materno e fetale, con lo scopo di favorire la maturazione fetale (23-24).

### *1.5 Il neonato "late preterm": terzo trimestre di gravidanza e complicanze associate*

Il terzo trimestre di gravidanza rappresenta un periodo cruciale di rapida crescita, sviluppo e maturazione biologica. Una serie di eventi critici, culminanti con il travaglio, permettono al feto di prepararsi alla vita al di fuori dal grembo materno, di uscire dall'utero e, nella maggioranza dei casi, di adattarsi alla vita extrauterina senza traumi (25). Durante le ultime 6-8 settimane di gestazione, il feto sviluppa la sincronizzazione e il controllo respiratorio; a partire dalle 32 SG avviene inoltre un incremento progressivo nella produzione di surfattante che riduce il rischio di RDS con il progressivo aumentare dell'età gestazionale. In questo periodo avviene anche lo sviluppo di un modello radicato di suzione e la sincronizzazione con i meccanismi di deglutizione e respirazione: la mancata maturazione di questi meccanismi determina importanti difficoltà di alimentazione per il neonato pretermine (4).

Le complicanze e i bisogni del neonato "late preterm" sono numerosi e includono, oltre ai problemi respiratori e alla difficoltà di alimentazione, anche: instabilità della temperatura corporea, ipoglicemia, sepsi neonatale tardiva, ittero fisiologico prolungato, alterazioni nello sviluppo neurologico (6).

## DISTRESS RESPIRATORIO

Il distress respiratorio è definito come la presenza di una dispnea sostenuta che persiste per almeno due ore dopo la nascita e che si manifesta con tachipnea, alitamento delle pinne nasali, presenza di retrazioni, necessità di un apporto supplementare di ossigeno. L'incidenza dei problemi respiratori aumenta con il diminuire dell'età gestazionale e il tasso di distress respiratorio sale drammaticamente nei nati a meno di 37 SG. Esso risulta essere molto più frequente nei neonati "late preterm" (28%) che nei neonati a termine (4%) (3-4). Ancora più sorprendente è il fatto che i nati a 35 SG presentano una probabilità 9 volte più elevata rispetto ai nati a 38-40 SG di sviluppare un distress respiratorio (26-27). Le ultime settimane di gestazione preparano il feto a passare con successo dalla vita intrauterina alla vita nel mondo esterno. I cambiamenti biochimici ed ormonali che accompagnano l'inizio spontaneo del travaglio e poi il parto vaginale, giocano un ruolo molto importante in questa transizione. Perché sia possibile un efficace scambio di gas a livello polmonare, è necessario che gli alveoli vengano puliti dall'eccesso di fluido presente e ventilati; anche il flusso di sangue attraverso i vasi polmonari deve aumentare affinché si stabilisca un adeguato rapporto tra ventilazione e perfusione (28-29). Dalle 34 alle 36 settimane gestazionali le unità respiratorie terminali del polmone evolvono da sacchi alveolari ad alveoli maturi, rivestiti di pneumociti di tipo I. Durante questo periodo inoltre i capillari polmonari si rigonfiano e protrudono nello spazio dei sacchi terminali; in questo periodo aumenta anche la produzione di surfattante (30-31). La comprensione invece dei meccanismi attraverso i quali i polmoni fetali riescono a liberarsi dall'eccesso di fluido alla nascita rimane ancora lontana: è chiaro comunque che le teorie tradizionali che si basano sulle forze di Starling e sugli effetti del parto vaginale, valgono solamente per una frazione del liquido riassorbito (29). In tempi abbastanza recenti è stato attribuito un ruolo chiave ai canali per il sodio sensibili all'amiloride (ENaC) nello spostamento dei fluidi alveolari attraverso l'epitelio polmonare. Si ritiene che quest'epitelio sia soggetto ad una modificazione da epitelio secernente prevalentemente cloro, presente alla nascita, a epitelio assorbente prevalentemente sodio presente invece dopo la

nascita. Di questa trasformazione sarebbe responsabile l'aumentata produzione di canali ENac che avviene nell'epitelio del polmone nelle ultime settimane di sviluppo (32-33). L'arresto di questi processi è stato considerato essere alla base di alcune patologie che sono caratteristiche del neonato prematuro, in particolare del neonato "late preterm": la tachipnea transitoria del neonato (TTBN) e la sindrome da distress respiratorio (RDS) (33-34). La rimozione del fluido inizia quindi prima della nascita e continua in epoca postnatale attraverso i vasi linfatici polmonari, i vasi sanguigni, le vie respiratorie superiori, il mediastino e lo spazio pleurico (29). Oltre all'RDS e alla TTBN, il neonato "late preterm" presenta una elevata incidenza di altri problemi respiratori come l'ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN) e l'insufficienza respiratoria. L'eziologia dell'ipertensione polmonare non è molto chiara e molti dei neonati che la sviluppano sono asintomatici immediatamente dopo la nascita o presentano un lieve distress respiratorio, richiedono un piccolo supplemento di ossigeno e presentano reperti radiologici che suggeriscono la presenza di liquido nei polmoni o di una lieve RDS (34-35). L'insufficienza respiratoria invece si presenta in neonati "late preterm" come complicanza di un'asfissia perinatale, di una sindrome da aspirazione perinatale, di una polmonite, di una sepsi, di una RDS, di un'ipoplasia polmonare o di altre patologie congenite del polmone (36-37). Le ultime sei settimane di gestazione sono infine il periodo in cui avviene lo sviluppo della sincronizzazione e del controllo del respiro e la corretta maturazione di questi meccanismi riduce il rischio di apnea tipico della prematurità (5).

Una delle complicanze del distress respiratorio è appunto il pneumotorace (patologia che interessa soprattutto i neonati "late preterm" e "term infants"). Con il termine pneumotorace (PNX) si intende la presenza di aria libera nello spazio pleurico con possibile sofferenza del parenchima polmonare sottostante. L'incidenza del pneumotorace nel periodo neonatale è maggiore rispetto a qualsiasi altro periodo di vita (38). Si verifica spontaneamente nell'1-2% dei neonati senza malattie polmonari e nati a termine e nel 90% dei casi è asintomatico. Nei neonati con peso alla nascita  $\leq 1500g$  l'incidenza invece, è

pari al 5-7%. Il tasso di incidenza può aumentare fino al 20-30% nei neonati sottoposti a ventilazione meccanica (39) e quindi a possibile volu - barotrauma.

Infatti i neonati possono presentare pneumotorace principalmente in due condizioni:

- PNX in corso di distress respiratorio
- PNX spontaneo: questo è sintomatico solo nel 10% dei casi. Di solito si manifesta entro le 48 ore di vita (39). Manifestazione tipica è una progressiva difficoltà respiratoria che compare subito dopo la nascita (40).

È un disturbo acuto che compromette la normale ossigenazione del sangue con conseguente ipossiemia e cianosi. Si può presentare con un quadro clinico di collasso polmonare che è caratterizzato da:

- dispnea
- agitazione
- distress respiratorio
- cianosi
- tachicardia/bradicardia
- gemito.

All'ascultazione del torace si può evidenziare una riduzione dei rumori respiratori normali dal lato colpito, toni cardiaci spostati e ovattati e con possibile spostamento dell'itmo cardiaco. La riduzione del volume corrente polmonare e l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione possono portare alla formazione di shunt intrapolmonari e conseguente aumento delle resistenze vascolari extrapolmonari. Cianosi, ipercapnia, ipossiemia, ipotensione, acidosi metabolica e asimmetria toracica possono comparire a causa della compressione della vena cava con conseguente aumento del lavoro cardiaco (39). Di solito, infatti, la diagnosi viene fatta sulla base della storia e dopo un attento esame clinico e solo successivamente verificata e

confermata mediante radiografia del torace. L'impegno determinato da un pneumotorace può variare da benigno e asintomatico fino ad essere causa di importante compromissione respiratoria e cardiovascolare.

## IPERBILIRUBINEMIA E ITTERO

La nascita in epoca "late preterm" rappresenta uno dei fattori di rischio più frequenti per lo sviluppo di iperbilirubinemia severa (bilirubina sierica totale  $\geq$  20 mg/dL) e di kernicterus. L'iperbilirubinemia nei nati in questo periodo risulta essere infatti più frequente, più severa e più protratta rispetto che nei bambini nati a termine (41). L'importante coinvolgimento dei "late preterm" è evidenziato da due elementi:

- il rischio di questi bambini di sviluppare livelli severi di iperbilirubinemia è del 5% circa, quello dei bambini nati a termine è dell'0,7% (42);
- i "late preterm" sono particolarmente rappresentati nell' "US Pilot Kernikterus Registry" un database che raccoglie i casi di ittero nucleare (43).

Nei bambini "late preterm" e nei bambini a termine la fisiopatologia dell'ittero è la stessa (un aumento della quantità di bilirubina prodotta, una ridotta capacità di uptake della stessa da parte del fegato, e una ridotta capacità di coniugazione da parte degli epatociti) ma nei primi vi è un'ancor più ridotta capacità di captazione e di coniugazione della bilirubina conseguente alla maggiore immaturità degli epatociti (44). I nati tra le 34 e le 36 settimane risultano avere inoltre una maggior probabilità di sviluppare kernikterus e manifestano inoltre segni di neurotossicità più precocemente dei neonati a termine, suggerendo una maggior vulnerabilità del sistema nervoso (43). Le ragioni di questa maggior vulnerabilità non sono ben definite, tuttavia potrebbe esser dovuta ad una ridotta capacità delle proteine sieriche di legare la bilirubina, ad un'elevata permeabilità delle barriere emato-encefalica ed emato-liquorale al passaggio di bilirubina non coniugata, ad un'immaturità dei sistemi

di difesa neuronale (45). Secondo alcuni studi esistono ulteriori fattori che nei neonati "late preterm" possono aumentare il rischio di sviluppare iperbilirubinemia severa e kernicterus: il principale è rappresentato dall'allattamento materno. A causa della loro immaturità questi bambini presentano spesso una ridotta capacità di alimentarsi al seno materno e questo può determinare un adeguato introito di latte. Questo comporta un aumento del ricircolo enteroepatico della bilirubina e, in associazione ad una scarsa idratazione, un aumento dei livelli di bilirubina circolante. Il ricircolo enteroepatico di bilirubina è infatti particolarmente rilevante nel periodo neonatale a causa sia del fatto che il tratto gastrointestinale dei neonati non è colonizzato da batteri che convertono bilirubina coniugata a urobilinogeno, sia del fatto che l'attività della B-glucuronidasi è particolarmente elevata (45- 46). A questo si aggiunge che il digiuno o la scarsa alimentazione aumentano il riassorbimento intestinale di bilirubina non coniugata. Tutto questo contribuisce allo sviluppo di livelli elevati e tossici di bilirubina (47). Altri fattori di rischio associati, emergenti dal Kernicterus registry sono: il sesso maschile, che risulta essere nettamente prevalente sul sesso femminile, la categoria "large for gestational age", il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (43). I bambini late preterm presentano anche un picco di bilirubina sierica più tardivo dei neonati a termine, che viene infatti raggiunto tra il 5° e il 7° giorno dopo la nascita (48). Per questo uno dei problemi nel trattamento di questa categoria di neonati è che, quando sono sani, spesso vengono dimessi entro 72 ore dalla nascita come la controparte a termine. Questo impedisce un adeguato monitoraggio dei livelli sierici di bilirubina ed espone questi neonati al rischio di sviluppare danni neurologici indotti dall'iperbilirubinemia (43). Le strategie preventive comprendono quindi l'esecuzione di screening (dosaggio della bilirubina sierica totale) sia prima che dopo la dimissione, un'alimentazione di supporto a quella materna, una corretta educazione dei genitori e un adeguato trattamento in funzione non solo dei singoli valori ma anche dell'età gestazionale e dei rischi associati (49).

## ASPETTI NEUROLOGICI

Solo recentemente si è sviluppato un certo interesse attorno alle alterazioni del neuro sviluppo dei neonati “late preterm” (50-51-52). Nelle ultime 6 settimane di gestazione avviene una parte importante della maturazione del sistema nervoso e in particolare del cervello (52-53-54). In particolare lo sviluppo del cervelletto, della sostanza grigia e della sostanza bianca avvengono in questo periodo (55). A 34 settimane gestazionali il peso del cervello è il 65% del peso a termine, lo sviluppo dei giri e dei solchi cerebrali è ancora incompleto e il volume della corteccia è soltanto il 50% del volume finale. Nelle ultime sei settimane il volume della corteccia raddoppia mentre il volume della sostanza bianca mielinizzata aumenta di quattro-cinque volte. In questo periodo avvengono inoltre fenomeni come la sinaptogenesi, la ramificazione dendritica, l’allungamento degli assoni e la maturazione dei precursori degli oligodendrociti (56-57). Le complicanze neurologiche più severe che interessano i neonati “late preterm” sono l’emorragia intraventricolare (IVH), la leucomalacia periventricolare (PVL), il kernicterus. L’incidenza di queste patologie nella popolazione “late preterm” resta sconosciuta, tuttavia con l’aumento della numerosità di questa categoria di bambini sta aumentando anche l’attenzione dei clinici verso il loro sviluppo neurologico (50-55). In particolare Morse e colleghi hanno confrontato l’andamento scolastico di bambini nati a 34-36 SG e bambini nati invece a 38-40 SG sottolineando come i primi abbiano una probabilità più elevata di presentare una diagnosi di ritardo di sviluppo entro i primi 3 anni di vita (Figura 5)(58).

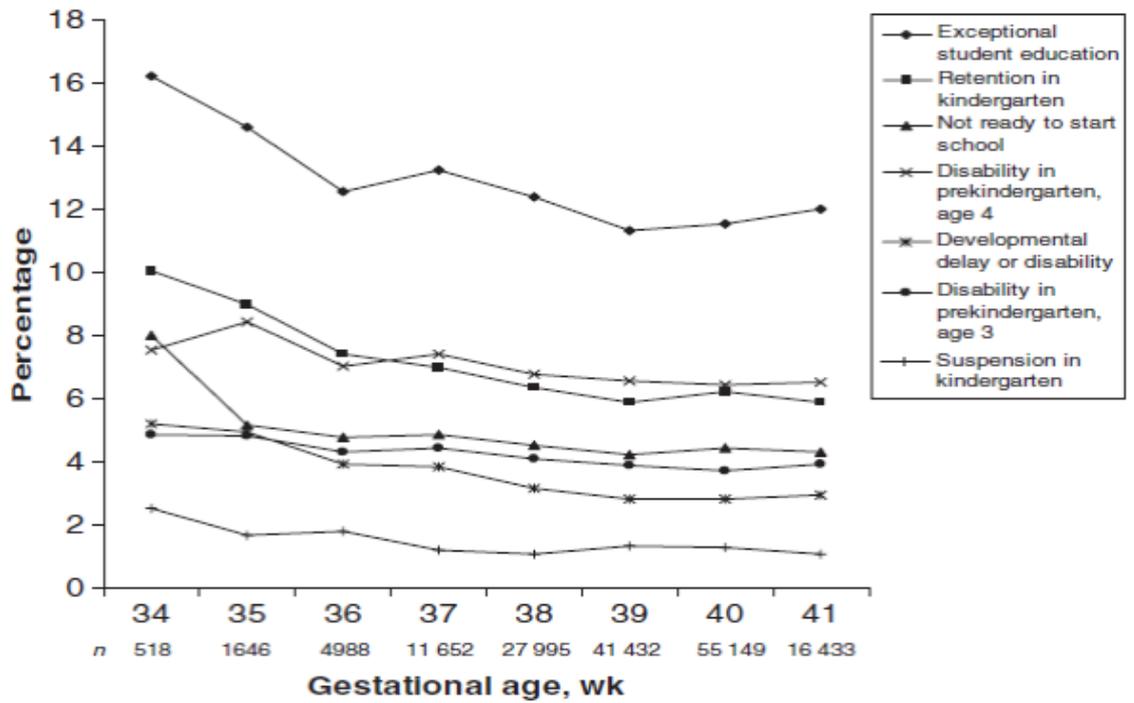


Figura 5: Percentuale di bambini con rendimento scolastico negativo in relazione all'età gestazionale. (Morse SB et al.. Pediatrics. 2009).

## INFEZIONI

I neonati late preterm presentano un'elevata suscettibilità alle infezioni a causa dell'imaturità del loro sistema immunitario; l'elevato tasso di ammissione alle Unità di Terapia Intensiva aumenta inoltre il rischio di contrarre infezioni nosocomiali. La prematurità di questi neonati determina una scarsa attività fagocitica dei macrofagi e una riduzione dell'immunità passiva, acquisita grazie alla trasmissione degli anticorpi dalla madre al feto. A seconda del momento in cui le infezioni compaiono vengono distinte in infezioni congenite, infezioni ad esordio precoce e ad esordio tardivo (59). La sepsi ad esordio precoce insorge nei primi giorni dal parto ed è generalmente provocata da microorganismi presenti nel tratto genitale materno. Alcuni agenti eziologici sono lo Streptococcus di gruppo B (più frequente), Listeria, E. Coli, Candida. Fattori di rischio per lo sviluppo di queste infezioni, oltre alla prematurità, sono: rottura prolungata delle membrane (> 8 ore), febbre materna, corioamnionite. La sepsi ad esordio tardivo insorge invece dopo 72 ore dalla nascita, spesso dopo i cinque giorni. I patogeni più frequentemente coinvolti sono: S. Aureus, S. Epidermidis, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter e ancora lo Streptococco di gruppo B. Dati riguardanti l'incidenza delle infezioni nei neonati "late preterm" sono scarsi: è noto che la sepsi in questi neonati viene sospettata e indagata 3 volte più frequentemente che nei neonati a termine e che al 30% dei "late preterm" viene somministrata una terapia antibiotica per 7 giorni. (6).

## TERMOREGOLAZIONE ED IPOGLICEMIA

Ipotermia e ipoglicemia sono complicanze molto comuni nei neonati "late preterm", soprattutto immediatamente dopo la nascita, nel periodo di transizione dalla vita intra-uterina a quella del mondo esterno. La predisposizione all'ipotermia nei neonati prematuri è la conseguenza di numerosi fattori come l'epidermide molto sottile e ancora immatura, il rapporto superficie/peso maggiore rispetto ai neonati a termine e la cute umida (60). Altri fattori sono: la scarsa presenza di grasso bruno, l'elevato contenuto di

acqua del corpo, l'imaturità dei meccanismi metabolici responsabili della risposta agli stress termici, lo scarso sviluppo dei meccanismi di controllo della rete vasale sottocutanea (61). L'ipotermia aumenta il rischio di mortalità neonatale e inibisce lo sviluppo e la crescita del bambino. A volte inoltre essa non è una conseguenza della prematurità, ma può essere dovuta ad un'infezione misconosciuta in atto o alla presenza di un'ipoglicemia. La stessa ipotermia determina un incremento della domanda metabolica e può provocare l'insorgenza o il peggioramento di un'ipoglicemia (62). L'ipoglicemia rappresenta un'altra variabile che deve essere presa in considerazione nel trattamento dei neonati pretermine. I "late preterm" presentano un rischio maggiore di sviluppare ipoglicemia rispetto ai neonati a termine a causa delle inadeguate scorte di glicogeno epatico, all'imaturità di alcuni sistemi enzimatici epatici coinvolti nel metabolismo del glicogeno e nella risposta primaria all'ipoglicemia. Può inoltre contribuire uno scarso introito alimentare conseguente all'incapacità di alimentarsi al seno materno. L'imaturità dei sistemi responsabili della protezione del cervello dai danni dell'ipoglicemia determina un elevato rischio di conseguenze neurologiche in questi bambini (6).

## ALIMENTAZIONE

L'alimentazione nel neonato è un evento complesso che richiede l'integrazione dei processi di suzione-deglutizione e del respiro. I neonati "late preterm" spesso non sono in grado di alimentarsi adeguatamente a causa dell'imaturità del tono muscolare e delle vie neurologiche che intervengono nell'attivazione e nella coordinazione di questi processi. Questi bambini inoltre presentano brevi periodi di veglia, hanno una resistenza minore rispetto ai bambini a termine e la loro debole suzione non è sufficiente a stimolare la produzione di latte. Un'inadeguata nutrizione aumenta il rischio di disidratazione, ipoglicemia e allunga il tempo di degenza ospedaliera. (6).

### 1.6 *Il Servizio di Trasporto del Neonato critico*

L'organizzazione delle cure perinatali e il miglioramento delle tecniche di assistenza neonatale hanno notevolmente contribuito al miglioramento dell'outcome neonatale registrato nelle ultime decadi. In questo contesto la centralizzazione delle gravidanze a rischio, che si pone l'obiettivo di assicurare che l'evento nascita avvenga nella struttura ospedaliera più adeguata alle esigenze cliniche di madre e neonato, ha assunto un ruolo di primaria importanza (63) E' essenziale, infatti, che ad ogni parto venga garantito un livello appropriato di assistenza ostetrica e pediatrico-neonatologica, attraverso l'offerta di servizi ospedalieri fondata su un'organizzazione a rete su base regionale, articolata su più livelli, con differenti caratteristiche strutturali e competenze professionali (63-64)

Numerosi studi hanno, infatti, chiaramente dimostrato come i neonati che sono stati trasferiti in utero presentino una incidenza di morbilità e mortalità inferiore, una degenza ospedaliera più breve ed un outcome a lungo termine migliore rispetto ai neonati che sono stati trasferiti dopo la nascita. Nonostante gli sforzi compiuti dalla rete ostetrico-neonatologica, il trasporto in utero non sempre è possibile. Si stima infatti che circa il 30% delle patologie gravi non sia prevedibile e che l'1-2% dei neonati possa necessitare di cure intensive o subintensive in maniera inattesa. Pertanto, anche in situazioni ideali, circa il 30% dei trasporti non può essere eliminato. Nel caso in cui, quindi, un neonato venga alla luce in un ospedale che non possiede le attrezzature e le competenze per poterlo assistere adeguatamente, il Servizio di Trasporto d'Emergenza Neonatale (STEN) rappresenta l'anello di congiunzione tra punto nascita e Terapia Intensiva Neonatale (TIN) (64-65) L'obiettivo del trasporto neonatale d'emergenza è rappresentato dal mantenimento delle condizioni ventilatorie, emodinamiche e metaboliche del neonato al fine di prevenire l'insorgenza di ulteriori danni durante il trasferimento e "consegnare" il neonato all'ospedale di riferimento nelle migliori condizioni possibili, limitando così i possibili effetti negativi di un ambiente "avverso" quale è quello che circonda il

trasporto. Il trasporto neonatale, che rappresenta una fase integrata e molto complessa dell'assistenza al neonato critico, deve essere effettuato da operatori sanitari esperti ed appositamente formati, dotati di attrezzature dedicate, così da poter offrire la migliore assistenza possibile.(64-65-66). Il piano sanitario regionale prevede la presenza di due servizi di trasporto neonatale riferibili ai 2 centri universitari, Padova e Verona (*delibera Regione Veneto n° 3551, 19 ottobre 1999*). La delibera cita che ciascuno di questi servizi "sarà destinato a servire una rete di ospedali che richiedono l'intervento competente e specifico del neonatologo in situazioni particolari..." Il Servizio di Trasporto del Neonato Critico è attivo presso il Dipartimento di Pediatria di Padova dal 1995. Gli ospedali collegati da questo servizio sono centri di III livello, di II livello e ospedali di I livello localizzati nelle province venete di Belluno, Padova, Treviso, Rovigo e Venezia (Veneto Orientale).(Figura 6)

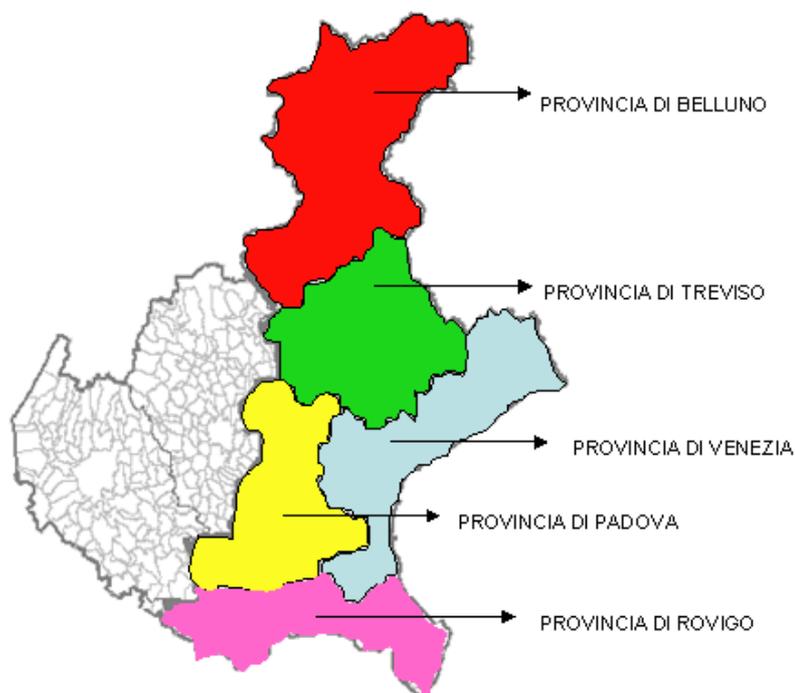


Figura 6: Veneto orientale: Area di competenza del Servizio di Trasporto del Neonato Critico dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Il Servizio viene attivato per effettuare trasporti urgenti di neonati critici, per trasporti programmati, per i cosiddetti “back transport” e per il trasporto intraprovinciale. Le indicazioni al trasferimento dipendono dal livello di cura che caratterizza l'ospedale che richiede il Servizio di Trasporto Neonatale e dalle raccomandazioni degli enti locali e nazionali. Le indicazioni che richiedono il trasporto ad un centro in grado di erogare una assistenza di terzo livello dovrebbero includere:

- peso < 1500 grammi
- età gestazionale < 32 settimane di gestazione
- distress respiratorio che richiede supporto ventilatorio
- convulsioni
- malformazioni congenite letali o gravi
- sindrome ipossico-ischemica
- iperbilirubinemia severa che richiede exanguinotrasfusione
- grave compromissione dei parametri vitali

Il back transport, cioè il riportare il neonato al punto nascita quando questi abbia superato la fase critica, sia stabile e non necessiti più di cure altamente intensive, rappresenta un elemento essenziale nell'ambito di una efficace regionalizzazione delle cure perinatali. Esso rappresenta numerosi vantaggi sia per la TIN sia per il centro afferente oltre che per i genitori. Per quanto riguarda la TIN, infatti, attraverso il back-transport si ottiene una riduzione dei carichi di lavoro, con un migliore utilizzo delle risorse tecnologiche, la focalizzazione delle risorse verso pazienti più acuti permettendo sempre nuovi ricoveri. Il centro afferente, inoltre si “riappropria” del neonato ed acquisisce la possibilità di un follow-up. Da ultimo ma non meno importante il back transport permette la riunificazione del nucleo familiare, consentendo ai genitori di riappropriarsi del loro ruolo genitoriale.(64-65).

## 2.OBIETTIVO DELLO STUDIO

I neonati “late preterm” rappresentano circa il 7% di tutti i nati e il 70% di tutti i nati pretermine. Questa popolazione necessita più frequentemente di rianimazione neonatale e presenta una maggior incidenza di problemi postnatali rispetto ai nati a termine.

La maggior parte dei neonati “late preterm” nasce in ospedali di I e II livello, che spesso non sono in grado di garantire l’assistenza necessaria e richiedono, quindi, un trasferimento postnatale a centri di III livello. Per questa categoria di pazienti infatti al momento non è consigliato un trasferimento in utero ad un centro di III livello. La necessità di trasferimento dopo la nascita rappresenta per il neonato un fattore prognostico negativo indipendente. L’essere “late preterm”, il nascere in un centro non in grado di fornire l’assistenza necessaria e il trasferimento postnatale possono influire sull’outcome di questi bambini? Questi bambini avranno outcome negativi per ragioni biologiche intrinseche (nati da gravidanza patologica, presenza di malformazioni ecc) o hanno esiti sfavorevoli solo per il fatto di essere assistiti in un centro che non è in grado di garantire l’assistenza necessaria e di subire un trasferimento postnatale?

Crediamo che la conoscenza del rischio di trasferimento e dei possibili effetti sugli outcome neonatali di questa popolazione possa essere un’informazione utile per i professionisti che si prendono cura di questi pazienti e per i genitori.

Gli obiettivi specifici di questo studio sono:

- Riportare il rischio di trasferimento postnatale dei “late preterm”, dei “very preterm infants” e dei “term infants” nati negli ospedali di I e II livello.
- Confrontare i principali outcome neonatali (mortalità, patologia respiratoria, esiti neurologici, ecc) e carico assistenziale (necessità di procedure e durata del ricovero) dei “late preterm” trasferiti (outborn) vs “late preterm” nati in un centro di III livello (inborn).

- Valutare se esiste una relazione tra livello (I, II e III) del centro nascita e outcome neonatali dei "late preterm".

### 3.MATERIALI E METODI

#### 3.1 LE FONTI

I dati sono stati ricavati da tre fonti: certificato di assistenza al parto (CEDAP), schede di dimissione ospedaliera (SDO), schede e registro di Trasporto del neonato critico.

##### Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP)

Il nuovo Certificato di Assistenza al Parto (CEDAP) è stato attivato a partire dal 2002 a seguito dell'emanazione della normativa nazionale, che ha colmato il vuoto informativo sulla nascita, creatosi nel 1997 con l'entrata in vigore della normativa che interrompeva il flusso delle schede di nascita ISTAT. Il CEDAP permette di monitorare tutti i parti, sia che avvengano in un ospedale pubblico o privato, sia a domicilio, indipendentemente dalle condizioni della donna (ad es. clandestinità) e al riconoscimento o meno del nato.

Il Certificato di Assistenza al Parto contiene una serie di informazioni suddivise in sei sezioni. La sezione generale contiene dati in cui avviene l'evento di nascita (regione, Istituto/azienda ospedaliera, Azienda USL, comune di evento); la sezione A, riguarda le informazioni socio-demografiche sui genitori (data di nascita, cittadinanza, comune di nascita, comune di residenza, regione e Azienda ULSS di residenza, titolo di studio, condizione, stato civile, precedenti concepimenti e consanguineità tra i genitori); la sezione B contiene le informazioni sulla gravidanza (numero di visite di controllo, ecografie, indagini perinatali, tipo di decorso, difetto di accrescimento fetale, concepimento con tecniche di procreazione medico-assistita, età gestazionale); la sezione C le informazioni sul parto e sul neonato (luogo, modalità del travaglio, tipo di induzione, presentazione del nato, modalità del parto, data e ora del parto, genere del parto, personale sanitario, peso e lunghezza del neonato, sesso, tipo di genitali esterni, circonferenza cranica, vitalità, punteggio Apgar, necessità di rianimazione, presenza di malformazioni); la sezione D le informazioni sulle cause di nati mortalità (compilata dal medico curante nel caso in cui sia nato morto); e l'ultima sezione E che riporta le informazioni sulla

presenza di malformazioni (compilata dal medico accertatore nel caso di neonato con presenza di malformazioni congenite);

La Regione Veneto ha introdotto alcune variabili ad integrazione di quelle previste a livello nazionale, tra cui l'abitudine al fumo della madre e del padre, il numero di ecografie eseguite in gravidanza, le patologie intercorse in gravidanza, il trasferimento del nato in reparti di cure intensive, l'eventuale decesso della madre dopo il parto e la condizione familiare della madre ed il riconoscimento del nato da parte del padre.

#### Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO)

La scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è un modello per la rilevazione di un set predeterminato di dati relativi a ciascun dimesso dagli istituti di ricovero. Sebbene la SDO abbia avuto avvio nel 1991, prima di tale anno l'ISTAT effettuata una rilevazione su tutto il territorio nazionale relativa ai dimessi dagli istituti di cura nei primi 7 giorni di ogni mese; si trattava perciò di un'indagine campionaria che comunque salvaguardava la stagionalità del fenomeno. L'indagine poneva diversi problemi di copertura dei dati, a causa dell'inadempienza di molte regioni nella compilazione e trasmissione dei dati.

La SDO, istituita in Italia con Decreto Ministeriale del 28 dicembre 1991, ottempera l'articolo 58 della legge di istituzione del Sistema Sanitario Nazionale (n.833/78), che prevede specifici programmi di attività per la rilevazione e gestione delle informazioni epidemiologiche, statistiche e finanziarie, necessarie per la programmazione sanitaria nazionale e regionale e per la gestione dei servizi sanitari . Essa consente di disporre, ai vari livelli di governo del Servizio Sanitario Nazionale, di un flusso informativo relativo alla tipologia di assistenza erogata in tutti gli istituti ospedalieri sul territorio nazionale, quale supporto ai processi di valutazione, programmazione, gestione e controllo dell'attività ospedaliera, nonché quale rilevazione sistematica di carattere epidemiologico . La scheda di dimissione ospedaliera rappresenta pertanto uno strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti di ricovero pubblici e privati in

tutto il territorio nazionale, costituendo parte integrante della cartella clinica.

La raccolta sistematica, per ciascun caso trattato, delle informazioni anagrafiche e cliniche funzionali alla definizione della casistica trattata, dell'esito dell'assistenza erogata e delle risorse a tal fine allocate, rappresenta un supporto per le attività di programmazione della rete ospedaliera a livello centrale, regionale e dei singoli istituti di cura.

La lista delle informazioni contenute, inizialmente stabilite dal Consiglio Sanitario Nazionale e successivamente riviste dal Ministero della Sanità/Salute e dalla Conferenza Stato Regioni, è la seguente: denominazione dell'ospedale di ricovero, numero della scheda, cognome e nome del paziente, sesso, data di nascita, comune di nascita, stato civile, comune di residenza, cittadinanza, codice sanitario individuale, Regione di residenza, Azienda Unità Sanitaria Locale di iscrizione, regime di ricovero, data di ricovero, ora di ricovero, reparto di ammissione, onere della degenza, provenienza del paziente, tipo di ricovero, motivo del ricovero, traumatismi o intossicazioni, trasferimenti interni, reparto di dimissione, area funzionale di dimissione, data di dimissione o morte, modalità di dimissione, riscontro autoptico, diagnosi principale alla dimissione, patologie concomitanti o complicanze della malattia principale ("diagnosi secondarie"), intervento chirurgico principale o parto, altri interventi o procedure e ricovero in day-hospital: motivo del ricovero e N° di giornate di presenza.

Nel caso il ricovero avvenga in regime di degenza diurna (day hospital), la scheda di dimissione ospedaliera comprende l'intero ciclo diagnostico e/o terapeutico, e la data di dimissione viene a corrispondere alla data dell'ultimo contatto con la struttura in cui si è svolto il ciclo assistenziale.

Le informazioni raccolte dalle SDO vengono generalmente acquisite in momenti diversi del decorso ospedaliero: al momento dell'accettazione del paziente nell'istituto di cura, nel corso della degenza e al momento della dimissione.

Al momento dell'istituzione della SDO risultavano esclusi dall'obbligo di compilazione della scheda:

- i neonati sani, presenti nel nido;
- i cittadini ospitati in strutture a prevalente carattere socio-assistenziale quali:

residenze sanitarie assistenziali (RSA), comunità protette e strutture manicomiali residuali

- i dimessi dagli istituti di cura di cui all'art. 26 della legge n.833/78.

L'obbligo di compilazione della SDO per i neonati sani entra in vigore con il D.M. del 30 Giugno 1997 e con il D.M. 27/10/2000 viene inserita tra i dati della SDO il "peso alla nascita".

Particolare rilevanza assume la compilazione dei campi riservati alla diagnosi principale e alle patologie concomitanti o complicanze della malattia principale. La diagnosi deve essere codificata secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases, ICD) nella revisione corrente (attualmente l'ICD-9 Clinical Modification), utilizzando i codici più specifici per la patologia in esame .

Le SDO rappresentano una potenziale fonte per la rilevazione dei parti, delle interruzioni volontarie di gravidanza e degli aborti e dal 1998 anche dei nati vivi; infatti, a partire da questa data, anche per il nato sano, è stata introdotta la compilazione di una scheda di dimissione. Inoltre consente di trarre numerose informazioni, per esempio su eventuali patologie del nato, e di distinguere, quindi, tra nati sani e patologici. Per ciascun nato sono poi disponibili informazioni relative al sesso, la data di nascita, il comune di nascita, il comune di residenza, la cittadinanza, il genere del parto (singolo o plurimo) e, dal 2001, il valore del peso alla nascita.

### **3.2 SETTING**

Il Servizio di Trasporto del Neonato Critico dell'Azienda Ospedaliera di Padova copre un'area di 5 province (Veneto Orientale) che comprende 25 punti nascita di cui 3 di livello III, 5 di livello II e 17 di livello I.

### **3.3 DISEGNO DELLO STUDIO**

Attraverso i certificati di assistenza al parto sono stati selezionati tutti i nati nei 25 ospedali del Veneto Orientale (area servita dal Servizio di Trasporto del Neonato Critico dell'Azienda Ospedaliera di Padova) negli anni 2003-2012.

Si tratta di 282.597 nati, pari al 61% dei nati totali nella Regione Veneto.

I nati in questo periodo di tempo sono stati quindi suddivisi in tre categorie a seconda dell'età gestazionale:

- nati a meno di 34 settimane gestazionali (SG) ovvero "very preterm infants" (VP),
- nati tra 34+0 SG e 36+6 SG ovvero "late preterm infants" (LP),
- nati a 37 o più SG ovvero "term infants" (TI).

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da quei bambini nati tra le 34+0 e 36+6 SG (late preterm infants outborn) in centri di I e II livello che tra il 2003 e il 2012 hanno usufruito del Servizio di Trasporto del Neonato Critico.

Mediante operazioni di record linkage tra gli identificativi univoci comuni alle tre fonti è stato possibile identificare i nati LP del territorio che hanno usufruito del trasporto neonatale e ricostruire retrospettivamente per tutti i nati LP il ricovero di nascita ed eventualmente quello avvenuto in seguito al trasferimento. I bambini che hanno usufruito del Servizio sono stati identificati attraverso il Registro dei trasporti. Mediante le schede di trasporto individuale sono state raccolte informazioni riguardanti:

- nome e cognome del bambino trasportato
- data di nascita
- data di trasporto
- ospedale di provenienza e ospedale di destinazione

- tipo di parto 40
- peso alla nascita
- età gestazionale
- motivo del trasporto
- tipo di ventilazione durante il trasporto

Attraverso i certificati di assistenza al parto (CEDAP) è stato possibile raccogliere i seguenti dati clinici riguardanti madre e neonato:

- età
- gravidanze precedenti e loro andamento
- nazionalità
- titolo di studio
- numero di visite nell'attuale gravidanza
- decorso della gravidanza
- indice di Apgar al 1° e 5° minuto
- necessità o meno di rianimazione da parte del bambino
- tipo di rianimazione eventualmente effettuata alla nascita
- eventuale decesso
- eventuale trasferimento del neonato in reparti di cure intensive

Attraverso le schede di dimissione ospedaliera (SDO) è stato possibile ricavare i seguenti dati clinici ed outcome dei pazienti:

- durata della degenza
- diagnosi dimissione e procedure effettuate
- eventuale decesso

Questa popolazione è stata poi confrontata per le stesse variabili sia con tutti i nati LP del Veneto orientale sia con un gruppo di nati tra le 34+0 SG e 36+6

SG nati in un centro di III livello (late preterm infants inborn) e che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva.

### **3.4 ANALISI STATISTICA**

Per l'analisi statistica si è utilizzato il package SAS versione 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### ***Analisi descrittiva***

Sono state condotte analisi descrittive univariate sulle singole variabili e bivariate confrontando gli inborn, distinguendo gli inborn nati a padova e seguiti in TI, con gli outborn. Per l'analisi descrittiva e multivariata abbiamo escluso i nati nell'anno 2006 (28537) per i quali non è stato possibile incrociare i dati con le varie fonti a disposizione; sono stati riportati per le variabili numeriche media, mediana, percentili e deviazione standard. Per il confronto tra LP inborn e LP outborn sulle variabili quantitative abbiamo utilizzato il test di Kruskal Wallis in quanto le variabili numeriche analizzate non si distribuivano secondo una normale. L'analisi descrittiva ha permesso di individuare le variabili da inserire nei modelli di analisi statistica multivariata.

Gli outcome principali di questo progetto sono il tasso di trasferimento e il rischio relativo di trasferimento di seguito così definiti:

$$I = \frac{\text{nati trasferiti}}{\text{nati}} \times 100$$

Tasso di trasferimento:

$$RR = \frac{I_{34-36s.g.}}{I_{>=37}}$$

Rischio relativo di trasferimento:

#### ***Analisi di regressione logistica***

Dopo l'analisi descrittiva sono state condotte analisi multivariate. L'analisi multivariata è stata sviluppata mediante il metodo della regressione logistica

applicato con *package* statistico SAS. In generale, lo scopo dell'analisi di regressione logistica è trovare il modello più adeguato e con minor numero di variabili possibili, ma anche biologicamente ragionevole, per descrivere la relazione tra una variabile dipendente (*outcome*) binaria o dicotomica e un set di variabili indipendenti (predittori o esplicative). L'analisi multivariata consente di aggiustare statisticamente l'effetto stimato di ogni variabile rispetto alle altre variabili incluse nel modello. II

Il modello di riferimento della regressione logistica è il seguente:

$$y = \frac{e^{x\beta}}{1 + e^{x\beta}}$$

dove:

$y$  è il fenomeno dicotomico in analisi,  $x=(x_1 \dots \dots \dots x_2)$  è l'insieme delle  $p$  variabili esplicative di  $y$  e possono essere categoriali o continue.  $B=(B_1 \dots \dots \dots B_2)$ , è l'insieme dei parametri che devono essere stimati dal modello e che definiscono l'entità della relazione fra  $y$  e  $x$ . Nel modello di regressione logistica il metodo di stima dei parametri è noto come metodo della massima verosimiglianza. In generale, questo metodo produce, per i parametri ignoti, valori che massimizzano la probabilità di ottenere l'insieme dei dati osservati. Per applicare tale metodo si deve dapprima costruire una funzione, chiamata funzione di verosimiglianza definita come la probabilità di osservare una data realizzazione campionaria, condizionata ai valori assunti dai coefficienti oggetto di stima. Gli stimatori di massima verosimiglianza dei parametri sono scelti in modo da massimizzare questa funzione. Attraverso l'analisi di regressione logistica è possibile ottenere gli *Odds Ratio* (OR) che rappresentano una misura di associazione ampiamente utilizzata in epidemiologia poiché approssima quanto è più probabile per un *outcome* essere presente fra i soggetti con una data caratteristica ( $x=1$ ) rispetto a quelli che non la presentano ( $x=0$ ). Questa interpretazione per l'OR deriva dal fatto che, quando si studiano eventi rari, tale misura approssima una quantità nota come Rischio Relativo (RR).

Nel presente studio sono state condotte due analisi di regressione logistica.

La prima con lo scopo di studiare il contributo delle variabili biologiche ed organizzative degli ospedali sull'esito sfavorevole alla nascita (nati morti, morti entro 1 h dalla nascita, nati rianimati con manovre maggiori, nati trasferiti in un centro di terzo livello) nei nati LP.

La seconda con lo scopo di studiare il contributo del trasporto neonatale sull'esito sfavorevole alla dimissione (decesso durante il ricovero, ventilazione meccanica superiore alle 96 ore, patologia grave alla dimissione).

#### 4. RISULTATI

Durante il periodo di studio (1 gennaio 2003-31 dicembre 2012) nel Veneto Orientale sono nati 279.865 neonati, di cui 15.525 (5,5%) LP e 5.857 (2,1%) VP. Dei nati pretermine, i LP rappresentano il 72,6%.(Tabella I).

ANNI	<34 SG		34-36 SG		_>=37 SG		TOT	
	N	%	N	%	N	%	N	
<b>2003</b>	522	2,0	1398	5,4	23794	92,5	25714	
<b>2004</b>	538	2,0	1505	5,6	24840	92,4	26883	
<b>2005</b>	601	2,2	1591	5,7	25734	92,2	27926	
<b>2006</b>	565	2,0	1531	5,4	26441	92,7	28537	
<b>2007</b>	645	2,2	1543	5,3	26735	92,4	28923	
<b>2008</b>	657	2,2	1674	5,7	27251	92,1	29582	
<b>2009</b>	622	2,2	1620	5,6	26680	92,2	28922	
<b>2010</b>	627	2,2	1581	5,6	26120	92,2	28328	
<b>2011</b>	570	2,1	1555	5,6	25677	92,4	27802	
<b>2012</b>	510	1,9	1527	5,6	25211	92,5	27248	
<b>TOT</b>	<b>5857</b>	<b>2,1</b>	<b>15525</b>	<b>5,5</b>	<b>258483</b>	<b>92,4</b>	<b>279865</b>	
TOT PRETERMINE	21382							
% DEI NATI PRETERMINE	27,4		72,6					
Dati mancanti=2735								

**Tabella I:** Distribuzione nati negli ospedali del Veneto Orientale nel periodo 2003-2012 suddivisi per gruppi di età gestazionale.

### **RISCHIO DI TRASFERIMENTO POST-NATALE**

I neonati che hanno necessitato di trasporto urgente post-natale sono stati 1621, pari allo 0,57% della popolazione totale. Di questi il 19,4% erano LP e la loro distribuzione è riportata in Tabella II.

ANNI	<34 SG		34-36 SG		_>=37 SG		TOT	
	N	%	N	%	N	%	N	
2003	61	32,6	41	21,9	85	45,5	187	
2004	44	26,8	38	23,2	82	50,0	164	
2005	39	27,7	37	26,2	65	46,1	141	
2006	52	32,5	30	18,8	78	48,8	160	
2007	57	36,8	31	20,0	67	43,2	155	
2008	80	44,7	30	16,8	69	38,5	179	
2009	72	43,6	29	17,6	64	38,8	165	
2010	75	44,1	30	17,6	65	38,2	170	
2011	62	37,8	30	18,3	72	43,9	164	
2012	51	37,5	19	14,0	66	48,5	136	
<b>TOT</b>	<b>593</b>	<b>36,6</b>	<b>315</b>	<b>19,4</b>	<b>713</b>	<b>44,0</b>	<b>1621</b>	

**Tabella II:** Distribuzione dei neonati che hanno usufruito del Servizio di Trasporto del Neonato Critico - Veneto Orientale nel periodo 2003-2012 suddivisi per gruppi di età gestazionale.

In Tabella III sono riportati i neonati che hanno usufruito del Servizio di Trasporto del Neonato Critico - Veneto Orientale nel periodo 2003-2012 in rapporto al totale dei nati divisi per gruppo di età gestazionale. L'indice di trasferimento totale è stato pari allo 0,57%; quello dei VP è stato 10,1%, dei LP 2%, dei TI 0,2%.

	TRASPORTATI	NON TRASPORTATI	TOTALE NATI	TRASPORTATI/TOT NATI
<34 SG	593	5264	5857	<b>10,1%</b>
34-36 SG	315	15210	15525	<b>2,0%</b>
>=37 SG	713	257770	258483	<b>0,2%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>1621</b>	<b>278244</b>	<b>279865</b>	<b>0,57%</b>

**Tabella III:** Indice di trasferimento neonatale nel Veneto Orientale nel periodo 2003-2012 in rapporto al gruppo di età gestazionale.

Il rischio relativo di trasporto post-natale dei LP e VP è riportato in Tabella IV.

	<b>RR DI TRASPORTO</b>	<b>CI (95%)</b>
<b>LP</b>	7,43	(6,51-8,47)
<b>VP</b>	38,84	(34,94-43,16)
LP=315		
VP=593		

**Tabella IV:** Rischio Relativo di trasporto nei LP e VP nel Veneto Orientale.

Dei LP outborn che hanno necessitato di trasporto, 222/270 (82,2%) sono stati trasferiti entro le prime 24 ore di vita. La richiesta di attivazione del trasporto avviene più anticipatamente dai centri di I livello rispetto a quelli di II livello. (Tabella V, Figura 7).

ETA' DEL BAMBINO ALL'ATTIVAZIONE DEL TRASPORTO	LIVELLO OSPEDALE						Totale	
	I		II		III			
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 h	51	24,2	9	15,5	0	0,0	60	22,2
<12 h	90	42,7	17	29,3	0	0,0	107	39,6
<=24 h	42	19,9	12	20,7	1	100,0	55	20,4
<=48h	20	9,5	9	15,5	0	0,0	29	10,7
<=7 giorni	5	2,4	9	15,5	0	0,0	14	5,2
<=15 giorni	2	0,9	2	3,4	0	0,0	4	1,5
>15 giorni	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,4
<b>TOTALE</b>	<b>211</b>	<b>100,0</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>	<b>1</b>	<b>100,0</b>	<b>270</b>	<b>100,0</b>
Dati mancanti=12								

**Tabella V:** Età dei LP outborn trasferiti al momento dell'attivazione del trasporto in base al livello dell'ospedale di nascita. (dati mancanti=12)

L'assistenza respiratoria dei LP outborn durante il trasporto verso le Terapie Intensive dei centri di III livello è riportata in Tabella VI. I LP trasferiti dagli ospedali di I livello sono stati più frequentemente gestiti in ventilazione non invasiva (RR 2,70; 95%IC 1,00-7,27;  $p=0,04$ ) rispetto a quelli nati e trasferiti dai centri di II livello che hanno maggiormente necessitato di ventilazione meccanica (RR 0,65; 95%IC 0,47-0,78;  $p<0,01$ ).

Tipo ventilazione utilizzata nel trasporto	Livello ospedale inviante						Totale		RR	95%IC
	I		II		III					
	N	%	N	%	N	%	N	%		
CPAP	38	17,4	4	6,5	0	0,0	42	14,9	2,71	1,00-7,27
INTUBAZIONE	84	38,5	39	62,9	0	0,0	123	43,8	0,65	0,47-0,78
LMA	1	0,5	0	0,0	0	0,0	1	0,4	-	-
OSSIGENOTERAPIA	83	38,1	17	27,4	0	0,0	100	35,6	1,38	0,89-2,15
RESPIRO SPONTANEO	12	5,5	2	3,2	1	100,0	15	5,3	-	-
<b>Totale</b>	<b>218</b>	<b>100,0</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>	<b>1</b>	<b>100,0</b>	<b>281</b>	<b>100,0</b>		

**Tabella VI.** Assistenza respiratoria dei LP outborn trasferiti al momento dell'attivazione del trasporto in base al livello dell'ospedale di nascita. (dati mancanti=1)

### **OUTCOME NEONATALE E CARICO ASSISTENZIALE: LP outborn vs LP**

#### **inborn**

In Tabella VII sono riportate le caratteristiche materne e neonatali dei LP outborn trasportati vs LP inborn a Padova e che alla nascita hanno necessitato di ricovero in Terapia Intensiva.

	OUTBORN (n 312)	INBORN (PD) (n 473)
	%	%
NAZIONALITA'		
<i>Italia</i>	83,0	79,7
<i>Eestero</i>	17,0	20,3
ETA' MATERNA		
<i>fino a 30 anni</i>	27,8	23,3
<i>30-34 anni</i>	41,2	37,2
<i>35-39 anni</i>	22,4	31,3
<i>40+anni</i>	8,6	8,2

PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA	4,2	15,5
PRIMIPARE	53,9	63,7
DIABETE MATERNO	12,1	15,3
MINACCIA PARTO PRETERMINE	25,2	22,2
GESTOSI	18,4	15,7
GEMELLARITA'	1,1	2,5
ETA' GESTAZIONALE		
34 SG	33,5	41,7
35 SG	31,9	34,7
36 SG	34,5	23,6
SESSO MASCHILE	59,7	59,1
PN <3%ILE	4,8	10,6
GIORNO NASCITA		
festivo	23,3	16,6
feriale	76,7	83,4
DECESSO < 1 ORA DI VITA	0,0	0,0
INTUBAZIONE IN SALA PARTO	23,0	12,4
APGAR $\leq$ 7 A 5 MINUTI	20,7	10,4

**Tabella VII:** Caratteristiche materne e neonatali dei LP outborn e LP inborn (PD).

Il rischio di mortalità totale e suddiviso per livello di ospedale di nascita (I, II e III livello) dei LP outborn (LP trasportati) è risultato paragonabile a quello dei LP inborn (nati in un centro di III livello e ricoverati in Terapia Intensiva) (Tabella VIII).

	<b>Totale</b>	<b>Deceduti</b>	<b>Non deceduti</b>	<b>Tasso di mortalità x 1,000</b>	<b>RR</b>	<b>95% IC</b>
Outborn	282	14	268	49,6	1,31	(0,66-2,59)
<i>I livello</i>	219	9	210	41,1	1,08	(0,50-2,38)
<i>II livello</i>	62	5	57	80,6	2,13	(0,82-5,53)
<i>III livello</i>	1	0	1	0,0	-	
Inborn	475	18	457	37,9	1,00	-
<b>totale</b>	<b>757</b>	<b>32</b>	<b>725</b>	<b>42,3</b>		

**Tabella VIII:** Mortalità dei LP distinti in outborn e inborn e per livello dell'ospedale di nascita.

Per quanto riguarda le diagnosi alla dimissione dalla terapia Intensiva, i LP outborn hanno presentato, rispetto ai LP inborn, un maggior rischio di asfissia, in particolare quella grave, patologia respiratoria e pneumotorace. Invece le diagnosi di patologia chirurgica/mal formativa, patologia ematologica, patologia metabolica e infezione/sepsi sono risultate più frequentemente rappresentate nei LP inborn. (Tabella IX).

Diagnosi alla dimissione	OUTBORN (n=282)										INBORN (n=475)			
	N	%	di cui				N	%	N	%	RR	95%IC		
			I(n=219)		II(n=62)								III(n=1)	
			N	%	N	%							N	%
ASFISSIA	22	7,8	18	8,2	4	6,5	0	0	10	2,1	3,70	1,78-7,71		
di cui:														
ASFISSIA ALLA NASCITA DI GRAVITA NON DEFINITA	4	1,4	4	1,8	0	0,0	0	0	4	0,8	2,16	0,54-8,59		
ASFISSIA GRAVE ALLA NASCITA	12	4,3	9	4,1	3	4,8	0	0	2	0,4	10,10	2,27-44,8		
ASFISSIA LIEVE O MODERATA	6	2,1	5	2,3	1	1,6	0	0	4	0,8	2,52	0,71-8,87		
PATOLOGIA NEUROLOGICA	15	5,3	9	4,1	6	9,7	0	0	19	4,0	1,32	0,68-2,57		
CONVULSIONI DEL NEONATO	2	0,7	0	0,0	2	3,2	0	0	1	0,2	3,37	0,30-37,06		
PATOLOGIA RESPIRATORIA	250	88,7	197	90,0	53	85,5	0	0	340	71,6	1,23	1,15-1,32		
di cui:														
MALATTIA MEMBRANE JALINE POLMONARI/RDS	182	64,5	146	66,7	36	58,1	0	0	284	59,8	1,07	0,96-1,20		
TACHIPNEA TRANSITORIA DEL NEONATO	24	8,5	19	8,7	5	8,1	0	0	30	6,3	1,34	0,80-2,25		
PNEUMOTORACE	44	15,6	32	14,6	12	19,4	0	0	26	5,5	2,85	1,79-4,52		
CARDIOPATIA CONGENITA	47	16,7	35	16,0	12	19,4	0	0	107	22,5	0,73	0,50-1,00		
PATOLOGIA CHIRURGICA/MALFORMATIVA	29	10,3	18	8,2	11	17,7	0	0	100	21,1	0,48	0,33-0,71		
SINDROMI GENETICHE	4	1,4	3	1,4	1	1,6	0	0	14	2,9	0,48	0,16-1,44		
PATOLOGIA EMATOLOGICA	15	5,3	11	5,0	3	4,8	1	100	48	10,1	0,52	0,30-0,92		
PATOLOGIA METABOLICA	92	32,6	76	34,7	14	22,6	2	200	221	46,5	0,70	0,57-0,85		
INFEZIONE/SEPSI	28	9,9	22	10,0	6	9,7	0	0	93	19,6	0,50	0,34-0,75		
RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO	14	5,0	10	4,6	3	4,8	1	100	60	12,6	0,40	0,22-0,70		

**Tabella IX:** Distribuzione delle diagnosi alla dimissione per i LP outborn rispetto ai LP inborn e in base al livello dell'ospedale di nascita.

Per quanto riguarda le procedure durante il ricovero in Terapia Intensiva i LP outborn hanno necessitato maggiormente di ventilazione meccanica, di ossigenoterapia e di posizionamento di drenaggio pleurico.

Più frequentemente i neonati LP inborn sono stati gestiti con CPAP, nutrizione parenterale e cateteri venosi centrali. (Tabella X).

Procedure	OUTBORN (n=282)											INBORN (n=475)	
	N	%	di cui						N	%	N	%	
			I(n=219)		II(n=62)		III(n=1)						
			N	%	N	%	N	%					
NESSUNA	105	37,2	81	37,0	24	38,7	0	0,0	132	27,8			
CPAP NASALE	32	11,3	31	14,2	1	1,6	0	0,0	161	33,9			
VENTILAZIONE MECCANICA	97	34,4	73	33,3	24	38,7	0	0,0	96	20,2			
DI CUI:													
Ventilazione meccanica <96 ORE	56	19,9	43	19,6	13	21,0	0	0,0	52	10,9			
Ventilazione meccanica >96 ORE	39	13,8	28	12,8	11	17,7	0	0,0	39	8,2			
Ventilazione meccanica di durata non specificata	2	0,7	2	0,9	0	0,0	0	0,0	5	1,1			
OSSIGENOTERAPIA	25	8,9	23	10,5	2	3,2	0	0,0	9	1,9			
CATETERE VENOSO OMBELICALE	95	33,7	78	35,6	16	25,8	1	100,0	223	46,9			
CVC CHIRURGICO	19	6,7	12	5,5	6	9,7	1	100,0	54	11,4			
DRENAGGIO PLEURICO	17	6,0	11	5,0	6	9,7	0	0,0	14	2,9			
EEG	3	1,1	2	0,9	1	1,6	0	0,0	0	0,0			
RISONANZA CEREBRALE	5	1,8	3	1,4	2	3,2	0	0,0	11	2,3			
EXSANGUINOTRASFUSIONE	1	0,4	0	0,0	1	1,6	0	0,0	1	0,2			
FOTOTERAPIA	20	7,1	17	7,8	3	4,8	0	0,0	29	6,1			
NUTRIZIONE PARENTERALE	45	16,0	36	16,4	9	14,5	0	0,0	116	24,4			
RACHICENTESI	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,4			

**Tabella X:** Distribuzione delle procedure effettuate durante il ricovero in Terapia Intensiva per i LP outborn rispetto ai LP inborn e in base al livello dell'ospedale di nascita.

La durata mediana della degenza dei LP outborn è stata significativamente maggiore ( $p < 0,0001$ ) dei LP inborn: 11 giorni (IQR 7-18) vs 7 giorni (IQR 4-16). (Tabelle XI a,b).

	GIORNI DI DEGENZA							
	N	MEDIA	DEV. STD	I QUARTILE	MEDIANA	III QUARTILE	Min	Max
OUTBORN	282	15,51	16,37	7	11	18	1	159
INBORN	474	14,01	19,56	4	7	16	1	153
TOTALE*	756	14,57	18,44	5	10	17	1	159

\*per un nato inborn ricoverato in TIN non è stato possibile ricostruire i giorni di degenza in terapia intensiva

Kruskal-Wallis Test	
Chi-Square	228.460
DF	1
Pr > Chi-Square	<.0001

GIORNI DI DEGENZA	OUTBORN		INBORN		TOTALE	
	N	%	N	%	N	%
<7	60	21,3	211	44,5	271	35,8
7-15	123	43,6	130	27,4	253	33,5
15-30	71	25,2	81	17,1	152	20,1
30-45	14	5,0	28	5,9	42	5,6
45-65	8	2,8	11	2,3	19	2,5
65+	6	2,1	13	2,7	19	2,5
<b>TOTALE</b>	<b>282</b>	<b>100,0</b>	<b>474</b>	<b>100,0</b>	<b>756</b>	<b>100,0</b>

**Tabella XI a,b:** Giorni di degenza dei nati LP inborn vs LP outborn.

### **OUTCOME NEONATALI IN RELAZIONE AL LIVELLO DELL'OSPEDALE DI NASCITA**

Nelle Tabelle XII-XXVI sono riportate le caratteristiche dei neonati LP inborn totali e neonati LP outborn che hanno necessitato di trasporto post-natale, in relazione al livello dell'ospedale di nascita (I, II e III livello). Le caratteristiche considerate sono state: nazionalità (Tabella XII a,b); età materna (Tabella XIII a,b); diabete gestazionale (Tabella XIV a,b); minaccia di parto prematuro (Tabella XV a,b); gestosi (Tabella XVI a,b); età gestazionale (Tabella XVII a,b); sesso (Tabella XVIII a,b); parità (Tabella XIX a,b); peso alla nascita <3%ile (Tabella XX a,b); procreazione medicalmente assistita (Tabella XXI a,b); giorno di nascita (feriale/festivo) (Tabella XXII a,b); intubazione alla nascita (Tabella XXIII a,b); decesso entro un'ora di vita (Tabella XXIV a,b); indice di Apgar  $\leq 7$  a cinque minuti (Tabella XXV a,b) e gemellarità (Tabella XXVI a,b).

	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		Totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Italia	11.344	75,3	377	79,7	259	83,0	11.603	75,4
Eestero	3.727	24,7	96	20,3	53	17,0	3.780	24,6
<b>TOTALE</b>	<b>15.071</b>	<b>100,0</b>	<b>473</b>	<b>100,0</b>	<b>312</b>	<b>100,0</b>	<b>15.383</b>	<b>100,0</b>

NAZIONALITA'	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Italia	4.611	76,2	2.181	73,1	4.552	75,4	212	86,5	40	66,7	7	100,0
Eestero	1.441	23,8	802	26,9	1.484	24,6	33	13,5	20	33,3	0	0,0
<b>TOTALE</b>	<b>6.052</b>	<b>100,0</b>	<b>2.983</b>	<b>100,0</b>	<b>6.036</b>	<b>100,0</b>	<b>245</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>
dati mancanti =142												

**Tabella XII a,b**

Età madre	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
fino a 30 anni	4.244	27,9	110	23,3	87	27,8	4.331	27,9
30-34 anni	5.406	35,6	176	37,2	129	41,2	5.535	35,7
35-39 anni	4.376	28,8	148	31,3	70	22,4	4.446	28,7
40+ anni	1.178	7,7	39	8,2	27	8,6	1.205	7,8
<b>totale</b>	<b>15.204</b>	<b>100</b>	<b>473</b>	<b>100</b>	<b>313</b>	<b>100</b>	<b>15.517</b>	<b>100</b>

Età madre	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
fino a 30 anni	1.810	29,7	882	29,4	1.552	25,4	67	27,2	19	31,7	1	14,3
30-34 anni	2.180	35,7	1.072	35,8	2.154	35,3	100	40,7	27	45,0	2	28,6
35-39 anni	1.662	27,2	822	27,4	1.892	31,0	57	23,2	10	16,7	3	42,9
40+ anni	449	7,4	219	7,3	510	8,3	22	8,9	4	6,7	1	14,3
<b>TOTALE</b>	<b>6.101</b>	<b>100</b>	<b>2.995</b>	<b>100</b>	<b>6.108</b>	<b>100</b>	<b>246</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>
dati mancanti =8												

Tabella XIII a,b

Diabete	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	981	8,0	48	15,3	30	12,1	1.011	8,1
no	11.262	92,0	266	84,7	217	87,9	11.479	91,9
<b>totale</b>	<b>12.243</b>	<b>100,0</b>	<b>314</b>	<b>100,0</b>	<b>247</b>	<b>100,0</b>	<b>12.490</b>	<b>100,0</b>

Diabete	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	385	7,7	209	8,1	387	8,2	22	11,4	6	12,2	2	40,0
no	4.593	92,3	2.361	91,9	4.308	91,8	171	88,6	43	87,8	3	60,0
<b>TOTALE</b>	<b>4.978</b>	<b>100</b>	<b>2.570</b>	<b>100</b>	<b>4.695</b>	<b>100</b>	<b>193</b>	<b>100</b>	<b>49</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>
dati mancanti =3035												

Tabella XIV a,b

Minaccia di parto prematuro	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	3.128	24,2	72	22,2	65	25,2	3.193	24,2
no	9.802	75,8	252	77,8	193	74,8	9.995	75,8
<b>totale</b>	<b>12.930</b>	<b>100</b>	<b>324</b>	<b>100</b>	<b>258</b>	<b>100</b>	<b>13.188</b>	<b>100</b>

Minaccia premature	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	1.419	26,8	659	24,6	1.050	21,2	55	26,6	8	17,0	2	50,0
no	3.885	73,2	2.015	75,4	3.902	78,8	152	73,4	39	83,0	2	50,0
TOTALE	5.304	100	2.674	100	4.952	100	207	100	47	100	4	100
dati mancanti =2337												

Tabella XV a,b

Gestosi	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	1.488	12,0	48	15,7	47	18,4	1.535	12,1
no	10.963	88,0	258	84,3	208	81,6	11.171	87,9
totale	12.451	100,0	306	100,0	255	100,0	12.706	100,0

Gestosi	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	719	14,1	282	10,8	487	10,3	39	19,5	7	14,0	1	20,0
no	4.390	85,9	2.319	89,2	4.254	89,7	161	80,5	43	86,0	4	80,0
TOTALE	5.109	100,0	2.601	100,0	4.741	100,0	200	100,0	50	100,0	5	100,0
dati mancanti =2819												

Tabella XVI a,b

Età gestazionale	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
34	2.577	16,9	198	41,7	105	33,5	2.682	17,3
35	4.229	27,8	165	34,7	100	31,9	4.329	27,9
36	8.406	55,3	112	23,6	108	34,5	8.514	54,8
totale	15.212	100,0	475	100,0	313	100,0	15.525	100,0

Età gestazionale	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
34	750	12,3	534	17,8	1.293	21,1	79	32,1	25	41,7	1	14,3
35	1.562	25,6	864	28,8	1.803	29,5	75	30,5	21	35,0	4	57,1
36	3.789	62,1	1.599	53,4	3.018	49,4	92	37,4	14	23,3	2	28,6
TOTALE	6.101	100	2.997	100	6.114	100	246	100	60	100	7	100

Tabella XVII a,b

sesso	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
M	8.057	53,0	280	59,1	187	59,7	8.244	53,1
F	7.148	47,0	194	40,9	126	40,3	7.274	46,9
<b>totale</b>	<b>15.205</b>	<b>100,0</b>	<b>474</b>	<b>100,0</b>	<b>313</b>	<b>100,0</b>	<b>15.518</b>	<b>100,0</b>

sesso	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
M	3.262	53,5	1.623	54,2	3.172	51,9	153	62,2	30	50,0	4	57,1
F	2.838	46,5	1.374	45,8	2.936	48,1	93	37,8	30	50,0	3	42,9
<b>TOTALE</b>	<b>6.100</b>	<b>100,0</b>	<b>2.997</b>	<b>100,0</b>	<b>6.108</b>	<b>100,0</b>	<b>246</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>
dati mancanti =7												

Tabella XVIII a,b

Primipare	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	8.486	57,3	296	63,7	166	53,9	8.652	57,2
no	6.332	42,7	169	36,3	142	46,1	6.474	42,8
<b>totale</b>	<b>14.818</b>	<b>100</b>	<b>465</b>	<b>100</b>	<b>308</b>	<b>100</b>	<b>15.126</b>	<b>100</b>

Primipare	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	3481	58,1	1.668	56,4	3.337	56,8	130	53,5	33	56,9	3	42,9
no	2512	41,9	1.287	43,6	2.533	43,2	113	46,5	25	43,1	4	57,1
<b>TOTALE</b>	<b>5.993</b>	<b>100,0</b>	<b>2.955</b>	<b>100,0</b>	<b>5.870</b>	<b>100,0</b>	<b>243</b>	<b>100,0</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>
dati mancanti =399												

Tabella XIX a,b

PN<3%ile	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	588	3,9	48	10,6	15	4,8	603	3,9
no	14.507	96,1	406	89,4	296	95,2	14.803	96,1
<b>totale</b>	<b>15.095</b>	<b>100,0</b>	<b>454</b>	<b>100,0</b>	<b>311</b>	<b>100,0</b>	<b>15.406</b>	<b>100,0</b>

PN<3%ile	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	218	3,6	126	4,2	244	4,1	9	3,7	6	10,0	0	0,0
no	5872	96,4	2.869	95,8	5.766	95,9	235	96,3	54	90,0	7	100,0
TOTALE	6.090	100	2.995	100	6.010	100	244	100	60	100	7	100
dati mancanti =119												

Tabella XX a,b

PMA	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	1.270	8,6	68	15,5	13	4,2	1.283	8,5
no	13.435	91,4	372	84,5	294	95,8	13.729	91,5
totale	14.705	100,0	440	100,0	307	100,0	15.012	100,0

PMA	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	377	6,3	248	8,4	645	11,1	8	3,3	4	6,8	1	14,3
no	5604	93,7	2.689	91,6	5.142	88,9	233	96,7	55	93,2	6	85,7
TOTALE	5.981	100,0	2.937	100,0	5.787	100,0	241	100,0	59	100,0	7	100,0
dati mancanti =513												

Tabella XXI a,b

festivo	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	3.213	21,1	79	16,6	73	23,3	3.286	21,2
no	11.999	78,9	396	83,4	240	76,7	12.239	78,8
totale	15.212	100,0	475	100,0	313	100,0	15.525	100,0

festivo	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	1397	22,9	702	23,4	1.114	18,2	58	23,6	14	23,3	1	14,3
no	4704	77,1	2.295	76,6	5.000	81,8	188	76,4	46	76,7	6	85,7
TOTALE	6.101	100,0	2.997	100,0	6.114	100,0	246	100,0	60	100,0	7	100,0

Tabella XXII a,b

intubato	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	%	N	%	N	%	N	%
si	233	1,5	59	12,4	72	23,0	305	2,0
no	14.979	98,5	416	87,6	241	77,0	15.220	98,0
totale	15.212	100,0	475	100,0	313	100,0	15.525	100,0

intubato	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
si	42	0,7	48	1,6	143	2,3	51	20,7	20	33,3	1	14,3
no	6059	99,3	2.949	98,4	5.971	97,7	195	79,3	40	66,7	6	85,7
TOTALE	6.101	100,0	2.997	100,0	6.114	100,0	246	100,0	60	100,0	7	100,0

Tabella XXIII a,b

decesso <1h	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
si	6	0,4	0	-	0	0,0	6	0,4
no	15.198	999,6	0	-	313	1000,0	15.511	999,6
totale	15.204	1.000	0	-	313	1.000	15.517	1.000

decesso <1 h	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
si	1	0,2	0	0,0	5	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
no	6094	999,8	2.996	1000,0	6.108	999,2	246	1000,0	60	1000,0	7	1000,0
TOTALE	6.095	1.000	2.996	1.000	6.113	1.000	246	1.000	60	1.000	7	1.000
dati mancanti=8												

Tabella XXIV a,b

Apgar<=7	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
si	453	3,1	47	10,4	61	20,7	514	3,4
no	14.392	96,9	405	89,6	234	79,3	14.626	96,6
<b>totale</b>	<b>14.845</b>	<b>100,0</b>	<b>452</b>	<b>100,0</b>	<b>295</b>	<b>100,0</b>	<b>15.140</b>	<b>100,0</b>

Apgar<=7	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
si	185	3,0	68	2,3	200	3,3	47	19,1	14	23,3	0	0,0
no	5810	95,2	2.831	94,5	5.751	94,1	189	76,8	38	63,3	7	100,0
<b>TOTALE</b>	<b>6.101</b>	<b>100,0</b>	<b>2.997</b>	<b>100,0</b>	<b>6.114</b>	<b>100,0</b>	<b>246</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>
dati mancanti=385												

Tabella XXV a,b

Genere parto	inborn		di cui inborn PD T.I. (escluso 2006)		outborn		totale	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
singolo	11.720	77,0	352	74,1	280	89,5	12.000	77,3
plurimo	3.492	23,0	123	25,9	33	10,5	3.525	22,7
<b>totale</b>	<b>15.212</b>	<b>100,0</b>	<b>475</b>	<b>100,0</b>	<b>313</b>	<b>100,0</b>	<b>15.525</b>	<b>100,0</b>

Genere parto	inborn						outborn					
	I		II		III		I		II		III	
	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000	N	x1,000
singolo	5025	82,4	2.309	77,0	4.386	71,7	222	90,2	51	85,0	7	100,0
plurimo	1076	17,6	688	23,0	1.728	28,3	24	9,8	9	15,0	0	0,0
<b>TOTALE</b>	<b>6.101</b>	<b>100,0</b>	<b>2.997</b>	<b>100,0</b>	<b>6.114</b>	<b>100,0</b>	<b>246</b>	<b>100,0</b>	<b>60</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>

Tabella XXVI a,b

Nelle Tabelle XXVII a,b sono riportate l'analisi delle regressioni logistiche con le sole variabili biologiche (a) e quelle relative alle variabili biologiche associate al livello del punto nascita. (b). Le variabili biologiche come sesso maschile, età gestazionale di 34 e 35 settimane e PN< 3°ile sono significativamente associate ad un aumentato rischio di almeno un outcome negativo (trasferimento alla nascita, necessità di manovre rianimatorie maggiori alla nascita, nato morto, decesso entro 1 ora dalla nascita). (Tabella XXVIIa). Oltre le variabili biologiche questo rischio è indipendentemente influenzato dal livello di assistenza del punto nascita. (Tabella XXVIIb).

**Tabella XXVIIa:** Prima analisi di regressione logistica. Variabile dipendente: almeno un outcome fra trasferimento alla nascita, necessità di manovre rianimatorie maggiori alla nascita, nato morto, decesso entro 1 ora dalla nascita.  
Modello con le sole variabili biologiche

Parametri		OR	95% Wald		p
			Confidence Limits		
Sesso del nato	M	1,29	1,10	1,52	0,0017
	F	1,00	-		
Nazionalità	Straniera	0,83	0,68	1,00	0,0482
	Italiana	1,00	-		
Concepimento	mediante PMA	0,61	0,44	0,85	0,0028
	naturale	1,00	-		
Minaccia di parto prematuro	si	0,69	0,56	0,85	0,0006
	non noto	1,23	1,00	1,51	0,0532
	no	1,00	-		
Età gestazionale	34	4,11	3,39	4,99	<,0001
	35	2,09	1,72	2,54	<,0001
	36	1,00	-		
PN<3°centile	Si	2,70	2,04	3,58	<,0001
	No	1,00	-		

\*variabili selezionate con procedura stepwise fra: età della madre, nazionalità, esito negativo in gravidanze precedenti, concepimento mediante PMA, gestosi, diabete, minaccia di parto prematuro, sesso del nato, età gestazionale, primipara, PN <3°ile.

p-value per entrare nel modello=0,15, p-value per rimanere nel modello=0,20

Concordant: 65,1%

**Tabella XXVIIb:** Modello con variabili biologiche e variabili legate alla struttura ospedaliera

Parametri		OR	95% Wald		p
			Confidence Limits		
Livello	I	2,16	1,79	2,61	<,0001
	II	1,51	1,20	1,90	0,0005
	III	1,00	-		

\*variabili selezionate con procedura stepwise fra: livello dell'ospedale di nascita (I,II,III), giorno di nascita (festivo, feriale).

Variabile inclusa nel modello: valore di probabilità dell'outcome stimato dal modello con le variabili biologiche, p-value per entrare nel modello=0,15, p-value per rimanere nel modello=0,20

Concordant: 67,1%

Nelle Tabelle XXVIII a,b sono riportate l'analisi delle regressioni logistiche con le sole variabili biologiche (a) e quelle relative alle variabili biologiche associate alla necessità di trasferimento (b). Le variabili biologiche come sesso maschile, gestosi materna, età gestazionale di 34 e 35 settimane e PN< 3°ile sono significativamente associate ad un aumentato rischio di almeno un outcome negativo (patologia maggiore alla dimissione, decesso alla dimissione, ventilazione meccanica oltre 96 ore). (Tabella XXVIIIa). Oltre le variabili biologiche questo rischio è indipendentemente influenzato dalla necessità di trasferimento postnatale. (Tabella XXVIIIb).

**Tabella XXVIIIa:** Seconda analisi di regressione logistica. Variabile dipendente: almeno un outcome fra patologia maggiore alla dimissione, decesso alla dimissione, ventilazione meccanica oltre 96 ore  
Modello con le sole variabili biologiche\*

Parametri		OR	95% Wald		p
			Confidence Limits		
Sesso del nato	M	1,11	1,01	1,23	0,039
	F	1,00	-		
Nazionalità	Straniera	0,78	0,69	0,88	<,0001
	Italiana	1,00	-		
gestosi	si	1,44	1,22	1,70	<,0001
	non noto	1,29	1,07	1,55	0,009
	no	1,00	-		
Minaccia di parto prematuro	si	0,86	0,75	0,99	0,0399
	non noto	1,07	0,87	1,30	0,5385
	no	1,00	-		
Età gestazionale	34	3,06	2,69	3,47	<,0001
	35	1,84	1,63	2,07	<,0001
	36	1,00	-		
PN<3°% centile	Si	7,18	5,96	8,64	<,0001
	No	1,00	-		

\*variabili selezionate con procedura stepwise fra:  
età della madre, nazionalità, esito negativo in gravidanze precedenti, concepimento mediante PMA, gestosi, diabete, minaccia di parto prematuro, sesso del nato, età gestazionale, primipara, PN<3%ile  
p-value per entrare nel modello=0,15, p-value per rimanere nel modello=0,20  
Concordant: 65,7%

**Tabella XXVIIIb:** Modello con variabili biologiche e variabili legate alla necessità di trasferimento\*

Parametri		OR	95% Wald		p
			Confidence Limits		
trasferimento	si	17,48	13,21	23,11	<,0001
	no	1,00	-		

\*variabili selezionate con procedura stepwise fra: livello dell'ospedale di nascita (I,II,III), giorno di nascita (festivo, feriale), trasferimento.  
Variabile inclusa nel modello:  
valore di probabilità dell'outcome stimato dal modello con le variabili biologiche,  
p-value per entrare nel modello=0,15, p-value per rimanere nel modello=0,20  
Concordant: 68,6%

## 5.DISCUSSIONE

I late preterm infants rappresentano il 5-6% della popolazione neonatale totale e circa il 70% dei nati pretermine.(7) Questo studio sui neonati LP ha avuto 3 obiettivi principali: i) valutare il rischio di trasferimento post-natale dei late preterm; ii) confrontare i principali outcome neonatali e il carico assistenziale tra i late preterm che hanno necessitato di trasferimento post-natale (LP outborn) e i late preterm nati in un centro di III livello e che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva (LP inborn); iii) valutare l'effetto del livello dell'ospedale di nascita sui principali outcome dei neonati late preterm.

### *i) Rischio di trasferimento post-natale*

In linea con i dati della letteratura la percentuale dei LP nel Veneto Orientale è pari al 5,5% della popolazione totale ed è pari al 72,6% di tutte le nascite pretermine. L'indice di trasferimento totale nel periodo studiato è stato pari allo 0,57%. Questo valore è in linea con le migliori esperienze di regionalizzazione delle cure perinatali europee e dimostra una buona centralizzazione delle gravidanze a rischio nel Veneto Orientale. In rapporto ai lavori precedenti il nostro studio riporta l'indice di trasferimento non solo della popolazione neonatale totale, ma anche quello riferito alle diverse fasce di prematurità. Più specificatamente abbiamo trovato che il rischio di trasferimento post-natale è stato pari al 2% nei LP e 10,1% nei VP. Un neonato LP che nasce in un ospedale di livello I e II, ha un rischio di trasferimento post-natale 7,43 volte più alto di un neonato a termine. Questi dati dovrebbero essere considerati dai colleghi ostetrici e pediatri operanti negli ospedali di I e II livello sia per il counselling antenatale che per le cure post-natali. La

richiesta di trasferimento urgente post-natale per la maggior parte dei LP (82,2%) è avvenuta entro le prime 24 ore di vita. E'interessante notare come gli ospedali di I livello tendano ad attivare il Servizio di Trasporto più precocemente rispetto ai centri di II livello suggerendo che in questi ultimi venga attuato un'assistenza locale che può fallire rendendo necessario il trasferimento in centri di livello superiore. Questo ritardo potrebbe spiegare perché i neonati LP outborn nati in centri di II livello siano più frequentemente

intubati al trasporto rispetto ai LP outborn nati nei centri di I livello. Questo dato va comunque visto alla luce del fatto che negli ospedali di II livello i LP nati a 34 settimane di gestazione sono un po' più rappresentati rispetto a quelli nati in centri di I livello (41,7% vs 32,1%).

*ii) Outcome neonatali e carico assistenziale*

Per quanto riguarda il secondo obiettivo dello studio (outcome e carico assistenziale) i nostri risultati dimostrano che esiste una significativa differenza per quanto riguarda le diagnosi di dimissione tra i LP outborn e quelli inborn. I LP outborn hanno un rischio significativamente aumentato di asfissia alla nascita, in particolare dell'asfissia grave. La diagnosi di asfissia grave ha interessato il 4,3% dei LP outborn in confronto con lo 0,4% dei LP inborn. I nostri dati non sono in grado di differenziare tra un problema antenatale o post-natale, ma sicuramente questa differenza tra inborn e outborn deve essere considerata.

Inoltre i LP outborn hanno un maggior rischio di malattia respiratoria totale ed in particolare di pneumotorace rispetto ai LP inborn. Un lavoro precedente ha riportato un maggior rischio di malattia respiratoria in un'ampia casistica di nati LP rispetto ai neonati a termine ma il luogo di nascita (inborn vs outborn) non era stato considerato. (26)

Contrariamente, le altre patologie considerate come la patologia chirurgica/malformativa, la patologia ematologica, metabolica, infezioni/sepsi e ritardo di crescita intrauterino (< 3%ile) sono significativamente più rappresentate nei neonati LP inborn rispetto ai LP outborn. Questo dato può essere spiegato con la diagnosi antenatale che ha permesso di centralizzare le gravidanze con sospetta malattia malformativa e con i ritardi di crescita intrauterina.

I nostri risultati evidenziano un altro aspetto interessante, cioè la diversità di assistenza respiratoria tra i LP outborn e quelli inborn. L'assistenza respiratoria non invasiva (CPAP) è significativamente meno utilizzata nei LP outborn rispetto a quelli inborn e, di conseguenza, i LP outborn ricevono più

frequentemente ventilazione meccanica una volta ricoverati in terapia intensiva. Questa differenza è limitata alla ventilazione meccanica di durata inferiore alle 96 ore. Esistono due possibili spiegazioni a questo diverso approccio tra i due gruppi considerati: rispetto ai LP inborn, i LP outborn vengono più frequentemente intubati per una maggiore sicurezza durante il trasporto oppure perché arrivano in terapia intensiva troppo tardi quando la malattia respiratoria ha raggiunto un livello di gravità maggiore. L'utilizzo della CPAP nella fase iniziale della malattia respiratoria è in grado di ridurre la gravità della malattia stessa. Il ritardo nell'attuazione di una terapia di supporto respiratorio precoce nei LP outborn potrebbe anche giustificare la maggior incidenza di pneumotorace, e di conseguenza la necessità di un drenaggio pleurico, registrati in questo gruppo.

I nostri dati dimostrano che LP inborn ricevono più frequentemente nutrizione parenterale e cateteri venosi centrali. L'utilizzo di vie centrali potrebbe giustificare la maggior incidenza di infezioni/sepsi riscontrate in questo gruppo.

Un altro interessante dato del nostro lavoro riguarda la durata della degenza dei due gruppi. I LP inborn hanno una mediana di ricovero di 7 giorni che è significativamente ridotta rispetto a quella di 11 giorni dei LP outborn. Questi dati vengono confermati anche dal fatto che la durata di degenza inferiore ai 7 giorni riguarda il 44,5% dei LP inborn rispetto al 21,3% dei LP outborn. La scelta del punto nascita di un neonato LP sembra influenzare la durata e di conseguenza anche i costi della degenza.

iii) *Effetto del livello dell'ospedale di nascita sui principali outcome dei neonati late preterm.*

Il terzo obiettivo di questo lavoro si proponeva di valutare se esiste un'associazione tra livello dell'ospedale di nascita e outcome nei neonati LP. L'analisi logistica dimostra che la presenza di alcune variabili biologiche note come sesso maschile, età gestazionale di 34 e 35 settimane e PN < 3%ile sono significativamente associate ad un aumentato rischio di almeno un

outcome negativo (trasferimento alla nascita, necessità di manovre rianimatorie maggiori alla nascita, nato morto, decesso entro 1 ora dalla nascita). Inoltre l'analisi logistica mette in evidenza che a parità di fattori biologici esiste un effetto indipendente del livello del centro nascita nel contribuire all'esito sfavorevole dei LP. Quindi la presenza di queste variabili suggerisce il trasferimento della madre e l'espletamento del parto in un centro di III livello.

Abbiamo anche valutato l'effetto di alcune caratteristiche biologiche note nel contribuire all'esito sfavorevole, inteso come patologia maggiore alla dimissione, decesso alla dimissione, ventilazione meccanica oltre 96 ore. I dati dimostrano che la presenza di sesso maschile, gestosi materna, età gestazionale di 34 e 35 settimane e PN < 3°ile aumentano il rischio di avere un outcome negativo. Tra questi, il rischio maggiore è dato dall'età gestazionale di 34 settimane e il PN < 3°ile. Questi risultati sono in accordo con lavori precedenti (26), ma aggiungono che anche il livello del punto nascita dev'essere tenuto in considerazione.

Un ulteriore dato emerso da questo lavoro è che la necessità di trasferimento post-natale dei LP ha un effetto indipendente negativo sul rischio di outcome negativo.

## 6. CONCLUSIONI

I LP rappresentano un gruppo a rischio di outcome sfavorevoli a breve e lungo termine. In questo lavoro abbiamo perseguito tre obiettivi: riportare il rischio di trasferimento post-natale dei LP, confrontare i principali outcome neonatali e il carico assistenziale tra i LP outborn e quelli inborn e valutare se esiste una relazione tra livello del centro nascita e outcome neonatali di questi pazienti. I nostri risultati dimostrano che il rischio di trasferimento post-natale dei LP è circa 7 volte più elevato rispetto ai neonati a termine. I centri di II livello richiedono il trasferimento postnatale dei LP più tardivamente dei centri di I livello e questi neonati necessitano di una assistenza ventilatoria più invasiva durante il trasporto. Rispetto ai LP inborn nati in un centro di III livello, i LP outborn hanno un maggior rischio di asfissia alla nascita (in particolare quella grave) e pneumotorace. Inoltre necessitano più frequentemente di ventilazione meccanica, posizionamento di drenaggio pleurico e di un maggior numero di giornate di degenza.

Oltre alla presenza di variabili biologiche note, in particolare età gestazionale di 34 e 35 settimane e  $PN < 30\%$ , il livello del punto nascita e la necessità di trasferimento postnatale sono indipendentemente associati a esiti sfavorevoli.

I risultati di questo studio potrebbero aiutare i clinici a capire i fattori che influenzano l'outcome dei LP e, di conseguenza, scegliere il punto nascita più adeguato per questi neonati.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Engle WA. A recommendation for the definition of late preterm (near term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol.* 2006; Feb;30(1):2-7.
2. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care.* 5th edition; 2005.
3. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR et al. Optimizing care and outcome for late preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the NICHD. *Pediatrics.* 2006;118:1207-14.
4. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin E. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004;114:372–76.
5. Buus-Frank ME. The great imposter. *Adv Neonatal Care.* 2005;5(5):233-36.
6. Darcy AE. Complication of the late preterm infant. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2009;23(1):78-86.
7. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):8-15.
8. Anath CV, Joseph KS, Oyelese Y, et al: Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005;105:1084-91.
9. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System.* *JAMA.* 2000; 284(7):843-49.

10. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(19-20):283-88.
11. Engle WA: "Late-Preterm" Infants: A population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390-401.
12. Joseph KS, Demissie K, Kramer MS. Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. *Semin Perinatol*. 2002;26(4):250-59.
13. Dobak WJ, Gardner MO. Late preterm gestation: physiology of labor and implications for delivery. *Clin Perinatol*. 2006; 33(4):765-76.
14. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):178-93.
15. Naef RW 3rd, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(1 Pt 1):126-30.
16. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):103-12.
17. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):307-12.
18. Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol*. 2005;29(5):338-48.
19. Packard RE, Mackeen AD. Labor induction in the patient with preterm premature rupture of membranes. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):495-500.
20. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.

21. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010. [www.nice.org](http://www.nice.org).
22. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003106.
23. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
24. Chappell LC, Milne F, Shennan A. Is early induction or expectant management more beneficial in women with late preterm pre-eclampsia? *BMJ*. 2015 Apr 10;350:h191.
25. Askin DF. Complications in the transition from fetal to neonatal life. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002;31(3):318-27.
26. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, Kominiarek MA, Reddy U, Bailit J, Branch DW, Burkman R, Gonzalez Quintero VH, Hatjis CG, Landy H, Ramirez M, VanVeldhuisen P, Troendle J, Zhang J. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4):419-25.
27. Escobar GJ, Clark RH, Bertini G, et al. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):28-33.
28. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):789-94.

29. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33:803-30.
30. Ochs M, Nyengaard JR, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):120-4.
31. Jobe AH. Pharmacology review: why surfactant works for respiratory distress syndrome. *NeoReviews*. 2006;7(2):e95.
32. O'Brodivich H, Canessa C, Ueda J, et al. Expression of the epithelial Na channel in the developing rat lung. *Am J Physiol*. 1193;265(2):491-96.
33. Helve O, Janér C, Pitkänen O, Andersson S. Expression of the epithelial sodium channel in airway epithelium of newborn infants depends on gestational age. *Pediatrics*. 2007;120(6):1311-16.
34. Gowen CW Jr<sup>1</sup>, Lawson EE, Gingras J, Boucher RC, Gatzky JT, Knowles MR. Electrical potential difference and ion transport across nasal epithelium of term neonates: correlation with mode of delivery, transient tachypnea of the newborn, and respiratory rate. *J Pediatr*. 1988;113:121-27.
35. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345(8962):1387-91.
36. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics*. 2010;126(1):115-28.
37. Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*. 2001;107(3):519-23.
38. Duong HH, et al. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. *J Neonatal Perinatal Med*. 2014;7(1):29-38.

39. Cindy K, Trotter C. Pneumothorax in the Neonate: Assessment and Diagnosis, Neonatal Network. 2005; 49-55.
40. B. E. Carey. Neonatal Air Leaks: Pneumothorax, Pneumomediastinum, Pulmonary Interstitial Emphysema, Pneumopericardium. Neonatal Network;December 1999; 81-5.
41. Billing BH, Cole PG, Lathe GH. Increased plasma bilirubin in newborn infants in relation to birth weight. Br Med J. 1954;;2(4899):1263-5.
42. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. Pediatrics. 1999;104(5):1198-203.
43. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. Semin Perinatol. 2006;30(2):89-97.
44. Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, Hammerman C, Vilei MT, Rubaltelli FF, Stevenson DK. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(2):123-7.
45. Hyvarinen M, Zeltzer P, Oh W, Stiehm ER. Influence of gestational age on serum levels of alpha-1 fetoprotein, IgG globulin, and albumin in newborn infants. J Pediatr. 1973;82(3):430-37.
46. Takimoto M, Matsuda I. -glucruonidase activity in the stool of the newborn infant. Biol Neonate.1971;18(1):66-70.
47. Gärtner U, Goeser T, Wolkoff AW. Effect of fasting on the uptake of bilirubin and sulfobromophthalein by the isolated perfused rat liver. Gastroenterology. 1997;113(5):1707-13.
48. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. Semin Perinatol. 2006;30(2):81-8.

49. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):839-52.
50. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016 Jan 20.
51. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C , et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205 (4) 374.e1-374.e9.
52. Boyle JD, Boyle EM. Born just a few weeks early: does it matter?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98 (1) F85-F88.
53. Walsh JM, Doyle LW, Anderson PJ, Lee KJ, Cheong JL. Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology.* 2014; 273 (1) 232-40.
54. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):751-63.
55. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol.* 2006;;33(4):947-64.
56. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):81-8.
57. Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK, Volpe JJ. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol.* 1998;43(2):224-35.
58. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics.* 2009.;123(4):e622-29.
59. Benjamin DK, Stoll BJ: Infection in late preterm infants. *Clin Perinatol.* 2006;33:871-82.

60. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol.*2000;5:281-87.
61. Lyon AJ, Pikaar ME, Badger P, McIntosh N. Temperature control in very low birthweight infants during first five days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(1):47-50.
62. Lyon A. Applied physiology:temperature control in the newborn infant. *Curr. Paediatr.*2004;14:137-44.
63. Chang AS, Berry A, Jones LJ, Sivasangari S. Specialist teams for neonatal transport to neonatal intensive care units for prevention of morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 28;10:CD007485
64. Task Force on Interhospital Transport- American Academy of Pediatrics Guidelines for air and ground transport of neonatal and pediatric patients. AAP eds. 1993.
65. European Committee for Standardization. European Standard. (prEN 1789: 1997E)
66. Mir NA. Manual of neonatal transport. British Library 1997.

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare la Prof.ssa Paola Facchin che in questi anni di dottorato ha cercato di insegnarmi un metodo e ha saputo sempre consigliarmi e guidarmi con le sue intuizioni. Di Lei ammiro la grande intelligenza, la perseveranza e l'incredibile resistenza alla fatica fisica e intellettuale.

Un ringraziamento particolare va alla Dott.ssa Laura Salmaso, grande statistica e mamma meravigliosa che ha contribuito in maniera fondamentale a questa tesi lavorando tantissimo per trasformare dati e numeri in teorie ed emozioni. Mi ha sostenuto e spronato ma soprattutto non mi ha mai abbandonato.

Grazie a tutta l'Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità per avermi accolto e grazie ad Elga e Miriam che mi hanno supportato e sopportato in questi anni.

Grazie a chi c'è sempre, mi vuole bene e mi sprona a fare sempre meglio.

