**Il neonato che necessita di trattamento cardiologico interventistico urgente: analisi dell’outcome a breve e lungo termine.**

Le cardiopatie congenite (CHD) presentano una incidenza di circa 6-8 casi / 1000 nati vivi. Di queste circa il 30% non viene diagnosticato alla nascita comportando un tasso di mortalità globale nel primo anno di vita che raggiunge il 18%. Si tratta pertanto di un consistente problema di salute pubblica. Tra le forme neonatali una quota non trascurabile è rappresentata da urgenze/emergenze che richiedono un trattamento medico/interventistico/chirurgico tempestivo subito dopo la presentazione clinica nelle prime ore/giorni di vita [1-6].

In questo sottogruppo di urgenze neonatali con presentazione clinica entro i primi 3 giorni di vita si riconoscono principalmente le dotto-dipendenze per il circolo sistemico o polmonare, le cardiopatie con circolazioni in parallelo come la trasposizione dei grandi vasi e il ritorno venoso polmonare totale ostruito. Con presentazione entro le due settimane di vita abbiamo invece principalmente le patologie ostruttive del cuore sinistro e il ritorno venoso anomalo polmonare totale non ostruito.

Nell’ambito delle CHD inquadrabili come urgenze neonatali , alcuni gruppi specifici richiedono un trattamento interventistico immediato. La diagnosi precoce, quando non ancora avvenuta “in utero”, è di importanza fondamentale per evitare complicanze enodinamiche gravi come shock cardiogeno, cianosi severa, sequele neurologiche o renali e exitus.

Le procedure interventistiche neonatali che vengono praticate con maggiore frequenza sono: la settostomia atriale percutanea, la valvuloplastica aortica e polmonare con palloncino, la perforazione della valvola polmonare atresica, lo stenting del dotto arterioso, procedure ibride e la pericardiocentesi. Di seguito vengono analizzate le singole procedure con un breve inquadramento delle cardiopatie / urgenze cardiologiche di più frequente incontro.

**Settostomia atriale percutanea**

La settostomia atriale con palloncino (BAS) o intervento di Rashkind, descritta quasi mezzo secolo fa, è una procedura interventistica che si applica a particolari cardiopatie congenite con lo scopo di ampliare una comunicazione interatriale restrittiva. Si tratta di un intervento di emergenza "per sua natura”, consentendo la pianificazione di un successivo intervento cardiochirurgico. Le principali indicazioni alla settostomia atriale con palloncino sono il miglioramento del mixing atriale e la decompressione dell'atrio sinistro [7-11]. Inoltre, può essere utile per aumentare la gittata cardiaca nelle lesioni ostruttive del cuore destro. La dilatazione di una comunicazione interatriale restrittiva può essere ottenuta con diverse modalità: palloncino, palloncino a basso profilo, palloncino statico, palloncino da taglio, lama o stent. In alcune malformazioni, la procedura può essere particolarmente difficile, a causa di specifiche caratteristiche anatomiche. Ad esempio, nella sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS) il setto interatriale è spesso o presenta una anatomia così complessa tale da rendere la BAS talora impossibile. Per alcune di queste situazioni sono indicate la puntura di Brockenbrough (puntura transettale con ago) o la perforazione con radiofrequenza [7,9]. Al giorno d'oggi, le complicanze sono molto rare e possono essere classificate in meccaniche, traumatiche, emboliche ed elettriche. Le complicanze meccaniche includono: rottura del palloncino con o senza embolizzazione di frammenti di palloncino, mancato sgonfiaggio del palloncino e gonfiaggio del palloncino in una posizione non corretta [12-29]. Le complicanze traumatiche comprendono la lacerazione del cuore con rottura dell'auricola atriale, danneggiamento della valvola mitrale o danno vascolare, delle vene polmonari o della vena cava inferiore. L'ictus è stato descritto come complicanza embolica della BAS [9,30]. Tuttavia recenti evidenze della letteratura scientifica hanno documentato che la BAS non è associata ad un aumento delle probabilità di danno cerebrale peri-operatorio [31-33], o nei ricoveri successivi [31]. Le complicanze elettriche comprendono disturbi transitori del ritmo, peraltro frequenti, con risoluzione intraprocedurale [10]. Il decorso post-procedurale usuale di questa tipologia di pazienti prevede la degenza in terapia intensiva dove viene routinariamente eseguito l'ecocardiogramma per confermare la dimensione della comunicazione, il gradiente transettale e per controllare che non ci sia versamento pericardico significativo correlato a rotture inaspettate della parete atriale o delle vene polmonari. In genere tale degenza si protrae in terapia intensiva sino al giorno dell’intervento cardiochirurgico.

**Valvuloplastica aortica con palloncino**

In genere nel periodo neonatale viene eseguita una valvuloplastica aortica con palloncino nei casi di stenosi aortica critica (CAS). L'annulus aortico del neonato con stenosi aortica presenta in genere un certo grado di ipoplasia; le cuspidi sono ispessite e le commissure presentano un grado variabile di fusione [35]. Questi neonati si presentano sempre in condizioni cliniche di elevata gravità, sintomi da bassa portata cardiaca e shock secondari a ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro. Richiedono accesso immediato ad una terapia intensiva dove poter intraprendere infusione di PGE1 (dotto-dipendenza per il circolo sistemico) e sono spesso intubati e ventilati meccanicamente. Questa CHD è di solito fatale nella maggior parte dei pazienti entro le prime settimane di vita con le sole terapie mediche. La valvuloplastica aortica percutanea con palloncino può essere considerata il trattamento di prima linea per i neonati con CAS (descritta per la prima volta nel 1983) [36,37]. L’approccio alla valvola aortica può essere anterogrado (dal ventricolo sinistro) o retrogrado dall’aorta (quest’ultimo generalmente il più utilizzato). Per prima cosa vengono eseguite le valutazioni emodinamiche che includono la misurazione dei gradienti di pressione transvalvolare e l’aortografia. L'ecocardiografia transtoracica preprocedurale/intraprocedurale è sufficiente per valutare la morfologia della valvola aortica, quantificare il grado di stenosi e misurare il diametro dell'anello aortico. Si procede quindi a selezionare il palloncino appropriato: il rapporto diametro palloncino/annulus dovrebbe essere inferiore a 1:1. In genere si comincia utilizzando un palloncino con un diametro pari a circa l’80 % dell'annulus aortico e aumentando le dimensioni di 1 mm nelle eventuali dilatazioni successive. Per minimizzare i danni alla valvola aortica la procedura viene eseguita durante pacing ventricolare rapido (220-240/min) tramite l’accesso venoso femorale, in modo da stabilizzare il palloncino durante il gonfiaggio manuale. Viene quindi ripetuta la valutazione emodinamica, l’angiografia e l’ecocardiogramma transtoracico . Il risultato ideale è una riduzione di almeno il 50% del gradiente pressorio iniziale (e comunque un gradiente residuo < 30 mmHg) con rigurgito aortico non più che moderato. La valvuloplastica aortica con palloncino ha dimostrato di essere efficace nei neonati con CAS in termini di riduzione dal gradiente pressorio. Tuttavia la procedura non è esente da rischi anche fatali quali fibrillazione ventricolare, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e arresto cardiaco. Il tasso di mortalità precoce è di circa il 4%, e il tasso di complicanze sembra essere correlato all'età del paziente e al tipo di lesione. I neonati hanno un più alto tasso di complicanze e i risultati a medio termine risultano peggiori rispetto ai bambini più grandi. Il rigurgito aortico è una complicanza potenzialmente grave. Circa il 15 % dei neonati presenta una insufficienza aortica da moderata a grave dopo la valvuloplastica. Anche l'incidenza delle complicanze vascolari non è trascurabile, soprattutto nei neonati in cui si utilizza l’accesso vascolare arterioso femorale. Questi pazienti in genere trascorrono l’immediato post-procedura in terapia intensiva dove sono monitorizzati costantemente, vengono scalate e sospese le PGE1 e vengono sottoposti a monitoraggio ecocardiografico seriato [38].

**Valvuloplastica polmonare con palloncino**

I neonati con stenosi valvolare polmonare critica (dotto-dipendenza per il circolo polmonare) sono marcatamente cianotici alla nascita e necessitano dell’infusione di PGE1 per mantenere una adeguata portata polmonare tramite il dotto arterioso. Da un punto di vista patologico e morfologico le valvole di questi pazienti hanno una configurazione a "cupola", con cuspidi ispessite e fuse e doming sistolico. La valvuloplastica polmonare in questa tipologia di pazienti, pur essendo relativamente procrastinabile grazie all’infusione di PGE1, risulta essere una procedura urgente. L'ecocardiografia riveste un ruolo molto importante nella valutazione preprocedurale L’ispessimento delle cuspidi, le dimensioni dell’anello, la presenza di dilatazione post-stenotica e la presenza di rigurgito polmonare basale così come la struttura e funzione del ventricolo destro, della valvola tricuspide e la presenza di ostruzione infundibolare destra sono tutti elementi chiave che possono guidare la scelta terapeutica più appropriata e predirne l’efficacia. L’accesso vascolare generalmente utilizzato per la valvuloplastica polmonare è la vena femorale. Viene eseguito lo studio emodinamico e, tramite un catetere angiografico, viene eseguita una ventricolografia destra. Quindi viene fatto avanzare un catetere a palloncino di taglia adeguata (rapporto diametro pallone/annulus 1-1.2) che viene gonfiato manualmente sino a scomparsa del waist. Viene quindi ripetuto il cateterismo e l’angiografia. Idealmente il gradiente residuo transvalvolare post-procedura non dovrebbe eccedere i 20-25 mmHg. La valvuloplastica polmonare neonatale si è dimostrata sicura ed efficace, con un basso tasso di complicanze. Raramente vengono riportati blocco di branca destra, tachicardie ventricolari, blocco AV transitorio o permanente, trombosi venosa femorale, lesione della valvola tricuspide così come l’arresto cardiaco e il tamponamento cardiaco. I neonati con questo tipo di dotto-dipendenza in genere trascorrono qualche giorno in terapia intensiva anche dopo la valvuloplastica dove si cerca di scalare fino a sospensione le PGE1 e si eseguono ecocardiogrammi seriati per monitorare eventuali complicanze, ristenosi precoce o formazione di stenosi infundibolare dinamica [38-41].

**Perforazione della valvola polmonare**

I pazienti con atresia della valvola polmonare e setto interventricolare intatto rappresentano una tipologia peculiare di dotto-dipendenza per il circolo polmonare. Sono in genere cianotici alla nascita e necessitano dell’infusione di PGE1 per mantenere una adeguata portata polmonare. Questa cardiopatia in realtà è costituita da uno spettro eterogeneo che vede da un lato pazienti con un ventricolo destro relativamente adeguato per dimensioni e funzione, fino a pazienti con marcata ipoplasia del ventricolo destro e/o circolazione coronarica “dipendente” dal ventricolo destro (RVDCC). La perforazione della valvola polmonare atresica è la prima scelta nei pazienti con atresia a “membrana” (60-70% dei casi) e senza evidenza di circolazione coronarica “dipendente” dal ventricolo destro (descritta dal 3 al 30 % dei pazienti). Sulla base delle considerazioni suddette risulta cruciale la scelta del percorso terapeutico più adeguato (circolazione biventricolare o a 1 ventricolo e mezzo, o palliazione univentricolare “ab initio”). Al giorno d’oggi la perforazione della valvola polmonare con radiofrequenza e la dilatazione con palloncino sono la prima scelta terapeutica. L’ecocardiogramma preprocedurale riveste un ruolo chiave nel definire i dettagli anatomici e fisiopatologici e deve essere revisionato con particolare attenzione. Si procede inizialmente alla valutazione emodinamica e angiografica. Nel caso la ventricolografia destra evidenziasse una circolazione coronarica dipendente dal ventricolo destro la valvuloplastica sarebbe controindicata. Dopo aver caratterizzato l’anatomia infundibolare e valvolare polmonare viene avanzato un catetere sotto il piano valvolare e si procede a cauta perforazione della valvola con una guida o con radiofrequenza (in genere sono sufficienti 5 W per 2”). Una volta perforata la valvola viene fatto avanzare un pallone coronarico per eseguire una prima dilatazione (calibro 3 mm in genere). Viene quindi fatto avanzare un pallone con rapporto diametro / anello valvolare 1-1.2 per eseguire le dilatazioni successive. IL risultato ideale di questa procedura sarebbe l’incremento della portata polmonare anterograda, la “decompressione” del ventricolo destro e l’eventuale miglioramento dell’ipossia (a volte non immediato a causa della rigidità del miocardio ventricolare destro ipertrofico) e la riduzione della insufficienza tricuspidalica. La complicanza più frequente legata a questa procedura è la perforazione da parte della guida del miocardio ventricolare destro o dell’arteria polmonare. Un’altra grave complicanza è il tamponamento cardiaco causato da perforazione del cuore che può necessitare di pericardiocentesi urgente o intervento cardiochirurgico. Dopo la valvuloplastica il ventricolo destro e l’infundibolo possono andare incontro a spasmo (ventricolo destro “suicida”) peggiorando l’ipossia e determinando instabilità emodinamica, rendendo necessaria la ripresa dell’infusione di PGE1 e eventualmente lo stenting del dotto arterioso. Un’altra complicanza intraprocedeurale è lo spasmo del dotto arterioso e conseguente ipossia in seguito a manipolazione della guida al suo interno che può richiedere anche lo stenting del dotto stesso. Infine, nel caso si generasse una insufficienza polmonare significativa in seguito alla valvuloplastica esiste la possibilità che si instauri uno shunt “circolare” (se coesistono insufficienza tricuspidalica severa, un dotto arterioso ampio e il forame ovale pervio) con severa ipossia [42-48]. Il decorso post-procedurale è usualmente in ambiente intensivo con attento monitoraggio emodinamico ed emogasanalitico. L’ecocardiogramma viene eseguito routinariamente per escludere le sopracitate complicanze e la sospensione delle PGE1 deve essere lenta e guidata dalla valutazione dell’ipossia.

**Stenting del dotto arterioso/procedure ibride**

La sindrome del cuore sinistro ipoplastico (HLHS) è una rara malformazione costituita da un insieme eterogeneo di anomalie cardiache congenite in cui il ventricolo sinistro, in virtù di anomalie strutturali, è incapace di fornire un'adeguata perfusione sistemica. L'HLHS può includere anomalie come stenosi o atresia mitralica, ipoplasia del ventricolo sinistro, stenosi o atresia della valvola aortica e ipoplasia dell'aorta ascendente. L'HLHS rappresenta il 2-3% di tutte le cardiopatie congenite. In storia naturale l’ HLHS è un difetto cardiaco congenito fatale. Circa il 6 % dei pazienti con HLHS ha un setto interatriale completamente intatto alla nascita e fino al 22 % presenta una comunicazione interatriale restrittiva, entrambi associati ad elevato tasso di mortalità. I neonati con HLHS sono clinicamente stabili fintanto che la circolazione parallela è equilibrata. La palliazione chirurgica è costituita da tre interventi. Tuttavia, in termini fisiopatologici, un approccio ibrido costituito da bendaggio polmonare bilaterale e stenting del dotto arterioso sembrano essere un’alternativa valida all’intervento di Norwood o Sano come procedura elettiva o come palliazione in pazienti ad alto rischio anche come ponte al trapianto cardiaco. L’ecocardiogramma pre-procedurale riveste anche qui un ruolo chiave con particolare attenzione al setto interatriale, al flusso nelle vene polmonari, alla continenza della valvola AV di destra, alla funzione sistolica del ventricolo destro, alla morfologia del dotto arterioso e alla sua relazione con l’arco aortico e alla fonte di perfusione coronarica specie nei neonati con atresia aortica.

La procedura ibrida viene esegita in sala operatoria, ed è costituita da un iniziale bendaggio selettivo delle arterie polmonari (se il paziente ha una comunicazione interatriale non restrittiva) mediante sternotomia mediana senza bypass cardiopolmonare. A seconda delle pratiche del centro il primo step di palliazione viene completato o durante l’intervento o dopo estubazione del paziente in terapia intensiva o il giorno seguente. Se necessario viene prima eseguita una settostomia atriale. Lo stenting del dotto arterioso può essere eseguito tramite accesso diretto dall’arteria polmonare in sede intraoperatoria (Columbus hybrid approach) o tramite accesso arterioso femorale poche ore dopo il bendaggio polmonare con paziente estubato (Giessen hybrid approach). Dopo aver eseguito la valutazione emodinamica e le angiografie per determinare l’anatomia del dotto arterioso, viene fatto avanzare uno stent (in genere autoespandibile) che viene dilatato sotto guida fluoroscopica. A seconda dei rilievi emodinamici e angiografici post-impianto si può valutare l’eventuale impianto di uno stent a livello dell’istmo dell’aorta verso le maglie dello stent nel dotto (scongiurando il rischio di reverse coarctation pari al 5-10 % nella casistica di Giessen). L’approccio idribo è gravato da un tasso di mortalità in genere basso (meno dell’1%) anche se I risultati sono largamente dipendenti dall’esperienza del centro, dal planning pre-procedurale e dal materiale utilizzato.
Al giorno d’oggi le complicanze anestesiologiche, chirurgiche o intensivistiche legate al bendaggio polmonare sono molto rare. Le complicanze immediate che si possono presentare in seguito a stenting del dotto sono lo spasmo duttale, la trombosi intrastent, ipotensione persistente, scompenso cardiaco da iperafflusso polmonare attraverso lo stent, dissezione vascolare del dotto, embolizzazione dello stent, ematoma inguinale, ostruzione di una delle arterie polmonari. Il decorso post-procedurale è caratterizzato da una degenza media di 7-10 giorni di cui una buona parte in ambiente intensivo con stretto monitoraggio clinico e ecocardiografico [49-52].

**Pericardiocentesi**

Lo spazio pericardico contiene normalmente diversi mL di fluido. A causa di malattie e traumi esterni o iatrogeni, il volume del liquido può aumentare sia in modo acuto che cronico. L'aumento di volume e la pressione intrapericardica possono comprimere le camere cardiache e limitare il riempimento, portando a diminuzione della gittata cardiaca e tamponamento cardiaco. Un rapido accumulo di liquido pericardico può produrre il tamponamento per volumi inferiori rispetto a quando l'accumulo si verifica in un lasso temporale più lungo. Il versamento pericardico che richiede pericardiocentesi in epoca neonatale è aneddotico e quasi invariabilmente post-chirurgico o post-procedura interventistica. Il quadro clinico è caratterizzato da tachicardia inappropriata, ipotensione arteriosa e toni cardiaci parafonici. A seconda della gravità delle condizioni cliniche del neonato e della sua instabilità emodinamica, la procedura può essere eseguita in laboratorio di emodinamica o al letto del paziente in terapia intensiva. L’approccio sottoxifoideo è quello più raccomandato anche nel neonato, in cui si utilizza materiale adeguato alla taglia del paziente. Il tasso di complicanze in epoca neonatale risulta più elevato rispetto alla pericardiocentesi eseguita nel bambino più grande (in particolare il rischio di puntura della parete ventricolare destra è incrementato). La tecnica è la stessa del bambino più grande, sotto guida ecocardiografica e se possibile fluroscopica viene eseguita la puntura sottoxifoidea, giunti nello spazio pericardico viene fatta avanzare una guida idrofilica si cui si inserisce un indroduttore e un catetere pigtail da lasciare collegato a un drenaggio in aspirazione. Le complicanze riportate includono pneumotorace, emotorace, perforazione viscerale, lesione coronarica e la sopracitata perforazione cardiaca [53-55].

**Descrizione del progetto**

Scopi del progetto di ricerca sono :

1. analizzare retrospettivamente il decorso intraospedaliero, la gestione in ambito intensivo e l’outcome dei neonati che hanno richiesto procedure transcatetere urgenti presso l’U.O. di Cardiologia e Cardiochirurgia pediatrica e dell’Età Evolutiva dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna – Policlinico di S. Orsola- Malpighi negli anni compresi tra il 01/01/2000 ed il 31/12/2021. Si prevede l'arruolamento di oltre 300 pazienti.
2. arruolare prospetticamente i neonati che si presentaranno in condizioni cliniche tali da necessitare un trattamento transcatetere urgente nell’anno relativo al progetto (numero stimato circa 30 casi).

La popolazione sarà suddivisa sulla base della tipologia del trattamento percutaneo: settostomia atriale, valvuloplastica aortica, valvuloplastica polmonare, perforazione della valvola polmonare, stenting del dotto arterioso/procedure ibride, pericardiocentesi. Saranno raccolte variabili demografiche, antropometriche, parametri clinico-anamnestici, dati emodinamici e chirurgici, dati estrapolati dagli esami di imaging di base (ecocardiogramma 2D) e avanzato (RM, cardio-TC). Tali informazioni saranno raccolte alla diagnosi, alla dimissione e all’ultima visita di follow-up.

Gli eventi avversi verranno definiti come qualsiasi evento previsto o imprevisto per il quale potrebbe essersi verificata, o si è verificata una lesione, potenzialmente o sicuramente come conseguenza della procedura transcatetere. Gli eventi verranno registrati al momento dell'identificazione durante la procedura o successivamente se ritenuti correlati alla procedura. Gli eventi avversi verranno categorizzati sulla base della gravità da un livello 1 al livello 5, come già riportato in precedenti registri [56].

|  |  |
| --- | --- |
| **Livello di severità**  | **Definizione** |
| 1: nessuna | Nessun danno, nessun cambiamento nelle condizioni cliniche, evento che può richiedere monitoraggio per valutare un potenziale cambiamento nelle condizioni cliniche senza implicare alcun intervento. |
| 2: minore | Cambiamento transitorio delle condizioni cliniche, non pericoloso per la vita, ritorno alla condizione clinica di base, necessario il monitoraggio, necessario un intervento minore come intraprendere un farmaco o eseguire esami di laboratorio. |
| 3: moderato | Cambiamento transitorio delle condizioni cliniche che può essere pericoloso per la vita se non trattato, le condizione cliniche ritornano al basale, monitoraggio necessario, necessità di intervento come la somministrazione di un farmaco antogonizzante, farmaci aggiuntivi, necessità di trasferimento in terapia intensiva per monitoraggio o un intervento transcatetere di entità moderata per correggere la condizione. |
| 4: maggiore | Cambiamento delle condizioni cliniche pericoloso per la vita se non trattato, può avere esiti permanenti, può richiedere un ricovero in terapia intensiva o una riammissione in ospedale in emergenza, può richiedere un monitoraggio invasivo, necessari interventi come cardioversione elettrica o intubazione non elettiva o procedure invasive maggiori o interventi transcatetere per correggere la problematica. |
| 5: catastrofico | Decesso, intervento chirurgico d'emergenza o supporto cardiocircolatorio avanzato (ECMO) per prevenire il decesso. |

Verranno identificati come eventi avversi maggiori:

* Arresto cardiaco
* Cardioversione elettrica o necessità di impianto di pacemaker temporaneo o permanente
* Tamponamento cardiaco (con necessità di pericardiocentesi, non utlizzato nel sottogruppo pericaridocentesi)
* Ictus cardioembolico entro 72 ore dalla procedura
* Embolia gassosa con conseguenze cliniche (es. riduzione funzione sistolica ventricolare)
* Malposizionamento di un dispositivo impiantato o trombosi dello stesso (con necessità di intervento chirurgico)
* Embolizzazione di un dispositivo impiantato con necessità di recupero (chirurgico)
* Complicanza respiratoria tale da richiedere reintubazione
* Necessità di dialisi
* Necessità di ECMO o impinato di dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD)
* Necessità di interventi cardiochirurgici, vascolari o di altro tipo non pianificati (a causa di una complicanza della procedura)
* Successivo cateterismo cardiaco (a causa di una complicanza della procedura)
* Rigurgito valvolare di nuova insorgenza (definito come insufficienza tricuspidalica >/= 3+ generato da una guida o da un introduttore in una procedura eseguita distalmente alla valvola tricuspide, o un rigurgito mitralico >/= 3+ in una procedura aortica anterograda)
* Emorragia maggiore entro 72 ore dalla procedura\*
* Altre complicanze vascolari che richiedano un trattamento

\* Calo dell’ emoglobina di ⩾3 g/dl; necessità di trasfusione di sangue; necessità di intervento/chirurgia nel sito dell'emorragia per invertire/fermare o correggere l'emorragia

Verranno identificati come eventi avversi minori:

* Aritmie ipo o ipercinetiche minori (senza necessità di cardioversione o pacing)
* Embolizzazione di un dispositivo impiantato con necessità di recupero (percutaneo)
* Emorragia minore /ematoma del sito di accesso
* Altri sanguinamenti minori (gastorintestinale, genitourinario che non comportino anemizzazione o necessità di intervento)

Salvo diversa indicazione, gli eventi avversi verranno registrati fino a 30 giorni dopo la procedura, ad eccezione di un intervento chirurgico non pianificato o necessità di nuovo cateterismo cardiaco che verranno registrati fino al momento della dimissione dall'ospedale. Il decesso durante il ricovero verrà escluso dall'outcome primario perché non definitivamente attribuibile alla procedura ma potenzialmente dovuto ad altri eventi ospedalieri. Pertanto i decessi verranno analizzati separatamente.

Sarà definito come outcome primario l’occorrenza di uno o più eventi avversi maggiori.

La popolazione dello studio retrospettivo sarà composta da tutti i pazienti con età inferiore ai 30 giorni che hanno necessitato di una procedura emodinamica urgente.

Criteri di inclusione:

* Neonato che ha richiesto un trattamento transcatetere urgente
* Firma dell’apposito consenso informato (nella popolazione arruolata prospetticamente);

Criteri di esclusione:

* Mancanza del consenso informato (nei pazienti arruolati prospetticamente)

Per ciascun paziente saranno sistematicamente raccolti i seguenti dati anamnestici:

* Sesso
* Età
* Età gestazionale alla nascita
* Modalità del parto
* Adattamento neonatale
* Peso / altezza alla nascita e al momento della procedura
* Etnia
* Sindorme genetica nota
* Precedenti interventi chirurgici /transcatetere
* Classe Ross alla diagnosi
* Supporto emodinamico con inotropi pre-procedura
* Infusione di PGE1 e posologia
* Necessità di ventilazione meccanica pre-procedura
* Durata della ventilazione meccanica post-procedura
* Necessità di assistenza mediante circolazione extracorporea con ossigenazione membrana (ECMO)

Le variabili emodinamiche analizzate saranno:

* Tipo di intervento transcatetere
* Necessità di ulteriori procedure transcatetere / chirurgiche eseguite
* Tempo totale della procedura
* Quantità di mezzo di contrasto utilizzata
* Tempo totale di fluoroscopia
* Tipologia di dispositivo impinatato
* Durata della ventilazione meccanica
* Durata della degenza in terapia intensiva
* Durata della degenza ospedaliera
* Complicanze intra e post-procedurali
* Management delle complicanze post-procedurali
* Durata di infusione delle PGE1 post-procedura (per le dotto-dipendenze e la TGA)

Tali dati clinico-anamnestici e strumentali saranno poi correlati con l’incidenza degli eventi avversi cardiaci minori e maggiori di elencati in precedenza occorsi durante la procedura, nel corso del ricovero, o fino a 30 giorni dalla procedura.

Una serie di fattori relati al paziente saranno valutati come predittori di rischio di eventi avversi:

* Sepsi al momento della procedura
* Terapia inotropa pre-procedura
* ECMO o LVAD pre-procedura
* Malattia polmonare cronica
* Insufficienza renale
* Insufficienza epatica
* Diabete mellito
* Malattie della coagulazione
* Fisiologia univentricolare
* Sindrome genetica

Le procedure non sono state categorizzate sulla base del rischio intrinseco in quanto definite tutte “a priori” urgenti.

**Risultati attesi**

Determinazione di nuovi marker clinici e strumentali che possano correlare con eventi avversi nei neonati che necessitano di trattamento transcatetere urgente e individuazione di possibili predittori di complicanze durante la degenza in terapia intensiva. Valutazione dell’outcome a breve e lungo termine dei neonati sottoposti a procedure transcatetere urgenti.

**Articolazione del progetto e tempi di realizzazione**

Il progetto di ricerca si potrà articolare nelle seguenti fasi:

- I FASE: analisi approfondita della letteratura riguardante i trattamenti transcatetere urgenti in epoca neonatale. Presentazione al comitato etico locale;

- II FASE: selezione e arruolamento dei pazienti sottoposti a procedure transcatetere urgenti in epoca neonatale attulamente in follow-up presso l’UO Cardiologia e Cardiochirurgia Pediatrica e dell’Età Evolutiva del Policlinico di S.Orsola-Malpighi e raccolta delle informazioni cliniche;

- III FASE svolgimento dello studio, analisi dei dati retrospettivi e di quelli raccolti durante l’arruolamento prospettico e creazione di database in formato Excel con i dati ottenuti;

- IV FASE: analisi dei dati, sintesi dei risultati e stesura dell’elaborato.

**Criteri proposti per la verifica dei risultati raggiunti**

Tutte le variabili categoriali saranno riportate come frequenza e/o percentuale e saranno confrontate tra i gruppi di pazienti sottoposti alle differenti procedure utilizzando il test χ2 o il test t di Student. Le caratteristiche dei pazienti che hanno riportato un evento avverso verranno confrontate con le caratteristiche di quelli che non lo hanno riportato utilizzando il test t di Student per le variabili continue e il test test χ2 per le variabili categoriali. Tutti i risultati, compreso il confronto di gruppo e gli odds ratio, saranno basati su analisi univariate. Per lo sviluppo del modello statistico, il 70% della popolazione verrà selezionato casualmente come coorte di derivazione e il restante 30% come coorte di validazione. Le caratteristiche di base della coorte di derivazione e validazione verranno confrontate utilizzando il test t di Student per le variabili continue e il test χ2 per le variabili categoriali per assicurare il successo del processo di randomizzazione. All'interno della coorte di derivazione, verrà utilizzata la regressione logistica multivariata gerarchica per identificare le caratteristiche predittive di eventi avversi. Valori di p<0.05 saranno considerati statisticamente significativi. Tutte le analisi statistiche saranno condotte con software Stat/SE v. 14.2 per Windows.

**Bibliografia**

1. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, Somerville J, Williams RG, Webb GD. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol. 2001 Apr;37(5):1170-5. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01272-4. PMID: 11300418.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002 Jun 19;39(12):1890-900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7. PMID: 12084585.
3. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and temporal variations in the prevalence of heart defects. Pediatrics. 2001 Mar;107(3):E32. doi: 10.1542/peds.107.3.e32. PMID: 11230613.
4. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore-Washington Infant Study. Am J Epidemiol. 1985 Jan;121(1):31-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113979. PMID: 3964990.
5. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics. 1980 Feb;65(2 Pt 2):375-461. PMID: 7355042.
6. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. Circulation. 2007 Jan 16;115(2):163-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210844.
7. Bergensen L, Foerster S, Marshall AC, et al. Creating Atrial Septal Defects. In Congenital Heart Disease. The Catheterization Manual. *Springer.* 2009:127–133.
8. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA.* 1966;196:991–992.
9. Feltes TF, Bacha E, Beekman III RH, et al. Indications for Cardiac Catheterization and Intervention in Pediatric Cardiac Disease A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2607–2652.
10. Awad S, Hijazi ZM. Balloon atrial septostomy and stenting of the atrial septum. In Complications During Percutaneous Interventions for Congenital and Structural Heart Disease. Editors: Hijazi ZM, Feldman T, Cheatham JP, Sievert H. *Informa Healthcare.* 2009:47–53.
11. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great vessels. J Am Med Assoc 1966;196:991–992.
12. Carminati M, Valsecchi O, Borghi A, et al. Echocardiographic monitoring of atrial septostomy in the transposition of the great arteries. *G Ital Cardiol.* 1984;14:91–5.
13. Schneider MBE. Special considerations in small infants and newborns. In Percutaneous Interventions in Congenital Heart Disease. Editors: Sievert H, Qureshi SA, Wilson N, Hijazi ZM. *Informa Healthcare.* 2007:137–150.
14. Hijazi ZM, Geggel RL, Aronovitz MJ, et al. A new low profile balloon atrial septostomy catheter: initial animal and clinical experience. *J Invas Cardiol.* 1994;6:209–12.
15. Hijazi ZM, Abu Ata I, Kuhn MA, et al. Balloon atrial septostomy using a new low-profile balloon catheter: initial clinical results. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997;40:187–90.
16. Mitchell SE, Kan JS, Anderson JH, et al. Atrial septostomy: stationary angioplasty balloon technique. *Pediatr Res.* 1986;20:173a–173a.
17. Shrivastava S, Radhakrishnan S, Dev V, et al. Balloon dilatation of atrial septum in complete transposition of great artery: a new technique. *Ind Heart J.* 1987;39:298–300.
18. Coe JY, Chen RP, Timinsky J, et al. A novel method to create atrial septal defect using a cutting balloon in piglets. *Am J Cardiol.* 1996;78:1323–6.
19. Schneider MBE, Zartner PA, Magee AG. Transseptal approach in children after patch occlusion of atrial septal defect: first experience with the cutting balloon. *Cathet Cardiovasc Interven.* 1999;48:378–81.
20. Hill SL, Mizelle KM, Vellucci SM, et al. Radiofrequency perforation and cutting balloon septoplasty of intact atrial septum in a newborn with hypoplastic left heart syndrome using transesophageal ICE probe guidance. *Cathet Cardiovasc Interven.* 2005;64:214–17.
21. Park SC, Neches WH, Mullins CE, et al. Blade atrial septostomy: collaborative study. *Circulation.* 1982;66:258–266.
22. Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR, et al. Clinical use of blade atrial septostomy. *Circulation.* 1978;58:600–606.
23. Iyad A-A, Petit C, Gillespie JJ. Comparison between stenting and balloon interventions for intact or restrictive atrial septum in hypoplastic left heart syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:837–837.
24. Danon S, Levi DS, Alejos JC, et al. Reliable atrial septostomy by stenting of the atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66:408–413.
25. Eicken A, Gildein HP, Schreiber C, et al. Stenting of a restrictive foramen ovale in a patient with hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol.* 2006;113:254–256.
26. Chessa M, MacDonald ST, Negura D, et al. Interventional procedure in the Cath Lab: the state of art. *Pediatr Med Chir.* 2010;32:297–301.
27. Mullins CE. *In: Mullins C, ed. Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease: Pediatric and Adult.* MA: Blackwell Futura; Malden: 2006. Transseptal left heart catheterization. pp. 223–254.
28. El-Said HG, Ing FF, Grifka RG, et al. 18-Year experience with transseptal procedures through baffles, conduits, and other intra-atrial patches. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50:434–439.
29. Vogel JH. Balloon embolization during atrial septostomy. *Circulation.* 1970;42:155–156.
30. Ellison RC, Plauth WH Jr, Gazzaniga AB, et al. Inability to deflate catheter balloon: a complication of balloon atrial septostomy. *J Pediatr.* 1970;76:604–606.
31. McQuillen PS, Hamrick SE, Perez MJ, et al. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation.* 2006;113:280–285.
32. Polito A, Ricci Z, Fragasso T, et al. Balloon atrial septostomy and pre-operative brain injury in neonates with transposition of the great arteries: a systematic review and a meta-analysis. *Cardiol Young.* 2012;22:1–7.
33. Applegate SE, Lim DS. Incidence of stroke in patients with d-transposition of the great arteries that undergo balloon atrial septostomy in the University Healthsystem Consortium Clinical Data Base/Resource Manager. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76:129–31.
34. Giordano M, Santoro G, Agnoletti G, Carminati M, Donti A, Guccione P, Marasini M, Milanesi O, Castaldi B, Cheli M, Formigari R, Gaio G, Giugno L, Lunardini A, Pepino C, Russo MG, Spadoni I. DATA in BRIEF of: Interventional Cardiac Catheterization in Neonatal Age: Results in a Multi-centre Italian Experience. Data Brief. 2020 May 13;31:105694.
35. McElhinney DB, Lock JE, Keane JF et al. Left heart growth, function, and reintervention after balloon aortic valvuloplasty for neonatal aortic stenosis. Circulation 2005;111:451–458.
36. Weber HS (2006) Catheter management of aortic valve stenosis in neonates and children. Catheter Cardiovasc Interv 67(6):947–955 2.
37. Maskatia SA, Ing FF, Justino H et al (2011) Twenty-five year experience with balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis. Am J Cardiol 108(7):1024–1028
38. Butera, Gianfranco & Chessa, Massimo & Eicken, A. & Thomson, J.. (2015). Cardiac catheterization for congenital heart disease: From fetal life to adulthood. 10.1007/978-88-470-5681-7.
39. Bergersen L, Foerster S, Marshall AC, Meadows J (2009) Congenital heart disease: the catheterization manual. Springer Verlag US
40. Sievert H, Qureshi SA, Wilson N, Hijazi ZM (2007) Percutaneous interventions for congenital heart disease. Informa, London
41. Sommer RJ, Rhodes JF, Parness IA. Physiology of critical pulmonary valve obstruction in the neonate. Catheter Cardiovasc Interv 2000;50:$473–479.
42. Daubeney PE, Delaney DJ, Anderson, RH et al. Pulmonary atresia with intact ventricular septum range of morphology in a population-based study. J Am Coll Cardiol 2002;39:1670–1679.
43. Giglia TM, Mandell VS, Connor AR et al. Diagnosis and management of right ventricle–dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Circulation 1992;86:1516–1528.
44. Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR et al. Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. Ann Thorac Surg 2006;81:2250–2257.
45. Agnoletti G, Piechaud JF, Bonhoeffer P et al. Perforation of the atretic pulmonary valve long-term follow-up. J Am Coll Cardiol 2003;41:1399–1403.
46. Humpl T, Soderberg B, McCrindle BW et al. Percutaneous balloon valvotomy in pulmonary atresia with intact ventricular septum impact on patient care. Circulation 2003;108:826–831
47. Freedom RM, Nykanen DG (2000) Pulmonary atresia and intact ventricular septum. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ (eds) Moss and Adams heart disease in infant, children and adolescents: including the fetus and young adult. Lippincott Williams and Wilkins, New York, p 845 2.
48. Alwi M (2006) Management algorithm in pulmonary atresia with intact ventricular septum. Catheter Cardiovasc Interv 67:679–686
49. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ (2009) Hypoplastic left heart syndrome. Lancet 374:551–554 2.
50. Michel-Behnke I, Akintuerk H, Marquardt I, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Kreuder J, Vogt P, Schranz D (2003) Stenting of the ductus arteriosus and banding of the pulmonary arteries: basis for various surgical strategies in newborns with multiple left heart obstructive lesions. Heart 89(6):645–650 3.
51. Galantowicz M, Cheatham JP (2005) Lessons learned from the development of a new hybrid strategy for the management of hypoplastic left heart syndrome. Pediatr Cardiol 26(3):190–199
52. Schranz D (2009) Stenting the arterial duct. In: Hijazi ZM, Feldman T, Cheatham JP, Sievert H (eds) Complications during percutaneous interventions for congenital and structural heart diseases. Informa Healtcare UK Ltd, London, pp 131–144
53. Groarke JD, Maree AO, Palacios IF (2012) Pericardiocentesis. In: Eeckhout E et al (eds) Percutaneous interventional cardiovascular medicine. The PCR-EAPCI textbook, vol 1. Europa Edition, Toulouse, pp 183–198 2.
54. Loukas M, Walters A, Boon JM, Welch TP, Meiring JH, Abrahams PH (2012) Pericardiocentesis: a clinical anatomy review. Clin Anat 25:872–881 3.
55. Mullins CE (2006) Phlebotomy, pericardial and pleural drainage. In: Mullins CE (ed) Cardiac catheterization in congenital heart disease. Blackwell Publishing, Malden/Oxford/Carlton, pp 882–890
56. Vincent RN, Moore J, Beekman RH, Benson L, Bergersen L, Holzer R, Jayaram N, Jenkins K, Ringel R, Rome J, Martin GR. Procedural characteristics and adverse events in diagnostic and interventional catheterisations in paediatric and adult CHD: initial report from the IMPACT Registry. Cardiol Young. 2016 Jan;26(1):70-8. doi: 10.1017/S1047951114002637. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25705856.