

Università degli Studi di Napoli Federico II



DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN SCIENZE PEDIATRICHE TRASLAZIONALI

XXXIV Ciclo

(Anni 2018-2021)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

TESI DI DOTTORATO

**Insufficienza Intestinale Cronica Benigna e Nutrizione
Parenterale Domiciliare:
gestione ed impatto su complicanze e qualità di vita**

TUTOR

Chiar.ma

Prof.ssa MI Spagnuolo

Handwritten signature of Prof.ssa MI Spagnuolo.

CANDIDATA

Dott. ssa Fabrizia Chiatto

Indice

Capitolo I. Introduzione.....	3
I.I Definizione ed eziologia dell'insufficienza intestinale in età pediatrica	3
I.II Manifestazioni cliniche e complicanze dell'IICB	4
I.III Terapia nutrizionale nei pazienti pediatrici con Insufficienza Intestinale	6
Capitolo II. Dalle linee guida alla pratica clinica. Applicabilità e barriere alla nutrizione parenterale domiciliare in relazione alle linee guida europee in un centro pediatrico. (Sottomesso a Clinical Nutrition ESPEN).....	9
Introduzione.....	9
Metodi.....	9
Risultati	10
Discussione.....	14
Capitolo III. Fattori di rischio per infezioni da catetere venoso centrale in bambini in nutrizione parenterale a lungo termine: studio di coorte prospettico. (ESPGHAN 2021)	22
Introduzione.....	22
Metodi.....	28
Risultati	31
Discussione.....	38
Capitolo IV. Acidosi D-Lattica in bambini con Sindrome da Intestino Corto: Confronto tra bambini sottoposti a trattamento chirurgico di allungamento intestinale e bambini sottoposti a trattamento medico. (Poster of distinction ESPGHAN 2018).	42
Introduzione.....	42
Metodi.....	46
Risultati	47
Discussione.....	47
Capitolo V. Telemedicina ed assistenza domiciliare.....	51
Introduzione.....	51
Metodi.....	51
Risultati	52
Discussione.....	66
Capitolo V. Considerazioni conclusive	68
Capitolo VI. Bibliografia.	70

Capitolo I. **Introduzione.**

I.I Definizione ed eziologia dell'insufficienza intestinale in età pediatrica

L'insufficienza intestinale (II) è una condizione caratterizzata da una riduzione di massa intestinale funzionante, con compromissione della capacità di digestione ed assorbimento tali da non riuscire a garantire l'apporto nutrizionale necessario alla crescita nei bambini e al mantenimento del peso nell'adulto¹. Nella pratica clinica tale entità patologica può essere valutata sulla base della dipendenza dalla nutrizione parenterale (NP); difatti la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) definisce l'II come la necessità di NP per più di sessanta giorni, dovuta a patologie, alterazioni funzionali o resezioni intestinali². In assenza di NP, l'II può portare ad exitus, come esito della malnutrizione.

La II è primitiva quando insorge per una patologia primariamente digestiva mentre è secondaria quando si accompagna a patologie sistemiche. La risoluzione, con pieno recupero dell'autonomia intestinale, può essere spontanea e avvenire in breve tempo. Altrimenti l'II può persistere come condizione a lungo termine. In quest'ultimo caso si parla di “insufficienza intestinale cronica benigna” (IICB).

La sindrome dell'intestino corto o Short Bowel Syndrome (SBS) rappresenta la forma più frequente di II primitiva³.

La SBS infatti rappresenta la causa principale di II, caratterizzata da una riduzione della lunghezza intestinale con perdita di superficie assorbente. In particolare NASPGHAN² definisce la SBS come la necessità di NP per più di sessanta giorni dopo una resezione intestinale o in caso di lunghezza intestinale inferiore al 25% del valore atteso. La SBS è infatti generalmente secondaria ad estese resezioni chirurgiche del digerente, che esitino in intestino residuo inferiore a 40 cm; in caso di residuo intestinale inferiore a 20 cm si parlerà di intestino ultra corto. In pediatria le patologie che più frequentemente conducono ad interventi tanto demolitivi sono⁴:

- Enterocolite necrotizzante (causa principale)
- Atresia intestinale
- Volvolo intestinale
- Malattia di Hirschsprung ultralungo
- Gastroschisi
- Altre malformazioni intestinali

- Ischemie intestinali massive secondarie a malformazioni vascolari o ipoperfusione

TABLE 1. Conditions leading to extensive intestinal resection and short bowel syndrome

Prenatal	Neonatal	Postnatal
Intestinal atresia	Necrotizing enterocolitis	Midgut volvulus
Apple peel syndrome	Midgut volvulus	Complicated intussusception
Midgut volvulus	Arterial thrombosis	Vascular thrombosis
Gastroschisis	Venous thrombosis	Hemangioma
Extensive Hirschsprung disease		Lymphangioma
		Inflammatory bowel disease*
		Extensive polyposis

Figura 1. Cause di short bowel-syndrome⁴

In seguito ad una massiva perdita di superficie intestinale, la zona residua va incontro a fenomeni di adattamento che ne consentono un aumento della capacità di assorbimento. Tale processo inizia subito dopo la resezione intestinale e si completa in un periodo compreso tra uno e cinque anni⁵. Si caratterizza per progressive modifiche funzionali ed anatomiche, con allungamento e dilatazione delle anse intestinali residue; dal punto di vista istologico vi è aumento dell'altezza dei villi e dello spessore delle cripte.

Il raggiungimento dello svezzamento dalla NP è fortemente dipendente dal processo di adattamento intestinale, il quale è influenzato da numerosi fattori⁴:

- età del paziente al momento della resezione
- lunghezza dell'intestino residuo
- preservazione della valvola ileocecale
- assenza di compromissione epatica
- normale motilità gastro-intestinale

La nutrizione enterale (NE) è determinante nel promuovere il processo di adattamento intestinale, infatti vi è indicazione ad iniziare la NE subito dopo l'intervento chirurgico, quando tollerata.

I.II Manifestazioni cliniche e complicanze dell'IICB

Le manifestazioni dell'IICB sono da attribuire al malassorbimento di numerosi nutrienti e a complicanze di varia natura.

I tipi di deficit nutrizionali che si possono sviluppare dipendono dalla sede e dall'estensione del tratto intestinale non funzionante: la compromissione duodenale si associa a malassorbimento di ferro, calcio e vitamine del gruppo B; l'interessamento digiunale comporta un'alterazione

dell'assorbimento di tutti i principali nutrienti (carboidrati, lipidi, proteine e vitamine); il coinvolgimento dell'ileo si associa a malassorbimento della vitamina B12 ed alterazione del circolo enteroepatico dei sali biliari, il quale determina diarrea cronica. I sali biliari infatti, non essendo riassorbiti a livello ileale, raggiungono il colon in quantità elevate e stimolano la peristalsi e la secrezione di acqua¹.

I pazienti affetti da IICB, vanno incontro, nel corso degli anni, a molteplici complicanze sistemiche e gastrointestinali⁽¹⁾. In particolar modo i pazienti pediatrici, rispetto al paziente adulto, sono sottoposti ad un trattamento cronico di maggiore durata. Per questo è fondamentale seguirli con continuità, cautela e con le metodiche più accurate per ridurre al minimo l'insorgenza delle complicanze; le più comuni sono riassunte nella **Tabella 1**.

Correlate al catetere	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni • Perdita dell'accesso vascolare
Epatobiliari	<ul style="list-style-type: none"> • IFALD • Colestasi
Renali	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale cronica • Nefrolitiasi
Gastrointestinali	<ul style="list-style-type: none"> • Ipersecrezione gastrica • SIBO • Alterazioni della flora batterica
Metaboliche	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalie idro-elettrolitiche • Acidosi D-lattica • Deficit di micronutrienti • Osteoporosi e osteomalacia • Patologie del metabolismo osseo

Tabella 1 Maggiori complicanze della SBS e della sua terapia. IFALD= intestinal failure associated with liver disease; SIBO= small intestine bacterial overgrowth

Una delle complicanze comuni dell'II, particolarmente nei pazienti che presentano alterazioni della motilità intestinale e assenza della valvola ileocecale, è la *small intestinal bacterial*

overgrowth (SIBO). L'eccessiva crescita batterica comporta infiammazione della mucosa intestinale, con dilatazione delle anse e incremento della permeabilità della mucosa, che porta a una maggior traslocazione di batteri e nutrienti attraverso la superficie intestinale. La SIBO aumenta notevolmente il rischio di sviluppare allergie alimentari e sepsi, in particolare è stato dimostrato che in pazienti con II la probabilità di contrarre una sepsi da catetere è sette volte superiore se presentano la SIBO⁶.

Inoltre, tra le complicanze metaboliche della NP di lunga durata nel paziente con IICB figura l'acidosi D-lattica che sarà oggetto di studio nel capitolo IV.

I.III Terapia nutrizionale nei pazienti pediatrici con Insufficienza Intestinale

Il trattamento nutrizionale della II è incentrato sulla promozione della "riabilitazione" intestinale, totale o parziale (a seconda del tipo di lesione intestinale).

La nutrizione artificiale (NA) è una procedura terapeutica alla base del trattamento dei pazienti con II, mediante la quale è possibile soddisfare i fabbisogni nutrizionali di pazienti non in grado di alimentarsi sufficientemente per la via naturale. La NA ha quindi l'obiettivo di correggere/prevenire la malnutrizione e garantire lo sviluppo psico/motorio/somatico del bambino⁷ e migliorare la qualità di vita del gruppo familiare. Nel caso in cui il tratto gastrointestinale sia "funzionante", la prima scelta è indicata dalla via enterale (NE) della NA. Quando invece l'intestino non è più in grado di assicurare le sue funzioni digestiva e assorbitiva, nonché in tutte le situazioni in cui sussista un deficit nutrizionale severo, la via parenterale è mandatoria, rappresentando un trattamento salvavita. Tutti i pazienti con IICB, indipendentemente dalla eziologia, possono recuperare in misura variabile almeno una parte della funzione persa. In questi pazienti la NP è cruciale per ottenere un adeguato apporto calorico e sostenere la crescita. Il piano nutrizionale iniziale prevede sempre un approccio combinato di NP e NE/nutrizione orale (NO), con continui tentativi di ottimizzazione della NE/NO, impiegando sempre le quantità massime tollerate e con una graduale riduzione della NP all'aumentare della autonomia intestinale⁸.

Nel caso in cui il paziente si trovi in condizioni cliniche stabili, tali da consentire la dimissione dall'ospedale e/o la permanenza al proprio domicilio, pur restando incapace di soddisfare le proprie esigenze nutrizionali per via naturale, la Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD) è indicata, consentendo di trattare a domicilio pazienti che altrimenti avrebbero necessità di ricovero ospedaliero per il solo trattamento nutrizionale. La NAD consente, così, al paziente di

tornare a domicilio, continuando a mantenere o reintegrare il proprio stato nutrizionale, migliorando la qualità di vita e riducendo i costi.

Le indicazioni per la NAD quindi sono:

- Impossibilità a mantenere o a reintegrare, quando necessario, lo stato di nutrizione del paziente con la sola alimentazione orale, per alterazione di una o più funzioni dell'apparato digerente, o per impossibilità del paziente ad alimentarsi;
- stabilità del quadro clinico;
- necessità di NA prolungata
- possibilità di gestione della patologia di base e della nutrizione a livello domiciliare – adeguatezza caregiver o assistenza domiciliare territoriale

Il criterio principale di eleggibilità alla domiciliazione è che il recupero nutrizionale sia in grado di migliorare la qualità di vita e la condizione clinica senza implicare rischi maggiori.

I primi programmi di Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) furono effettuati negli anni '70 ed in particolare la NPD pediatrica diveniva la terapia salvavita e diventava il trattamento di elezione dell'IICB. La prevalenza della NPD pediatrica negli ultimi anni è in costante aumento, passando da circa 55 pazienti pediatrici⁹ in NPD in Italia nel 2005, fino ad arrivare a circa 179 pazienti nel 2016¹⁰. Da una survey del 2017 effettuata su territorio nazionale italiano¹¹ si evince una prevalenza di circa 14.12 pz/milioni di abitanti ed un'incidenza di 1,4 pz/milione di abitanti nella fascia di età < 19 anni.

In considerazione di un aumento della richiesta di NP in età pediatrica parallelamente alla riduzione della mortalità in tutte le fasce di età, dei progressi tecnologici (nuovi materiali, substrati, ausili per NP) e di quelli nell'approvvigionamento e nella gestione degli accessi vascolari, gli outcome della NPD si sono modificati negli ultimi 20 anni. Infatti, in termini di outcome di sicurezza si parla di una sopravvivenza nella NPD maggiore che nell'adulto¹².

Alla luce di questi dati di sicurezza ed efficacia, la NPD rimane il trattamento di prima scelta per l'IICB, rivalutando criticamente anche l'efficacia del trapianto di intestino, che vede notevolmente ridotte le sue indicazioni in considerazione anche di tassi di sopravvivenza inferiori a quelli della NP¹³⁻¹⁴.

Gli obiettivi di uno svezzamento dalla NP o di una gestione in sicurezza della NP a domicilio fanno parte di un percorso strutturato in diverse fasi, a cominciare da quella acuta, dove l'outcome principale deve essere preservare la massima lunghezza intestinale possibile, di prevenire le infezioni e gli accessi venosi, molto frequenti nel primo anno, stabilizzando contemporaneamente le funzioni organiche e garantendo l'omeostasi metabolica.

È di fondamentale importanza quindi attuare programmi di riabilitazione nutrizionale volti alla massimizzazione della compliance alle cure e l'adattamento intestinale, garantire una NPD di qualità, supportare la crescita, prevenire le complicanze croniche, e al contempo assicurare una buona qualità di vita¹⁵.

L'obiettivo delle ricerche esposte in questa tesi è quello di un avanzamento nella gestione della NP nell'IICB in età pediatrica, sottolineando molteplici aspetti relativi soprattutto alla gestione domiciliare.

In capitoli specifici sono stati affrontati, con approcci di ricerca differenti, diversi aspetti della gestione dell'IICB, iniziando con una valutazione dell'applicabilità delle nuove linee guida sulla NPD attraverso l'esperienza di un centro di riferimento di terzo livello.

Sono stati inoltre studiati i fattori di rischio per lo sviluppo delle infezioni da CVC, attualmente una delle complicanze più rilevanti correlate alla NP e per l'incidenza di acidosi D lattica per cercare di prevenirne lo sviluppo. In fine è stato esposto il progetto dello sviluppo di un'app mobile come applicazione della telemedicina ad integrazione dell'attività assistenziale di pazienti in NP e/o portatori di CVC.

Capitolo II. Dalle linee guida alla pratica clinica. Applicabilità e barriere alla nutrizione parenterale domiciliare in relazione alle linee guida europee in un centro pediatrico. (Sottomesso a Clinical Nutrition ESPEN)

Introduzione

La NP ha notevolmente migliorato la gestione dei bambini con IICB ed altre condizioni patologiche che ne richiedano l'uso. Non solo fornisce un supporto nutrizionale "salvavita" durante la crescita e l'adattamento¹⁶, ma consente anche una ragionevole qualità della vita (QoL), che è notevolmente migliorata

I bambini in NP notturna o ciclica possono raggiungere una buona QoL una volta dimessi a casa quando i loro caregivers sono stati adeguatamente formati^{17,18}. La morbilità relativamente bassa associata alla NPD ha incoraggiato il suo uso diffuso nei paesi occidentali¹⁹. La necessità di confronto e guida ha spinto la produzione di procedure comuni e le prime linee guida pediatriche sulla NP sono state prodotte dalla Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) insieme alla Società Europea per la Nutrizione Clinica e il Metabolismo (ESPEN) e supportate dalla Società Europea di Ricerca Pediatrica (ESPR)¹⁸. Nel 2018 le stesse Società Scientifiche insieme alla Società Cinese di Nutrizione Parenterale ed Enterale (CSPEN), hanno pubblicato le nuove linee guida²⁰. L'obiettivo principale di questo nuovo documento era fornire prove aggiornate per gli operatori sanitari che lavorano con bambini che ricevono NP²⁰.

Lo scopo del presente studio è stato quello di testare queste linee guida²⁰ confrontando il protocollo applicato in un centro di riferimento per la NP pediatrica con le "indicazioni" delle linee guida. Abbiamo inoltre anche valutato lo stato psicologico e i problemi percepiti attraverso l'approccio della medicina narrativa.

Metodi

Questo studio di coorte è stato condotto su bambini in NP seguiti presso il Centro di Riferimento per la Nutrizione Artificiale Pediatrica dell'Università "Federico II" di Napoli. I dati clinici e gestionali sono stati raccolti retrospettivamente attraverso un modulo di segnalazione clinica e confrontati con le definizioni, i criteri e le indicazioni delle linee guida²⁰.

Sono stati inclusi 110 bambini seguiti nel nostro Centro dal 1977, di cui 52 bambini che hanno iniziato la NPD da gennaio 2015 a settembre 2021. Questi pazienti erano in NP di lungo termine (più di 3 mesi) e presentavano varie eziologie di IICB, come SBS, malattia infiammatoria

cronica intestinale (MICI), diarrea cronica intrattabile, sindrome da pseudo-ostruzione cronica intestinale (POIC), malattie metaboliche e tumori maligni. Abbiamo registrato le indicazioni applicate per avviare la NPD con i criteri delle linee guida e i principali protocolli di gestione. Abbiamo inoltre confrontato le caratteristiche e le modalità dei servizi sanitari erogati con quelli consigliati nelle linee guida.

Sono stati registrati i seguenti dati su diversi elementi di revisione delle precedenti linee guida delle società ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN: indicazione, preparazione per la NP a casa, organizzazione, monitoraggio, follow-up, tecniche, fluidi e nutrienti, complicanze e qualità di vita. Coloro che erano in NP da meno di 3 mesi sono stati esclusi a causa del transitorio e del breve tempo di somministrazione di parenterale. Altri criteri di esclusione sono stati la perdita al follow-up e la mancanza di dati.

I dati sono presentati come medie \pm DS [intervallo di confidenza al 95% (CI)] per le variabili continue e come frequenze (%) per le variabili categoriali.

Risultati

Pazienti arruolati

Sono stati arruolati un totale di 52 pazienti seguiti c/o il nostro Centro, che rispettavano i criteri di inclusione dello studio. L'età media della coorte era di $112,09 \pm 72,64$ mesi. La durata media della NP all'ultimo controllo era di 48,73 mesi.

Le caratteristiche cliniche, la durata totale della NP e l'esito dei pazienti sono riportati nella tabella 2. La Figura 1 mostra l'eziologia della IICB.

Confronto tra le attuali Linee guida e i protocolli del singolo centro

Abbiamo suddiviso l'analisi in 5 macro-aree principali come segue: "Indicazioni", "Preparazione per un programma di NPD", "Organizzazione, monitoraggio e follow-up", "Complicanze" e "Qualità di vita". All'interno di ciascuna area, abbiamo valutato diversi elementi secondo le attuali linee guida di gestione della NPD. L'analisi ha coperto un periodo di circa sei anni.

Indicazioni

In tutti i casi le indicazioni per l'avvio della NPD e, nello specifico, i criteri per avviare una NP a lungo termine corrispondevano a quelli indicati nelle linee guida. Il modello delle malattie sottostanti, l'età e le condizioni di salute erano simili a quelli descritti in altre coorti di bambini con NP a causa dell'IICB primaria (tabella 2).

Preparazione per un programma di NPD

La maggior parte dei pazienti (98%) ha ricevuto una NPD in un ambiente idoneo (stanze separate, ciascuna destinata ad un compito diverso come le infusioni, il frigorifero e lo stoccaggio delle pompe e i servizi igienici sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, tutti avevano elettricità affidabile e accessibilità all'acqua corrente). In tutti i casi (100%), almeno un caregiver ha ricevuto una formazione specifica per effettuare la NPD prima di essere dimesso a domicilio e nell'88% dei bambini due caregivers hanno ricevuto la formazione. La formazione è stata condotta durante il ricovero del bambino nel 60% dei casi presso il centro di riferimento e nel 40% dei casi completato a domicilio da un'infermiera dedicata appartenente ad un'azienda privata nazionale specializzata in NPD. La formazione dei genitori è generalmente durata da 2 a 4 (intervallo 1-6) settimane. Il programma di formazione è stato impostato e supervisionato dal medico e condotto da infermieri esperti. La competenza e l'autonomia dei caregivers in tutte le procedure riguardanti la NP sono state valutate dall'infermiere e considerate un prerequisito per essere dimessi a domicilio. Tutti i bambini erano clinicamente stabili da almeno 2 settimane dall'inizio del programma di NPD (100%).

In 50/52 bambini (96%) non è stato fornito un supporto sociale. L'81% dei bambini ha beneficiato di un programma di assistenza domiciliare fornito da una società privata di assistenza domiciliare dedicata. Questo programma prevedeva la valutazione dell'ambiente familiare, la formazione dei caregivers, la presenza di supporto sociale, e la fornitura delle sacche a domicilio. Tutti i costi erano a carico dell'azienda fornitrice. La tabella 2 mostra i requisiti per l'avvio di un programma di NPD.

Organizzazione, monitoraggio e follow-up

L'età media all'inizio della NP era di 31,9 mesi. Il 27% dei pazienti è stato inviato da altri centri, il 73% è stato seguito presso il centro regionale di riferimento dall'inizio della malattia.

9/52 (17%) bambini sono morti durante il tempo di osservazione. Tra questi, 7 bambini sono morti a causa delle patologie sottostanti (oncologiche o gravi immunodeficienze). Due bambini con IICB primaria sono stati trovati inaspettatamente morti nei loro letti senza informazioni chiare sulla causa della morte. Entrambi i bambini provenivano da famiglie in condizioni socio-economiche estremamente povere. Uno aveva una madre di 16 anni e il padre era stato accusato di problemi legali. I genitori dell'altro bambino avevano una storia di tossicodipendenza e non rispettavano le prescrizioni, mancavano i controlli di follow-up e le visite programmate. Il

personale sanitario del centro di riferimento è stato informato successivamente, probabilmente anche perché le loro famiglie avevano una scarsa adesione al programma di NPD.

Tutti i bambini hanno utilizzato una pompa per infusione portatile. Nel 92% dei casi, le visite di follow-up sono state eseguite 4-6 volte all'anno nei primi due anni di parenterale. È stato fornito un contatto telefonico attivo 24 ore su 24. Un'infermiera qualificata era responsabile di questo servizio e circa il 60% delle chiamate è stato shiftato a un medico specialista. Negli ultimi 10 anni abbiamo utilizzato WhatsApp Messenger per la comunicazione tra pazienti, infermieri e medici. WhatsApp è stato molto utile in quanto ha fornito un mezzo per la messaggistica istantanea e per le immagini nella maggior parte dei casi (70%). I gruppi WhatsApp hanno migliorato la comunicazione e i consigli forniti sulla gestione dei pazienti. In alcuni casi, però, i gruppi WhatsApp tra i soli pazienti si sono rivelati controproducenti o addirittura pericolosi quando i pazienti non davano consigli "esperti" appropriati. Allo stesso tempo, l'uso delle chiamate telefoniche dirette è stato notevolmente ridotto. I motivi principali per le consultazioni del team di NP riguardavano il peso corporeo, le caratteristiche delle feci, la richiesta di visita domiciliare, la febbre, la richiesta di materiali (Tabella 3).

Sono stati registrati circa 4000 SMS all'anno (corrispondenti a circa 80 messaggi/paziente ogni anno). Tuttavia, c'erano grandi differenze nei tassi di chiamata tra le varie famiglie e nelle varie fasi successive di NPD. Comunque, abbiamo stimato che le telefonate consentissero una riduzione di almeno il 50% delle visite mediche dirette.

In particolare negli ultimi 5 anni si è notato un progressivo utilizzo di immagini e video ed è stata progressivamente introdotta qualche forma preliminare di telemedicina. In molti casi questo ha fornito una certa flessibilità nella riprogrammazione delle visite e contestualmente la gestione a distanza ha risolto l'ansia genitoriale e le visite mediche urgenti di persona non necessarie.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una valutazione clinica, nutrizionale, biochimica e radiografica durante il follow-up. Tuttavia, questo non includeva la densitometria ossea e la composizione corporea come invece viene raccomandato dalle linee guida.

Tutte le formulazioni di NP fornite ai pazienti dalla farmacia ospedaliera o da una farmacia aziendale specializzata nell'assistenza domiciliare avevano una stabilità di 14-21 giorni. Il servizio di consegna è stato fornito una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane, rispettivamente. L'82% dei pazienti ha avuto un regime nutrizionale stabile e costante, mentre il 17% aveva un regime nutrizionale meno stabile a causa della malattia di base e necessitava di cambiamenti nella composizione dei nutrienti (ogni 2-3 settimane). Tutti i pazienti avevano un regime nutrizionale personalizzato.

La tabella 4 riporta le indicazioni sull'organizzazione, il monitoraggio e il follow-up.

Complicazioni

Diversamente dalle linee guida e al fine di evitare gravi complicazioni potenzialmente letali della setticemia, i bambini che presentavano febbre $>38^{\circ}\text{C}$ (da sola o in associazione a sintomi di infezione), venivano generalmente ricoverati direttamente al centro di riferimento. Sono state ottenute emocolture dal catetere venoso centrale (CVC) e sono stati generalmente avviati uno o due antibiotici per coprire sia le infezioni Gram-positive che quelle Gram-negative, in base all'anamnesi del paziente, alle caratteristiche cliniche e alla precedente storia infettiva.

Qualità di vita

La maggior parte dei bambini dello studio, ad eccezione dei pazienti con gravi disabilità neurologiche, ha potuto frequentare in misura ragionevole le attività della vita quotidiana (scuola, sport e vita sociale). Una criticità segnalata dai caregivers è stata la mancanza di supporto da parte dei servizi locali e comunitari (scuola e assistenza sociale). Tuttavia, tutti i costi sanitari sono stati pagati dal sistema sanitario nazionale, sebbene non siano state fornite ulteriori risorse finanziarie, ad esempio nel caso in cui il caregiver fosse disoccupato a causa della malattia del bambino. Nella nostra popolazione, infatti, il 96% dei pazienti non ha potuto beneficiare di un sostegno finanziario specifico del sistema di assistenza sociale. Non erano disponibili servizi specifici di trasporto e strutture scolastiche. Tutti i genitori hanno mostrato consapevolezza dei problemi intestinali dei loro figli, che erano considerati la causa principale di una QoL compromessa per l'intera famiglia, soprattutto perché non c'era supporto dall'esterno della famiglia. Nonostante l'impatto dell'IICB sulla loro vita, nella maggior parte dei casi la percezione di limitazione dei pazienti stessi era bassa, anche a causa della peculiare capacità dei bambini di adattarsi a situazioni difficili. Abbiamo condotto un programma specifico in medicina narrativa e osservato che il modello bio-psico-sociale può fornire un supporto ai bambini con IICB e aiutare loro e le loro famiglie a raggiungere la migliore QoL possibile in presenza di disabilità importanti²¹. Per indagare sugli aspetti clinici, psicosociali e organizzativi dei pazienti, sono state raccolte narrazioni da parte di bambini con IICB, genitori e infermieri incentrati sugli aspetti psicologici e sociali della loro condizione. I bambini in età scolare e gli adolescenti hanno mostrato un impatto sostanziale delle loro condizioni e del loro carico sui parenti ("a volte vorrei nascere sano, per semplificare la vita dei miei genitori"). Inoltre, i pazienti in NP erano preoccupati per le implicazioni della malattia nella vita quotidiana ("Ho problemi con i miei amici, quando esco devo tornare a casa prima per iniziare la nutrizione

parenterale"). Le narrazioni dei genitori a volte erano cariche di impotenza e vulnerabilità ("Sono una mamma, sono sempre preoccupata per mio figlio, è un problema mio, ma sono lasciata sola"). Gli infermieri hanno mostrato empatia con le famiglie e i bambini ("ci prendiamo cura di loro come dei nostri figli, facciamo del nostro meglio per alleggerire il loro carico"). Ascoltare i resoconti di pazienti, parenti e personale sanitario ha fornito un quadro completo del peso di una malattia e la comprensione dei loro bisogni. Ha inoltre contribuito alla fiducia reciproca tra gli operatori sanitari e il personale sanitario per ulteriori comunicazioni a distanza dopo la dimissione.

Discussione

Questo studio mostra un confronto tra le indicazioni delle linee guida europee sulla NPD e l'effettiva gestione pediatrica osservata in un grande centro di NP di riferimento nel Sud Italia. I risultati forniscono una validazione delle linee guida, sebbene siano necessari ulteriori dati da altri centri.

Le linee guida sottolineano l'importanza di un team multidisciplinare^{22,23}, di un'adeguata formazione dei caregivers e di una stretta collaborazione con le famiglie dei pazienti, al fine di supportare una gestione efficace di questa procedura altamente tecnologica, seppur rischiosa e pericolosa per la vita. In conformità con le linee guida, il nostro centro fornisce un programma di formazione per effettuare una NPD sicura ed efficace. Abbiamo precedentemente dimostrato che il trasferimento della gestione del catetere dal personale ospedaliero ai genitori riduce fortemente le infezioni da CVC ed è ben accettato dalle madri²⁴.

Il programma di formazione è altamente efficace se erogato direttamente all'interno del Centro e avviato durante il ricovero. La formazione è un punto chiave dell'empowerment dei caregivers e si traduce in fiducia reciproca tra il personale sanitario e i genitori che sicuramente contribuisce alla successiva gestione efficace della NPD. Le procedure che applicheranno i caregivers sono le stesse applicate in ospedale. Questo modello di assistenza permette anche di comprendere meglio il livello economico o culturale della famiglia del paziente, di conoscere e gestire in modo affidabile le condizioni del paziente.

La medicina narrativa è stata un'importante aggiunta all'efficacia del programma. Questo approccio ha contribuito a costruire una relazione più forte ed empatica tra il team ospedaliero e i pazienti e le loro famiglie, confermando i dati precedenti sull'importanza del coinvolgimento attivo dei genitori nelle condizioni croniche gravi dei bambini²⁵. Con informazioni complete e personalizzate, è stato talvolta possibile progettare interventi efficaci per sfruttare le opportunità fornite da una specifica organizzazione di volontariato o sistema di welfare²⁶.

La nostra popolazione è la tipica popolazione pediatrica che necessita di NPD a lungo termine. Una recente indagine condotta dalla Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)¹¹ mostra che le indicazioni più frequenti di NPD includono la malattia digestiva primaria (80 %), la malattia oncologica (10 %), la malattia neuro-disabilitante (5%) e altri (5%). Ciò supporta il ruolo di un centro di assistenza terziaria di gastroenterologia e nutrizione nella gestione della NPD.

Il profilo del candidato per la NPD include la necessità di almeno 3 mesi di NP, un ambiente familiare e sociale affidabile valutato da un membro del team. Inoltre, è necessario che i pazienti siano clinicamente stabili, ricevano un apporto giornaliero costante di macro e micronutrienti attraverso un adeguato CVC a lungo termine e i genitori siano stati formati²⁷. Il team multidisciplinare dovrebbe includere gastroenterologo(i), chirurgo(i), radiologo(i) interventista(i), farmacista(i), infermiere(i), dietista(i), assistente(i) sociale(i), psicologo(i). Il coordinatore potrebbe essere il medico del team di NP o il medico responsabile della condizione cronica di base, a seconda dell'impatto clinico sul singolo paziente.

Le linee guida sottolineano l'importanza di contatti telefonici continui dal centro per sostenere la famiglia con una consultazione tempestiva in caso di problemi imprevisti. Questo aiuta il personale ospedaliero a monitorare i pazienti domiciliari. Problemi ricorrenti sono la ciclicità della NP, le elevate perdite di stomia e la gestione del CVC. Nella nostra esperienza, la stragrande maggioranza delle chiamate può essere gestita tramite comunicazione telefonica; la frequenza è maggiore durante le prime fasi di domiciliazione.

Gli obiettivi di un efficace protocollo di NPD sono ridurre il ricovero a lungo termine, il rischio di infezione ospedaliera ed i costi delle cure ospedaliere; assicurare una crescita ottimale consentendo la migliore vita possibile; promuovere la permanenza del paziente nel proprio ambiente familiare e il mantenimento dei ruoli e delle responsabilità personali; fornire la possibilità di svolgere attività sociali.

Un commento è necessario per i due bambini morti inaspettatamente. Sono stati ripetutamente e frequentemente in ospedale e tutti i tentativi di seguire e sostenere da vicino i giovanissimi genitori non hanno avuto successo. Non c'è stato alcun sostegno da parte di altri parenti e l'opzione delle famiglie affidatarie è stata discussa ma ritardata. In entrambi i casi, non c'erano precedenti episodi che facessero prevedere un esito così infausto. Sulla base di questa esperienza, riteniamo che sia necessario un maggiore controllo a casa in stretta collaborazione con le strutture sociali. Un grosso problema nell'apertura di cause legali si basa sulle conseguenze sconvolgenti sui bambini e sulle loro famiglie quando vengono intrapresi tali approcci.

Un problema importante, probabilmente il divario principale con le linee guida, era la mancanza di supporto psicologico. Per qualche tempo, questo è stato fornito e successivamente ritirato a causa di restrizioni sui fondi. Questo è stato un grave inconveniente sia per i pazienti che per il team di lavoro. È noto che la NP a lungo termine ha un'importante implicazione emotiva per i bambini e le loro famiglie. In un precedente articolo²⁸ sono stati discussi l'effetto percepito della NP come bisogno primario correlato alla salute per l'individuo e il bisogno di supporto sia interno che esterno. L'autore ha concluso che uno psicologo dovrebbe collaborare con un team medico e nutrizionale per offrire psicoterapia ove possibile²⁹. Ciò può essere possibile quando il centro gestisce molti pazienti e dispone di risorse finanziarie per mettere a disposizione figure professionali specificamente formate.

Per quanto riguarda il monitoraggio clinico, non abbiamo monitorato la densitometria ossea e la composizione corporea con frequenza annuale come raccomandano le linee guida e prevediamo di aggiungerlo al nostro protocollo.

Coerentemente con uno studio precedente che mostrava che i bambini in NP potevano normalmente frequentare le loro attività quotidiane e sociali come lo sport e la scuola³⁰, i nostri pazienti hanno mostrato una discreta percezione della QoL, ad eccezione del supporto sociale. Tuttavia, una delle maggiori lamentele segnalate dagli operatori sanitari è stata la mancanza di supporto da parte del servizio sociale locale.

In un recente studio sulla QoL nei bambini in NPD, gli autori hanno concluso che una compromissione nell'indipendenza dalle attività della vita quotidiana come mangiare, vestirsi, lavarsi e muoversi stava contribuendo in modo significativo a una QoL peggiore, mentre altri aspetti come la frequenza scolastica, l'affaticamento generale, il dolore e l'immagine corporea non erano influenzati³¹.

Nel complesso il nostro modello può essere considerato come un "modello ospedaliero", dove il centro di riferimento svolge un ruolo primario nella formazione dei caregivers e nella gestione dei pazienti, limitando il coinvolgimento dei medici di base. Naturalmente, quest'ultimo diventa un problema per i pazienti che vivono lontano dal centro di riferimento. Tuttavia, un aiuto sostanziale è fornito dall'uso degli smartphone e delle relative tecnologie, globalmente definite telemedicina, che hanno ridotto notevolmente le esigenze di contatti personali, compreso il trasporto dei pazienti e le visite mediche. Diversi studi hanno dimostrato che l'uso della telemedicina è diventato una parte fondamentale della comunicazione relativa alle condizioni e alle domande di salute^{32,33}.

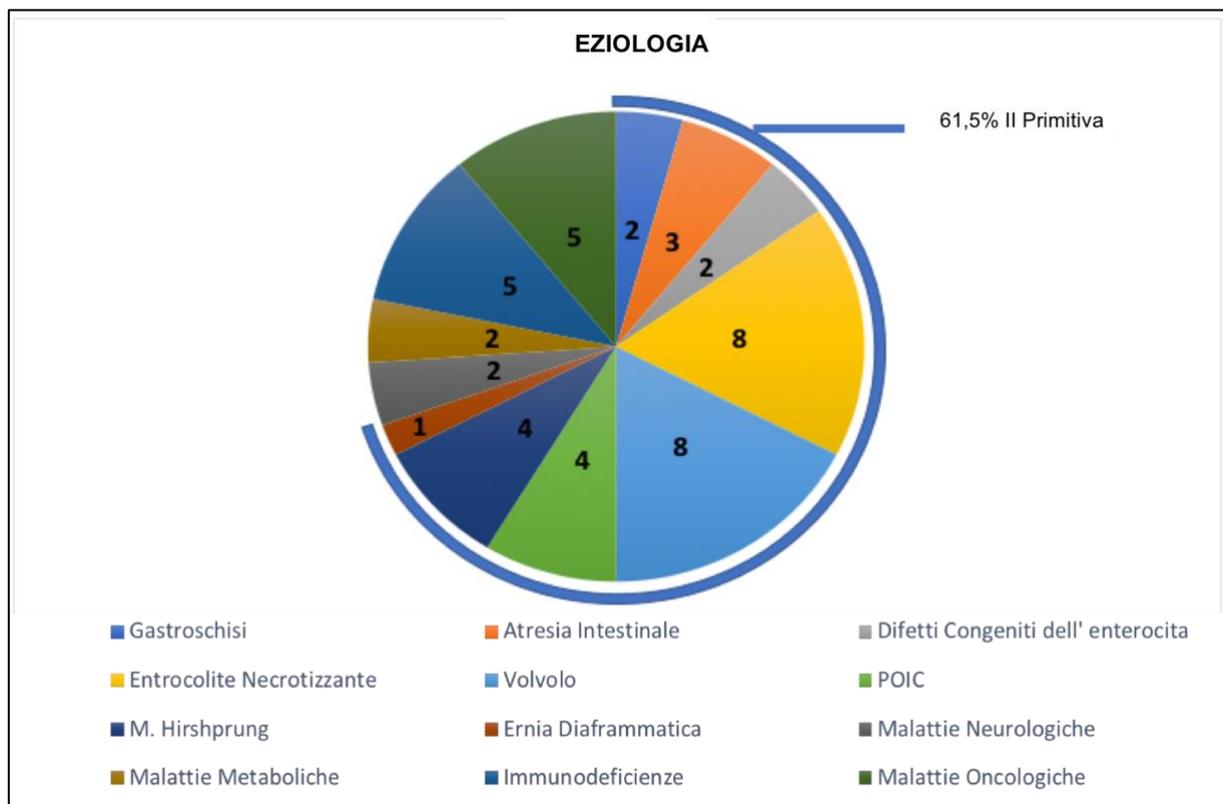
Tuttavia, nel complesso, i nostri protocolli e procedure corrispondono bene alle linee guida europee.

In conclusione, le linee guida ESPGHAN forniscono indicazioni fattibili ed efficaci per la gestione dei pazienti in NPD. Il modello deve essere personalizzato a livello locale, ma dovrebbe sempre includere un team multidisciplinare di esperti per supervisionare il supporto nutrizionale. I parametri per il monitoraggio dell'efficacia degli interventi e della telemedicina dovrebbero essere ulteriormente definiti e inseriti nei protocolli dei centri di riferimento. Inoltre, la medicina narrativa consente una migliore comprensione dei bisogni del paziente e della famiglia e aiuta a stabilire un contatto efficace, a sua volta essenziale per la comunicazione a distanza.

Figure

Figura 1.

Eziologia dei 52 pazienti in con II in Nutrizione Parenterale. POIC= Pseudo-ostruzione cronica intestinale



Tabelle

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e patologie sottostanti dei pazienti in NP di lunga durata. NP= Nutrizione Parenterale

Distribuzione per Età dei principali gruppi eziologici

▪ II Primitiva (%)	32/52 (61)
○ Età in mesi (mediana ± DS)	95 ± 76,47
○ Durata della NP in mesi (mediana ± DS)	42 ± 59
○ Maschi/Femmine	19/13
▪ Malattie Oncologiche (%)	5/52 (10)
○ Età in mesi (mediana ± DS)	67 ± 61,31
○ Durata della NP in mesi (mediana ± DS)	12 ± 6
○ Maschi/Femmine	2/3
▪ Immunodeficienze (%)	5/52 (10)
○ Età in mesi (mediana ± DS)	139 ± 99,45
○ Durata della NP in mesi (mediana ± DS)	29 ± 70
○ Maschi/Femmine	5/0
▪ Altre (malattie metaboliche, genetiche e neurologiche) (%)	10/52 (19)
○ Età in mesi (mediana ± DS)	81 ± 65,33
○ Durata della NP in mesi (mediana ± DS)	18 ± 27
○ Maschi/Femmine	6/4

Outcomes della NP

NP Attiva	18/52
Svezzati dalla NP	25/52
Morti	9/52

Tabella 2. Requisiti per iniziare un programma di NPD. NPD= Nutrizione parenterale domiciliare

	52 pazienti
Ambiente domestico adeguato (acqua corrente e corrente elettrica)	100%
Quante persone hanno fatto il training (almeno 2 persone)	100% :1 caregiver 88%: 2 caregivers
Quanto è durato il training (1-2 settimane)	2 settimane (1-6 settimane)
Dove è stato fatto il training (a casa, in ospedale)	60 % in ospedale 40 % a casa
Condizioni cliniche stabili del paziente?	100%
Supporto assistenza sociale?	4% hanno ricevuto supporto sociale
Costi sostenuti dall'ospedale o dalla compagnia di assistenza domiciliare?	86,5% i costi erano sostenuti dal Sistema sanitario nazionale 13,5% I costi erano sostenuti dall'ospedale
Le sacche di NP venivano fornite dalla compagnia di assistenza domiciliare o dalla farmacia dell'ospedale?	Nell' 81% le sacche erano fornite dalla compagnia di assistenza domiciliare 19% le sacche erano fornite dalla farmacia dell'ospedale

Tabella 3. Motivi principali per le chiamate telefoniche: chiamate urgenti vs programmate.

Chiamate Urgenti (40%)	Chiamate Programmate (60%)
Febbre	Peso corporeo
Contrazione della diuresi	Caratteristiche delle feci
Distress Respiratorio	Richiesta di visita domiciliare

Gestione infermieristica del CVC (medicazione, occlusione del CVC)	Richiesta di materiale a domicilio
Malfunzionamento delle pompe	Gestione ed organizzazione delle visita di follow-up

Tabella 4. Le indicazioni sull'organizzazione, il monitoraggio e il follow-up dei pazienti in NPD. NPD=Nutrizione parenterale domiciliare

Gestione dei pazienti da parte del centro di riferimento	27% erano stati inizialmente seguiti c/o un centro extra-regione 73% erano seguiti c/o il centro di riferimento regionale
Numero di infusioni a settimana	18/52 (35%) effettuavano ancora NPD per 7/7 giorni 25/52 (48%) erano svezzati dalla NP
Ciclizzazione della NP in h (notturna, morti, svezzati)	(15/52) 29% ricevevano NP notturna (10-12h) (3/52) 6% ricevevano NP continua (24h) 9/52 (17%) morti 25/52 (48%) svezzati
Uso di pompe portatili	100%
Gestione delle visite di controllo dei pazienti in NPD (seguiti regolarmente per almeo 4 visite all'anno)	(48/52) 92% erano seguiti con un programma di almeno 4 visite all'anno nei primi due anni del programma di NPD.
Possibilità di reperibilità Telefonica (24h/24)	100%
Stabilità clinica	100 % stabilità iniziale; 82% rimanevano clinicamente stabili.

	(9/52) 17% sottoposto a instabilità occasionale/frequente che richiedeva modifiche della composizione nutrizionale delle sacche.
Regime di NP personalizzato	100%
Valutazione densitometria ossea e composizione corporea	In casi selezionati

Capitolo III. Fattori di rischio per infezioni da catetere venoso centrale in bambini in nutrizione parenterale a lungo termine: studio di coorte prospettico.
(ESPGHAN 2021)

Introduzione

La NP, rappresenta uno strumento terapeutico di fondamentale importanza nel mantenimento o reintegrazione dello stato nutrizionale in corso di patologie differenti.

Nell'ambito pediatrico, le categorie di pazienti nelle quali la NP può rivestire un ruolo terapeutico fondamentale sono varie, qualora non sia possibile l'alimentazione orale o sia insufficiente. Questo ampio spettro di patologie e le differenti esigenze nutrizionali che le caratterizzano fa sì che l'intervento di NP in età pediatrica differisca da quella in età adulta per la notevole vastità di cultura nutrizionale richiesta finalizzata ad assicurare un adeguato sostegno all'accrescimento.

Non poche restano le complicanze legate a questo tipo di trattamento, rappresentate per lo più da quelle di tipo settico, nella maggior parte dei casi collegate ad una problematica gestione dei pazienti.

Le infezioni/sepsi correlate alla presenza di un accesso venoso centrale (CVC), rappresentano il maggior rischio correlato alla NA per via parenterale. I pazienti con patologie croniche o con deficit immunitari primitivi o secondari (es. chemioterapia), e tutti i soggetti sottoposti a NP di lunga durata, sono particolarmente esposti a tali rischi. L'educazione delle famiglie (e dello stesso paziente quando possibile) alla corretta gestione del CVC, è un elemento di centrale importanza nella gestione della nutrizione domiciliare e rappresenta una delle principali metodiche di prevenzione delle infezioni.

Il CDC classifica le infezioni associate a CVC in CLABSI (Central line-associated bloodstream infection) e CRBSI (catheter-related bloodstream infection) a seconda della modalità con la quale viene fatta la diagnosi.

CLABSI	CRBSI
-Emocoltura da CVC positiva -CVC in sede da > 48h -CVC in sede il giorno dell'infezione o il giorno precedente -Segni e sintomi clinici di sepsi -Non altre sedi di infezione	-Emocolture positiva -Isolamento stesso microrganismo da prelievo centrale e periferico -Coltura quantitativa punta del CVC Oppure -Crescita microbiologica nel campione da CVC individuata 2h prima della crescita dal campione di sangue periferico (DTTP)

Tabella 1. Classificazione infezioni associate a CVC³⁴

Il CDC classifica le CLABSI in tre sottotipi sulla base dei criteri diagnostici utilizzati per definire l'infezione primaria del circolo sanguigno (*laboratory-confirmed bloodstream infection, LCBI*)³⁴:

- LCBI1: individuazione, in pazienti di qualsiasi età, di un batterio o fungo, non appartenenti alla lista di commensali comuni della NHSN (National Healthcare Safety Network), attraverso esami colturali di uno o più campioni ematici oppure attraverso test microbiologici non colturali che permettano di identificare il genere o la specie di un microrganismo.
- LCBI2: paziente di qualsiasi età con almeno un sintomo tra febbre (>38 C), brividi o ipotensione con identificazione di un microrganismo nel sangue, non correlata ad infezione in altro sito, attraverso il riscontro di due o più emocolture positive per lo stesso commensale comune, da prelievi effettuati in diverse occasioni.
- LCB3: prevede gli stessi criteri di definizione di infezione di LCB2 riferiti però a pazienti con età inferiore ad un anno, che presentino almeno uno tra febbre (>38 C), ipotermia (>36C), apnea o bradicardia.

Nei pazienti con II dipendenti dalla NP lo sviluppo di CLABSI è una delle complicanze più frequenti e temute, in quanto associato ad elevata mortalità e morbilità. La maggiore

suscettibilità allo sviluppo di infezione da CVC in questi pazienti è da attribuire a diversi fattori di rischio²⁴:

- Prematurità
- Interventi chirurgici addominali
- Anomala lunghezza intestinale
- Scarsa tolleranza alla nutrizione enterale
- Durata della NP
- Uso di antiacidi
- Stato nutrizionale subottimale
- Immunodeficienza

I microrganismi possono colonizzare il CVC in diversi modi: nei pazienti in NP di lunga durata più frequentemente si ha una contaminazione diretta del catetere durante la sua manipolazione; altra via di disseminazione è la migrazione dei microrganismi dalla cute al sito di inserzione del CVC; raramente infine l'infezione può essere causata da soluzioni infuse contaminate o per disseminazione ematica da altri siti di infezione (Figura 1). La colonizzazione del catetere esita rapidamente nella formazione di un biofilm strettamente adeso al lume, che protegge i patogeni dalla risposta immunitaria ed ostacola l'azione degli antibiotici.

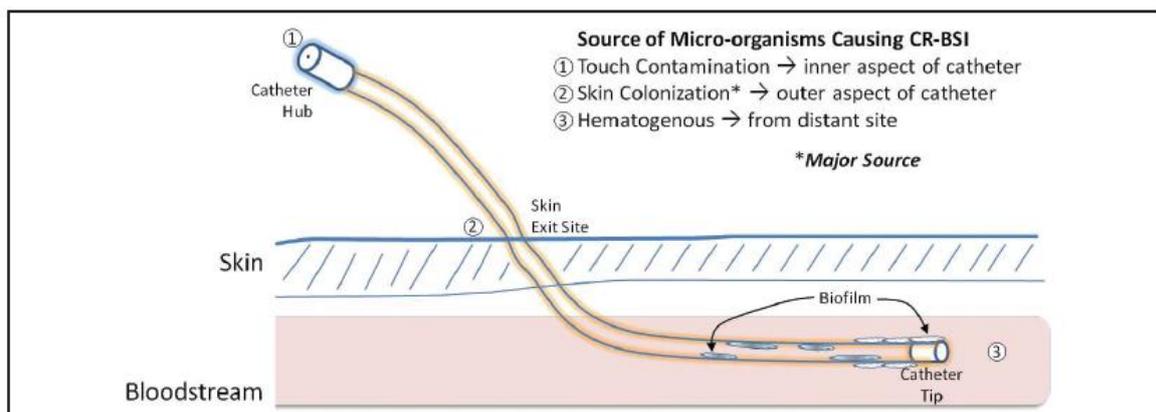


Figura 1. Fonti di diffusione dei microrganismi causanti CRBSI³⁵

I microrganismi di più frequente riscontro sono batteri Gram-positivi, in particolare: *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococci coagulasi-negativi*, *Enterococcus*. Tra i Gram-negativi quelli più comunemente isolati sono: *Klebsiella*, *Esherichia ed Enterobacter*. Raramente i patogeni responsabili sono rappresentati da funghi³⁶.

Secondo le linee guida dell'ESPGHAN, va sospettata una CLABSI ogni qualvolta un bambino con IICB portatore di CVC presenti febbre, letargia, ileo o alterazioni di parametri di laboratorio quali ipoglicemia, trombocitopenia, acidosi metabolica⁷. In caso di elevata probabilità di CLABSI, il paziente deve essere ricoverato e va iniziata una terapia antibiotica empirica, previa esecuzione di prelievi per l'emocoltura, la valutazione degli indici di flogosi e i parametri coagulativi; non appena disponibile la terapia deve essere adeguata al profilo di sensibilità del patogeno responsabile. È molto discusso l'utilizzo dei lipidi in infusione durante la CLABSI sintomatica in quanto sembrerebbe aumentare il rischio di ipertrigliceridemia e di attivazione del sistema reticolo-endoteliale, ma non c'è differenza sull'outcome clinico del singolo episodio infettivo per cui le recenti linee guida non raccomandano la sospensione lipidica.

La principale difficoltà nel trattamento di una CLABSI in pazienti che richiedono NP di lunga durata è eradicare l'infezione preservando il CVC. La terapia empirica deve essere scelta sia tenendo conto dei fattori di rischio specifici del paziente, sia in base al pattern di resistenza locale, somministrando antibiotici ad ampio spettro d'azione che copra gram-positivi e gram-negativi. L'antibiotico che viene utilizzato in prima linea nel sospetto di CLABSI è la vancomicina, in monoterapia o in associazione con il cefepime; nel caso in cui il paziente si presenti in shock è opportuno aggiungere il meropenem, più aggressivo nei confronti di gram-negativi resistenti⁴². La risposta alla terapia antibiotica si evidenzierà con defervescenza e risoluzione della batteriemia entro 48-72 ore, in questo caso la somministrazione generalmente viene continuata per 10-14 giorni, anche se non vi è un'indicazione specifica riguardante la durata della terapia. Nel caso in cui il paziente non risponda dopo più di 72 ore di terapia mirata, con emocolture ripetutamente positive, se vi è deterioramento delle condizioni cliniche, in tutti i casi di instabilità emodinamica e shock, è indicata la rimozione ed il riposizionamento del CVC. La sostituzione del CVC, in associazione alla terapia antimicrobica endovenosa, rappresenta l'intervento di prima linea nel caso in cui vengano isolati funghi o patogeni come *Staphylococcus Aureus*, ed in caso di infezioni complicate (es. endocarditi, osteomeliti)³⁷.

In tali pazienti reperire nuovi accessi venosi può essere particolarmente difficoltoso, pertanto può essere effettuata la cosiddetta *lock therapy*, nel tentativo di evitare la sostituzione del CVC. L'*antibiotic lock therapy* consiste nell'iniettare nel lume del catetere una soluzione concentrata di antibiotico selezionato in base alla sensibilità del patogeno isolato, lasciandolo agire per un tempo determinato, al fine di ridurre la carica microbica colonizzante il CVC. Questo tipo di intervento deve essere effettuato sempre in associazione alla terapia antibiotica sistemica³⁸.

PATOGENI	CVC a breve termine	CVC a lungo termine
Staphylococchi coagulasi negativi	SI Rimozione	Lock therapy di salvataggio+trattamento per 10-14 gg
Staphylococco Aureus	SI Rimozione	SI Rimozione
Enterococchi	SI Rimozione	Lock therapy di salvataggio + trattamento per 10-14 gg
Bacilli gram neg. (incluso Pseudomonas)	SI Rimozione	SI Rimozione
Candida	SI Rimozione	SI Rimozione

Tabella 2. Indicazioni alla rimozione di CVC per CLABSI

Per la profilassi delle infezioni da catetere, sono in studio l'utilizzo della *lock therapy* con etanolo e con taurolidina. L'etanolo è un antisettico comunemente impiegato per la sterilizzazione del catetere e potrebbe essere associato ad una riduzione dell'incidenza di CRBSI nei pazienti pediatrici in NP, ma la maggior parte degli studi a riguardo sono retrospettivi e su coorti poco numerose. È stato inoltre osservata un'associazione tra l'*ethanol lock* e un aumento del rischio di trombosi e di rottura del catetere, in particolare in caso di concomitante utilizzo di eparina³⁹. Più incoraggianti sono i risultati riguardo l'efficacia della taurolidina, nonostante anche in questo caso vi siano pochi studi disponibili su popolazioni pediatriche in NP. La taurolodina è un antimicrobico che agisce legando la parete cellulare di batteri e funghi ed impedendo in questo modo l'adesione tra i microrganismi; è attiva contro gram-positivi e gram-negativi, aerobi ed anaerobi e funghi, fino ad ora inoltre non è stato rilevato lo sviluppo di resistenza. L'utilizzo di taurolidina sembrerebbe associarsi ad una riduzione del rischio di infezione del CVC, soprattutto nei pazienti con episodi recidivanti⁴⁰.

Tenuto conto della gravità delle infezioni da CVC in bambini in NP, dell'esiguità di dati presenti in letteratura su frequenza ed esiti e la contemporanea necessità di individuare

precocemente i bambini a rischio di infezioni gravi o recidivanti, gli obiettivi del presente studio sono:

- Calcolare il tasso di infezioni associate a CVC nei pazienti in NP di lunga durata
- Correlare la variabilità dei tassi di infezione a fattori legati al paziente (età, patologia di base, presenza di stomie, stato immunologico) ed al patogeno
- Valutare l'impatto della profilassi con taurolidina sull'incidenza delle CLABSI

Metodi

È stato condotto uno studio prospettico di coorte in bambini in NP di lunga durata, di età compresa tra 0 e 18 anni presso l'U.O.C. di Malattie Infettive pediatriche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, centro di terzo livello per le malattie infettive pediatriche e centro di riferimento per la nutrizione artificiale pediatrica. L'unità operativa offre assistenza di tipo ambulatoriale, in regime di day hospital, ricovero e assistenza domiciliare: i pazienti inclusi nello studio sono stati seguiti in regime di ricovero.

Sono stati selezionati bambini che necessitano di NP di lunga durata per diverse patologie di base:

- insufficienza intestinale
- malattie genetiche
- malattie metaboliche

Le malattie che causano insufficienza intestinale in età pediatrica, come precedentemente descritto, possono essere classificate in tre sottogruppi: sindrome dell'intestino corto; enteropatie congenite; disordini della motilità intestinale. In questo studio sono stati arruolati pazienti con patologie appartenenti a ciascuna di queste categorie.

In un periodo di osservazione di tre anni, da maggio 2018 a settembre 2021, sono stati registrati tutti gli episodi di infezione da CVC nei pazienti con II. Per la diagnosi di infezione correlata a CVC si è fatto riferimento alle definizioni del CDC riportate in tabella 1.

Per tutti i pazienti selezionati sono stati raccolti dati relativi alla storia clinica, al rischio infettivo e ai singoli episodi di infezioni da catetere venoso centrale, riportati in un database in formato Microsoft Excel.

I principali parametri del database sono:

- dati anagrafici
- patologia di base
- presenza di deficit immunitari
- sede del CVC
- tipo di CVC
- tipologia di lipidi utilizzati in NP
- numero di infezioni associate a CVC
- tipo di infezioni (CLABSI; CRBSI)
- microrganismo isolato

- terapia antibiotica (empirica e mirata)
- fallimento terapia di prima linea
- *add on* e *switch* farmacologico in terapia empirica e mirata
- rimozione CVC e cause della rimozione
- utilizzo di taurolidina in profilassi

Outcome primario dello studio è stato quello di valutare la frequenza di nuovi episodi di infezioni associate a CVC nei pazienti in NP di lunga durata seguiti; a tal fine è stato utilizzato come parametro il tasso medio di CLABSI per mille giorni catetere.

Secondo outcome dello studio è stato quello di valutare la gravità degli episodi infettivi registrati, facendo riferimento alla durata della febbre e del ricovero, espressi in giorni (considerando l'assenza di febbre dopo 24h di apiressia).

Le proporzioni di pazienti con SBS, disturbi della motilità, enteropatie congenite, patologie metaboliche e genetiche, di quelli portatori di stomie, dei pazienti in profilassi con taurolidina e dei pazienti che hanno sviluppato almeno un episodio di CLABSI o più di uno sono espressi come percentuali.

Le variabili a distribuzione normale sono riportate come media \pm deviazione standard (DS), quelle a distribuzione non gaussiana sono espresse come mediana \pm range interquartile (IQR). I test T-Student e Mann Whitney sono stati utilizzati per il confronto di variabili continue a distribuzione normale e non, rispettivamente. Il test esatto di Fischer e Chi-quadrato sono stati utilizzati per confrontare le proporzioni di pazienti in gruppi differenti.

I tassi di incidenza delle CLABSI sono stati calcolati rapportando il numero di nuovi casi registrati ogni mese, con il numero di giorni CVC in bambini in follow-up presso il centro di riferimento. L'incidenza mensile è stata riportata come tasso d'incidenza normalizzato per 1000 giorni CVC.

Sono state condotte un'analisi di regressione logistica univariabile e multivariabile per analizzare la correlazione tra l'esito clinico sfavorevole e le seguenti variabili: età, sesso, patogeno isolato, durata terapia antibiotica e fallimento terapia, durata del ricovero, rimozione catetere. I risultati sono stati espressi sotto forma di odds ratio (OR), calcolandone l'intervallo di confidenza (IC) al 95%. Un errore alfa del 5% è stato impostato per definire la significatività statistica. Tutte le variabili con $p \leq 0.1$ all'analisi univariabile sono state incluse nell'analisi multivariabile.

Inoltre sono state effettuate analisi di sottogruppo confrontando l'incidenza delle CLABSI in base alla presenza di stomie (ileo-stomia o PEG), alla profilassi con tauroiodina, alla patologia di base ed alla ricorrenza degli episodi.

Le analisi statistiche sono state effettuate con il software SPSS (versione 20 Inc. Chicago, IL, USA).

Risultati

Dei 20 pazienti con II seguiti presso il centro di riferimento di Napoli, 16 bambini erano in NP di lunga durata (età mediana 74.5 mesi e IQR 27.20-150.50). L'età mediana di inizio della NP è di 4 mesi, IQR 1.75-8 e la durata media della NP nei bambini seguiti nello studio è di 84.56 mesi \pm 69.95 DS.

Nella popolazione in esame, l'eziologia dell'IICB è da attribuire principalmente alla SBS ed ai disturbi della motilità, che insieme rappresentano la causa di II nel 76% dei pazienti. Nei bambini seguiti, la SBS è determinata nella metà dei casi da una resezione chirurgica post enterocolite necrotizzante; tra i disturbi della motilità invece il 50% dei bambini presenta la Malattia di Hirschsprung, la restante parte ha una pseudo-ostruzione intestinale cronica (POIC). L'eziologia dell'IICB della popolazione in studio è mostrata in figura 2.

Le caratteristiche della popolazione sono descritte più nel dettaglio in tabella 3.

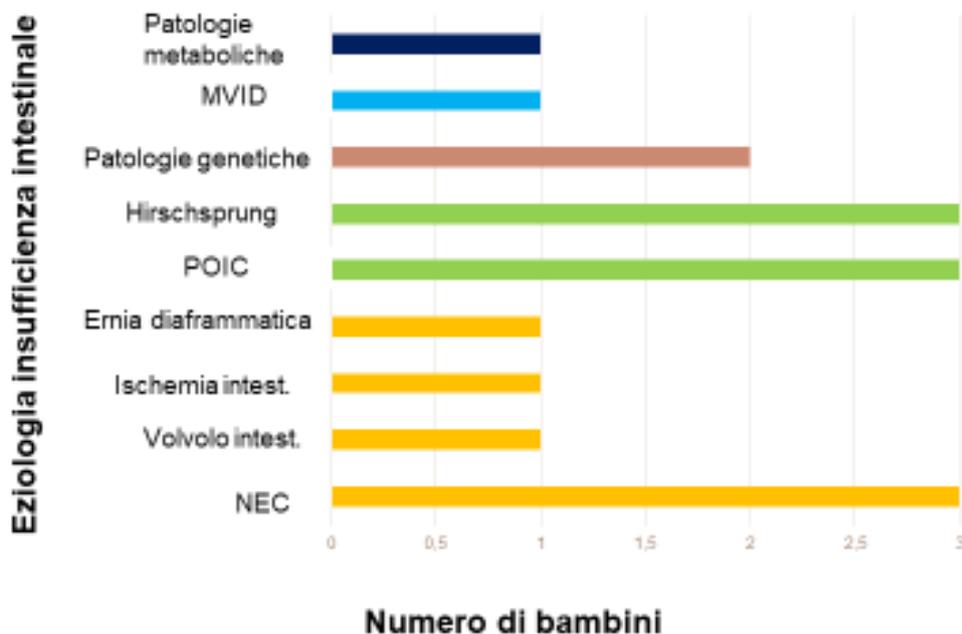


Figura 2. Eziologia dell'insufficienza intestinale nella popolazione in studio

Caratteristiche	Frequenza
Totale n (%)	16
Sesso maschile	12 (75)
Patologia di base	
Short bowel syndrome:	6 (38)
- Enterocolite necrotizzante n (%)	3 (20)
- Volvolo intestinale n (%)	1 (6)
- Ischemia intestinale massiva n (%)	1 (6)
- Ernia diaframmatica n (%)	1 (6)
Disordini della motilità intestinale:	6 (38)
- Malattia di Hirschsprug n (%)	3 (20)
- Pseudo-ostruzione intestinale cronica	
-forma miogena n (%)	1 (6)
-forma neurogena n (%)	2 (12)
Enteropatie congenite:	
- Malattia da inclusione dei microvilli n (%)	1(6)
Malattie metaboliche:	
- Deficit congenito della glicosilazione di tipo C n(%)	1(6)
Malattie genetiche:	2 (12)
- Diarrea congenita mut PCSK1 n (%)	1(6)
- Entoropatia autoimmune n (%)	1 (6)
Presenza immunodeficienze n (%)	3 (19)
Età inizio NP in mesi (mediana, IQR)	4 (1,75-8)
Durata NP in mesi (media ±DS)	84,56±69,95
SMOF in NP n (%)	16 (100)
Portatori di stomia n (%):	9 (56)

- Gastrostomia n (%)	5 (31)
- Ileo/Colonstomia n (%)	4 (25)
Taurolidina in profilassi n (%)	12 (75)

Tabella 3. *Descrizione popolazione di studio*

Episodi infettivi

In tutto il periodo di osservazione abbiamo registrato 24 episodi di CLABSI in 9 pazienti, di questi, 5 hanno avuto più di un evento.

La diagnosi di CLABSI è stata fatta mediante emocoltura su sangue prelevato da CVC: per tre eventi l'esame colturale (prelevato dopo l'inizio della terapia antibiotica per necessità cliniche) non è stato in grado di isolare nessun patogeno, nonostante ciò, data la clinica fortemente suggestiva di sepsi, sono stati ugualmente trattati con terapia antibiotica. I microrganismi di più frequente riscontro sono stati i Gram positivi, in particolare Stafilococchi coagulasi-negativi quali *Staphylococcus Epidermidis* e *Staphylococcus Hominis*, che rappresentano il 56% dei patogeni isolati (tabella 4). Il riscontro di tali microrganismi, colonizzatori della cute, è concorde con la patogenesi delle infezioni da catetere, che avviene nella maggioranza dei casi per contaminazione del lume da parte della flora cutanea del paziente o degli operatori durante la manipolazione del CVC.

Dato l'elevato rischio di sepsi nei pazienti portatori di CVC per lunghi periodi, in tutti i pazienti febbrili è stata iniziata una terapia antibiotica empirica al momento del ricovero, previo prelievo sanguigno per l'esecuzione dell'emocoltura nella maggior parte di loro. La terapia impostata empiricamente è risultata inefficace nel 33% degli episodi infettivi: è stato definito un fallimento della terapia empirica ogni caso in cui la terapia ha necessitato di un cambiamento sia per motivi clinici (scarsa risposta), sia per motivi microbiologici (riscontro di patogeni non sensibili alla terapia in atto).

Non ci sono raccomandazioni sulla durata ottimale della terapia antibiotica per le CLABSI, in media nei nostri pazienti il trattamento ha avuto una durata di 18.33 ± 10.15 giorni.

La rimozione del catetere per cause infettive è stata eseguita per un solo evento, le ultime linee guida infatti sconsigliano la sostituzione del CVC in prima linea in caso di CLABSI in quanto associata ad un outcome peggiore nel lungo termine. Considerando la peculiarità della popolazione di studio e la necessità di preservare il patrimonio venoso, nel nostro centro è considerato prioritario il salvataggio del catetere ed in alcuni casi è stato necessario ricorrere all'*antibiotic lock therapy* per evitare la sostituzione del CVC.

Maggiori caratteristiche delle CLABSI registrate sono descritte in tabella 4.

CLABSI	
Tipo CVC pazienti con CLABSI (n, %)	
- Tunnellizzato	6 (67)

- PICC	1 (11)
- PORT	2 (22)
Microrganismo isolato (n)	
Gram positivi:	
- <i>Staphylococcus Epidermidis</i>	8
- <i>Staphylococcus Hominis</i>	5
- <i>Enterococcus Faecalis</i>	2
- <i>Staphylococcus Aureus</i>	1
- <i>Staphylococcus Haemoliticus</i>	1
- <i>Staphylococcus Caprae</i>	1
- <i>Staphylococcus Schleiferi</i>	1
- <i>Kokuria species</i>	1
Gram negativi:	1
- <i>E.Coli</i>	1
- <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1
- <i>Moraxella species</i>	
Durata della febbre in giorni (media ± DS)	4,42 ± 3,50
Durata della terapia antibiotica in giorni (media ±DS)	18,33 ± 10,15
Fallimento terapia antibiotica empirica n (%)	8 (33)
Sospensione lipidi durante la sepsi n (%)	15 (62)
Rimozione CVC n (%)	
- Rimozione accidentale o dislocamento	2 (8)
- Rimozione per infezione	1(4)
Durata del ricovero in giorni (media ±DS)	21,38 ± 13,62
Pazienti con almeno un episodio di CLABSI n (%)	9 (56)
Pazienti con più di un episodio di CLABSI n (%)	5 (31)

Tabella 4. Caratteristiche delle CLABSI.

Incidenza delle CLABSI e fattori associati alle infezioni

Obiettivo primario dello studio era valutare l'incidenza di CLABSI nei pazienti in NP di lunga durata seguiti nei tre anni di osservazione; a tal fine è stato calcolato il tasso mensile di CLABSI come il rapporto tra il numero di eventi nel mese x e i giorni catetere totali nello stesso mese, normalizzati per 1000 giorni catetere. Il tasso medio di CLABSI è stato di 1.69/ 1000 giorni CVC [0-8.8] (figura 3). Come mostrato in figura 3, l'andamento delle CLABSI nei tre anni è stato discontinuo, con periodi di picco e periodi di assenza di episodi.

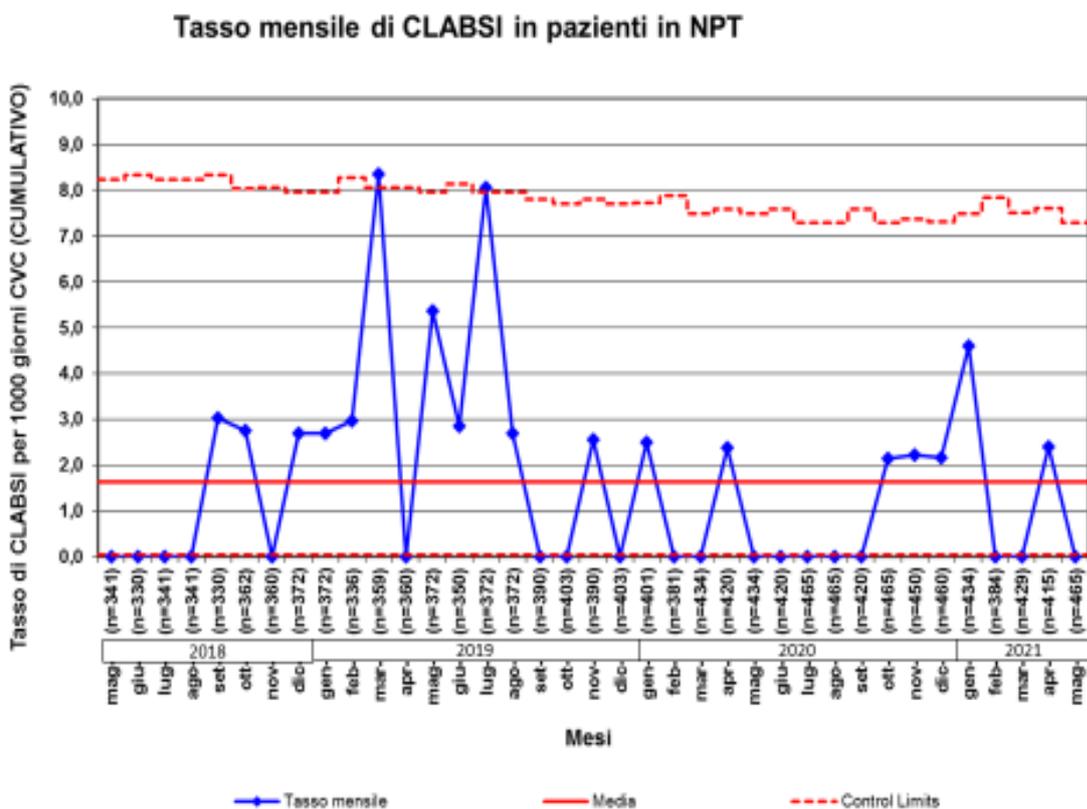


Figura 3. Tasso mensile di CLABSI in pazienti in NP.

Secondo obiettivo dello studio era correlare diversi fattori legati ai pazienti allo sviluppo di infezioni da catetere, sia per un singolo episodio che per episodi ripetuti. I principali fattori di rischio presi in esame sono stati: la patologia di base, la presenza di stomie e la prematurità.

Per l'analisi statistica le patologie di base sono state raggruppate in due categorie: SBS post resezione chirurgica e patologie intestinali primitive, comprendendo in quest'ultima categoria sia i disordini della motilità che i disordini congeniti degli enterociti. Il rischio di sviluppare più di una CLABSI è risultato statisticamente superiore nei pazienti con patologie primitive intestinali rispetto ai pazienti con SBS, mentre tale differenza non è significativa per un singolo episodio di CLABSI.

Il secondo fattore di rischio analizzato è stato la presenza di stomie, sia gastrostomia che colonstomia, in quanto rappresentano possibili fonti di diffusione di microrganismi. In particolare è stato osservato un aumento del rischio di CLABSI in pazienti portatori di colonstomia rispetto a coloro che non hanno colonstomie (RR 2.40 [1.22-4.68]). Questo fattore non sembra essere associato alla recidiva di CLABSI.

Non è stata dimostrata infine nessuna correlazione tra la prematurità ed il rischio di sviluppare CLABSI.

VARIABILE	Nessun episodio di CLABSI	Almeno un episodio di CLABSI 1	P	Più di un episodio di CLABSI	p
Patologia di base					
SBS post-chirurgica	5 (55.6)	4 (44.4)	0.280	1 (11.1)	0.05
Patologie intestinali primitive	2 (28.69)	5 (71.4)		4 (57.1)	
Presenza di stomie					
Colonstomia SI	0	4 (100)	0.042	2 (50)	0.350
Colonstomia NO	7 (58.3)	5 (41.7)		3 (25)	
Età					
Prematurità SI	0	1 (100)	0.521	0	0.338
Prematurità NO	3 (30)	7 (70)		5 (50)	

Tabella 5. Fattori di rischio associati a CLABSI.

Impatto della profilassi con taurolidina sull'incidenza di CLABSI

Nel periodo di osservazione, 12 dei bambini seguiti presso il centro hanno iniziato la profilassi con taurolidina, ognuno in periodi differenti a seconda dall'età e dalla durata della NP.

Nel corso dello studio sono stati registrati 17 episodi di CLABSI in pazienti in profilassi con taurolidina e 7 episodi di CLABSI in pazienti non in profilassi. Tenuto conto del numero di pazienti con taurolidina in gestione domiciliare, questo numero di eventi si traduce in un tasso di CLABSI pari a 1.59 [0.98-2.56] /1000 giorni CVC paragonato ad un tasso di 2.01 dei pazienti non in profilassi [0.96-4.21] (figura 4).

Per quanto sia evidente un trend in riduzione del tasso nei pazienti in profilassi con taurolodina, l'esiguità del campione non permette di dimostrare un effetto statisticamente significativo nella prevenzione delle CLABSI.

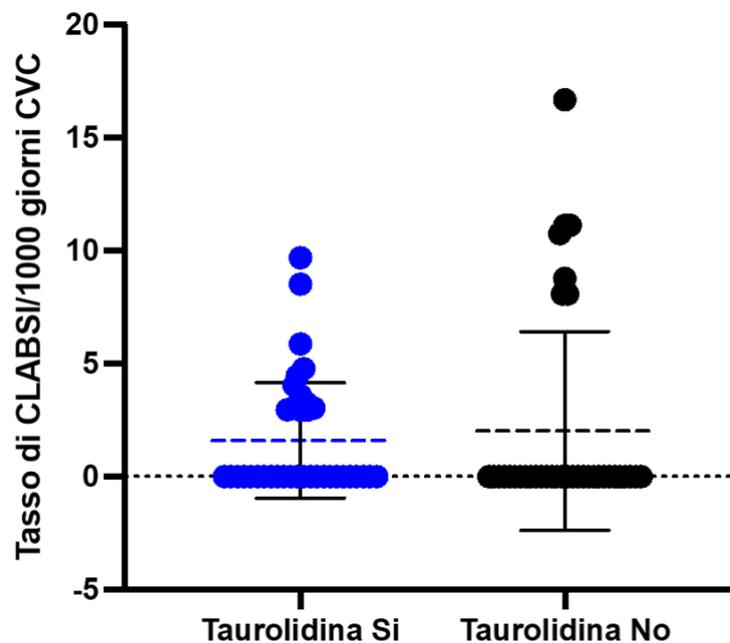


Figura 4. Confronto tra tassi di CLABSI nei pazienti in profilassi e non con taurolidina

Discussione

La NP è una procedura salvavita nei pazienti con insufficienza intestinale, permettendo la crescita e lo sviluppo in bambini incapaci di alimentarsi normalmente. Data la difficoltà nello svezzamento, questi pazienti richiedono la NP per anni e ciò li espone allo sviluppo di complicanze, in particolare legate alla permanenza per lunghi periodi di un catetere venoso centrale. Una delle complicanze più temute è lo sviluppo di infezioni associate a CVC, responsabili di elevata morbilità e mortalità.

Il nostro studio è stato infatti volto a valutare l'andamento delle CLABSI nei pazienti in NP di lunga durata per II, con l'obiettivo di individuare possibili fattori di rischio e valutare l'efficacia di metodiche di prevenzione, quali la profilassi con taurolidina.

Sono stati quindi analizzati i risultati del presente studio e confrontati con i dati derivanti dalla letteratura.

Nel corso del periodo di osservazione, 9 pazienti hanno sviluppato 24 episodi di CLABSI, rappresentando la complicità della NP di più frequente riscontro tra i nostri pazienti, in conformità con quanto descritto in letteratura⁴¹.

L'incidenza delle CLABSI riscontrata nella nostra popolazione (1.69 [0-8.8]/1000 giorni CVC) è simile al *rate* di incidenza riscontrati in altri studi^{42,43}.

L'andamento delle infezioni nel corso dei tre anni è risultato variabile, con periodi di picco alternati a periodi di assenza di infezioni, corrispondenti ai mesi estivi: ciò potrebbe indicare una stagionalità delle infezioni correlata a fattori ambientali.

Tutti i bambini arruolati nello studio hanno effettuato la NP a domicilio, in cui la gestione del CVC è affidata in parte o totalmente ai genitori. In questo contesto il *training* dei genitori assume un ruolo fondamentale nella prevenzione delle infezioni. Nel corso dello studio è stato visto infatti che i bambini che hanno sviluppato più di un episodio di CLABSI erano accomunati da una scarsa educazione familiare nel *management* del CVC²⁴.

Ulteriore obiettivo del presente studio era individuare possibili fattori di rischio per lo sviluppo di CLABSI: un fattore di rischio individuato è la presenza di colonstomia, che è stata associata ad un rischio raddoppiato rispetto ai pazienti non portatori di colonstomia di sviluppare almeno un episodio di CLABSI.

Un altro fattore preso in esame è stata la patologia di base, al fine di individuare un'associazione tra l'eziologia dell'IICB ed il rischio infettivo. Nella coorte di bambini presi in esame, la SBS e i disturbi della motilità hanno la stessa frequenza, mentre dallo studio della letteratura si è visto che la causa di più comune riscontro è in genere la SBS; questa lieve discordanza è però certamente da attribuire al piccolo numero di pazienti arruolati, infatti in un precedente studio multicentrico in cui è stata coinvolta anche la nostra struttura (popolazione di 109 bambini), la SBS è risultata la causa più frequente (44%)⁴⁴.

Dal nostro studio è emerso inoltre che l'IICB causata da patologie primitive dell'intestino, quali i disordini congeniti dei microvilli e i disordini della motilità, è associata ad un maggior rischio di recidiva di CLABSI, mentre non si è osservata un'associazione statisticamente significativa con le forme di IICB secondarie a SBS.

È stata inoltre indagata la possibile associazione tra CLABSI e prematurità, in quanto quest'ultima rappresenta un fattore di rischio per altre complicanze della NP, quali complicanze metaboliche, ed è inoltre noto che i nati prematuri, a causa dell'immaturità del sistema immunitario, hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni. I dati registrati non hanno messo

in evidenza nessuna associazione, probabilmente anche a causa dell'esiguità del campione e la presenza di un solo bambino prematuro nella coorte di pazienti studiati.

La diagnosi di CLABSI è stata fatta per tutti gli eventi mediante emocoltura e i patogeni più frequentemente isolati sono stati i Gram positivi, in particolare staphylococchi coagulasi negativi; tale riscontro è concorde con quanto descritto in letteratura.

Le sepsi associate a CVC sono di difficile eradicazione e la principale sfida nel trattamento è riuscire ad eradicare l'infezione evitando la rimozione del CVC, in quanto il successivo riposizionamento, necessario nei bambini dipendenti dalla NP, esporrebbe i pazienti ad aumento della morbilità e mortalità. Le ultime linee guida non raccomandano la sostituzione del CVC in prima linea ad eccezione dei casi in cui l'infezione non possa essere efficacemente trattata con il catetere in situ, in particolare per CLABSI da *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas* e miceti oppure in caso di sepsi complicata³⁷. Un recente studio retrospettivo su una popolazione di bambini portatori di CVC a lungo termine, ha messo in evidenza come la mancata rimozione del catetere nei casi indicati dalle linee guida dell'ESPEN sia significativamente associata ad un aumento del fallimento terapeutico⁴⁵. Tra gli eventi registrati nel nostro studio c'è stato un solo episodio di infezione da *Staphylococcus Aureus* trattato efficacemente con sola terapia antibiotica, in quanto sensibile alla vancomicina, senza ricorrenza dell'infezione. Nello stesso studio citato inoltre si è osservata una maggior frequenza di recidiva di CLABSI per infezione da *Enterococcus spp*, suggerendo che la rimozione precoce del CVC dovrebbe essere presa in considerazione anche in questi casi. Tra i pazienti seguiti presso il nostro centro sono state registrate due CLABSI da *Enterococcus Faecalis*, entrambe trattate con sola terapia antibiotica sistemica, come da linee guida, le quali non hanno recidivato nel follow up.

Risulta quindi di fondamentale importanza per migliorare la storia clinica dei pazienti in NP di lunga durata mettere in atto delle misure di prevenzione delle infezioni.

Nel nostro centro i pazienti in NAD hanno iniziato in momenti differenti una profilassi con taurolidina, verso la quale, fino ad ora, non è stata rilevata nessuna resistenza. Dallo studio è emerso un tasso medio di CLABSI per mille giorni catetere leggermente superiore nei bambini non in profilassi con taurolidina rispetto a quelli in profilassi, ma tale differenza non permette di dimostrare in modo significativo un ruolo protettivo della taurolidina; ciò è probabilmente da attribuire anche alla scarsa numerosità del campione preso in esame. Tali risultati sono stati confrontati con la letteratura disponibile: la maggior parte degli studi presenti però non sono randomizzati e prendono in analisi popolazioni poco numerose. Una recente metanalisi³⁴ ha esaminato i risultati di quattro RCT condotti su popolazioni pediatriche, portatori di CVC per

diverse condizioni (la causa del posizionamento del CVC non è stata scelta come criterio di selezione degli studi): ogni trial incluso nella metanalisi prevedeva la divisione dei pazienti in due gruppi, un braccio in profilassi con la taurolidina ed uno di controllo (lock con soluzione salina, eparina o nessuna lock therapy), non in cieco. Dalla metanalisi è emersa una differenza statisticamente significativa dell'incidenza di CLABSI tra il gruppo con taurolidina e il gruppo di controllo, sia in numero assoluto che in termini di tasso di incidenza per 1000 giorni catetere. I risultati di tale metanalisi dovrebbero in ogni caso essere interpretati con cautela in quanto la qualità degli studi inclusi non era alta.

Per chiarire l'efficacia della taurolidina nella prevenzione delle CLABSI sono necessari ulteriori studi, randomizzati e multicentrici, in modo da prendere in esame campioni più numerosi.

Conclusioni

Le infezioni correlate agli accessi venosi centrali rappresentano la principale complicanza della NP di lungo termine in pazienti con IICB. In base ai risultati del presente studio, si registrano meno di 2 episodi per ogni 1000 giorni CVC in bambini affetti da patologie primitive o secondarie dell'intestino. Alcuni elementi espongono questi bambini ad un più elevato rischio infettivo: in particolare la presenza di colonstomie si associa ad un rischio raddoppiato di sviluppare almeno un episodio di CLABSI.

La profilassi con taurolidina mostra risultati ancora non definitivi, ma promettenti per la profilassi delle CLABSI in questi bambini, infatti si osserva un tasso di incidenza di infezioni minore nei pazienti in profilassi. Ulteriori studi multicentrici e randomizzati sono necessari per chiarire l'efficacia della taurolidina.

Capitolo IV. Acidosi D-Lattica in bambini con Sindrome da Intestino Corto:
Confronto tra bambini sottoposti a trattamento chirurgico di allungamento
intestinale e bambini sottoposti a trattamento medico.
(Poster of distinction ESPGHAN 2018).

Introduzione

Come è stato più volte detto nella prima parte di questa tesi, i pazienti affetti da SBS ed in NP, vanno incontro, nel corso degli anni, a molteplici complicanze di tipo meccanico, infettive, metabolico⁴⁶. In particolar modo i pazienti pediatrici, rispetto al paziente adulto, sono sottoposti ad un trattamento cronico di maggiore durata. Per questo è fondamentale seguirli con continuità, cautela e con le metodiche più accurate per ridurre al minimo l'insorgenza delle complicanze. Tra le complicanze metaboliche legate alla SBS si riscontra l'acidosi D-lattica (DLA). Nonostante non sia la più comune complicanza della SBS, è una tra le più rilevanti dal punto di vista clinico e, in confronto alla severità delle manifestazioni, la sua gestione resta poco discussa.

La DLA è una forma rara di acidosi metabolica, caratterizzata da sintomi neurologici oltre ad un aumento dell'acido D-lattico sierico (D-la).

Solitamente i pazienti arrivano all'osservazione medica a causa di cambiamenti comportamentali e alterazioni dello stato mentale. Infatti i pazienti diventano aggressivi, hanno difficoltà a concentrarsi, presentano encefalopatia con squilibrio e disturbi della coordinazione, linguaggio confuso e nistagmo. Possono lamentare mal di testa, depressione e sentirsi ubriachi⁴⁷.

D-la è l'isomero ottico dell'acido L-lattico (L-la), più facilmente rilevabile nei fluidi organici con le tecniche comunemente utilizzate, perché è il principale responsabile dell'acidosi metabolica classica. La differenza tra queste due molecole è solo in termini di disposizione spaziale degli atomi, ma la struttura molecolare è la stessa. Nonostante la piccola differenza, D-la e L-la hanno diverse vie metaboliche ed enzimi e diversi effetti biologici.

Probabilmente il motivo per cui il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è colpito durante la DLA è che nel cervello c'è una minore concentrazione di D-2-idrossiacido deidrogenasi, necessaria per eliminare il D-la⁴⁸.

Le cellule dei mammiferi sono in grado di produrre solo L-la. Infatti le cellule di mammifero sono dotate solo dell'isoforma L-lattica deidrogenasi (L-LDH) dell'enzima e non contengono la variante D-LDH. È possibile che l'isomero D-la possa essere ottenuto a partire dal metilgliossalide, attraverso la via della gliossalasi in questo modo, tuttavia si producono quantità minime di isomero che non sono in grado di aumentare i livelli ematici di lattato^{49,50}.

D'altra parte, gran parte dei batteri che abitano l'intestino sono in grado di produrre entrambe le forme di lattato, e la prevalenza di un isomero sull'altro dipende esclusivamente dal numero e dall'attività biologica delle diverse specie batteriche, alcune delle quali che esprimono anche l'enzima DL-racemasi in grado di convertire un isomero in un altro⁴⁷.

Questa acidosi si sviluppa in seguito alla fermentazione, da parte dei batteri intestinali, dei carboidrati non assorbiti a livello del piccolo intestino in quei pazienti in cui c'è un'eccessiva brevità del tratto gastrointestinale ed un conseguente transito accelerato verso il colon. Per cui nei pazienti con IICB ed overgrowth batterica ci troviamo di fronte ad un'eccessiva produzione di D-lattato da parte dei batteri intestinali.

Una volta assorbito, fino a qualche decennio fa era opinione comune che l'organismo umano non avesse la possibilità di metabolizzare l'isomero D-la e che i sintomi ad esso associati derivassero dal suo accumulo. Si è poi osservato che parte del D-lattato, introdotto artificialmente per bocca o prodotto direttamente a livello intestinale, può essere escreto con le urine come avviene per l'isomero L, probabilmente per l'attività dell'enzima 2-idrossiacido-deidrogenasi (2-HDH) contenuta principalmente nei nefroni e negli epatociti⁵¹. Nonostante questa possibilità, questo enzima viene inibito dalla riduzione del pH ⁴⁷(6), per cui, quando aumenta la sintesi di D-lattato nell'intestino, si instaura un circolo vizioso in cui la condizione di acidosi inibisce l'enzima responsabile della degradazione del lattato stesso, con ulteriore accumulo e acidificazione.

I fattori predisponenti più comuni sono le patologie associate al malassorbimento che richiedono ampie resezioni dell'intestino tenue che portano alla SBS; infatti, essendo l'intestino tenue il principale sito di assorbimento dei macronutrienti, la sua ampia resezione determina l'accumulo di carboidrati semplici non digeriti nel lume intestinale. Il secondo fattore predisponente è la comunicazione dell'intestino tenue con il colon, in cui i carboidrati a rapida fermentazione diventano il substrato ottimale per la flora batterica⁴⁷.

Dal punto di vista clinico al DLA può avere caratteristiche molto eterogenee. Quello che accomuna la maggioranza dei pazienti è l'interessamento del SNC: spesso i pazienti giungono all'attenzione del medico allarmati dall'alterazione dello stato mentale e del comportamento. I

pazienti diventano aggressivi, hanno difficoltà di concentrazione, il linguaggio diviene confuso, sono molto comuni anche i disturbi dell'equilibrio e della coordinazione. Meno comunemente i pazienti lamentano cefalea, depressione e sensazione di ebbrezza⁴⁷.

Nel complesso le manifestazioni cliniche della DLA sono indicate nella Tabella I.

Per giungere alla diagnosi di DLA è fondamentale avere un forte sospetto clinico poiché le caratteristiche strumentali non sono patognomoniche.

E' indicato valutare l'equilibrio acido base (EAB) attraverso un'emogasanalisi su sangue arterioso, il test mostrerà un quadro di acidosi metabolica con gap anionico (GA) aumentato.

Se il sospetto diagnostico è forte, è possibile ricercare il D-lattato su urine con un valore normale (VN) < 0,05 mmol/mol di Creatinina o su siero con VN < 0,043 mmol/l⁵². I comuni test di laboratorio non sono tarati per ricercare l'isomero D siccome si avvalgono dello specifico enzima L-LDH, è possibile ricercare l'isomero D attraverso appositi kit. Il prelievo va praticato durante l'episodio acuto poiché al termine dell'evento l'acido lattico sarà eliminato rapidamente dal sistema di escrezione renale⁴⁹. Inoltre nonostante i livelli di D-lattato siano certamente aumentati durante gli episodi acuti di acidosi, non c'è correlazione diretta tra la concentrazione del metabolita e la severità delle manifestazioni cliniche⁴⁷.

In acuto, i due problemi principali da gestire sono l'acidosi e la disidratazione cronica. L'acidosi può essere trattata con bicarbonato endovena, secondo le necessità indicate dal monitoraggio dell'emogasanalisi. Per la disidratazione, il Ringer Lattato va evitato poiché contiene sia L che D-lattato. È utile, però, mantenere l'idratazione per prevenire la calcolosi e migliorare la clearance renale del lattato. Inoltre, per ridurre l'assorbimento di ossalato è bene fornire un supplemento giornaliero di calcio⁵². È fondamentale anche ridurre l'intake di carboidrati per evitare la produzione in loco di acido lattico.

Inoltre, per ridurre la quota batterica è utile somministrare antibiotici non facilmente assorbibili, in modo che l'effetto possa essere locale, si preferiscono, clindamicina, tetraciclina, metronidazolo, neomicina, vancomicina, rifaximina, kanamicina e trimetropim-sulfametossazolo.

Per ridurre il tasso di ossidazione degli acidi organici è utile fornire un supplemento di tiamina e riboflavina, che stimolano l'attività degli enzimi dedicati alla degradazione del lattato⁵².

Il presente studio è mirato a valutare l'incidenza della acidosi D-lattica in una popolazione pediatrica di bambini con SBS, confrontando gli esiti del trattamento medico rispetto alla chirurgia di allungamento, attraverso i seguenti obiettivi:

- 1) comparare l'incidenza di DLA tra pazienti sottoposti a ricostruzione intestinale autologa (AGIR) e pazienti trattamento medico esclusivo;
- 2) valutare l'influenza della lunghezza intestinale sull'incidenza di acidosi D-lattica;
- 3) ricercare un'associazione dello sviluppo di DLA con possibili fattori di rischio.

Metodi

E' stato condotto uno studio retrospettivo di dieci anni, in bambini con SBS seguiti presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università Federico II e presso il Dipartimento di Chirurgia Pediatrica del Royal Manchester Children's Hospital.

Sono stati esclusi pazienti seguiti per IICB non secondaria a SBS.

Sono stati raccolti dati di tutti i pazienti arruolati, relativamente alla storia clinica, nutrizionale e chirurgica. Inoltre sono stati raccolti i seguenti dati: sesso, età al follow-up, età gestazionale, peso corporeo, età alla diagnosi ed alla chirurgia, lunghezza intestinale residua, presenza o meno della Valvola Ileo-Cecale (VIC) e del colon, eventuali terapie antibiotiche.

I pazienti seguiti c/o il centro di Napoli sono stati trattati esclusivamente con terapia nutrizionale, in particolare NP di lunga durata; i pazienti seguiti c/o il centro di Manchester sono stati sottoposti ad intervento di ricostruzione gastrointestinale autologa (AGIR).

Nei due gruppi è stata valutata l'incidenza di DLA in relazione ad una serie di fattori di rischio tra cui la patologia sottostante, la presenza del colon e della valvola ileocecale, l'età al momento della resezione intestinale e il tipo di gestione terapeutica.

L'analisi statistica è stata condotta usando il T-test Student per comparare le variabili continue ed i dati sono espressi come medie±deviazione standard. L'incidenza degli episodi di DLA è espressa per 100 giorni/paziente.

Risultati

Sono stati arruolati 43 bambini con SBS, di cui 20 afferenti al centro di Napoli e non sottoposti ad intervento chirurgico di ricostruzione (13 maschi; età mediana al follow-up di 71.5 ± 76.7 mesi) e 23 afferenti al centro di Manchester sottoposti a tecniche chirurgiche di AGIR (12 maschi; età mediana al follow-up di 82 ± 26.6 mesi). Le caratteristiche della popolazione sono descritte nella Tabella II.

Le patologie sottostanti la SBS nei due gruppi di studio erano: enterocolite necrotizzante (25%), gastroschisi complicate (25%), volvolo/malrotazione (21%), atresia del piccolo intestino (19%), Malattia di Hirshprung (7%), ernia diaframmatica (3%).

È stato comparato il numero di pazienti che hanno manifestato DLA nei due gruppi: 11/20 (55%) dei pazienti in trattamento medico hanno avuto almeno un episodio di DLA durante il periodo di follow-up, rispetto agli 8/23 (34%) dei pazienti sottoposti ad AGIR ($p=0,18$). In seguito, è stato considerato il numero medio di episodi per paziente, che risulta maggiore nei pazienti non sottoposti ad AGIR (3.56 ± 6.5 vs 0.91 ± 1.8 , $p=0.11$), anche se non statisticamente significativo. In seguito il numero di episodi è stato normalizzato su 100 giorni di rischio e, nonostante il risultato non sia significativo, persiste il trend evidenziato alle precedenti indagini (2.89 ± 4.4 vs $1.5 \pm 3.1/100$ giorni, $p=0.24$); come riportato nella Figura 1.

Sono stati inoltre considerati i possibili fattori di rischio (Tabella III) per l'insorgenza di DLA, come la presenza del colon o della VIC, l'età al momento della chirurgia e la lunghezza intestinale e non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative, anche se analizzando la lunghezza intestinale, indipendentemente dal tipo di trattamento, è stato riscontrato che i bambini con DLA hanno l'intestino più corto rispetto a quelli che non manifestano gli episodi (38.21 vs 51.1 ± 36 cm, $p=0.18$) come mostrato nella Figura 2.

Discussione

L'obiettivo del nostro studio è stato valutare, in una popolazione pediatrica di bambini con intestino corto post-chirurgico, l'incidenza di acidosi D-lattica e l'eventuale presenza o meno di fattori di rischio per lo sviluppo di questo tipo di acidosi. La DLA è una complicanza rara, ma potenzialmente molto severa, per cui richiede una precoce identificazione e diagnosi ed un precoce trattamento. Pertanto, va sospettata in un paziente con storia clinica di resezione intestinale e sintomi neurologici. Al momento, in letteratura non ci sono chiare indicazioni su trattamenti univoci né su strategie preventive.

Nella pratica clinica, la scelta è affidata all'esperienza del singolo centro, più che ad evidenze scientifiche. Questo è dovuto anche al fatto che in ogni centro la casistica è molto limitata per

poter condurre studi clinici controllati e randomizzati; inoltre l'eziologia dell'IICB e della SBS è estremamente variabile, e questo può rendere i pazienti troppo diversi gli uni dagli altri e i dati difficilmente interpretabili, perché notevolmente disomogenei.

I nostri risultati mostrano una ridotta incidenza degli episodi di DLA nei pazienti sottoposti ad intervento di ricostruzione gastrointestinale autologa e una riduzione degli episodi nei pazienti con intestino più lungo, identificando una sorta di cut-off di circa 50 cm, che potrebbe esser preso in considerazione come fattore prognostico di sviluppo di DLA. Questi dati non hanno mostrato significatività statistica, probabilmente a causa dell'esiguo campione di pazienti analizzati, legato di fatto alla rarità della malattia di base, quale la SBS. Inoltre anche l'ampia deviazione standard sta ad indicare un'importante variabilità nei due gruppi di pazienti, che inevitabilmente è legata alle diverse variabili che possono influenzare ogni outcomes in questi pazienti.

Data la complessità ed eterogeneità delle cause di IICB e di SBS, è indispensabile lo sviluppo di strette connessioni tra centri con alta competenza e specializzazione nei campi di clinica, chirurgia e ricerca. Di fondamentale importanza per fornire cure integrate di alta qualità dei pazienti con SBS, è sicuramente la formazione di un team multidisciplinare⁴. Il team SBS dovrebbe idealmente includere uno staff specializzato in chirurgia, gastroenterologia e nutrizione, un dietologo pediatrico ed un'infermiera esperta nella gestione di CVC e NP.

In conclusione, seppur questi risultati sono al momento del tutto preliminari e necessitano di una numerosità campionaria più ampia, è possibile ipotizzare un ruolo protettivo delle tecniche di allungamento intestinale per lo sviluppo di DLA, soprattutto lì dove la terapia nutrizionale fallisce. Quest'affermazione richiede ulteriori conferme considerata l'esiguità delle casistiche esaminate.

Considerando le implicazioni della microflora intestinale nella fisiopatologia della DLA⁵³, sono in atto studi di approfondimento per valutare la correlazione tra la microflora intestinale e lo sviluppo di DLA in questi bambini.

Figure

Figura 1. Sviluppo di acidosi D-lattica (DLA) in 20 bambini con SBS sottoposti a trattamento medico e in 23 bambini con SBS sottoposti a ricostruzione chirurgica intestinale. AGIR = Ricostruzione gastrointestinale autologa.

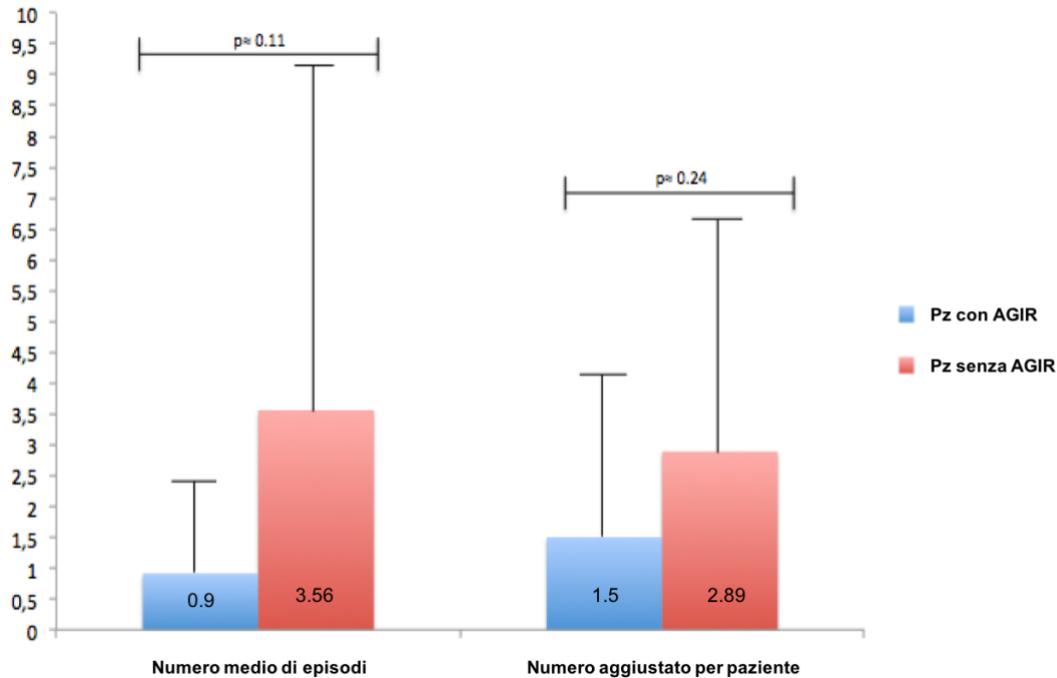
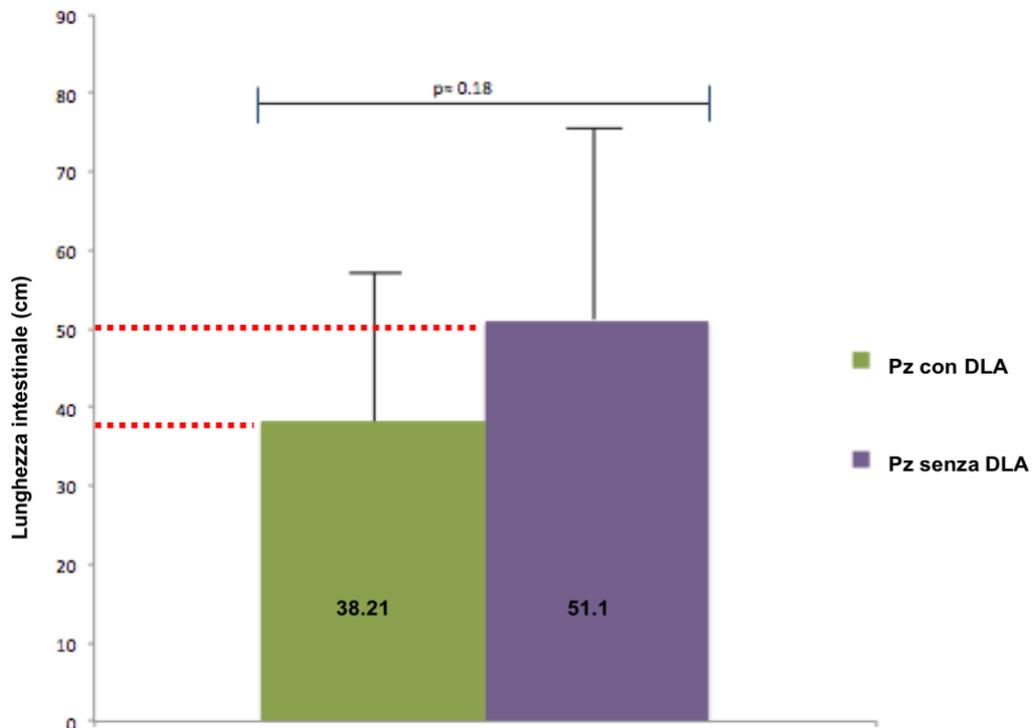


Figura 2. Correlazione tra lo sviluppo di acidosi D-lattica (DLA) e lunghezza intestinale.



Tabelle

Tabella I. Manifestazioni cliniche della DLA.

SEGNI E SINTOMI	
Tachipnea	Visione sfocata
Comportamento aggressivo	Parola scandita
Diarrea	Depressione
Insufficienza cardiaca	Encefalopatia
Cefalea	Disturbi del linguaggio
Nistagmo	Atassia
Ecolalia	Sensazione di ebbrezza

Tabella II. Caratteristiche dei 43 bambini con SBS. AGIR = Ricostruzione gastrointestinale autologa

N_{Tot}=43	Pz senza AGIR (20)	Pz con AGIR (23)
Genere n (%)	Maschi 13 (65)	Maschi 12 (52,2)
Età al follow-up (mesi, mediana ± DS)	71,5 ± 76,7	82 ± 26,6
Età gestazionale (settimane, mediana ± DS)	34 ± 2,8	34 ± 3,6
Età alla chirurgia (mesi, mediana ± DS)	-	6 ± 16,7
Bambini con DLA (n° episodi, %)	11 (55)	8 (34)

Tabella III. Correlazione tra DLA e possibili fattori di rischio.

N_{TOT}=43	Pz senza DLA 24 (41,8%)	Pz con DLA 19 (44%)	P value
Presenza del colon (n, %)	23 (96)	18 (95)	0,78
Presenza VIC (n, %)	12 (50)	10 (53)	0,9
Età alla resezione (mediana±DS)	0 ± 34,47	5 ± 17,38	0,87

Capitolo V. Telemedicina ed assistenza domiciliare.

Introduzione

È stato dimostrato che l'uso della telemedicina è diventato una parte fondamentale della comunicazione relativa alle condizioni cliniche^{54,55} e la telemedicina è uno strumento tecnologico che sta migliorando la gestione dei pazienti a domicilio. L'uso della telemedicina come importante modalità di erogazione dell'assistenza sanitaria sta aumentando in numerosi contesti e il suo uso è in espansione. Parallelamente gli sviluppi tecnologici hanno aumentato il numero di strumenti che possono essere utilizzati per l'assistenza telematica riducendo al contempo il costo di questi strumenti⁵⁶. I pediatri possono utilizzare la telemedicina per un'ampia gamma di applicazioni. La telemedicina può essere utilizzata per la teleeducazione, il teleconsulto, la telepratica e la telericerca. La teleeducazione può essere fornita tramite collegamenti interattivi, video in streaming e visualizzazione di materiale didattico archiviato. La telemedicina, soprattutto in un momento storico come questo, è ben accolta dalle famiglie, perché fornisce loro l'opportunità di essere in contatto con i medici, consentendo un filo diretto tra i professionisti ed i pazienti.

Ovviamente, questa non può considerarsi sostitutiva di una visita medica diretta laddove vi è la necessità di risolvere situazioni più complesse che richiedano decisioni mediche delicate.

Alla luce di queste premesse, abbiamo avviato un progetto finalizzato alla creazione di un App, che avesse come obiettivo quello della formazione continua delle famiglie ed il monitoraggio continuo dei pazienti a domicilio, per dimostrare come la telemedicina sia un approccio efficace anche nella gestione di bambini con IICB in NPD.

Metodi

La soluzione proposta rappresenta un sistema di telemedicina per il monitoraggio domiciliare dello stato di salute del paziente portatore di un CVC, che include un sistema di teleformazione rivolto sia a pazienti che caregivers, con lo scopo di ridurre il rischio di complicanze derivanti da una erronea gestione domiciliare.

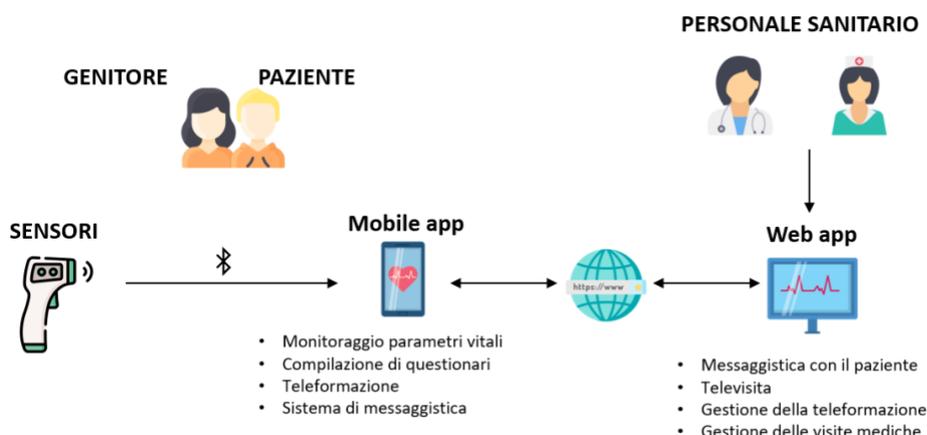
Il progetto ha visto coinvolti un team di sanitari dell'Università Federico II di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, sezione di Pediatria, ed una azienda

specializzata e certificata nella progettazione e sviluppo di soluzioni eHealth e Software Medical Devices (SaMD) (Kelyon SRL).

Risultati

Il sistema si compone di una mobile app e di una web app. Con la prima si intende un'applicazione destinata all'impiego su dispositivi mobile ed è rivolta al paziente o al suo caregiver. L'applicazione utilizza dispositivi esterni per la misurazione dei parametri vitali. La trasmissione dei dati avviene tramite Bluetooth verso una mobile app, installata sullo smartphone del paziente. La mobile app consente la compilazione periodica di questionari, definibili dal personale medico. Inoltre, attraverso la mobile app, è possibile svolgere delle sessioni di formazione sulla gestione del CVC. La web app, d'altro canto, è destinata al personale sanitario e consiste in un'applicazione accessibile da un comune browser, attraverso la quale è possibile consultare i dati misurati dal paziente e gli esiti dei questionari, consentendo così l'intervento immediato in caso di complicanze mediante un sistema di messaggistica per la comunicazione diretta con il paziente e lo svolgimento di una tele visita.

Questo documento descrive le funzionalità e i flussi utente della piattaforma per il telemonitoraggio e la teleformazione dei pazienti affetti da insufficienza intestinale. Ogni sezione copre una parte specifica della soluzione. Le caratteristiche sono descritte dal punto di vista dell'utente e gli screenshot sono esplicitivi di come appaiono le funzionalità nella realtà sui diversi dispositivi.



Categorie di utenti

La soluzione è pensata per essere usata da diverse tipologie di utenti, ognuna delle quali utilizza un applicativo dedicato o parti di esso specifiche:

Caregiver: utilizza l'applicazione mobile e può eseguire tutte le operazioni al posto del paziente a cui viene associato;

Paziente: utilizza l'applicazione mobile per accedere al proprio profilo, inserire i dati del monitoraggio domiciliare, accedere al materiale formativo e comunicare con il medico o l'infermiere;

Medico: utilizza la web app per accedere ai dati di ogni paziente seguito dal centro, monitorare il loro stato di salute, registrare dei nuovi pazienti, comunicare con i pazienti e organizzare televisite o sessioni di formazione in videoconferenza;

Infermiere: utilizza la web app per accedere ai dati dei pazienti seguiti dal centro, monitorare il loro stato di salute, organizzare il materiale educativo, seguire il progresso di ogni paziente/caregiver e organizzare sessioni di formazione in videoconferenza.

Funzionalità dell'app

Inserimento dei dati del paziente e del caregiver

Mediante la web app, come *utente medico del centro di riferimento* posso registrare un nuovo paziente.

The screenshot displays the 'GESTIONE PAZIENTI' (Patient Management) interface. At the top right, a user profile menu is visible with options: 'PROFILO UTENTE', 'NOTIFICHE', and 'LOGOUT'. The main heading is 'AGGIUNGI PAZIENTE' (Add Patient). Below this, the 'Dati anagrafici' (Anagraphic Data) section is highlighted. The breadcrumb trail reads 'Dati anagrafici > Dati clinici > Primo accesso'. The form contains the following fields:

- Nome**: Input field with placeholder 'Nome'.
- Cognome**: Input field with placeholder 'Cognome'.
- Data di nascita**: Date picker with placeholder 'gg/mm/aaaa'.
- Codice Fiscale**: Input field with placeholder 'codice fiscale'.
- Sesso**: Radio buttons for 'Maschio' and 'Femmina'.
- Comune di nascita**: Input field with placeholder 'comune di nascita'.
- Provincia**: Input field with placeholder 'provincia'.
- Comune di residenza**: Input field with placeholder 'comune di residenza'.
- Provincia**: Input field with placeholder 'provincia'.

At the bottom, there is a checkbox labeled 'Voglio aggiungere un caregiver' (I want to add a caregiver) and a blue 'CONTINUA' (Continue) button.

AGGIUNGI PAZIENTE

Dati clinici

Dati anagrafici > Dati clinici > Primo accesso

Diagnosi

Nutrizione Parenterale
 Sì No

Data di presa in carico

Età alla diagnosi

Portatore di catetere venoso centrale
 Sì No

SALVA

Generazione di QR code mediante web app

Mediante la web app, come *utente medico* posso salvare i dati relativi al paziente.

Salvataggio effettuato con successo!

AGGIUNGI PAZIENTE

[Dati anagrafici](#) > [Dati clinici](#) > [Primo accesso](#)

È stato generato il QR code corrispondente al paziente **Mario Rossi**.
Scegli come procedere tra le seguenti opzioni:

Chiedi al paziente di inquadrare il QR code con la fotocamera del proprio smartphone.



Comunica al paziente il codice temporaneo di 6 cifre

1 2 3 3 2 1

Stampa un promemoria per il paziente, con il QR code e il codice.



Letture del QR code mediante mobile app

Mediante la mobile app, come *utente paziente/caregiver* posso effettuare la scansione del QR code e accedere all'app.

La mobile app consente all'utente di scansionare il QR code e carica il form di registrazione; la mobile app consente all'utente di inserire i dati per la registrazione (indirizzo e-mail, password) e di accedere all'app.

Inquadra il QRCode o clicca sul pulsante in basso per inserire il codice temporaneo

Completa la registrazione

Sono
 Paziente
 Caregiver

Nome

Cognome

Indirizzo e-mail

Password

Conferma password

INSERISCI CODICE

CONFERMA

Selezione dei parametri da monitorare mediante web app

Mediante la web app, come *utente medico* posso selezionare i parametri da monitorare per il paziente, definendone le soglie di allarme.

DETTAGLI PAZIENTE

[Dettagli](#) | [Parametri](#) | [Storico](#) | [Formazione](#)

Paziente	Data di nascita	Codice fiscale	Patologia
Mario Rossi	12/02/2010	RSSMRR10L32A890L	Insufficienza Intestinale

Il form sottostante consente di visualizzare o modificare i parametri inseriti per il monitoraggio domiciliare. Le eventuali modifiche non saranno applicate finché non si cliccherà sul pulsante "Salva".

Temperatura

Frequenza di monitoraggio

Giornaliera (24h) ▾

Range di valori nella norma

Min	Max
35.5 ▾	36.9 ▾

Frequenza cardiaca

SpO2

Pressione sanguigna

SALVA

Registrazione dei parametri mediante mobile app

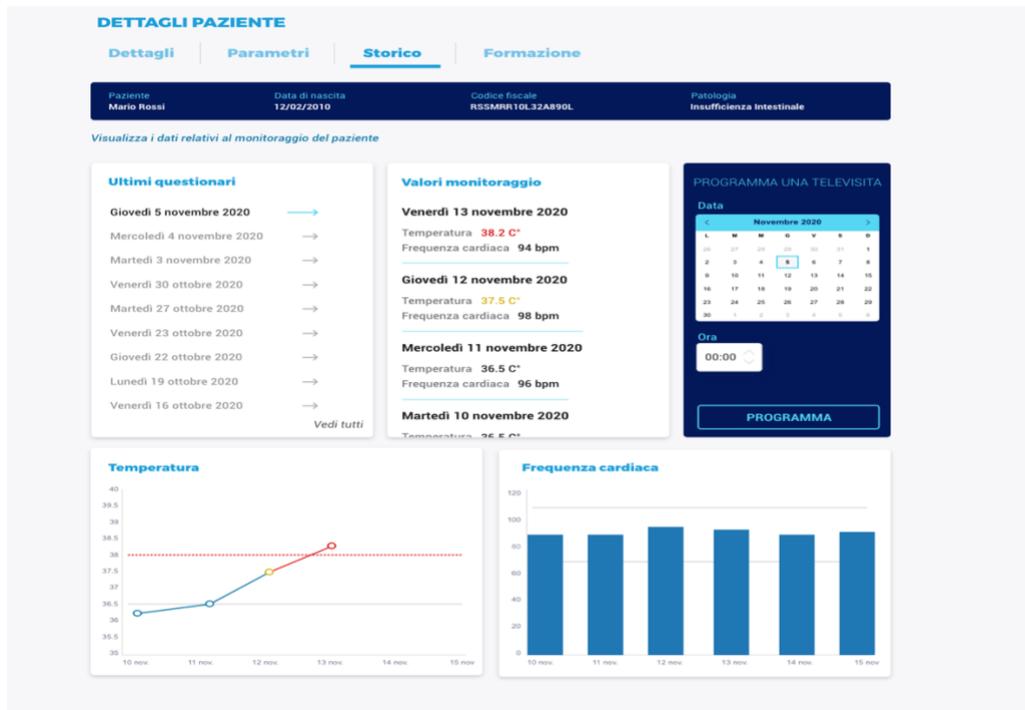
Mediante la mobile app, come *utente paziente/caregiver* posso registrare il valore relativo ai parametri monitorati.



The screenshot shows the 'MISURAZIONE PARAMETRI' screen with a 'Registra nuova misurazione' dialog box open. The dialog box has a title 'Registra nuova misurazione' and a close button 'X'. It displays the date 'Venerdì 13 novembre 2020'. Below the date, there is a 'Parametro' dropdown menu with 'Temperatura' selected. Underneath is a 'Valore' input field. At the bottom of the dialog box is a blue button labeled 'SALVA'. The background of the app is dimmed, showing the same 'REGISTRA MISURAZIONE' button as in the previous screenshot.

Visualizzazione dei dati mediante web app

Come *utente medico/infermiere* posso visualizzare i dati relativi al monitoraggio domiciliare.



Programmazione di una televisita

Come *utente sanitario* posso programmare una Televisita per il paziente o per valutarne le condizioni cliniche o per rinforzarne le procedure a domicilio.

The screenshot displays a patient monitoring dashboard for 'Mario Rossi'. It includes a navigation menu with 'Dettagli', 'Parametri', 'Storico', and 'Formazione'. Patient information includes name, date of birth (12/02/2010), fiscal code (RSSMRR10L32A890L), and pathology (Insufficienza intestinale). The dashboard shows a list of questionnaires, monitoring values for temperature and heart rate from October 10 to November 13, 2020, and a 'PROGRAMMA UNA TELEVISITA' section with a calendar and a 'PROGRAMMA' button.

DETTAGLI PAZIENTE

Dettagli | Parametri | **Storico** | Formazione

Paziente: Mario Rossi | Data di nascita: 12/02/2010 | Codice fiscale: RSSMRR10L32A890L | Patologia: Insufficienza intestinale

Visualizza i dati relativi al monitoraggio del paziente

Ultimi questionari

- Giovedì 5 novembre 2020 →
- Mercoledì 4 novembre 2020 →
- Martedì 3 novembre 2020 →
- Venerdì 30 ottobre 2020 →
- Martedì 27 ottobre 2020 →
- Venerdì 23 ottobre 2020 →
- Giovedì 22 ottobre 2020 →
- Lunedì 19 ottobre 2020 →
- Venerdì 16 ottobre 2020 →

Vedi tutti

Valori monitoraggio

Venerdì 13 novembre 2020
Temperatura: 38.2 C°
Frequenza cardiaca: 94 bpm

Giovedì 12 novembre 2020
Temperatura: 37.5 C°
Frequenza cardiaca: 98 bpm

Mercoledì 11 novembre 2020
Temperatura: 36.5 C°
Frequenza cardiaca: 96 bpm

Martedì 10 novembre 2020
Temperatura: 36.5 C°

PROGRAMMA UNA TELEVISITA

Data: **Novembre 2020**

L	M	M	G	V	S	D
26	27	28	29	30	1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
1	2	3	4	5	6	7

Ora: 00:00

PROGRAMMA

Temperatura

Data	Temperatura (C°)
10 nov	36.5
11 nov	36.5
12 nov	37.5
13 nov	38.2

Frequenza cardiaca

Data	Frequenza cardiaca (bpm)
10 nov	96
11 nov	96
12 nov	98
13 nov	94
14 nov	94
15 nov	94

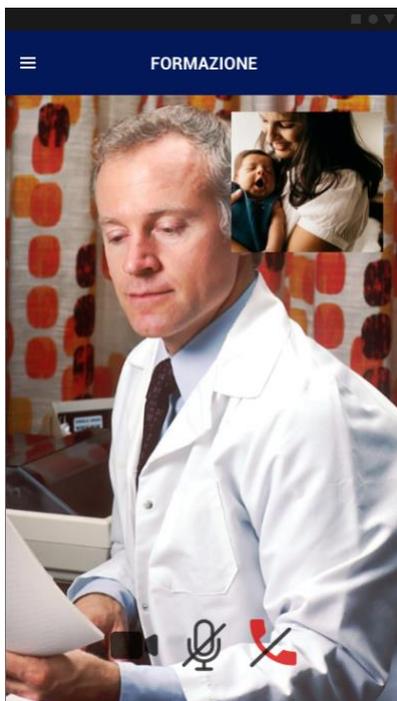
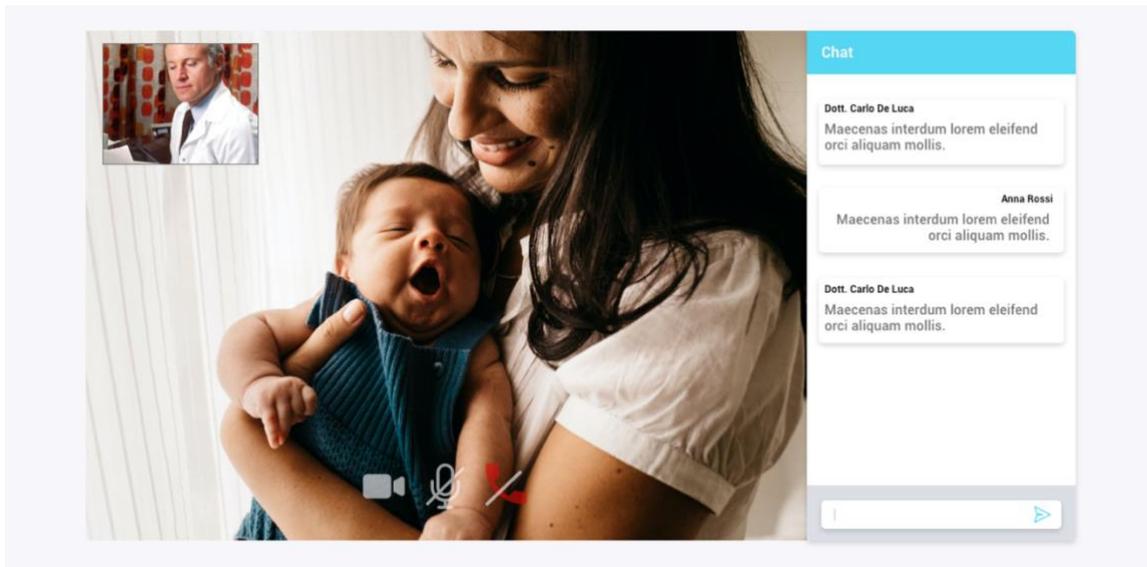
Conferma della disponibilità alla televisita mediante mobile app

Come *utente paziente/caregiver* posso confermare la mia disponibilità allo svolgimento della Televisita.



Esecuzione della tele visita

Come *utente medico* posso svolgere una tele visita per il paziente.



Upload del materiale informativo mediante web app

Come *utente medico/infermiere* posso caricare del materiale informativo in piattaforma.

The screenshot displays the 'MATERIALE INFORMATIVO' web application interface. A modal window titled 'Aggiungi Materiale' is open, allowing users to add new material. The background shows a table with columns 'CAPITOLO' and 'DESCRIZIONE', and an 'AZIONI' column with icons for visibility and deletion. The modal form includes the following fields:

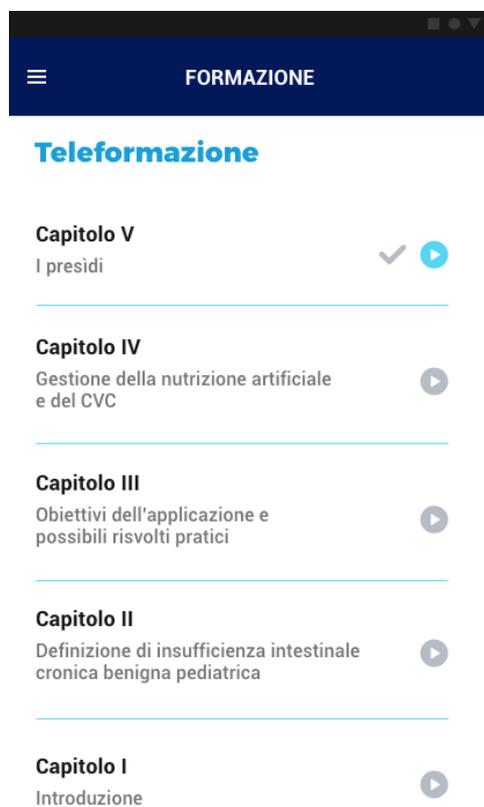
- Capitolo:** A text input field containing 'Capitolo I'.
- Descrizione:** A larger text input field.
- Carica il file:** A file upload area with a document icon and an arrow.
- SALVA:** A prominent blue button at the bottom of the modal.

The screenshot displays the 'MATERIALE INFORMATIVO' web application interface. A modal window titled 'Aggiungi FAQ' is open, allowing users to add new frequently asked questions. The background shows the same table and actions as the previous screenshot. The modal form includes the following fields:

- Domanda:** A text input field.
- Risposta:** A larger text input field.
- SALVA:** A prominent blue button at the bottom of the modal.

Visualizzazione del materiale informativo mediante mobile app

Come *utente paziente/caregiver* posso consultare il materiale informativo presente in piattaforma.



Assegnazione di una sessione di formazione mediante web app

Come *utente* medico/infermiere posso avviare una sessione di teleformazione per il paziente/caregiver.

TELEFORMAZIONE

Paziente Mario Rossi	Data di nascita 02/02/2007	Codice Fiscale RSSMRO15T07F839L	Caregiver Fabiana Raimondo	Data di nascita 02/02/1990
--------------------------------	--------------------------------------	---	--------------------------------------	--------------------------------------

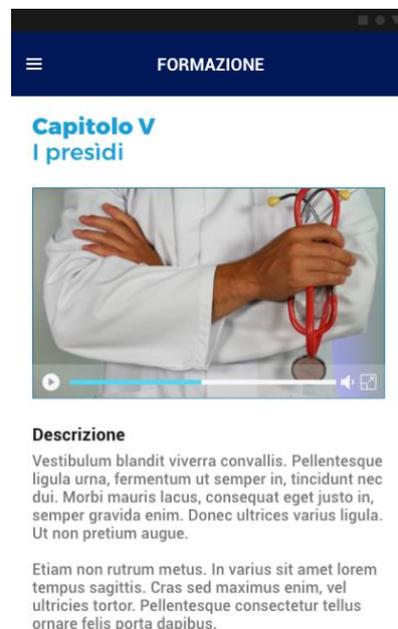
[ASSEGNA](#)

CAPITOLO	DESCRIZIONE	AZIONI
CAPITOLO I	Definizione di insufficienza intestinale cronica benigna pediatrica	COMPLETATO
CAPITOLO II	Obiettivi dell'applicazione e possibili risvolti pratici	COMPLETATO
CAPITOLO III	Gestione della nutrizione artificiale e del CVC	IN CORSO...
CAPITOLO IV	Il percorso assistenziale del Centro di riferimento regionale dell'AOU Federico II di Napoli	COMPLETATO



Esecuzione della sessione di teleformazione mediante mobile app

Come *utente paziente/caregiver* posso svolgere la sessione di formazione che mi è stata assegnata.



Messaggistica

Come *utente medico/infermiere* posso contattare il paziente/caregiver mediante un sistema di messaggistica.



Discussione

La creazione di quest'app dedicata ai pazienti portatori di CVC, ha l'obiettivo di creare un filo digitale che unisca pazienti e professionisti sanitari.

Ci sono diversi motivi di utilizzare questa applicazione: fornisce la possibilità di consultare materiale informativo sempre disponibile e a portata di click; permette di effettuare un percorso di formazione continua e guidata da professionisti; fornisce supporto ai pazienti ed alle loro famiglie; fornisce procedure uniformate tra i vari centri che ne faranno uso; fornisce un monitoraggio remoto dello stato di salute del paziente. Quest'applicazione è un modello di assistenza digitale a supporto dei pazienti in NP con CVC e dei loro familiari attivo 24h/24, 7giorni/7 fornendo un network per la formazione continua del paziente e dei caregivers a domicilio, trasferendo competenze per l'autonomia dei pazienti dopo la dimissione con

l'obiettivo di ridurre l'incidenza delle complicanze relative alla gestione del catetere e al miglioramento della QoL dei pazienti e delle loro famiglie.

Capitolo V. Considerazioni conclusive

L'insieme delle ricerche presentate in questa Tesi di Dottorato delinea un approccio combinato ed integrato alla problematica della gestione dell'IICB e della NPD in età pediatrica. Utilizzando modelli di ricerca clinica di base, è stato possibile giungere ad un miglioramento delle conoscenze in questo campo, con risvolti importanti per la gestione di questi pazienti con patologia cronica. L'autonomia dalla NP è l'obiettivo comune tra i medici che si occupano di questi pazienti e non può prescindere da una serie di altri fattori tra cui la crescita, la QoL, la riduzione delle complicanze etc.

Nella prima parte della Tesi è stata effettuata una valutazione retrospettiva che ha permesso la valutazione dell'applicabilità delle ultime linee guida in merito alla gestione della nutrizione parenterale domiciliare confrontandole con un protocollo messo a punto in un centro di riferimento italiano di terzo livello. Per la prima volta, infatti, sono state analizzate in modo sistematico le caratteristiche necessarie per un corretto programma di nutrizione parenterale domiciliare per poter estendere il modello del centro anche ad altri centri italiani.

Inoltre andando avanti nella nostra ricerca abbiamo identificato i fattori di rischio per lo sviluppo di sepsi da catetere, attualmente una delle complicanze più temibili della nutrizione parenterale e di sviluppo di acidosi D-lattica, complicanza rara ma altamente invalidante della SBS.

In particolare, è stato chiarito che una corretta gestione sia ospedaliera che domiciliare della nutrizione parenterale nell'insufficienza intestinale può ridurre la comparsa di eventi avversi e complicanze. Infatti, il precoce invio dei pazienti con IICB a Centri di Riabilitazione Intestinale con comprovate competenza ed esperienza sia medica che chirurgica, deve essere un'importante raccomandazione affinché si possano massimizzare le possibilità di svezzamento dalla NPD e per prevenire ed evitare il fallimento della NPD.

Infine nell'ottica di voler migliorare la qualità della vita dei pazienti in nutrizione parenterale di lunga durata abbiamo proposto un modello assistenziale che prevede l'applicazione della telemedicina. Questo modello permette una formazione ed un monitoraggio continuo tra i professionisti sanitari e i pazienti e i loro caregivers, con il fine ultimo di fornire più autonomia nella gestione della propria patologia.

Tutte le ricerche riportate in questa Tesi rappresentano quindi il risultato di un unico filo conduttore attraverso il quale si è cercato di analizzare una problematica complessa, quale

quella della nutrizione parenterale, attraverso molteplici approcci e modelli clinici, assistenziali e sperimentali con il risultato di un miglioramento della gestione dell'insufficienza intestinale e della nutrizione parenterale domiciliare.

Si può, quindi, concludere che attraverso una gestione specialistica multidisciplinare, grazie alle conoscenze scientifiche e all'innovazione tecnologica, la sopravvivenza di questi pazienti nel tempo è notevolmente migliorata, passando da una condizione che presentava un'elevata mortalità ad una condizione cronica, con una qualità di vita accettabile e, in alcuni specifici casi, la possibilità di una completa riabilitazione con uno svezzamento totale dalla nutrizione parenterale. Inoltre, il successo di questa gestione integrata del paziente con IICB è talmente importante da aver fatto scomparire (o quasi) il ricorso al trapianto intestinale.

Capitolo VI. Bibliografia.

1. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(7):666-675. doi:10.1056/nejmra1602650.
2. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):588-596. doi:10.1097/MPG.0000000000001722.
3. Barclay AR, Beattie LM, Weaver LT, et al. Systematic review: medical and nutritional interventions for the management of intestinal failure and its resultant complications in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:175-84.
4. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: The European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(2):118-126. doi:10.1097/MPG.0b013e318.
5. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):23S-31S. doi:10.1177/0148607114525210.
6. Cole CR, Frem JC, Schmotzer B et al. (2010). The rate of bloodstream infection is high in infants with short bowel syndrome: relationship with small bowel bacterial overgrowth, enteral feeding, and inflammatory and immune responses. *J Pediatr.* 156 (6):941-947. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.008>; PMID:20171649
PMCID:PMC2875373.
7. Koletzko B, Goulet O, Hunt J. Erratum: Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):460. doi:10.1097/01.mpg.0000428614.
8. Teresa Capriati, Daniela Giorgio, Domenica Elia, Daniela Marino, Francesca Laureti, Antonella Diamanti. La riabilitazione nutrizionale nella gestione dell'insufficienza intestinale. *Giorn Gastr Epatol Nutr Ped* 2016;VIII:107-112; doi: 10.19208/2282-2453-122.
9. Pironi L, Candusso M, Biondo A, Bosco A, Castaldi P, Contaldo F, Finocchiaro E, Giannoni A, Mazzuoli S, Orlandoni P, Palozzo A, Panella C, Pastò S, Ruggeri E, Sandri G, Stella E, Toigo G; Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition Executive Committee. Prevalence of home artificial nutrition in Italy in 2005: a survey by the Italian Society for Parenteral and Enteral Nutrition (SINPE). *Clin Nutr.* 2007

- Feb;26(1):123-32. doi: 10.1016/j.clnu.2006.07.004. Epub 2006 Aug 30. PMID: 16938366.
10. Lezo A, Capriati T, Spagnuolo MI, Lacitignola L, Goreva I, Di Leo G, Cecchi N, Gandullia P, Amarri S, Forchielli ML, Dipasquale V, Parma B, Gatti S, Ravaioli E, Salvatore S, Mainetti M, Norsa L, Pellegrino M, Fornaro M, Fiorito V, Lanari M, Giaquinto E, Verduci E, Baldassarre ME, Diamanti A. Paediatric Home Artificial Nutrition in Italy: Report from 2016 Survey on Behalf of Artificial Nutrition Network of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients*. 2018 Sep 16;10(9):1311. doi: 10.3390/nu10091311. PMID: 30223620; PMCID: PMC6163787.
 11. Diamanti A, Capriati T, Gandullia P, Di Leo G, Lezo A, Lacitignola L, Spagnuolo MI, Gatti S, D'Antiga L, Verlatto G, Roggero P, Amarri S, Baldassarre ME, Cirillo F, Elia D, Boldrini R, Campanozzi A, Catassi C, Aloï M, Romano C, Candusso M, Cecchi N, Bellini T, Tyndall E, Fusaro F, Caldaro T, Alberti D, Gamba P, Lima M, Bagolan P, De Ville de Goyet J, Dall'Oglio L, Spada M, Grandi F. Pediatric Chronic Intestinal Failure in Italy: Report from the 2016 Survey on Behalf of Italian Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). *Nutrients*. 2017 Nov 5;9(11):1217. doi: 10.3390/nu9111217. PMID: 29113094; PMCID: PMC5707689.
 12. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr* 2012;31:831e45.
 13. D. Grant, K. Abu-Elmagd, G. Mazariegos, R. Vianna, A. Langnas, R. Mangus, D. G. Farmer, F. Lacaille, K. Iyer, T. Fishbein Intestinal Transplant Registry Report: Global Activity and Trends. *Am J Transplantation* 2015; 15:210-219.
 14. Smith JM, Skeans MA, Horslen SP, et al. OPTN/SRTR 2015 annual data report: intestine. *Am J Transplant* 2017; 17: Suppl 1: 252-85.
 15. Highlights dal XXVIII Congresso Nazionale SIGENP 2021. Pharmastar, Instatbook, speciale congresso SIGENP. Dicembre 2021.
 16. Duran B. The effects of long-term total parenteral nutrition on gut mucosal immunity in children with short bowel syndrome: a systematic review. *BMC Nurs*. 2005 Feb 1;4(1):2.
 17. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250–69.

18. Koletzko , Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41 Suppl 2:S1-87.
19. M. Staun et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients, / *Clinical Nutrition* 28 (2009) 467–479.
20. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition, S. Hill et al. / *Clinical Nutrition* xxx (2018) 1e8.
21. Van de Velde D, Eijkelkamp A, Peersman W, De Vriendt P. How Competent Are Healthcare Professionals in Working According to a Bio-Psycho-Social Model in Healthcare? The Current Status and Validation of a Scale. *PLoS ONE* 2016;11e0164018.
22. Kumpf VJ, Tillman EM. Home parenteral nutrition: safe transition from hospital to home *Nutr Clin Pract.* 2012 Dec;27(6):749-57.
23. Winkler M, Guenter P. Long-term home parenteral nutrition: it takes an interdisciplinary approach. *J Infus Nurs.* 2014 Sep-Oct;37(5):389-95.
24. Lo Vecchio A, Schaffzin JK, Ruberto E, Caiazzo MA, Saggiomo L, Mambretti D, Russo D, Crispo S, Continisio GI, Dello Iacovo R, Poggi V, Guarino A. Reduced central line infection rates in children with leukemia following caregiver training: A quality improvement study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(25):e3946. doi: 10.1097/MD.00000000000003946.
25. Spencer AC. Stories as Gift: Patient Narratives and the Development of Empathy. *J Genet Counsel* 2016 25:687–690.
26. Continisio GI, Mattiello A, Toscano S, Continisio P, Paternoster M, Guarino A, et al. Dialogic reading in the rehabilitation of Children with Hearing Loss and the "Born to Read" Project: A pilot study. *Scand J Psychol.* 2018;59:518-5.
27. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients.* 2017 6;9(5).
28. Stern J. Home parenteral nutrition and the psyche: Psychological challenges for patient and family. *Proc Nutr Soc.* 2006 Aug;65(3):222-6.

29. Stern JM (2003) Review article: Psychiatry, psychotherapy and gastroenterology – bringing it all together. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jan;17(2):175-84.
30. Spagnuolo MI, Chiatto F, Liguoro I, Caiazzo MA, Baiano N, Giannattasio A, Officioso A, Guarino A. Psychosocial issues in children with primary intestinal failure and their families. *Nutritional Therapy and Metabolism* 2013; 31(3): 134-139.
31. Tran LC, Lazonby G, Morello R, et al. How good is quality-of-life for children receiving home parenteral nutrition? - A pilot study. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;29:119-124. doi:10.1016/j.clnesp.2018.11.009.
32. Free C, Phillips G, Watson L, Galli L, Felix L, Edwards P, et al. The effectiveness of mobile-health technologies to improve health care service delivery processes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001363.
33. Stahl I, Katsman A, Zaidman M, Keshet D, Sigal A, Eidelman M. Reliability of smartphone-based instant messaging application for diagnosis, classification, and decision-making in pediatric orthopedic trauma. *Pediatr Emerg Care* 2019;35:403-6.
34. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) Table of Contents. . https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf (accessed 27 Jan 2021). 2021;(January):1-50.
35. Kinoshian BP, Boullata JI. Management of Catheter-Related Home Parenteral Nutrition. *Pract Gastroenterol.* 2010;Serie #88:22-34.
36. Raphael BP, Fournier G, McLaughlin SR, Puder M, Jones S, Flett KB. Antibiotic Susceptibility and Therapy in Central Line Infections in Pediatric Home Parenteral Nutrition Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):59-63. doi:10.1097/MPG.0000000000002506.
37. Baskin KM, Mermel LA, Saad TF, et al. Evidence-Based Strategies and Recommendations for Preservation of Central Venous Access in Children. *J Parenter Enter Nutr.* 2019;43(5):591-614. doi:10.1002/jpen.1591.
38. Cuntz D, Michaud L, Guimber D, Husson MO, Gottrand F, Turck D. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *J Parenter Enter Nutr.* 2002;26(2):104-108. doi:10.1177/0148607102026002104.
39. Mezoff EA, Fei L, Troutt M, Klotz K, Kocoshis SA, Cole CR. Ethanol Lock Efficacy and Associated Complications in Children with Intestinal Failure. *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(6):815-819. doi:10.1177/0148607115574745.

40. Sun Y, Wan G, Liang L. Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4). doi:10.1371/journal.pone.0231110.
41. Corina Hartman, Raanan Shamir, Venetia Simchowit, Szimonetta Lohner, Wei Cai, Tamas Decsi and the working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr Elsevier*. Published online 2019:1-12.
42. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: The management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(6):587-603. doi:10.1111/apt.12209.
43. Kinoshita BP, Boullata JJ. Management of Catheter-Related Home Parenteral Nutrition. *Pract Gastroenterol*. 2010;Serie #88:22-34.
44. Guarino A, De Marco G, Castro M, et al. Natural history of intestinal failure, investigated through a national network-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(2):136-141. doi:10.1097/00005176-200308000-00010.
45. Hecht SM, Ardura MI, Yildiz VO, Ouellette CP. Central Venous Catheter Management in High-risk Children With Bloodstream Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(1):17-22. doi:10.1097/INF.0000000000002495.
46. Thompson Jon S., Röchling Fedja A, Weseman Rebecca A, Mercer David F. Current Management of Short Bowel Syndrome *Curr Probl Surg*, February 2012 49:52-115.
47. Kowlgi NG, Chhabra L. D-Lactic Acidosis: An Underrecognized Complication of Short Bowel Syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015.
48. Abeysekera S, Naylor JM, Wassef A. D-Lactic acid-induced neurotoxicity in a calf model. *AJP Endocrinology and Metabolism*, 2007; 293(2): 558-65.
49. Petersen C. D-Lactic Acidosis. *Nutrition in Clinical Practice*, 2005; (20):634–645.
50. Thornalley PJ. The glyoxalase system: New developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochemical Journal*, 1990; (269): 1-11
51. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, Biochemical features and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)*, 1998; 77(2):73-82.
52. Fabian E, Kramer L, Siebert F, Högenauer C, Raggam RB, Wenzl H, Krejs GJ. D-lactic acidosis - case report and review of the literature. *Z Gastroenterol*. 2017 Jan;55(1):75-82.

53. Mayeur C, Gratadoux JJ, Bridonneau C, Chegdani F, Larroque B, Kapel N, Corcos O, Thomas M, Joly F. Faecal D/L lactate ratio is a metabolic signature of microbiota imbalance in patients with short bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8(1): e54335.
54. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: A 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(3):347-353. doi:10.1097/MPG.0b013e31802c6971
55. Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: Implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17-25. doi:10.1136/gut.2010.223255
56. Bryan L. Burke, Jr, MD, FAAP, R. W. Hall, MD, FAAP, and the SECTION ON TELEHEALTH CARE. Telemedicine: Pediatric Applications. *Pediatrics*. 2015 Jul; 136(1): e293–e308. doi: 10.1542/peds.2015-1517.