

Highlights on **Nutrition**

ISBN 978-88-98334-45-2

Raccomandazioni per la Nutrizione Parenterale in Terapia Intensiva Neonatale e Pediatria

Referee

Andrea Moscatelli

*Dir. UOC Terapia Intensiva
Neonatale e Pediatrica
Istituto G. Gaslini, Genova*

A cura di

**Silvia Buratti
Isabella Buffoni**

*UOC Terapia Intensiva
Neonatale e Pediatrica
Istituto G. Gaslini, Genova*

OXYS
PUBLISHING

Progetto editoriale ed elaborazione testi

Silvia Buratti - Isabella Buffoni

Redazione

Silvia Buratti - Isabella Buffoni

Art Director

Pierpaolo Macchi

Coordinamento editoriale

Amanda Dragoni

Editore

Oxys™ publishing

via A. Diaz, 56 Codogno (LO)

Copyright © **Silvia Buratti e Isabella Buffoni**

Gli autori **Silvia Buratti e Isabella Buffoni**

sono responsabili dei contenuti dell'opera editoriale. Ogni parte dell'opera non può essere copiata, riprodotta o trasmessa senza autorizzazione formale degli autori.



Highlights on Nutrition

Raccomandazioni per la Nutrizione Parenterale in Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

Referee

Andrea Moscatelli

*Dir. UOC Terapia Intensiva
Neonatale e Pediatrica
Istituto G. Gaslini, Genova*

A cura di

**Silvia Buratti
Isabella Buffoni**

*UOC Terapia Intensiva
Neonatale e Pediatrica
Istituto G. Gaslini, Genova*

INDICE ANALITICO

Introduzione	11
Indicazioni e controindicazioni alla nutrizione parenterale	13
Quando iniziare la nutrizione parenterale	15
Nutrizione parenterale standard e individualizzata	17
 Sezione 1	 19
Raccomandazioni per la nutrizione parenterale neonatale	
Il neonato a termine e pretermine	20
Fluidi ed elettroliti	21
Fluidi totali	22
Elettroliti	26
Apporto calorico e macronutrienti	30
Destrosio	32
Aminoacidi	35
Lipidi	37
Carnitina	43
Micronutrienti	43
Vitamine	43
Oligoelementi	46
Il neonato con patologia critica	48
Condizioni cliniche specifiche	52
Neonato con sospetto errore congenito del metabolismo	52
Neonato con insufficienza renale acuta	52
Neonato con pervietà del dotto arterioso	53
Neonato piccolo per età gestazionale	53
Neonato con asfissia perinatale	54
Extracorporeal life support nel neonato	54
 Sezione 2	 59
Raccomandazioni per la nutrizione parenterale pediatrica	
Fluidi totali	60
Elettroliti	62
Fabbisogno energetico	68

Apporto calorico	73
Macronutrienti	75
Destrosio	75
Aminoacidi	78
Lipidi	81
Carnitina	86
Micronutrienti	87
Vitamine	91
Oligoelementi	99
Risposta metabolica allo stress	103
Modulazione della risposta immune: immunonutrizione e farmaconutrizione	107
Condizioni cliniche specifiche	111
Trauma cranico	111
Cardiopatie congenite	112
Extracorporeal life support	117
Insufficienza renale acuta e renal replacement therapy	118
Paziente ustionato	124

Sezione 3 129

Approfondimenti

Caratteristiche della soluzione parenterale	130
Valutazione e monitoraggio dello stato nutrizionale, dell'equilibrio idro-elettrolitico e della funzione d'organo	131
Accesso venoso	135
Complicanze della NP	137
Complicanze epato-biliari e nutrizione parenterale ciclica	138
Refeeding syndrome	140
Malattia metabolica dell'osso	143

Ringraziamenti 145

Bibliografia 146

Allegato 154

Schemi riassuntivi per la prescrizione della NP neonatale e pediatrica

ABBREVIAZIONI

AA	Aminoacidi
AKI	Acute Kidney Injury
ALP	Alkaline Phosphatase
ARA	Arachidonic Acid
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BPD	Bronchopulmonary Dysplasia
BMR	Basic Metabolic Rate
CEC	Circolazione Extracorporea
CICC	Centrally Inserted Central Catheter
CKD	Chronic Kidney Disease
CPB	Cardiopulmonary Bypass
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVC	Catetere Venoso Centrale
CVO	Catetere Venoso Ombelicale
CVP	Catetere Venoso Periferico
CVP	Pressione Venosa Centrale
CVVH	Continuous Veno-Venous Hemofiltration
CVVHD	Continuous Veno-Venous Hemodialysis
CVVHDF	Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration
DHA	Docosahexanoic Acid
DIT	Diet Induced Thermogenesis
ECC	Epicutaneous Catheter
ECF	Extracellular Fluid
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EE	Energy Expenditure
EFA	Essential Fatty Acid
e-GFR	estimated-Glomerular Filtration Rate
EG	Età Gestazionale
EGA	Emogasanalisi
EII	Encefalopatia Ipossico-Ischemica
ELBW	Extremely Low Birth Weight

EPA	Eicosapentanoic Acid
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESPNIC	European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care
ESPR	European Society of Paediatric Research
FC	Frequenza Cardiaca
FFA	Free Fatty Acid
FICC	Femorally Inserted Central Catheter
FR	Frequenza Respiratoria
GB	Globuli Bianchi
GT	Gastrostomia
GI	Gastrointestinale
GVHD	Graft Versus Host Disease
HD	Hemodialysis
HIE	Hypoxic-Ischemic-Encephalopathy
IC	Calorimetria Indiretta
ICF	Intracellular Fluid
ICU	Intensive Care Unit
IFALD	Intestinal Failure Associated Liver Disease
ILE	Intravenous Lipid Emulsion
iNOS	inducible Nitric Oxide Synthase
IRA	Insufficienza Renale Acuta
IUGR	Intrauterine Growth Restriction/Restricted
IVH	Intraventricular Haemorrhage
LA	Linoleic Acid
LBW	Low Birth Weight
LCFA	Long-Chain Fatty Acids
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LC-PUFA	Long Chain - Polyunsaturated Fatty Acid
LCT	Long-Chain Triglycerides
LGA	Large for Gestational Age
LNA	Linolenic Acid
LOE	Level of Evidence
LOS	Length Of Stay
LPL	Lipoprotein Lipase

MCFA	Medium-Chain Fatty Acids
MCT	Medium-Chain Triglycerides
MEF	Minimal Enteral Feeding
MOF	Multiorgan Failure
NE	Nutrizione Enterale
NEC	Necrotizing Enterocolitis
NG	Nasogastrico
NP	Nutrizione Parenterale
PA	Physical Activity
PA	Pressione Arteriosa
PAP	Pressione Arteria Polmonare
PAS	Pressione Arteriosa Sistemica
PD	Peritoneal Dialysis
PDA	Patent Duct Arteriosus
PEG	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy
PI	Protein Intake
PICC	Peripherally Inserted Central Catheter
PMA	Post Menstrual Age
PNALD	Parenteral Nutrition Associated Liver Disease
PO	Per Os
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PTH	Paratormone
PVC	Pressione Venosa Centrale
QE	Quoziente Energetico
QI	Quoziente Idrico
RBP	Retinol Binding Protein
RDA	Recommended Daily Allowance
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RG	Grade of Recommendation
REE	Resting Energy Expenditure
ROP	Retinopatia della Prematurità
ROS	Radicali dell'Ossigeno
SCUF	Slow Continuous Ultrafiltration
SF	Soluzione Fisiologica
SGA	Small for Gestational Age

SIADH	Sindrome Inappropriata Secrezione di ADH
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SNC	Sistema Nervoso Centrale
TBI	Traumatic Brain Injury
TBSA	Total Body Surface Area
TET	Tubo endotracheale
TG	Trigliceridi
TINP	Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica
TRP	Tubular Reabsorption of Phosphate
VCI	Vena Cava Inferiore
VLBW	Very Low Birth Weight
VLCFA	Very Long-Chain Fatty Acids
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VM	Ventilazione Meccanica

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE

La patologia critica può essere definita come qualsiasi condizione che pone il paziente a rischio di vita a causa di infezione, chirurgia maggiore, o di altri processi patologici che determinano danno tissutale grave e insufficienza d'organo, come trauma, ipossia/ischemia, ipoperfusione, o altra patologia acuta che richiede il ricovero in terapia intensiva.

Il supporto nutrizionale durante il ricovero in terapia intensiva neonatale e pediatrica (TINP) ha un ruolo essenziale nell'outcome a breve e a lungo termine delle patologie critiche¹.

La mancanza di studi metodologicamente validi e il carattere eterogeneo degli studi disponibili impediscono di avere evidenze di qualità per formulare linee guida uniformi a livello internazionale. È comunque possibile definire raccomandazioni utili per la pratica clinica quotidiana che rappresentano “the best available evidence”. Questo manuale si basa su raccomandazioni/linee guida di società scientifiche di riferimento e sulle più recenti evidenze in letteratura riguardanti la nutrizione parenterale (NP) in TINP.

In particolare:

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Le linee guida pubblicate nel 2018 da *the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), *the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), *supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) working group on Pediatric Parenteral Nutrition*² si riferiscono ad un ampio range di pazienti pediatrici, dai prematuri estremi fino all'adolescente. Si articolano in diverse sezioni: fabbisogni di fluidi, macro e micronutrienti, accesso venoso e aspetti clinici e organizzativi. Nel 2021 ESPGHAN ha pubblicato specifiche raccomandazioni sulla gestione nutrizionale del neonato critico: *Nutritional management of the critically ill neonate: a position paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition*³.

Inoltre,

ESPNIC⁴

ESPNIC (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care) ha recentemente pubblicato raccomandazioni cliniche che riassumono le evidenze riguardanti 15 dei quesiti clinici più rilevanti e, laddove non sia disponibile evidenza di qualità, suggeriscono raccomandazioni di pratica clinica basate su *expert opinion* (*position statement and clinical practice recommendations*)⁴.

Questo manuale include:

- raccomandazioni per la NP neonatale, per neonati a termine e pretermine (sezione 1);
- raccomandazioni per la NP pediatrica (sezione 2);
- raccomandazioni per la NP in condizioni cliniche specifiche nel neonato, nel bambino e durante supporto extracorporeo (ECMO, CRRT) nelle rispettive sezioni;
- approfondimenti in merito alla composizione della NP, il monitoraggio dello stato nutrizionale e della funzione d'organo, l'accesso venoso e le possibili complicanze (sezione 3);
- schemi riassuntivi per la prescrizione della NP (allegato).

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA NUTRIZIONE PARENTERALE

In base a studi osservazionali la nutrizione enterale (NE) è considerata la modalità nutrizionale di scelta nel paziente critico. Nonostante questo principio, spesso la NE è controindicata, ritardata, interrotta per procedure, o mal tollerata⁵.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children, when should enteral nutrition be commenced and how should it be increased?	2.1: It is recommended to commence early enteral nutrition within 24 h of admission unless contraindicated	D	Strong consensus
	2.2: It is recommended to increase enteral nutrition in a stepwise fashion until goal for delivery is achieved using a feeding protocol or guideline	D	Strong consensus

ESPNIC⁴

La NP è indicata quando la NE non è possibile o non è tollerata.

La nutrizione parenterale è necessaria fino a quando il 75-80% del fabbisogno calorico non è garantito dalla nutrizione enterale.

Indicazioni generali alla NP:

- tratto gastro-intestinale non funzionante;
- impossibilità a garantire l'inizio della nutrizione enterale entro 3 giorni nei neonati, 5 giorni nei bambini con malnutrizione, 7 giorni nei bambini e negli adulti;
- malnutrizione calorico/proteica.

Indicazioni mediche e chirurgiche alla NP:

- malassorbimento;
- ileo;
- rischio elevato di ischemia/necrosi intestinale;
- enterocolite necrotizzante;
- gastroschisi/onfalocele;
- atresia intestinale;
- volvolo/malrotazione;
- ostruzione/pseudoostruzione intestinale;
- intestino corto;
- ernia diaframmatica congenita;
- graft versus host disease (GVHD);
- multi-organ failure (MOF);
- malattia infiammatoria cronica intestinale (M. Crohn, rettocolite ulcerosa);
- radio/chemioterapia con mucosite severa;
- patologia cardiovascolare con rischio di perfusione intestinale inadeguata.

Il supporto emodinamico, la presenza di catetere arterioso ombelicale e l'infusione di PGE1 non sono considerati controindicazioni assolute alla NE se il paziente è stabile ed adeguatamente monitorato.

Controindicazioni alla NP:

- tratto GI funzionante;
- impossibilità a reperire un accesso venoso;
- prognosi che non richiede un approccio nutrizionale aggressivo;
- digiuno anticipato inferiore a 3-5 giorni.

La sepsi non è una controindicazione.

QUANDO INIZIARE LA NUTRIZIONE PARENTERALE

Come premesso, la pratica clinica riguardante le modalità e la tempistica di inizio della NP è molto variabile a livello internazionale⁶ e, se si esclude il neonato pretermine (sezione 1 “Raccomandazioni per la nutrizione parenterale neonatale”), in letteratura non vi sono raccomandazioni uniformi su quando iniziare la NP. Dopo il ricovero il deficit di macronutrienti si sviluppa in pochi giorni ed è stato associato ad un aumento della mortalità a 60 giorni⁷. L’associazione con altri indici prognostici (infezioni, prolungata ventilazione meccanica, durata della degenza e ritardato recupero funzionale) è ancora controversa.

The Early versus Late Parenteral Nutrition in the Pediatric Intensive Care Unit (PEPaNIC) trial, studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato (superiority trial), pubblicato nel 2016⁸, ha dimostrato come ritardare la supplementazione di macronutrienti, somministrando solo destrosio al 5% in soluzione fisiologica (SF) per una settimana (late parenteral nutrition) riduca il rischio infettivo, la durata della ventilazione meccanica (VM) e del ricovero in TINP, a fronte di un minimo impatto sul rischio di ipoglicemia. La superiorità clinica del “late parenteral nutrition group” non era influenzata da età, diagnosi, gravità clinica e rischio di malnutrizione. In entrambi i gruppi, fluidi e micronutrienti erano garantiti, come il tentativo di implementazione della NE. Il trial includeva 1440 pazienti con patologia critica, da neonati a termine a pazienti di 17 anni. Risultati simili sono stati dimostrati in studi condotti su pazienti critici adulti. Il follow up a 2 e 4 anni del PEPaNIC trial ha evidenziato che l’inizio della NP dopo una settimana non ha determinato effetti negativi su: sopravvivenza, dati antropometrici, stato di salute e aspetti neurocognitivi^{9,10}.

I meccanismi fisiopatologici alla base di queste evidenze sono ancora poco chiari, ma sembrano essere correlati all’apporto proteico e non glucidico o lipidico. Le ipotesi prese in considerazione includono il rischio di overfeeding o di refeeding syndrome o l’effetto negativo dell’aumentato apporto proteico sull’“autophagy block”. L’autofagia è normalmente responsabile dell’eliminazione delle proteine danneggiate all’interno della cellula. L’ipotesi derivante dal PEPaNIC trial è che l’introduzione precoce di un elevato apporto proteico determini il blocco del meccanismo di autofagia con il conseguente accumulo di proteine danneggiate all’interno della cellula e successiva apoptosi. Questa ipotesi è stata messa in discussione dal possibile effetto positivo del digiuno (riattivazione dell’autofagia bloccata dalla patologia critica), piuttosto che dell’effetto negativo dell’apporto proteico sul meccanismo di autofagia¹¹. In ogni caso, il concetto di *nutri-trauma*, derivante da iperglicemia, soppressione dell’autofagia, disfunzione mitocondriale e refeeding syndrome, mette in discussione l’indicazione al supporto nutrizionale precoce.

R2.9 Withholding PN for 1 week in critically ill children while giving micronutrients can be considered (LOE1 +, RG B, conditional recommendation)

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children, when should Parenteral Nutrition (PN) be started?	14.1: Withholding parenteral nutrition for up to one week can be considered in critically ill term neonates and children, independent of nutritional status, while providing micronutrients	B	Consensus

ESPNIC⁴

In base a queste evidenze le nuove linee guida ESPGHAN e le raccomandazioni ESPNIC considerano di ritardare l'avvio della NP di una settimana in bambini critici in TINP (ad esclusione dei neonati prematuri), garantendo in questo periodo l'apporto di fluidi e micronutrienti.

Nonostante i risultati del PEPaNIC trial, il periodo di tempo ottimale per il quale la NP dovrebbe essere ritardata non è nota².

Nella pratica clinica si ritiene ragionevole attendere almeno il termine della fase catabolica da stress (48-72 ore) e attendere 5-7 giorni in pazienti precedentemente sani e con un adeguato stato nutrizionale.

Nel caso di neonati e pazienti con malnutrizione o a rischio di squilibrio nutrizionale nella prima settimana di ricovero e in cui non è possibile implementare la NE si raccomanda di iniziare più precocemente (ma non prima di 48-72 ore).

Questo tipo di strategia è coerente con le raccomandazioni delle linee guida della Society of Critical Care Medicine/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: promuovere la NE, individualizzare la modalità e la tempistica dell'inizio della NP, iniziare la NP se la NE non è possibile nella prima settimana, integrare la NE con la NP in pazienti con o a rischio di malnutrizione⁵.

È essenziale promuovere protocolli di implementazione precoce della NE.

Divezzamento e sospensione della NP

I lipidi ev dovrebbero essere sospesi quando il paziente tollera il 70% delle kcal/die di nutrizione enterale (nel lattante 100-120 ml/kg/die di latte di formula). Allo stesso tempo si può ridurre il supporto glucidico a destrosio 10%. Successivamente si può considerare di sospendere in un paio di giorni la NP.

NUTRIZIONE PARENTERALE STANDARD E INDIVIDUALIZZATA

La NP può essere somministrata come sacche standard, commerciali, in genere a compartimenti, formulate per soddisfare le necessità nutrizionali di pazienti simili per età e condizione. In alternativa, si possono utilizzare sacche individualizzate prescritte quotidianamente in base allo stato clinico del paziente, alle esigenze nutrizionali di una determinata fase di malattia e ai risultati degli esami di laboratorio. Entrambe le alternative presentano vantaggi e svantaggi.

I vantaggi delle sacche standard sono:

- sicurezza del paziente (riduzione del rischio di errori di prescrizione e preparazione, stabilità della soluzione);
- ottimizzazione delle risorse (costi, tempo di preparazione);
- apporti nutrizionali standard adeguati.

Le sacche standard a compartimenti possono essere formulate come 3 compartimenti (2+1, proteine e destrosio con lipidi separati), oppure all-in-one (proteine, destrosio e lipidi). Le vitamine e gli oligoelementi devono essere aggiunti prima dell'infusione.

In molti casi (instabilità clinica e metabolica per iper/ipoglicemia, perdite elevate di liquidi ed elettroliti, indicazioni nutrizionali specifiche, supporto extracorporeo, etc.) le sacche standard sono inadeguate e non adattabili alle complesse necessità nutrizionali del paziente. In questi casi è appropriata la prescrizione quotidiana di sacche individualizzate.

Secondo le linee guida ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN 2018²:

- Nella maggior parte dei pazienti pediatrici e nei neonati, compresi i prematuri VLBW, le soluzioni standard per NP dovrebbero essere generalmente preferite alle soluzioni personalizzate (LoE -level of evidence- 2 nei neonati prematuri e LoE 3 nei bambini, GR -grade of recommendation - 0).
- Le soluzioni personalizzate dovrebbero essere generalmente utilizzate quando i requisiti nutrizionali non possono essere soddisfatti dalle formulazioni standard disponibili: pazienti gravi e metabolicamente instabili come quelli con elevate perdite di liquidi ed elettroliti e neonati e bambini che richiedono NP per periodi prolungati come nel caso di sindrome dell'intestino corto (LOE 2, RG B, raccomandazione forte).
- La prescrizione computerizzata, standardizzata o individualizzata, dovrebbe essere utilizzata nel processo di ordine della NP quando possibile (LoE 2+, GR B, raccomandazione forte).

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

SEZIONE 1

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE NEONATALE

SEZIONE 1

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE NEONATALE

IL NEONATO A TERMINE E PRETERMINE

Dopo la nascita, i neonati a termine si adattano rapidamente alla transizione da un apporto intrauterino relativamente costante di nutrienti a quello intermittente garantito dall'alimentazione enterale. I neonati pretermine sono più a rischio di deficit nutrizionali con conseguente ritardo di crescita extrauterino, a causa dell'imaturità dei processi metabolici e delle scarse riserve di nutrienti a fronte di un aumentato fabbisogno. Inoltre, condizioni mediche e chirurgiche associate a prematurità possono alterare le necessità nutrizionali e complicare il processo nutrizionale. Il deficit nutrizionale -in particolare di proteine- nelle fasi critiche dello sviluppo post-natale determina gravi effetti a lungo termine, con compromissione della crescita somatica e dello sviluppo neurocognitivo.

L'impegno per minimizzare i difetti nutrizionali deve necessariamente iniziare nelle prime ore di vita post-natale e richiede un approccio combinato di NP ed NE.

La NP si rende indicata quando il ricorso alla via enterale non è possibile, è inadeguato o non è prudente.

Per evitare lo stato catabolico dovuto all'inevitabile interruzione nell'apporto di nutrienti che avviene alla nascita, nel neonato pretermine la nutrizione parenterale con glucosio e aminoacidi deve iniziare in prima giornata, con l'introduzione dei lipidi in seconda giornata.

Gli obiettivi nutrizionali devono essere raggiunti in 48-72 ore e adeguati ai fabbisogni nutrizionali relativi all'età gestazionale, per garantire una velocità di crescita paragonabile alla crescita fetale.

La crescita post-natale inizia dopo un periodo di fisiologico calo ponderale, dovuto primariamente alla perdita di liquidi extracellulari, che rappresenta circa il 5-10% del peso alla nascita dei nati a termine, ma che può arrivare fino al 15% nei pretermine. In questi ultimi il recupero ponderale avviene più lentamente, solitamente nell'arco di 14-21 giorni.

Una volta recuperato il peso nascita, la crescita ponderale ideale è di circa 15-20 g/kg/die per i neonati di peso < 2000 gr e 20-30 g/kg/die per i neonati >2000 gr¹².

Nella pratica clinica: il neonato di 24 settimane dovrebbe raddoppiare il peso a 30 settimane di post-menstrual age (PMA) e quadruplicare a PMA 40 settimane. Per lunghezza e circonferenza cranica, la crescita media settimanale è di 1 cm.

Per il monitoraggio della crescita in peso, lunghezza e circonferenza cranica nei pretermine si possono utilizzare le curve di crescita sec. Fenton che seguono la PMA dalle 22 alle 50 settimane¹³.

Le indicazioni riportate si riferiscono principalmente alle nuove linee guida sulla nutrizione parenterale pediatrica pubblicate nel 2018 da ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN *working group on Pediatric Parenteral Nutrition*² in relazione alla NP del neonato a termine e pretermine.

Le principali modifiche rispetto alle precedenti linee guida del 2005 si riferiscono a:

- apporto proteico massimo ridotto a 3.5 g/Kg/die, in quanto non dimostrato beneficio a breve e lungo termine con apporti maggiori;
- rivisitazione del rapporto Ca/P ridotto a 1 nei primi giorni di vita, da incrementare a 1.3 successivamente;
- non dimostrazione della superiorità della pausa di 4 ore/die rispetto all'infusione continua di lipidi in 24 ore sulla tolleranza.

Inoltre, in Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: a position paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition³ si definiscono specifiche raccomandazioni durante la patologia critica (vedere paragrafo specifico).

Si riporta di seguito la classificazione dei neonati per età gestazionale (EG) e per peso alla nascita¹⁴:

- neonato a termine: nato tra la 37+0 e la 41+6 settimana di EG;
- post-termine: nato >42 settimane di EG;
- pretermine: nato <37 settimane di EG;
- “late preterm”: nato tra la 34+0 e la 36+6 settimana di EG;
- “early preterm”: nato <34 settimane di EG;
- “extremely preterm”: nato <28 settimane di EG;
- “low birth-weight” (LBW): peso nascita <2500gr;
- “very low birth-weight” (VLBW): peso nascita <1500gr;
- “extremely low birth-weight” (ELBW): peso nascita <1000gr;
- “small for gestational age” (SGA): peso nascita <10° percentile o < 2 deviazioni standard (DS);
- “large for gestational age” (LGA): peso nascita >90° percentile o >2 DS.

FLUIDI ED ELETTROLITI

L'acqua è il maggiore componente dell'organismo umano ad ogni età e corrisponde al 90% del peso corporeo in un feto di 24 settimane e al 75% in un neonato a termine.

I fluidi corporei si ripartiscono in due compartimenti, intracellulare (ICF) ed extracellulare (ECF). La distribuzione tra intra- ed extravascolare diminuisce con la crescita: il volume ematico corrisponde a 85-100 ml/Kg nel neonato, rispetto a 60-70 ml/Kg nell'adolescente/adulto.

Il turn over di fluidi è alto nei neonati e decresce con l'età e con la concomitante riduzione del *rate metabolico* e della velocità di crescita. L'evaporazione dell'acqua dalle vie respiratorie corrisponde a circa un terzo della perdita insensibile di acqua (0.8-0.9 ml/Kg/h nel prematuro e 0.5 ml/kg/h nel neonato a termine). L'imaturità dell'apparato renale che caratterizza l'epoca neonatale è tanto più significativa quanto più è prematuro il neonato. In particolare:

- la superficie di filtrazione glomerulare renale è minore;
- il nefrone distale è immaturo con un'ansa di Henle accorciata, che predispone a una ridotta capacità di concentrazione urinaria (max 550 mOsm/l nel pretermine e 700 mOsm/l a termine), che giustifica una diuresi maggiore nel neonato (spesso anche oltre 5 ml/Kg/h nel VLBW) e lo pone a maggior rischio di disidratazione.

Infine, una minore pressione oncotica e una maggiore permeabilità della parete capillare favoriscono lo *shift* dal compartimento intravascolare a quello interstiziale, aumentando il rischio di edema.

FLUIDI TOTALI

Il periodo di adattamento idrico ed elettrolitico post-natale si articola in 3 fasi maggiori:

- Fase 1, di transizione: corrisponde alla fase immediatamente post-natale, caratterizzata da una iniziale relativa oliguria e perdita insensibile di acqua attraverso la cute immatura poco corneificata, seguita da una fase diuretica. La fase di transizione clinicamente si manifesta con ipernatriemia ed ipercloremia da contrazione dei ECF e si conclude con il raggiungimento del calo ponderale massimo - fisiologico fino al 10% nei nati a termine - mediamente in 5° giornata di vita. I neonati IUGR e quelli allattati con latte di formula presentano un calo ponderale minore.
- Fase 2, intermedia: corrisponde alla fase della ripresa ponderale, fino al raggiungimento del peso nascita che avviene di solito entro 7-10 giorni di vita. Si osserva una ripresa più rapida negli allattati con formula. Nei neonati prematuri la diuresi può essere particolarmente abbondante, con una elevata escrezione di sodio.
- Fase 3, di crescita stabile: è caratterizzata da incremento ponderale regolare con bilancio positivo di fluidi ed elettroliti.

Il neonato pretermine -specialmente se VLBW e ELBW- richiede una maggiore quantità di fluidi (definita come quoziente idrico- QI) a causa delle perdite insensibili di acqua e dell'imaturità renale che lo caratterizzano.

Fase 1 - di transizione

Gli obiettivi di questa fase (Tab. 1.1) sono:

- permettere la contrazione di ECF con un bilancio idrico e di sodio negativo, evitando sovraccarico idrico, acidosi metabolica e disionie;
- evitare che la relativa oliguria si prolunghi per più di 12 ore, mantenendo comunque una diuresi di almeno 0.5-1 ml/kg/h;
- assicurare un’adeguata regolazione della temperatura corporea tramite l’uso di termoculle con 90% di umidità, nel prematuro.

Tab. 1.1

Dosi parenterali raccomandate di fluidi ed elettroliti nei neonati durante i primi giorni di vita (fase I di transizione)					
	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5
Fluidi (ml/Kg/die)					
Neonati a termine	40-60	50-70	60-80	60-100	100-140
Pretermine >1500 gr	60-80	80-100	100-120	120-140	140-160
Pretermine 1000-1500 gr	70-90	90-110	110-130	130-150	160-180
Pretermine <1000 gr	80-100	100-120	120-140	140-160	160-180
Sodio (mmol/Kg/die)					
Neonati a termine	0-2	0-2	0-2	1-3	1-3
Pretermine >1500 gr	0-2	0-2	0-2	2-5	2-5
Pretermine <1500 gr	0-2	0-2	0-5	2-5	2-5
Potassio (mmol/Kg/die)	0-3	0-3	0-3	2-3	2-3
Cloro (mmol/Kg/die)	0-3	0-3	0-3	2-5	2-5

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Casi particolari:

- nei neonati in fototerapia, a causa dell’incremento della perdita insensibile di acqua, considerare + 10-20% del QI;
- nei neonati in ventilazione meccanica, considerare - 10-20% del QI per l’uso di gas umidificati;
- i neonati con asfissia perinatale sono a rischio di insufficienza renale e sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), pertanto si può iniziare con QI 40-50 ml/kg/die, da incrementare a 80-100 ml/kg/die durante l’ipotermia terapeutica (paragrafo “neonato con asfissia perinatale”);
- nei neonati ELBW, si consiglia di iniziare con QI di 80-100 ml/kg/die, considerando le perdite urinarie (30-60 ml/kg/die) e le perdite insensibili (50 ml/kg/die a umidità >70%, 200 ml/kg/die a umidità 20%).

Una review del 2014¹⁵ in base a 5 studi clinici randomizzati su neonati prematuri ha concluso che la restrizione idrica riduce il rischio di pervietà del dotto arterioso (PDA) (paragrafo “neonato con pervietà del dotto arterioso”), NEC e broncodisplasia (BPD).

Si propongono due soluzioni da prescrivere in prima giornata di vita e non oltre, salvo indicazioni specifiche:

- per neonati stabili >2000 gr: soluzione “Primogiorno”: destrosio 10% 250 ml + NaCl 10 mEq. Questo tipo di soluzione ha una tonicità maggiore rispetto alla sola soluzione glucosata, pertanto riduce il rischio di iponatriemia. È possibile la somministrazione in vena periferica.
- per neonati <2000 gr: soluzione “Primogiorno Prematuro” 170 ml – composizione: [Glucosata 10% 50 ml] + [Glucosata 20% 50 ml] + [TPH 6% 60 ml] + [Calcio gluconato 10% 10 ml] = 4.9 mg/kg/minuto di glucosio, 1.7 g/kg/die aminoacidi, 42 mg/kg calcio gluconato a 80 ml/kg/die. A causa dell’osmolarità elevata, è possibile solo la somministrazione in catetere venoso centrale (CVC) o ombelicale (CVO).

Questa soluzione garantisce i fabbisogni glucidico, proteico e di ioni del neonato prematuro nelle prime ore di vita.

In assenza di CVC: D 10% fino a posizionamento di CVC o CVO.

Fase 2 - intermedia

L’obiettivo di questa fase è mantenere l’omeostasi idrica ed elettrolitica (Tab. 1.2).

Tab. 1.2

Dosi parenterali raccomandate di fluidi ed elettroliti nei neonati durante la fase intermedia (fase II)				
	Fluidi (ml/Kg/die)	Na (mmol/Kg/die)	K (mmol/Kg/die)	Cl (mmol/Kg/die)
Neonati a termine	140-170	2-3	1-3	2-3
Pretermine >1500 gr	140-160	2-5	1-3	2-5
Pretermine <1500 gr	140-160	2-5	1-3	2-5

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Fase 3 - di crescita stabile

L’obiettivo di questa fase è mantenere l’omeostasi idrica ed elettrolitica, garantendo apporti maggiori necessari ai tessuti in crescita (Tab. 1.3).

Tab. 1.3

Dosi parenterali raccomandate di fluidi ed elettroliti nei neonati durante il primo mese di vita con crescita stabile (fase III)

	Fluidi (ml/Kg/die)	Na (mmol/Kg/die)	K (mmol/Kg/die)	Cl (mmol/Kg/die)
Neonati a termine	140-160	2-3	1.5-3	2-3
Pretermine >1500 gr	140-160	3-5	1-3	3-5
Pretermine <1500 gr	140-160	3-5	2-5	3-5

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Monitoraggio idro-elettrolitico:

- monitorare il peso corporeo quotidianamente;
- monitorare elettroliti, equilibrio acido-base, ematocrito ed azotemia inizialmente ogni giorno, poi in base al decorso clinico;
- considerare il volume somministrato con farmaci e derivati ematici;
- gestire il bilancio idrico e la diuresi valutando la volemia e gli indici di perfusione d'organo. Utilizzare con molta cautela i diuretici.

Il peso stabile o l'incremento ponderale dopo la nascita e l'iponatremia sono suggestivi di eccesso di fluidi; l'ipernatremia e l'acidosi metabolica sono indicativi di deficit.

Si considera accettabile una diuresi di almeno 1 ml/kg/h, normale se 2-4 ml/kg/h. In caso di diuresi >6-7 ml/kg/h, considerare come cause l'eccesso di fluidi, la compromissione della funzione renale o una fase poliurica di ripresa della funzione renale dopo ipoperfusione.

Accenni sull'utilizzo dei diuretici in epoca neonatale

La prescrizione di diuretici nel neonato deve essere sempre valutata con attenzione. La diuresi rappresenta un indice di perfusione d'organo, pertanto si raccomanda di valutare sempre prima della prescrizione l'ottimizzazione della volemia e della pressione arteriosa.

I diuretici dell'ansa sono potenti diuretici che inibiscono il riassorbimento di sodio e cloro a livello dell'ansa ascendente spessa di Henle. La furosemide è il diuretico più utilizzato, il cui uso è approvato nei neonati a termine con scompenso cardiaco congestizio, cirrosi e malattie renali. Secondo una recente survey nazionale condotta dal gruppo della Società Italiana di Neonatologia¹⁶, la furosemide viene ampiamente prescritta anche off-label nel prematuro per il trattamento della BPD, del distress respiratorio neonatale (RDS) e della tachipnea transitoria del neonato.

L'imaturità renale tipica del neonato pretermine fa sì che l'emivita della furosemide in questa popolazione sia maggiore (anche oltre 24 ore in neonati di età gestazionale <31 settimane) e che vi possa essere accumulo con maggior rischio di ototossicità, nefrocalcinosi e nefrolitiasi. Infine, è dimostrata l'associazione tra furosemide e PDA¹⁷, a causa della stimolazione della sintesi di prostaglandine E2, che ne deve limitare l'uso in particolare nella fase di transizione.

ELETTROLITI

L'apporto elettrolitico deve essere definito secondo il fabbisogno relativo alla giornata di vita (riferirsi alle raccomandazioni ESPGHAN sopra riportate) e ai livelli sierici.

In caso di condizioni associate a rischio di maggior perdita di elettroliti -in particolare sodio- come ostruzione intestinale, ileostomia, versamento pleurico, drenaggio peritoneale, derivazione liquorale esterna, valutare una supplementazione maggiore. Infine, considerare l'apporto di elettroliti di alcuni farmaci formulati come sali di sodio o di potassio (es. sodioglicerofosfato - *Glycophos*[®]).

Sodio

Il sodio (Na^+) è il principale catione extracellulare. L'escrezione avviene soprattutto attraverso le urine, in misura minore con sudore e feci.

Nella fase di transizione, la contrazione di ECF è responsabile di una tendenza all'**ipernatriemia**, solitamente <150 mEq/l. Si raccomanda di non somministrare sodio nei primi giorni di vita in neonati ELBW e di iniziare la supplementazione quando il calo ponderale è di almeno 6% (4-5° giornata di vita). Inoltre, può essere necessario incrementare l'apporto idrico.

La riduzione della sodiemia non dovrebbe superare i 12 mEq/l/24h per il rischio di edema cerebrale, convulsioni e danno neurologico.

Dopo la fase di transizione, il neonato pretermine ha un fabbisogno di sodio maggiore rispetto al neonato a termine, a causa del ridotto riassorbimento tubulare prossimale e distale, relativo a immaturità del sistema, ma anche all'uso di caffeina e diuretici (natriuresi > 20 mEq/l). L'**iponatriemia** è stata riconosciuta quale causa di scarsa crescita e peggior sviluppo neurocognitivo. Tuttavia, nonostante alcuni studi favorevoli¹⁸, non è ancora universalmente dimostrato che la supplementazione orale di sodio a tutti i neonati pretermine in fase intermedia e di crescita ne migliori l'accrescimento ponderale e la prognosi a lungo termine. È quindi raccomandabile un approccio "fisiologico", con l'adeguamento periodico dell'apporto di sodio in base ai livelli sierici ed urinari¹⁹.

Nel neonato a termine e pretermine, l'iponatriemia con peso stabile o un calo ponderale scarso, è suggestiva di eccesso di fluidi.

Preparato standard: NaCl fiale 10 ml: 2 mEq/ml. Possibile la somministrazione per via orale.

Potassio

Il potassio (K^+) è il maggior catione intracellulare, la cui concentrazione dipende dall'attività della pompa Na/K-ATPasi. Lo shift di potassio dall'ambiente intra- a quello extracellulare avviene in caso di acidosi per scambio con ioni H^+ .

Il neonato in fase di transizione può andare facilmente incontro a **iperpotassiemia**, che può presentarsi come:

- oligurica (potassiuria < 20 mEq/l), transitoria (caso più frequente) o dovuta a insufficienza renale;
- non-oligurica, tipica degli ELBW, in particolare se non sottoposti a profilassi steroidea prenatale, con encefalopatia ipossico-ischemica (EII), ematomi massivi, emolisi, stato catabolico.

In generale si raccomanda di procrastinare l'avvio della supplementazione di potassio in 2°-3° giornata e riconoscere la causa dell'iperpotassiemia per poter adeguare correttamente l'apporto in NP.

Si possono riscontrare **ipopotassiemia**, ipofostatemia e ipercalcemia al momento dell'ottimizzazione dell'apporto proteico ed energetico in NP in neonati VLBW e IUGR dopo la nascita: questa condizione si definisce "*refeeding-like syndrome*" (vedere anche paragrafo "Calcio e fosforo") ed è causata dallo squilibrio tra maggiore fabbisogno e scarse riserve minerali. In questa categoria di neonati si può considerare un avvio più precoce della supplementazione di potassio. L'ipopotassiemia può derivare anche dall'imaturità del sistema di riassorbimento tubulare (analogamente al sodio), uso di caffeina o diuretici (potassiuria >20 mEq/l).

Preparato standard: KCl fiale 10 ml: 2 mEq/ml.

Altri preparati:

K acetato flacone: 3 mEq/ml

K fosfato fiale 10 ml: 2 mEq/ml

K flebo (K aspartato) fiale 10 ml: 1 mEq/ml oppure 3 mEq/ml

Considerare soluzioni con sali diversi da KCl in base ai livelli di fosforo/cloro, in particolare in neonati instabili e/o con acidosi.

Cloro

Il cloro (Cl^-) è il principale anione extracellulare. L'apporto e l'escrezione di cloro sono di norma correlati al sodio, sebbene l'escrezione possa avvenire anche indipendentemente dal sodio ed in relazione allo stato acido-base definito dal bicarbonato.

Calcio e fosforo

Il **calcio** (Ca^{++}) è il minerale più abbondante dell'organismo umano. La maggior parte di calcio (98%) e fosforo (80%) esiste sotto forma di idrossiapatite nel tessuto osseo. Il rapporto molare Ca/P è 1.67 nell'idrossiapatite e 1.3 nell'intero organismo.

Il calcio nel siero è contenuto in tre frazioni: ionizzato (50%), legato alle proteine (40%) e come complesso con ioni citrato o fosfato. L'omeostasi del calcio è regolata da paratormone (PTH), calcitonina e 1,25OH vitamina D. I livelli di calcio ionizzato sono influenzati dallo stato acido-base: l'alcalosi metabolica si associa a riduzione del Ca^{2+} per aumento del legame alle proteine plasmatiche, l'acidosi metabolica ad aumento dei livelli di Ca^{2+} .

Il contenuto totale corporeo di calcio è di circa 28 gr nel neonato a termine.

L'ipocalcemia è frequente nel neonato nelle prime 24-48 ore di vita, a causa dell'interruzione del trasporto placentare di calcio alla nascita e dell'imaturità del sistema ormonale (in particolare per ritardato rilascio di PTH). Generalmente è asintomatica. Può essere prevenuta o corretta con infusione di calcio.

Il **fosforo** (P) è il principale minerale intracellulare e viene misurato come fosfato. Nel sangue 2/3 è organico, 1/3 è inorganico. Il riassorbimento renale del fosfato (85-90%) è maggiore in età pediatrica rispetto all'adulto. Nel neonato il contenuto totale corporeo di fosforo è di circa 16 gr.

I livelli di fosforo sono strettamente correlati alla mineralizzazione ossea, all'aumento della massa magra e alla ritenzione proteica. Nel caso di deficit non è possibile misurare fosfato nelle urine. L'ipercalcemia e l'ipercalciuria possono essere conseguenza di ipofosfatemia. L'eccesso di fosfato può determinare iperfosfatemia, ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario.

I minerali contenuti nella NP sono direttamente disponibili per l'accrescimento tissutale e la mineralizzazione ossea, a differenza di quanto accade in caso di NE, dove la quota di assorbimento è variabile.

In NP bisognerebbe fornire un apporto di Ca e P lievemente maggiore rispetto al fabbisogno, per garantire una mineralizzazione ossea adeguata: il fabbisogno individuale può essere determinato misurando calcio e fosforo plasmatici ed urinari, con obiettivo la misurazione di bassi livelli di concentrazione urinaria (>1 mmol/l, indicativi di lieve surplus di apporto).

Alterazioni nel metabolismo calcio/fosforo sono tipiche nei primi giorni di vita di neonati pretermine e IUGR, nei quali può manifestarsi una "refeeding-like syndrome", caratterizzata da ipopotassiemia, **ipofostatemia** e **ipercalcemia**: in presenza di scarse riserve minerali, al momento dell'ottimizzazione dell'apporto proteico ed energetico in NP, il riassorbimento tubulare del fosforo (TRP) aumenta fino al 100% per compensare l'ipofosfatemia e il calcio non può essere fissato nell'osso, esitando in ipercalcemia e ipercalciuria, fino all'osteopenia e alla nefrocalcinosi. L'ipofosfatemia grave si associa a debolezza muscolare, insufficienza respiratoria e miocardica e può essere fatale.

Al fine di ridurre il rischio di ipofosfatemia ed ipercalcemia, le nuove linee guida ESPGHAN raccomandano apporti minori di Ca e P (e Mg) con un rapporto molare Ca/P intorno a 1 (0.8-1) nei primi giorni di vita; successivamente, in fase di crescita può essere aumentato a 1.3. Si raccomanda comunque il monitoraggio periodico dei livelli sierici, in base ai quali adeguare la supplementazione (Tab. 1.4).

Da notare che in NE il rapporto raccomandato Ca/P è 2/1, a causa della variabilità di assorbimento del calcio (dal 20 al 80%).

Tab. 1.4

Apporto parenterale raccomandato di calcio (Ca), fosforo (P) e magnesio (Mg) in neonati a termine e pretermine			
Age	Ca mmol (mg)/kg/die	P mmol (mg)/kg/die	Mg mmol (mg)/kg/die
Prematuri nei primi giorni di vita	0.8-2.0 (32-80)	1-2 (31-62)	0.1-0.2 (2.5-5)
Prematuri in crescita	1.6-3.5 (64-140)	1.6-3.5 (50-108)	0.2-0.3 (5-7.5)
Neonati a termine	0.8-1.5 (30-60)	0.7-1.3 (20-40)	0.1-0.2 (2.4-5)

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

In NP l’apporto di calcio deve essere limitato per il rischio di precipitazione in sali di calcio-fosforo, che può essere prevenuto utilizzando composti di fosforo organico, come il sodioglicerofosfato (*Glycophos*®). *Esafosfina*® non è più in commercio dal 2018.

Preparati standard

Calcio 1 mmol = 2 mEq = 40 mg

Calcio gluconato 10% fl 10ml: 1 ml = 100 mg Ca gluconato = 0.23 mmol = 0.46 mEq Ca²⁺ = 9 mg Ca²⁺

Calcio cloruro fl 1g/10ml: 1ml = 100 mg Ca cloruro = 0.68mmol = 1.36 mEq di Ca²⁺ = 27 mg Ca²⁺

Le soluzioni contenenti calcio possono provocare necrosi tissutali gravi in caso di stravasato.

Fosforo 1 mmol = 1 mEq = 31 mg

Sodioglicerofosfato (Glycophos®) fl 20ml (Fresenius Kabi): 1 ml = 1 mmol = 1 mEq P = 31 mg P + 2 mEq Na

Nella pratica clinica:

Ca²⁺/P = 1 equivale a 0.25 ml di Glycophos per ogni ml di Ca gluconato.

Ca²⁺/P = 1.5 equivale a 0.15 ml di Glycophos per ogni ml di Ca gluconato.

Una frequente complicanza relativa al metabolismo calcio-fosforo è la malattia metabolica dell’osso: fare riferimento a sezione 3, complicanze della NP.

Magnesio

Il magnesio (Mg^{++}) è il secondo catione intracellulare e il contenuto totale dell'organismo nel neonato è 0.8 gr. La quota di assorbimento enterale varia dal 35 al 50%.

Il magnesio ha un ruolo nello sviluppo dello scheletro e nel mantenimento del potenziale di membrana di nervi e muscoli, è coinvolto nell'omeostasi del calcio ed è contenuto prevalentemente nel tessuto osseo (60%).

I neonati prematuri esposti a terapia materna con magnesio solfato per preeclampsia o tocolisi presentano elevati livelli di Mg nei primi giorni di vita, per cui l'apporto in NP va adeguato alla concentrazione sierica.

Per definire l'apporto in NP riferirsi alle raccomandazioni ESPGHAN sopra riportate (Tab. 1.4) e ai livelli sierici.

Magnesio 1 mmol = 2 mEq = 24.3 mg

Preparato standard: *Magnesio solfato 10%*: 1 ml = 0.8 mEq Mg^{2+} = 0.4 mmol = 10 mg Mg^{2+}

Posologia indicativa 0.3-0.6 ml/kg = 0.25-0.5 mmol/Kg = 3-6 mg/kg Mg^{2+} .

Tab. 1.5

Dosi parenterali raccomandate di calcio, fosforo e magnesio con i rispettivi preparati	
Age	ml/kg (mg/Kg)
Glycophos 31 mg/ml P + 2 mEq/ml Na	0.5-1.3 (15-40)
Ca gluconato 10% 9 mg/ml	3-6 (27-54) Per ottenere $Ca^{2+}/P = 1$, utilizzare 0.25 ml di Glycophos per ogni ml di Ca gluconato Per ottenere $Ca^{2+}/P = 1.5$, utilizzare 0.15 ml di Glycophos per ogni ml di Ca gluconato
Magnesio solfato 10% 10 mg/ml	0.3-0.6 (3-6)

APPORTO CALORICO E MACRONUTRIENTI

L'apporto nutrizionale precoce ha ripercussioni a breve e lungo termine sullo sviluppo del neonato, tanto importanti quanto è maggiore la prematurità. Un inadeguato apporto energetico e di nutrienti correla con ritardo di crescita, alterato sviluppo neurocognitivo e peggiore prognosi delle patologie post-natali tipiche del pretermine. Un recente studio osservazionale²⁰ ha dimostrato che l'ottimizzazione nutrizionale nelle prime due settimane di vita favorisce lo sviluppo cerebrale.

Il fabbisogno energetico nei neonati corrisponde alla somma della spesa energetica (REE, resting energy expenditure) e dell'energia necessaria per i tessuti in crescita.

- Neonato pretermine sano
REE: 35-55 kcal/kg/die a 1-2 settimane di vita, 70 kcal/kg/die a 1 mese di vita
Energia per crescita pari a crescita intrauterina: 50-70 kcal/kg/die
- Neonato a termine sano
REE: 45-50 kcal/kg/die a 1-2 settimane di vita, 60 kcal/kg/die a 1 mese di vita
Energia per crescita: 30-40 kcal/kg/die

In prima giornata post-natale, si raccomanda di fornire un quoziente energetico (QE) di almeno 45-55 Kcal/Kg/die per soddisfare il fabbisogno energetico minimo.

Successivamente, per garantire lo stesso ritmo di accrescimento intrauterino (circa 20 gr/Kg/die), si raccomanda di mantenere un **QE di 90-120 Kcal/Kg/die**.

Generalmente si consiglia di non superare con i lipidi il 60% del QE e con il destrosio il 70% del QE.

Il fabbisogno energetico parenterale tende ad essere minore rispetto al corrispettivo enterico (110-135 Kcal/Kg/die), a causa del ridotto metabolismo splancnico e delle minori perdite fecali. La differenza si stima intorno a 30 Kcal/Kg/die, per tale motivo si tollera un range di QE tra 90 e 120 Kcal/Kg/die.

La minimal enteral feeding (MEF) (<25 ml/kg/die) non contribuisce in maniera significativa all'apporto giornaliero di calorie e nutrienti. Quando il volume di latte somministrato arriva a 40 ml/kg, l'apporto energetico totale fornito con la NP va proporzionalmente ridotto.

In corso di patologia critica fare riferimento alle raccomandazioni di apporto energetico nel neonato critico (paragrafo specifico).

Monitoraggio standard

- peso quotidiano
- lunghezza e circonferenza cranica una volta alla settimana fino a 3 mesi di vita.

Obiettivo: 90-120 Kcal/Kg/die con la somma di:

- Destrosio (Kcal/ml) D10%: 0.4 D20%: 0.8 D33%: 1.3 D50%: 2.
- TPH® 6%: 0.24 Kcal/ml
- Emulsione lipidica 20%: 1.8 Kcal/ml - 10% 1.1 kcal/ml

DESTROSIO

Valore calorico: 4 Kcal/g

Il glucosio rappresenta la prima fonte energetica nutrizionale ed è utilizzato come substrato metabolico obbligato dal sistema nervoso centrale, dalla zona midollare renale e dai globuli rossi, oltre che in modo non esclusivo dalle cellule muscolari, epatiche, cardiache, renali ed intestinali. Il destrosio è inoltre il carboidrato principale utilizzato durante la vita fetale, che, nell’ultimo trimestre di gravidanza, attraversa la placenta a un *rate* di circa 5 mg/kg/min. L’efficienza con cui il glucosio viene utilizzato dall’organismo dovrebbe guidare la definizione di limite massimo di intake, mentre il limite minimo è definito dal rischio di ipoglicemia.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
What is the recommended glucose intake?	7.1. Parenteral glucose provision should be sufficient to avoid hypoglycemia but not excessive to prevent hyperglycemia	D	Strong Consensus

ESPNIC⁴

Tab 1.6

Apporto di glucosio parenterale in neonati a termine e pretermine in mg/Kg/min (g/Kg/die)		
	Giorno 1 Inizio	Dal giorno 2 incrementare gradualmente in 2-3 giorni
Neonati pretermine	4-8 (5.8-11.5)	Target 8-10 (11.5-14.4) Min 4 (5.8), max 12 (17.3)
Neonati a termine	2.5-5 (3.6-7.2)	Target 5-10 (7.2-14.4) Min 2.5 (3.6), max 12 (17.3)

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN⁵

Casi particolari:

- neonati VLBW, ELBW e SGA generalmente necessitano di quote superiori a causa del maggiore fabbisogno metabolico e degli scarsi depositi di glicogeno (fino a 10-12 mg/Kg/min);
- neonati instabili (sedati, ventilati, in supporto emodinamico), soprattutto in corso di sepsi, dovrebbero ricevere un apporto glucidico ed energetico più basso (paragrafo “il neonato con patologia critica”);

- specifiche condizioni che necessitano di individualizzazione dell'apporto glucidico sono la EII (una concomitante ipoglicemia può esacerbare il danno cerebrale), l'iperinsulinemia e lo scarso accrescimento;
- queste raccomandazioni non sono applicabili al neonato con malattia metabolica.

Inizio: sol. glucosata 10% 4-8 mg/Kg/min nel pretermine, 3-5 mg/Kg/min nel neonato a termine (Tab. 1.6).

Si può incrementare di circa 2 mg/Kg/min ogni giorno se il neonato è normoglicemico, fino al target (di solito in 2-3 giorni)¹².

Si raccomanda un incremento più lento nei neonati di peso < 1,5 Kg (di 1-1.5 mg/Kg/min ogni giorno).

L'obiettivo è il mantenimento di una glicemia stabile compresa tra **60 e 120 mg/dl**.

Calcolare ogni giorno la quota in mg/kg/min per tutti i pazienti.

Formule per il calcolo di mg/Kg/minuto:

sol. glucosata % x ml/24 ore : 100 x 1000 mg : 24 ore : 60 minuti : Kg peso

oppure velocità di infusione (ml/ora) x D% : Kg peso : 6

Fluidi disponibili con contenuto di glucosio monoidrato ed osmolarità:

- Destrosio 5% (D 5%): 55 g/L - 278 mOsm/l
- Destrosio 10% (D 10%): 110 g/L - 556 mOsm/l
- Destrosio 20% (D 20%): 220 g/L - 1112 mOsm/l
- Destrosio 33% (D 33%): 363 g/L - 1883 mOsm/l
- Destrosio 50% (D 50%): 550 g/L - 2778 mOsm/l

Il destrosio è responsabile della maggior parte dell'osmolarità della soluzione parenterale.

La concentrazione massima in infusione periferica è 12.5%, in vena centrale è 50%. Non considerare protettiva la diluizione della glucosata con gli altri fluidi della soluzione parenterale che non riducono in modo significativo l'osmolarità.

Monitoraggio glicemico

La misurazione rapida della glicemia più attendibile avviene tramite emogasanalisi (EGA). La misurazione della glicemia capillare con "destrostick", pur essendo rapida e molto utilizzata nella pratica clinica, può essere influenzata da livelli elevati di Hb e bilirubina (livelli glicemici più bassi del reale).

Le variazioni dell'infusione di destrosio e la sospensione devono avvenire in modo graduale con attento monitoraggio della glicemia per evitare l'insorgenza di ipoglicemia.

La tolleranza al glucosio è influenzata dalla modalità di somministrazione della parenterale (continua o ciclica), dallo stato metabolico e da condizioni patologiche acute e deve essere costantemente monitorizzata. La glicosuria può provocare deplezione di fluidi ed elettroliti e può essere un segnale di un evento acuto (es. infezione) che altera la sensibilità all'insulina.

Ipoglicemia

In tutti i neonati sani si osserva un calo fisiologico della glicemia dopo la nascita che raggiunge il livello minimo (fino a 30 mg/dl) a circa 1-2 ore di vita. Si tratta di una condizione generalmente transitoria e asintomatica. La glicemia risale progressivamente e si assesta su valori "normali" dalle 48-72 ore di vita (minimo 60 mg/dl). La persistenza di ipoglicemia oltre le 24-48 ore di vita non può essere considerata fisiologica e necessita di approfondimenti diagnostici.

Fattori di rischio neonatali per ipoglicemia sono: prematurità, basso o alto peso alla nascita per età gestazionale (SGA/LGA), storia materna di diabete gestazionale, asfissia perinatale.

È noto che l'ipoglicemia neonatale prolungata correla con peggiore prognosi neurocognitiva, ma è ancora controverso il valore limite per la definizione di ipoglicemia neonatale, poiché oltre che dal valore assoluto il danno neurologico è influenzato anche dalla durata dell'ipoglicemia.

Il valore soglia "storico" di 47 mg/dl è stato introdotto da Lucas et al. nel 1988²¹ in una popolazione di neonati pretermine ed è stato confermato più recentemente da McKinlay²² anche nel neonato a termine, in quanto messo in relazione allo sviluppo neurocognitivo a lungo termine.

Questo valore limite non viene universalmente riconosciuto e le linee guida non sono completamente concordi. L'American Academy of Pediatrics (AAP)²³ raccomanda di mantenere una glicemia >40 mg/dl nelle prime 4 ore di vita e >45 mg/dl da 4 a 24 ore, mentre la Società di Endocrinologia Pediatrica (PES)²⁴ raccomanda un valore più prudenziale di 50 mg/dl per 48 ore.

Nella pratica clinica, in caso di ipoglicemia infondere boli di D10% 2 ml/Kg, monitorando la glicemia, con la possibilità di ripetere i boli ogni 15-20 minuti, fino al raggiungimento di una glicemia stabile. A seconda delle condizioni cliniche del neonato e della gravità dell'ipoglicemia, si può sostituire la correzione ev con un pasto di latte. Dopo la risoluzione dell'ipoglicemia, adeguare il *rate* glucidico in NP per mantenere una glicemia >60 mg/dl.

Iperglicemia

Un eccessivo apporto di glucosio è responsabile di diversi effetti metabolici avversi: aumento della lipogenesi e deposito di tessuto adiposo con conseguente steatosi epatica; incremento della produzione di trigliceridi e VLDL dal fegato; incremento della produzione di CO₂ e della ventilazione/minuto; insulino-resistenza. La letteratura è concorde sugli effetti avversi dell'iperglicemia neonatale (>145 mg/dl), in merito all'incremento della mortalità, al peggioramento della retinopatia del prematuro, al peggiore outcome neurocognitivo e di crescita a lungo termine.

Fattori che predispongono all'iperglicemia sono l'infusione di inotropi, l'instabilità termica, la sepsi, l'utilizzo di steroidi e l'infusione di lipidi che limitano l'ossidazione del glucosio e promuovono la gluconeogenesi. I neonati ELBW sono più a rischio di iperglicemia a causa dell'incapacità di inibire la gluconeogenesi in risposta all'infusione di destrosio in NP.

Fattori protettivi sono invece l'infusione di aminoacidi ad alte dosi (3-3.5 g/Kg/die) che stimolano il rilascio di insulina e la nutrizione enterale che favorisce la normalizzazione della produzione glucidica e il rilascio di insulina²⁵.

La tolleranza al glucosio migliora dopo la seconda settimana di vita.

In caso di iperglicemia (145-200 mg/dl), si raccomanda di:

- ridurre l'infusione di glucosio progressivamente fino ad un minimo di 3 mg/Kg/min;
- ottimizzare l'apporto proteico e ridurre quello lipidico;
- promuovere la nutrizione enterale;
- sospendere il supporto aminico e steroideo non appena l'emodinamica lo consente.

Se persistenza di iperglicemia (>180 mg/dl) nonostante questi interventi, considerare l'avvio del trattamento insulinico.

Insulina: inizio 0.05-0.1 UI/Kg/h. Si può adottare la diluizione dell'insulina in albumina 5%, sebbene non universalmente raccomandata: aggiungere 1 ml di albumina 5% ogni 10 ml soluzione per ridurre l'adesione dell'insulina all'infusore. Controllare la glicemia inizialmente dopo 30-60 minuti e successivamente ogni 2 ore per adattare la velocità di infusione dell'insulina, fino ad ottenere valori stabili tra 60-120 mg/dl di glicemia.

Non infondere insulina senza una consensuale infusione di glucosio per il rischio di ipoglicemia.

Nonostante un recente studio prospettico²⁶ affermi che il ricorso all'insulina riduca la mortalità, il rischio-beneficio del trattamento insulinico in neonati pretermine iperglicemici rimane incerto e ancora da dimostrare.

AMINOACIDI

Valore calorico: 4 Kcal/g

Le proteine sono il principale componente strutturale e funzionale delle cellule dell'organismo e sono costituite da catene di aminoacidi. Gli aminoacidi di distinguono in: essenziali (apporto obbligato con la dieta o con soluzione parenterale), semi-essenziali (prodotti attraverso vie metaboliche non ancora completamente sviluppate nel bambino) e non essenziali (sintetizzati dall'organismo) (Tab. 1.7). Gli aminoacidi tirosina, cisteina, taurina, glutammina sono considerati essenziali nei neonati.

Tab 1.7

Aminoacidi essenziali, non essenziali e semiessenziali		
Essenziali	Non essenziali	Semi-essenziali
Istidina	Alanina	Arginina
Isoleucina	Acido aspartico	Glicina
Leucina	Asparagina	Prolina
Lisina	Acido Glutammico	Tirosina
Metionina	Serina	Cisteina
Fenilalanina		Glutamina
Treonina		
Triptofano		
Valina		

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Obiettivo: neonato a termine 2.0 – 3.0 g/Kg/die, pretermine 2.5-3.5g/kg/die

Inizio: almeno 1.5 g/kg/die in prima giornata per ottenere uno stato anabolico. Incrementare 1 g/Kg ogni giorno, per raggiungere l’obiettivo in seconda-terza giornata.

L’apporto proteico deve essere associato ad un apporto energetico non proteico >65 Kcal/kg/die (minimo 30-40 Kcal per grammo di aminoacidi) per garantire l’utilizzazione degli aminoacidi, che altrimenti vengono ossidati e non utilizzati per la sintesi proteica.

La crescita post-natale del neonato pretermine è molto più lenta della crescita intrauterina del feto della stessa età gestazionale. Il problema più rilevante sembra essere il deficit calorico e proteico che si verifica dopo la nascita. Sono necessari almeno 2-3 g/kg/die di aminoacidi per via parenterale nelle prime ore dopo la nascita per assicurare una crescita adeguata. Un apporto minimo di 1-1.5 g/kg/die previene un bilancio azotato negativo. È stato recentemente dimostrato che l’ottimizzazione dell’intake proteico nella prima settimana e nel primo mese di vita migliori l’outcome neurocognitivo a lungo termine del neonato pretermine²⁷.

Il fabbisogno di aminoacidi in NP è inferiore rispetto alla richiesta in NE (3.5-4 g/kg/die per neonati 1-1.8 kg e 4.0-4.5 g/kg per neonati <1 kg) in quanto una quota variabile dell’apporto proteico viene utilizzato dall’intestino, con ampia variabilità sulla quantità e il tipo di aminoacidi a seconda dell’età.

Le soluzioni per NP per neonati/lattanti sono più acide rispetto alle soluzioni standard e contengono taurina (coniugazione acidi biliari), una quantità maggiore di aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina, valina) e meno fenilalanina, glicina e tirosina (possibile neurotossicità da immaturità delle vie metaboliche). La maggiore acidità permette una migliore solubilità di calcio e fosforo.

Preparati disponibili:

- **TPH® 6%** (Baxter)
Formula arricchita di aminoacidi ramificati ed essenziali, povera di metionina e aminoacidi aromatici.
- **PRIMENE® 10%** (Baxter)
- **FREAMINE III® 8.5%** (Baxter)
Contiene anche sodio (10 mEq/l), potassio (30 mEq/l), cloruro (12 mEq/l) e magnesio (8 mEq/l).
- **AMIPED® 10%** (B.Braun)

Glutamina

Per un approfondimento sul ruolo della glutamina in terapia intensiva fare riferimento alla sezione 2, Immunonutrizione - Farmaconutrizione. Risulta al momento controversa l'efficacia della supplementazione in neonati a termine e pretermine. Uno studio randomizzato in neonati/lattanti chirurgici²⁸ ha dimostrato una riduzione significativa dell'incidenza di sepsi durante NPT, tuttavia uno studio più recente²⁹ ne smentisce l'efficacia nel ridurre le sepsi in una coorte di lattanti chirurgici (età < 3 mesi).

L'efficacia della glutamina per via enterale è stata recentemente analizzata in un trial randomizzato³⁰: non si riporta alcun effetto sullo sviluppo neurocognitivo di neonati pretermine.

LIPIDI

Valore calorico: 9 Kcal/g

Le emulsioni lipidiche sono una fonte indispensabile di energia non glucidica e di acidi grassi essenziali (EFA). Le emulsioni lipidiche, mimando la composizione dei chilomicroni, contengono un "core" di trigliceridi e glicerolo e fosfolipidi d'uovo che funzionano da emulsionanti³¹.

Struttura e classificazione degli acidi grassi

Gli acidi grassi a catena media (MCFA) sono acidi grassi con code alifatiche da 6 a 12 carboni che formano i trigliceridi a catena media.

Gli acidi grassi a catena lunga (LCFA) sono acidi grassi con code alifatiche da 13 a 21 carboni.

Gli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA) sono acidi grassi con code alifatiche di 22 o più carboni.

La presenza di acidi grassi a 18 carboni (linoleico- 18:2Ω6 e linolenico- 18:3Ω3) all'interno delle emulsioni lipidiche previene il deficit di acidi grassi essenziali. Gli acidi linoleico e

linolenico danno origine rispettivamente all'acido arachidonico (ARA- 20:4Ω6) e agli acidi eicosapentaenoico (EPA- 20:5Ω3) e docosaesaenoico (DHA- 22:6Ω3).

L'ARA è substrato per la produzione di prostaglandine e leucotrieni, che rende ragione dell'effetto proinfiammatorio e protrombotico degli Ω6. Gli EPA e i DHA sono impiegati nella produzione di resolvine e protectine ad effetto antinfiammatorio, immunomodulante e antitrombotico; aumentano la fluidità biliare, inibiscono la lipogenesi de novo e lo sviluppo di steatosi; svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo neurocognitivo e della visione nel neonato. Un elevato rapporto Ω6/ Ω3 correla con uno stato proinfiammatorio³¹.

Biosynthesis of Fatty Acids			
	n-3	n-6	n-9
	α-linolenic acid (18:3)	linolenic acid (18:2)	oleic acid (18:1)
Δ 6 desaturate	↓	↓	↓
	octadecatetraenoic acid (18:4)	γ-linolenic acid (18:3)	octadecadienoic acid (18:2)
elongase	↓	↓	↓
	eicosatetraenoic acid (20:4)	dihomo-γ-linolenic acid (20:3)	eicosadienoic acid (20:2)
Δ 6 desaturate	↓	↓	↓
	eicosapentaenoic acid (22:5)	arachidonic acid (20:4)	eicosatrienoic acid (20:3)
elongase	↓		
elongase	↓		
	docosapentaenoic acid (22:5)		
Δ 6 desaturate	↓		
retroconvertase	↓		
	docosahexaenoic acid (22:6)		

Le prime emulsioni lipidiche (ILE) in commercio erano costituite da olio di soia puro (*Intralipid®*) ed erano caratterizzate da un elevato rapporto Ω6/ Ω3 (circa 7/1) che le associava ad una alta incidenza di “parenteral nutrition associated liver disease” (PNALD). Negli ultimi 20 anni sono stati formulati nuovi prodotti che hanno permesso di migliorare le proprietà funzionali e l’attività biologica delle emulsioni lipidiche. I trigliceridi a catena media (MCT) sono stati

inseriti per ridurre il contenuto di $\Omega 6$, inoltre sono rapidamente metabolizzati in modo non-carnitina dipendente, non si accumulano nel fegato e possiedono proprietà antinfiammatorie. Le preparazioni a base di olio di oliva forniscono un minor apporto di acidi grassi $\Omega 6$, minor stress ossidativo, minore interferenza con la risposta immune e hanno un contenuto più elevato di α -tocoferoli. Esempi ILE composite: olio di soia - MCT (*Lipofundin*[®], $\Omega 6/\Omega 3$ 7/1) e olio di soia - olio di oliva (*Clinoleic*[®], $\Omega 6/\Omega 3$ 9/1). L'olio di pesce presenta le seguenti proprietà: riduzione del rischio di colestasi, riduzione dello stress ossidativo e della perossidazione lipidica, apporto di LC-PUFA (EPA e DHA) ed effetto anti-infiammatorio (*Omegaven*[®]).

Di più recente introduzione sono le formule composite a base di olio di soia, MCT, olio d'oliva e olio di pesce (*SMOFLipid*[®]), che possiedono un rapporto $\Omega 6/\Omega 3$ 2,5/1, di molto inferiore a quello delle emulsioni a base di solo olio di soia e delle altre emulsioni a due oli e sono supplementate con vitamina E (α -tocoferoli 200 mg/L).

Sono da considerarsi le più complete, da preferire per le NP a breve e lungo termine^{4,32}.

La composizione e le caratteristiche delle emulsioni lipidiche in commercio sono presentate nella Tabella 1.8.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
What is the recommended lipid intake or type?	7.2: When parenteral nutrition is used, composite lipid emulsions, with or without fish oil, should be considered as the first-choice treatment	GCP	Strong Consensus

ESPNIC⁴

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²:

In NP le emulsioni di lipidi composite, con o senza olio di pesce, dovrebbero essere considerate il trattamento di prima scelta².

- In neonati pretermine, le ILE possono essere iniziate subito dopo la nascita e non dopo la seconda giornata di vita e nei neonati in cui la NE viene sospesa possono essere iniziate subito (ESPGHAN 4.2).
- Nei neonati a termine e pretermine, l'assunzione parenterale di lipidi deve essere limitata a un **massimo di 4 g/kg/die**. (ESPGHAN 4.3).
- Al fine di prevenire la carenza di acidi grassi essenziali (EFA) nei neonati pretermine può essere somministrata una dose di emulsione lipidica che fornisca un apporto minimo di acido linoleico (LA) di 0,25 g/kg/die, che fornisce anche un apporto adeguato di acido α -linolenico (LNA) presente in tutte le ILE attualmente registrate per uso pediatrico (ESPGHAN 4.5).
- Al fine di prevenire la carenza di EFA nei neonati a termine e nei bambini può essere

somministrata una dose di emulsione lipidica che fornisca un apporto minimo di acido linoleico (LA) di 0,1 g/kg /die, che fornisce anche un apporto adeguato di acido α -linolenico (LNA) presente in tutte le ILE attualmente registrate per uso pediatrico (ESPGHAN 4.6).

- In neonati e bambini più grandi con NP a breve termine, le ILE con olio di soia puro possono fornire un'alimentazione meno equilibrata rispetto alle ILE composite. Per NP che durano più di pochi giorni, non dovrebbero più essere utilizzate le ILE con solo olio di soia. Le ILE composite al 20% con o senza olio di pesce dovrebbero essere il trattamento di prima scelta (ESPGHAN 4.7-4.8).
- Nei pazienti con sepsi, si raccomanda un monitoraggio più frequente della concentrazione di trigliceridi plasmatici e un aggiustamento della dose in caso di iperlipidemia. L'apporto di ILE può essere ridotto ma l'apporto di lipidi può generalmente essere continuato almeno in quantità che soddisfino i requisiti minimi di EFA (ESPGHAN 4.15).
- Si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio delle ILE se le concentrazioni sieriche o plasmatiche di trigliceridi durante l'infusione superano 3 mmol/L (265 mg/dL) nei neonati o 4,5 mmol/L (400 mg/dL) nei bambini più grandi (ESPGHAN 4.21).

Apporti: 3-4 g/Kg/die (massimo 4 g/kg/die)

Inizio: 1 g/Kg/die in 2° giornata post-natale. Incrementare 0.5-1 g/Kg fino a target.

I lipidi devono fornire il 25-50% dell'apporto calorico non proteico totale.

Infondere in 20-24 ore: non è dimostrata la superiorità della pausa di 4 ore/die rispetto all'infusione continua in 24 ore sulla tolleranza. La pausa permette di valutare il livello di trigliceridi a distanza dalla fine dell'infusione. L'eparina non deve essere aggiunta alle emulsioni lipidiche perché può comprometterne la stabilità. L'utilizzo di infusori schermati previene la perossidazione dei lipidi che avviene per esposizione alla luce UV, ma anche con la luce ambiente.

Preparati disponibili:

emulsioni al 20% 1.8 Kcal/ml

Intralipid® 20% (Fresenius Kabi): olio di soia (contiene acido lineoleico e linolenico), emulsione di prima generazione.

Clinoleic® 20% (Baxter): olio di soia (20%), olio di oliva (80%) ad elevato contenuto vitamina E.

Lipofundin MCT® 20% (B. Braun): olio di soia (50%), trigliceridi a catena media (MCT- 50%).

SMOF Lipid® 20% (Fresenius Kabi): olio di soia (30%), di oliva (25%), di pesce (15%), MCT (30%), elevato contenuto di vitamina E (200 mg/L).

emulsioni al 10% 1.1 Kcal/ml

Omegaven® 10 % (Fresenius Kabi): solo olio di pesce (contiene DHA, EPA). Si può inserire nelle NP a lungo termine, in associazione con altre emulsioni. Non utilizzare come fonte esclusiva di lipidi. L'utilizzo di olio di pesce come unica fonte di lipidi può essere considerata solo come rescue treatment della epatopatia colestatica e non a lungo termine.

Tab 1.8

Contenuto delle principali emulsioni lipidiche per NP					
	INTRALIPID	LIPOFUNDIN	CLINOLEIC	OMEGAVEN	SMOFLIPID
Olio di oliva g/l			160		50
Olio semi di soja g/l	200	100	40		60
Olio di pesce g/l				100	30
MCT g/l		100			60
Fosfolipidi uovo g/l	12	12	12	12	12
Glicerolo g/l	25	25	22,5	25	25
pH	8	8,6	7-8	7,5-8,7	8
mOsm/l	350	380	270	308-376	380
Contenuto PUFA in percentuale					
Ω6 PUFA	53	27	19	5	23
Ω3 PUFA:	8	4	3	48	7
ALA	8	4	3	1	2
EPA	-	-	-	20	3
DHA	-	-	-	19	2

PUFA: polyunsaturated fatty acid;ALA: α -linolenic acid;EPA: eicosapentaenoic acid;DHA: docosahexaenoic acid.

Le soluzioni lipidiche hanno bassa osmolarità e pH praticamente neutro e sono ben tollerate in infusione periferica.

I lipidi ev dovrebbero essere sospesi quando il neonato tollera 100-120 ml/kg/die di latte di formula o riceve il 70% delle kcal/die con la NE.

Monitoraggio assetto lipidico (1 volta/settimana all'inizio, poi in base ad andamento clinico, nelle NP a lungo termine anche 1 volta/mese):

- transaminasi
- gammaGT e fosfatasi alcalina (ALP)
- bilirubina totale e frazionata
- colesterolemia totale e frazionata
- trigliceridi
- amilasi e lipasi (nelle NP a lungo termine).

Complicanze

Ipertrigliceridemia

Se trigliceridemia > 200-250 mg/dl ridurre la quota lipidica in NP, ma non sospendere. I pretermine sono più a rischio di ipertrigliceridemia³³.

IFALD (intestinal failure associated liver disease)/ PNALD (parenteral nutrition associated liver disease)

cfr. sezione 3, complicanze della NP.

Ancora controverso risulta l'effetto dell'infusione di lipidi sul **palmone** (aumento delle resistenze polmonari, ridotto scambio gassoso), secondo alcuni riferito all'uso di soluzioni di prima generazione a base di solo olio di soia e a infusione rapida (> 0.12 g/Kg/ora). Si raccomanda comunque di somministrare con cautela (evitare alte dosi) in pazienti con ipertensione polmonare o insufficienza respiratoria nelle fasi acute.

Pur non essendo dimostrato l'effetto dei lipidi sulla **conta o sulla funzione piastrinica**, in caso di piastrinopenia severa o coagulopatia (es. sepsi o CID) si raccomanda comunque di dosare i trigliceridi e ridurre l'intake lipidico in NP. Nella *fat-overload syndrome* le alterazioni della funzione piastrinica e della coagulazione sembrano essere correlate alla velocità di infusione delle ILE e non alla tipologia.

Gli acidi grassi liberi competono con la bilirubina nel legame con l'albumina, spiazzandola e aumentando il rischio di **kernicterus**. Se iperbilirubinemia indiretta (> 8-10 mg/dl) con albumina < 3 g/dl, si raccomanda di non infondere lipidi > 1 g/Kg/die.

CARNITINA

La carnitina è un aminoacido non essenziale derivato da lisina e metionina nel fegato e nel rene, indispensabile come carrier per l'ossidazione degli acidi grassi e per la biosintesi del DHA.

I processi di sintesi e deposito della carnitina non sono completamente sviluppati fino alla 34ma settimana di EG, pertanto i neonati pretermine in NPT sono più a rischio di deficit³¹, specie se non assumono NE. Il deficit di carnitina si può manifestare con ipotonia, ipoglicemia, cardiomiopatia, encefalopatia e infezioni ricorrenti, ma ad oggi non vi sono evidenze che supportino la supplementazione in tutti i neonati pretermine in NP³⁴, ancora da valutare per le NPT prolungate³⁵.

È stata dimostrata un'alterazione dell'omeostasi della carnitina in lattanti con cardiopatie congenite con iperafflusso polmonare, per i quali può essere proposta una supplementazione³⁶.

La supplementazione di carnitina può essere presa in considerazione nei pazienti pediatrici che dovrebbero ricevere NP per più di 4 settimane o nei neonati prematuri su base individuale².

Dose raccomandata: 20-30 mg/Kg/die.

MICRONUTRIENTI: VITAMINE E OLIGOELEMENTI

VITAMINE

Una supplementazione vitaminica adeguata è essenziale per la crescita e lo sviluppo psicomotorio del neonato a termine e pretermine.

I neonati pretermine sono particolarmente a rischio di deficit di **vitamine liposolubili (A, D, E, K)** poiché hanno pochi depositi di lipidi e di vitamine liposolubili e bassi livelli di proteine e lipoproteine di trasporto. Il fabbisogno parenterale è sostanzialmente simile a quello enterale per l'elevata biodisponibilità² (Tab. 1.9).

Dovrebbero essere somministrate contemporaneamente all'infusione di lipidi.

La **vitamina A** è implicata nella differenziazione e trofismo delle cellule epiteliali (anche del tratto respiratorio), nella funzione del sistema immune e nella visione. Il neonato prematuro alla nascita ne è fisiologicamente carente, perché l'accumulo di vitamina A nel feto avviene nel terzo trimestre di gestazione. Bassi livelli di vitamina A correlano con aumentato rischio di BPD, ma la sua supplementazione nella prevenzione della BPD è ancora oggetto di studio. Due review recenti ne confermano la potenzialità nel ridurre l'ossigenodipendenza a PMA 36 settimane negli ELBW^{37, 38}, ma ribadiscono la necessità di studi clinici più ampi per definirne l'efficacia per dose e via di somministrazione. La supplementazione di vitamina A 5000 unità IM 3 volte alla settimana per i primi 28 giorni di vita è considerata in molti centri³⁹.

Anche il ruolo della supplementazione di vitamina A nella prevenzione della retinopatia del prematuro (ROP) è ancora controverso. Una metanalisi del 2016 ne suggerisce un potenziale preventivo, sebbene si tratti di dati derivati solo da studi osservazionali⁴⁰.

La **vitamina D** regola il metabolismo di calcio e fosforo ed è essenziale per il metabolismo osseo. Non ancora del tutto chiari sono gli effetti sul sistema immunitario.

Non esiste ancora evidenza universale sugli apporti ottimali di vitamina D nel pretermine. Le linee guida ESPGHAN 2018 raccomandano dosi molto variabili (200-1000 UI/die), l'American Academy of Pediatrics⁴¹ raccomanda 200-400 UI/die fino a PMA 40 settimane.

Per il neonato a termine, secondo la Società Italiana di Neonatologia (SIN)⁴² vi è accordo unanime sull'apporto di 400 UI/die, dal 15° giorno di vita fino ai 12 mesi, quando si completa il divezzamento. Da valutare la maggiore supplementazione (600-1000 UI/die) nei casi a maggiore rischio: pelle scura, basso livello socio-economico, fumo materno, patologie croniche, assunzione di farmaci antiepilettici.

Il deficit di vitamina D, che convenzionalmente si definisce quando il valore di 25(OH)D3 risulta < 20 ng/ml, rientra tra le cause di "osteopenia del pretermine".

La **vitamina E** (soprattutto nell'isoforma α -tocoferolo) possiede potenti effetti antiossidanti, inibendo la perossidazione lipidica. È contenuta nelle emulsioni lipidiche per NP, in quantità variabile a seconda dell'emulsione (*SMOFLipid*[®] ne contiene 200 mg/L). Lo stress ossidativo è elemento in causa nello sviluppo di epatopatia, ma ancora controversa è l'efficacia della supplementazione di vitamina E nella prevenzione della PNALD, nonostante i risultati promettenti di uno studio condotto su maialini neonati in NPT⁴³.

La **vitamina K** è coinvolta nella sintesi di fattori della coagulazione (fattori II, VII, IX, X, proteina C, proteina S) e nella sintesi di osteocalcina. Il deficit di vitamina K si può manifestare con sintomatologia emorragica. Ne sono a rischio neonati con storia di fibrosi cistica, deficit di α 1 antitripsina, colestasi da atresia delle vie biliari, assunzione materna di warfarin, anticonvulsivanti o antitubercolari in gravidanza, allattamento materno esclusivo.

La profilassi antiemorragica con vitamina K alla nascita è raccomandata per tutti i neonati pretermine e a termine alla dose di 0.5-1 mg per via EV o IM. La position paper di ESPGHAN del 2016⁴⁴ propone la possibilità di applicare degli schemi di profilassi orale, che non sono ancora universalmente raccomandati.

La supplementazione orale (50-150 mcg/die) è raccomandata per tutti i neonati a termine o pretermine in allattamento materno esclusivo dal 15° giorno fino a 3 mesi di vita⁴⁵.

Gli apporti raccomandati per le **vitamine idrosolubili** non sono ancora stati stabiliti con certezza, ma si basano su *expert opinion*. A differenza delle vitamine liposolubili, le dosi

parenterali delle idrosolubili sono maggiori rispetto agli apporti orali per più elevati fabbisogni e aumentata escrezione urinaria.

Le vitamine idrosolubili devono essere somministrate in modo regolare in quanto non accumulate in quantità significativa, ad eccezione della vitamina B12.

Il monitoraggio sierico routinario delle vitamine non è raccomandato, ad eccezione della vitamina D.

Tab 1.9

Dosi raccomandate di vitamine idrosolubili e liposolubili per la supplementazione parenterale nei neonati a termine e pretermine	
Vitamina A*	700-1500 IU/kg/die (227-455 mcg/kg/die)
Vitamina D	200-1000 IU/die o 80-400 IU/kg/die
Vitamina E	2.8-3.5 mg/kg/die o 2.8-3.5 IU/kg/die
Vitamina K	10 mcg/kg/die
Vitamina C	15-25 mg/kg/die
Tiamina	0.35-0.50 mg/kg/die
Riboflavina	0.15-0.2 mg/kg/die
Piridossina	0.15-0.2 mg/kg/die
Niacina	4-6.8 mg/kg/die
Vitamina B12	0.3 mcg/kg/die
Acido Pantotenico	2.5 mg/kg/die
Biotina	5-8 mcg/kg/die
Acido Folico	56 mg/kg/die

*1 mcg retinolo equivalente = 1 mcg all-trans-retinolo = 3.33 IU vitamina A

[ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²](#)

Preparati multivitaminici disponibili

Vitamine idrosolubili

Soluvit N[®] fl 10 ml (Fresenius Kabi) 1 ml/kg/die, max 10 ml/die

Vitamine liposolubili (A D E K)

Vitalipid N Infant[®] fl 10 ml (Fresenius Kabi) 4 ml/Kg/die, max 10 ml/die.

OLIGOELEMENTI

I neonati di basso peso alla nascita sono a rischio di carenza di oligoelementi a causa della loro rapida crescita e delle riserve limitate. I requisiti parenterali di oligoelementi sono calcolati considerandone l'accumulo fetale (Tab. 1.10).

È indispensabile somministrare oligoelementi a partire da 3-4 settimane dall'introduzione della NP. Sono necessarie quantità minime di oligoelementi normalmente, ma i deficit si verificano molto rapidamente in condizioni particolari di aumentata richiesta metabolica o perdita (ustioni, fistole con elevate perdite, rapida crescita).

La tossicità è rara, ma riportata in pazienti in NP. Le soluzioni parenterali sono contaminate con metalli come alluminio e cromo e il possibile accumulo deve essere monitorizzato in pazienti in NP a lungo termine (meno frequente con contenitori in plastica, rispetto a vetro).

Nel caso di insufficienza renale è compromessa l'escrezione di selenio, molibdeno, zinco e cromo. Sono controindicati in caso di ostruzione biliare totale e malattia di Wilson.

Tab 1.10

Fabbisogni parenterali stimati di ferro e oligoelementi (mcg/Kg/die)		
Minerali	Pretermine	0-3 mesi
Ferro	200-250	50-100
Zinco	400-500	250
Rame	40	20
Iodio	1-10	1
Selenio	7	2-3
Manganese	≤1	≤1
Molibdeno	1	0.25
Cromo	-	-

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Si supplementano come preparato multiminerale.

Preparati disponibili:

Peditrace® (Fresenius Kabi) fl 10ml: 1ml/kg/die

Tracyelt® (Baxter) fl 10 ml: 1 ml/kg/die

Monitoraggio oligoelementi

Il monitoraggio dei livelli ematici è indicato solo nelle NP a lungo termine, 1 volta al mese e in particolare per:

- rame e ceruloplasmina (colestasi, perdite GI, ustioni);
- manganese (per prevenire la deposizione asintomatica a livello del sistema nervoso centrale).

Gli oligoelementi di maggior interesse in epoca neonatale sono zinco e ferro.

Zinco

Lo zinco è un nutriente essenziale nel metabolismo energetico e di carboidrati, lipidi, proteine e acidi nucleici. Svolge un ruolo importante nell'immunità cellulo-mediata ed ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie.

Il deficit di zinco si associa a ritardo di crescita e aumentato rischio infettivo e di dermatite.

È l'unico minerale che può essere supplementato singolarmente, in quanto necessario anche durante NP a breve termine.

I neonati prematuri necessitano di un apporto maggiore di zinco (450-500 mcg/Kg/die). Neonati a termine con perdite gastrointestinali abbondanti (presenza di stomie) o con lesioni cutanee significative devono ricevere supplementazione alla stessa posologia dei prematuri.

Preparato disponibile

- **Zinco solfato fl 10ml** (1mg/ml): 0.25ml/kg (0.5ml/kg nel pretermine o nel neonato con stomia)
- se non disponibile soluzione ev:
Zinco solfato galenico gocce (1gtt = 1mg Zn solfato): 0.25-0.5gtt/kg NG/PO (max 10 gtt)

Ferro

La carenza di ferro nei neonati si associa ad anemia microcitica e peggiore outcome neurocognitivo.

La supplementazione di ferro andrebbe eseguita preferenzialmente per via enterale, perché la somministrazione ev supera il controllo omeostatico a livello gastrointestinale, con rischio di sovraccarico (associato ad aumentato rischio infettivo e stress ossidativo). Inoltre, non vi

sono dati sicuri circa la sicurezza dei preparati parenterali in epoca neonatale. Tuttavia, la supplementazione parenterale può essere necessaria in caso di scarsa tolleranza enterale o sindrome da intestino corto.

La supplementazione di ferro parenterale viene raccomandata solo in caso di NP a lungo termine (> 3 settimane).

Posologia: nei nati a termine 50-100 mcg/Kg/die, nei pretermine 200-250 mcg/Kg/die fino a una dose massima di 5 mg/die.

Monitoraggio

- emoglobina e reticolociti;
- ferritina, transferrina e sideremia. Per valori di ferritinemia superiori alla norma, la somministrazione di ferro deve essere ridotta o sospesa.

IL NEONATO CON PATOLOGIA CRITICA

ESPGHAN ha recentemente pubblicato specifiche raccomandazioni per neonati in corso di patologia critica³, definiti come:

1. neonati prematuri e neonati a termine (<4 settimane di età) sottoposti a chirurgia maggiore (es. cardiopatie congenite, malformazioni gastrointestinali, enterocolite necrotizzante (NEC) o perforazione intestinale spontanea),
2. neonati a termine sottoposti a ipotermia terapeutica per encefalopatia ipossico-ischemica (HIE),
3. neonati prematuri e neonati a termine con patologie mediche critiche (es. sepsi e insufficienza multiorgano).

Raccomandazioni ESPGHAN nel neonato critico:

- Se si sospetta una patologia critica, definire la diagnosi valutando markers clinici e biologici di organo e sistema: cardiovascolare (es. colore cute, FC, PA, CVP, PAP, tempo di refill, lattati), endocrino (es. ritenzione idrica, poliuria, glicemia), ematologico (es. piastrine, GB, fibrinogeno), epatico (es. transaminasi, bilirubina, PCR, PCT, PT), neurologico (es. pupille, Glasgow, temperatura, convulsioni), renale (es. diuresi, creatinina), respiratorio (es. FR, pCO₂, PaO₂, ventilazione meccanica), criteri SIRS (FC, FR, PAS, GB).

- I fabbisogni teorici di energia e macronutrienti durante le diverse fasi della malattia critica sono riportati nella tabella 1.11.
- La nutrizione enterale minima (minimal enteral feeding, MEF) deve essere iniziata entro 48 ore, se possibile. Aumentare gradualmente l'assunzione di nutrienti (1,3–1,5 volte REE) quando lo stato clinico e la risposta infiammatoria si stanno risolvendo. La transizione dalla fase catabolica a quella anabolica sembra iniziare tra 3 e 7 giorni dopo l'insulto, ma può avvenire prima (24–48 ore) nei neonati prematuri o con minore gravità di malattia o essere ritardata nei neonati con patologia grave.
- Durante la fase di ripresa, considerare di aumentare il target al di sopra degli apporti stimati per recuperare il deficit cumulativo e promuovere la catch up growth.

Considerazioni rilevanti di ESPGHAN

Le strategie nutrizionali nel neonato con patologia critica sono molto variabili e persistono posizioni controverse riguardanti: quando iniziare la nutrizione, modalità di nutrizione (enterale/parenterale), apporti energetici e composizione della nutrizione enterale e parenterale.

Come descritto in dettaglio nella Sezione 2 pediatrica in Risposta Metabolica allo Stress, anche nel neonato si possono identificare le fasi storicamente descritte da Cuthbertson di “ebb” and “flow” per descrivere il periodo precoce di depressione del metabolismo e il successivo più prolungato periodo di aumentata attività metabolica, caratterizzata da catabolismo.

La EE misurata durante la patologia critica è sostanzialmente minore della EE del neonato sano: 40-50 kcal/kg/die con stress metabolico minimo e 50-60 kcal/kg/die durante stress infiammatorio grave (es. sepsi).

Nel neonato pretermine non variano le linee guida in atto sul supporto nutrizionale precoce anche durante la fase acuta della patologia critica. Nel neonato a termine non si raccomanda la sospensione della NP per 7 giorni come strategia nutrizionale standard (PEPaNIC trial), ma si suggerisce l'inizio di un supporto nutrizionale di poco inferiore o pari alla REE dopo 48-72 ore.

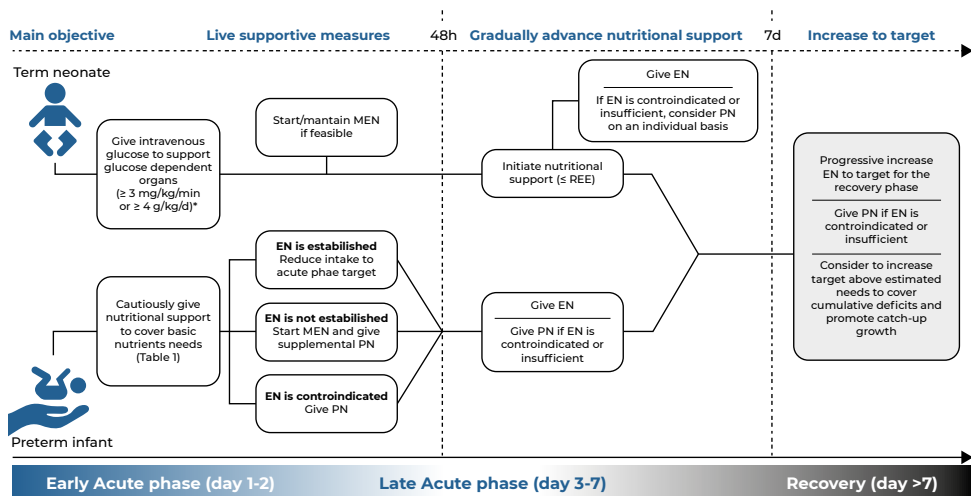
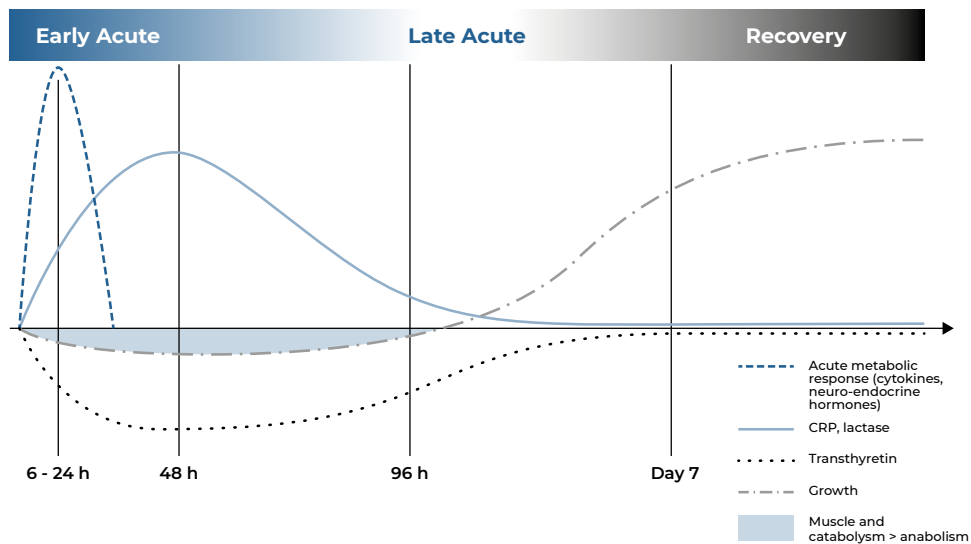
Si stima che la durata della fase acuta iniziale sia circa 2-4 giorni e della fase acuta tardiva circa 3-6 giorni. Questo significa che il target nutrizionale si dovrebbe raggiungere non prima di 5-10 giorni dall'evento critico.

È importante sottolineare che durante la fase acuta non vi è sufficiente evidenza per definire che la NE sia superiore alla NP o che apporti alti di NE siano superiori ad apporti bassi di NE.

Tab 1.11

Apporti raccomandati di energia e macronutrienti durante le differenti fasi di patologia critica nel neonato. Da Moltu et al³

	Neonato pretermine			Neonato a termine (<28 giorni)		
	Fase acuta iniziale	Fase acuta tardiva	Recupero	Fase acuta iniziale	Fase acuta tardiva	Recupero
Energia (kcal/kg/die)						
Enterale	40-55	70-95	110-160	30-50	55-80	90-120
Parenterale	40-55	60-80	90-120	15-40	45-70	75-85
Glucosio (g/kg/die)						
Enterale	5-8	7-11	11-15 (18)	4-6	6-10	9-15
Parenterale	5-8 (10)	7-10 (12)	11-14 (17)	4-7 (10)	6-10	8-14
Glucosio (mg/kg/min)						
Enterale	3.5-5.5	5-7.5	7.5-10.5 (12.5)	3-5	4-7	6-10.5
Parenterale	3.5-5.5 (7.0)	5-7 (8.5)	7.5-10 (12)	3-5 (10)	4-7	5.5-10
Proteine (g/kg/die)						
Enterale	1.0-2.0	2.0-3.0	3.5-4.5	<1,5	1.5-2.5	2.0-3.5
Parenterale	1.0-2.0	2.0-3.0	2.5-3.5	0 (1.0)	1.5-2.5	2.0-3.0
Lipidi (g/kg/die)						
Enterale	2.0-3.0	3.0-6.0	5.0-8.0	<3.0	3.0-4.5	4.0-6.0
Parenterale	1.0-2.0	2.0-3.0	3.0-4.0	0 (1.5)	1.5-2.5	3.0-4.0



- Assess the phase of clinical illness every 24h and adapt nutritional care accordingly. Note that the catabolic phase may be shorter in preterm infants or neonates with less illness severity or prolonged with severe inflammation
 - The glucose infusion rate should be guided by plasma glucose measurements. In case of hyperglycemia, start insulin infusion if glucose levels remain > 10 mmol/L (180 mg/dl) despite reasonable adaptation of the glucose infusion rate
 - Extremely preterm and SGA infants are at risk of refeeding syndrome, particularly hypophosphatemia. Monitor and replace phosphate and potassium if values are low
- * In term infants, there is no evidence to recommend the routine administration of PN during the early acute phase; EN: Enteral Nutrition; PN: Parenteral Nutrition; MEN: Minimal Enteral Nutrition

Differenti fasi della patologia critica e raccomandazioni nutrizionali nel neonato critico. Da Moltu et al³.

CONDIZIONI CLINICHE SPECIFICHE

NEONATO CON SOSPETTO ERRORE CONGENITO DEL METABOLISMO

Le malattie metaboliche sono un gruppo di patologie geneticamente determinate, legate a difetti enzimatici che alterano la cascata metabolica. Nel neonato segni e sintomi clinici di sospetto sono: letargia, difficoltà all'alimentazione, vomito, ipotonia, convulsioni, distress respiratorio non altrimenti spiegato. Difetti del metabolismo glucidico, proteico e lipidico (metabolismo intermedio) si manifestano clinicamente dal 2° giorno di vita in poi, al contrario l'iperammonemia può comparire già in prima giornata di vita⁴⁶.

Indagini diagnostiche di 1° livello comprendono:

- EGA per glicemia, lattati, equilibrio acido-base
- ammonio
- acido lattico
- aminocidemia
- aminoaciduria
- acidi organici urinari (in ghiaccio)
- acilcarnitine plasmatiche (cartoncino “di Guthrie”)

Questo gruppo di patologie presenta indicazioni nutrizionali speciali: evitare il digiuno prolungato e le infusioni lipidiche nei difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi o applicare una restrizione proteica e ricorrere a miscele speciali di aminoacidi nelle aminoacidopatie.

Non essendo possibile considerare i bisogni nutrizionali specifici di ciascuno dei numerosi difetti metabolici esistenti, si rimanda a test specialistici.

In generale, nel neonato con sospetto di malattia metabolica, si raccomanda di:

- garantire apporto idrico e calorico adeguato;
- evitare apporti proteici e lipidici fino a definizione diagnostica;
- allertare lo specialista di Malattia Metaboliche per impostare una prescrizione nutrizionale adeguata non appena possibile.

NEONATO CON INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Le esigenze metaboliche e nutrizionali di neonati con IRA sono complesse, ma le raccomandazioni generali possono essere così sintetizzate⁴⁷:

- limitare l'apporto idrico al reintegro dei volumi delle perdite insensibili e della diuresi, evitando in ogni caso sia la disidratazione che il sovraccarico;

- applicare restrizione di sodio e di potassio, monitorandone i livelli sierici;
- ridurre l'apporto di fosforo e considerare una supplementazione di calcio in caso di ipocalcemia sintomatica;
- usare sodio bicarbonato o sodio citrato (per via enterale) per correggere l'acidosi metabolica con particolare attenzione ad evitare l'ipersodiemia;
- mantenere un adeguato apporto calorico (110-130 Kcal/Kg/die);
- garantire un apporto di proteine totale (in caso di concomitante NE, NP + NE) intorno a 10-20% del quoziente energetico totale;
- la somministrazione di lipidi dovrebbe essere limitata a 1 g/kg/die e comunque non rappresentare più del 30% dell'apporto calorico giornaliero, con il controllo periodico della trigliceridemia;
- limitare la somministrazione di elementi metabolizzati dal rene (zinco, selenio, cromo, molibdeno), in particolare evitare la supplementazione con oligoelementi multipli.

Il fallimento nella gestione dell'ipervolemia, dell'iperpotassiemia, dell'acidosi e dell'uremia possono essere indicazione alla dialisi. In caso di dialisi e "continuous renal replacement therapies" (CRRT) fare riferimento al paragrafo specifico della sezione 2.

NEONATO CON PERVIETÀ DEL DOTTO ARTERIOSO

L'incidenza di pervietà del dotto arterioso (PDA) sintomatico è inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso ed è intorno al 70% in neonati di peso <1000 gr.

Il trattamento conservativo del PDA comprende la restrizione idrica, che consiste in un apporto di liquidi "normale" in prima giornata (80-90 ml/kg/die), seguito da un QI limitato a 110-130 ml/kg/die nei giorni successivi⁴⁸.

Il ricorso alla furosemide andrebbe evitato poiché stimola la sintesi di prostaglandine E2¹⁷, rimane comunque l'indicazione in pazienti che, in attesa di trattamento chirurgico, dovessero sviluppare scompenso cardiaco o edema polmonare.

NEONATO PICCOLO PER ETÀ GESTAZIONALE (SGA)

peso alla nascita < 10° percentile

La compromissione del flusso placentare determina in utero l'instaurarsi di meccanismi di compenso (ridistribuzione del flusso ematico a favore di cervello, cuore, ghiandole surrenaliche e placenta e sofferenza ischemica di altri organi), che nei primi giorni di vita si possono manifestare con:

- ipotensione ed acidosi metabolica;
- aumentata eritropoiesi con policitemia, trombocitopenia;

- ipoglicemia per maggior fabbisogno metabolico e scarsi depositi di glicogeno;
- ipotermia per deplezione del tessuto grasso sottocutaneo;
- ipocalcemia e ipofosforemia;
- neutropenia;
- insufficienza renale per riduzione del numero di nefroni, ipertrofia glomerulare, proliferazione mesangiale e iperfiltrazione.

In considerazione di tali caratteristiche cliniche, l'approccio nutrizionale del neonato SGA può essere complesso e può necessitare di: apporti idrici (fino 200 ml/kg/die) e calorici maggiori, monitoraggio della glicemia con l'eventualità di incrementare l'intake glicemico fino a 12 mg/kg/min, reintegro di ioni come calcio e fosforo adeguandoli ai livelli sierici¹⁴.

NEONATO CON ASFISSIA PERINATALE

Il neonato asfittico presenta delle peculiarità metaboliche e nutrizionali che è fondamentale conoscere per migliorare il più possibile l'outcome neurologico^{49,50}.

Il neonato asfittico è innanzitutto a rischio di insufficienza renale e sovraccarico idrico da SIADH, che si manifesta con iponatriemia e iposmolarità plasmatica associate ad oliguria con elevato peso specifico e iperosmolarità urinaria. Dovrebbe essere pertanto applicata una restrizione idrica, che inizia già in prima giornata di vita con QI 40-50 ml/kg/die, incrementabile fino a 80-100 ml/Kg/die nei giorni successivi, evitando la disidratazione che incide sulla perfusione cerebrale. Più raramente può anche verificarsi una perdita urinaria di sodio e acqua libera con poliuria ("salt wasting syndrome"). La restrizione idrica, insieme al mantenimento di un target natriemico ai limiti superiori (145-150 mEq/l), sono finalizzati a minimizzare il rischio di edema cerebrale. I fabbisogni nutrizionali proteici e lipidici non differiscono da quelli standard, che tuttavia può essere difficile ottenere a causa della restrizione idrica applicata. Abbastanza comune nei neonati asfittici è la tendenza all'ipoglicemia che può esacerbare il danno neurologico e aumentare il rischio di crisi convulsive; può essere necessario adeguare il "rate glicemico"; l'iperglicemia va altresì evitata in quanto associata a danno neurologico secondario.

L'ipocalcemia è l'alterazione ionica più comune; si raccomanda la correzione per il rischio di compromissione della contrattilità cardiaca e di abbassamento della soglia convulsiva. Durante l'ipotermia si raccomanda di evitare la supplementazione di potassio, che andrà avviata 24-48 ore dopo e comunque solo a funzione renale ripristinata: il rischio di iperpotassiemia persiste durante la fase di riscaldamento. Durante l'ipotermia si può considerare la NE trofica.

EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT NEL NEONATO

Durante supporto ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) non si verifica un "riposo metabolico", ma piuttosto si osserva uno stato ipermetabolico e un significativo aumento del

catabolismo proteico. I neonati possono perdere fino al 15% di massa magra durante 7 giorni in ECMO. Lo stato catabolico persiste anche fino a 3 settimane dopo la sospensione dell'ECMO. Il fabbisogno calorico invece è sovrapponibile a quello di un neonato sano e l'eventuale eccesso calorico non serve a diminuire il catabolismo proteico, ma aumenta la produzione di CO₂⁵¹.

In questi pazienti l'apporto nutrizionale è generalmente garantito per via parenterale nelle fasi iniziali per permettere una rapida stabilizzazione metabolica e una nutrizione adeguata nel contesto di una grave insufficienza cardiorespiratoria con necessità di restrizione idrica.

Storicamente, i neonati in ECMO non venivano nutriti per via enterale per il timore di ridotta perfusione intestinale, ischemia intestinale e NEC, sebbene non siano riportati casi di NEC in pazienti in ECMO, ma in pazienti in shock.

Non vi sono studi che definiscano la migliore modalità di nutrizione (NP vs NE), ma la NE è la modalità di nutrizione preferibile in pazienti critici quando il tratto gastroenterico funziona e il paziente è clinicamente stabile. Studi di coorte hanno dimostrato che la NE è ben tollerata e non è associata a complicanze in pazienti pediatrici in ECMO. I dati disponibili indicano che in pazienti in ECMO la NE può essere ben tollerata e avere dei benefici a condizione che il paziente sia stabile e che siano attentamente monitorati eventuali segni di intolleranza. La modalità di NE ottimale (gastrica/transpilorica) non è stata definita.

Attualmente la maggior parte dei centri implementano la NE in neonati in ECMO con parametri diagnostici e clinici variabili per definire il processo decisionale⁵².

I problemi nutrizionali di questi pazienti si estendono oltre la dimissione. Assunzione limitata di alimenti per bocca e deficit di crescita sono stati osservati fino a 24 mesi dopo ECMO. Il Follow Up nutrizionale in questi pazienti è essenziale.

L'apporto iniziale di fluidi in ECMO è solitamente limitato a 60-100 ml/kg/die poiché si verifica spesso un notevole sovraccarico di liquidi prima della cannulazione. La disfunzione renale con oliguria è comune, ma di solito si risolve spontaneamente nelle prime 48-72 ore. Una fase di diuresi spontanea si verifica quando la gittata cardiaca migliora, il leakage capillare si risolve e si riassorbe l'edema interstiziale.

L'utilizzo di CRRT può essere indicato anche quando la funzione renale è preservata per rimuovere l'eccesso di cristalloidi ed evitare dosi elevate di diuretici e deficit nutrizionali. È necessario comunque considerare la perdita di oligoelementi, proteine e altri nutrienti dovuti alla CRRT. Non esistono raccomandazioni specifiche relative alla nutrizione in ECMO+CRRT. È ipotizzabile che sia necessario aumentare l'apporto di proteine a valori >3 g/kg/die in questo contesto.

L'infusione di NP direttamente nel circuito ECMO è controindicata (rischio di agglutinazione, stratificazione).

A.S.P.E.N.⁵³ ha proposto le seguenti linee guida nutrizionali per il neonato in supporto ECMO (raccomandazioni di grado D):

- il supporto nutrizionale dovrebbe essere iniziato tempestivamente in neonati in supporto ECMO;
- i neonati in ECMO necessitano un apporto proteico fino a 3 g/kg/die;
- i neonati in ECMO necessitano un apporto calorico sovrapponibile a neonati sani (100-120 kcal/kg/die);
- la nutrizione enterale dovrebbe essere iniziata quando le condizioni cliniche del paziente in ECMO si sono stabilizzate;
- l'apporto di lipidi può essere fino a 2 g/kg/die se non attraverso il circuito.

Si citano anche le raccomandazioni ESPNIC in questo contesto⁴.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children on haemodynamic support (vasoactive medications, extra-corporeal life support ECLS) does enteral feeding compared to no enteral feeding affect outcomes?	3.1: Early enteral nutrition is recommended in term neonates who are stable on ECLS	D	Consensus
	3.2: Early enteral nutrition is recommended in children who are stable on ECLS	D	Strong consensus

ESPNIC⁴

SEZIONE 2

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE PEDIATRICA

SEZIONE 2

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE PEDIATRICA

La durata media di ricovero in TIP è di due giorni. I pazienti ricoverati fino a 5 giorni non dovrebbero presentare criticità di tipo nutrizionale, mentre degenze più prolungate espongono ad un rischio maggiore di malnutrizione e di complicanze secondarie a ‘overfeeding’ e ‘underfeeding’. Gli apporti indicati sono derivati dalle linee guida ESPGHAN/ESPEN/ESPR².

FLUIDI TOTALI

La definizione dell’apporto di fluidi giornaliero deve includere:

- quota di mantenimento;
- perdite insensibili (l’evaporazione nelle vie aeree disperde circa 0.4 ml/kg/h nel bambino e 0.3 ml/Kg/h nell’adolescente);
- diuresi (variabile in base all’età, 1-2 ml/kg/h);
- perdite fecali (10-40 ml/kg/die);
- perdite dovute a particolari condizioni (versamenti, drenaggi, stomie).

La richiesta di fluidi dipende inoltre dal metabolismo energetico.

Tab 2.1

Ripartizione dei fluidi corporei per età e peso				
Età	Acqua totale % peso corporeo	Fluido extracellulare % peso corporeo	Fluido intracellulare % peso corporeo	Volume ematico ml/kg
Prematuro	80	45	35	90-100
Neonato	75	40	35	80-90
Lattante < 1 anno	65	30	35	75-80
Bambino	60	20	40	70-75
Adolescente	55-60	18-20	40-45	65-70

Per il calcolo del mantenimento si usa comunemente il metodo di Holliday e Segar (dal 1957) (Tab. 2.2).

Tab 2.2

Quota di fluidi di mantenimento secondo metodo di Holliday e Segar		
Peso	ml/kg/die	ml/kg/h
<10 Kg	100	4
10-20 Kg	1000 + 50 ml/ Kg/die	40 + 2 ml/Kg/h
>20 Kg	1500 + 20 ml/Kg/die	60 + 1 ml/Kg/h

In alternativa si può considerare il fabbisogno in ml/kg/die in base all'età (Tab. 2.3).

Tab 2.3

Dosi raccomandate di fluidi per la supplementazione parenterale in lattanti e bambini					
	<1 anno	1-2 anni	3-5 anni	6-12 anni	13-18 anni
Fluidi (ml/Kg/die)	120-150	80-120	80-100	60-80	50-70

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Infine, in base alla superficie corporea: 1500-1800 ml/m²/die.

Nel paziente con cardiopatia congenita nell'immediata fase post-operatoria (in particolare nelle prime 24 ore) si suggerisce una moderata restrizione idrica. Nella pratica clinica si può utilizzare la seguente formula:

1000 ml/m²/die di SF o D5SF, con supplementazione di magnesio e calcio. Fare riferimento a paragrafo specifico.

Si raccomanda di:

- aumentare l'apporto in caso di: febbre (+10 ml/kg per ogni grado >38°C), iperventilazione, ipermetabolismo, perdite gastrointestinali (da quantificare, altrimenti: +10ml/kg per ogni scarica diarroica, + 2ml/kg per ogni emesi) e renali (es. diabete insipido);
- ridurre l'apporto in caso di: insufficienza renale e scompenso cardiaco, ventilazione meccanica con umidificazione (-25%) e SIADH (complicanza di broncopolmonite e infezioni del SNC, -20-40%).

Soluzioni da infusione:

sono sempre raccomandate soluzioni isotoniche (240-340 mOsm/L), che riducono il rischio di iponatriemia:

- SF: sodio cloruro 0.9% (mEq/L: Na⁺ 154, Cl⁻ 154; 300 mOsm/L);
- RL: ringer lattato (mEq/L: Na⁺ 132, K⁺ 5, Cl⁻ 112, Ca⁺⁺ 4, lattato 29; 280 mOsm/L);
- RA: ringer acetato (mEq/L: Na⁺ 132, K⁺ 4, Cl⁻ 110, Ca⁺⁺ 3, acetato 29; 277 mOsm/L).

In considerazione del rischio di ipoglicemia tipico dell'età pediatrica (tanto maggiore quanto più piccolo è il bambino), la soluzione più utilizzata è la “soluzione mista”:

- D5SF: destrosio 5% con sodio cloruro 0.9% (mEq/L: Na⁺ 154, Cl⁻ 154 + glucosio monoidrato 55 g/L; 585 mOsm/L).

Da evitare soluzioni ipotoniche come soluzione D5% e sodio cloruro 0.45%-soluzione emifisiologica (mEq/L: Na⁺ 77, Cl⁻ 77; 154 mOsm/L).

Monitoraggio dello stato idro-elettrolitico:

- peso corporeo;
- bilancio idrico (in/out); considerando sempre il volume somministrato con farmaci ed emoderivati;
- perfusione periferica;
- equilibrio acido-base, sodiemia, ematocrito ed azotemia.

ELETTROLITI

L'apporto elettrolitico deve essere definito in base al fabbisogno per età (Tab. 2.4) e ai livelli sierici. I livelli sierici degli elettroliti devono essere controllati ogni giorno nelle fasi iniziali della nutrizione parenterale, successivamente la frequenza delle misurazioni può essere adattata allo stato clinico del paziente.

Tab 2.4

Dosi raccomandate di elettroliti per la supplementazione parenterale in lattanti e bambini					
	<1 anno	1-2 anni	3-5 anni	6-12 anni	13-18 anni
Sodio (mmol/Kg/die)	2-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Potassio (mmol/Kg/die)	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3
Cloro (mmol/Kg/die)	2-4	2-4	2-4	2-4	2-4

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Si raccomanda di supplementare la perdita di elettroliti (soprattutto sodio) in caso di: ostruzione intestinale, ileostomia, effusione pleurica, drenaggio peritoneale, drenaggio ventricolare esterno. Considerare l'apporto di elettroliti di alcuni farmaci formulati come sali di sodio (es. *Glycophos*[®]) o di potassio.

Sodio

Preparato standard: NaCl fiale 10 ml: 2 mEq/ml

Ipersodiemia (>145 mEq/L)

Cause più comuni: eccessivo intake con insufficiente apporto idrico, soluzioni ipertoniche, diabete insipido, disidratazione (ipernatremica).

Iposodiemia (<135 mEq/L)

Cause più comuni: terapia diuretica, soluzioni ipotoniche, eccesso di fluidi, disidratazione (iponatremica) da diarrea, emesi, ustioni, perdite nel terzo spazio, diuresi osmotica, SIADH, cerebral salt-wasting syndrome, deficit mineralcorticoidi.

La correzione si basa sul riconoscimento della causa sottostante e sulla valutazione della volemia e della sodiuria.

Durante la correzione di una condizione di iper- o iposodiemia cronica, la sodiemia non deve subire variazioni superiori a 12-15 mEq/L/24 ore per il rischio rispettivamente di edema cerebrale o mielinolisi pontina.

Potassio

Preparato standard: KCl fiale 10 ml: 2 o 3 mEq/ml.

Altri preparati:

- K acetato flacone 100 ml: 3 mEq/ml
- K aspartato fiale 10 ml: 1 o 3 mEq/ml (K flebo)
- K fosfato fiale 10ml: 2 mEq/ml

Iperpotassiemia (>5.5 mEq/L)

Cause più comuni: acidosi, emolisi, rhabdomiolisi, citolisi massiva (sindrome da lisi tumorale), iatrogena (apporto eccessivo), insufficienza renale, spironolattone, ACE-inibitori, digitale, ipoadosteronismo.

Ipopotassiemia (<3.5 mEq/L)

Cause più comuni: alcalosi, terapia diuretica, perdite renali o extrarenali (cute, GI), terapia insulinica, ipomagnesemia, iperaldosteronismo.

Cloro

L’apporto e l’escrezione di cloro sono di norma correlati al sodio.

Ipercloremia

Cause più comuni: insufficienza renale, disidratazione, diarrea, sindrome nefrosica, acidosi tubulare, intossicazioni (salicilati).

Ipocloremia

Cause più comuni: diuretici, perdite GI e renali, alcalosi metabolica.

L’acidosi metabolica ipercloremica si può verificare per due meccanismi:

- la SF presenta una concentrazione di Na⁺ simile a quella del plasma, ma una concentrazione di Cl⁻ più alta (154 vs 102 mmol/L). Per questo, a seguito della sua somministrazione, la concentrazione plasmatica di Na⁺ rimarrà sostanzialmente invariata, mentre quella di cloro tenderà ad aumentare. La somministrazione di elevati volumi di SF provoca un incremento della cloremia e una riduzione dell’eccesso di basi. Tali effetti sono transitori, risolvendosi nell’arco di 24-48 ore;
- l’escrezione di cloro può avvenire indipendentemente dal sodio ed è in relazione allo stato acido-base (bicarbonato). La perdita di bicarbonati nelle urine o nelle feci si associa a obbligatoria ritenzione di Cl⁻ (mantenimento dell’elettroneutralità e della volemia).

Calcio-fosforo-magnesio

Tab 2.5

Fabbisogno parenterale di calcio (Ca), fosforo (P) e magnesio (Mg) in neonati (esclusi i prematuri), lattanti e bambini			
	Ca mmol (mg)/kg/die	P mmol (mg)/kg/die	Mg mmol (mg)/kg/die
0-6 mesi	0.8-1.5 (30-60)	0.7-1.3 (20-40)	0.1-0.2 (2.4-5)
7-12 mesi	0.5 (20)	0.5 (15)	0.15 (4)
1-18 anni	0.25-0.4 (10-16)	0.2-0.7 (6-22)	0.1 (2.4)

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

La quota prevalente di calcio (97%), fosforo (80%) e magnesio (65%) è contenuta nel tessuto osseo. Il rapporto molare Ca/P è 1.67 nell’idrossiapatite [Ca₅(PO₄)₃(OH)].

Il **calcio** nel siero è contenuto in tre frazioni: ionizzato (50%), legato a proteine (40%, principalmente albumina) e come complesso con ioni citrato o fosfato. Il metabolismo del calcio è regolato prevalentemente da paratormone e calcitonina. L’assorbimento intestinale di calcio avviene con meccanismo passivo vitamina D indipendente o regolato con meccanismo attivo dipendente dalla vitamina D. Nei bambini la quota di assorbimento enterale del calcio è 50-60%. La quota di calcio accumulata ogni giorno varia da 150 a 200 mg/die (fino a 400 mg/die)

durante la crescita. I livelli di calcio ionizzato sono influenzati dallo stato acido-base: l'alcalosi metabolica si associa a riduzione di Ca^{2+} per aumento del legame alle proteine plasmatiche, l'acidosi metabolica ad aumento dei livelli di Ca^{2+} .

Ipercalcemia ($\text{iCa} > 1.4 \text{ mmol/L}$ o $\text{Ca tot} > 10.7 \text{ mg/dl}$)

Cause più comuni: iatrogena (apporto eccessivo di calcio o vitamina D), diuretici tiazidici, insufficienza renale, immobilizzazione, iperparatiroidismo, neoplasie.

Ipocalcemia ($\text{iCa} < 1.1 \text{ mmol/L}$ o $\text{Ca tot} < 8.9 \text{ mg/dl}$)

Cause più comuni: diuretici dell'ansa, calcio antagonisti, steroidi, bicarbonato, perdite GI e renali, insufficienza renale o epatica, trasfusioni di emazie, ustioni, sepsi, trauma, ipomagnesemia, ipoalbuminemia, CRRT, ipoparatiroidismo.

Il **fosforo** è il principale minerale intracellulare ed ha un ruolo essenziale nel metabolismo energetico (ATP, glicolisi, acidi nucleici). Nel rene l'85-90% del fosfato filtrato è riassorbito. In caso di deficit non è possibile misurare fosfato nelle urine. L'ipofosfatemia può causare ipercalcemia e ipercalciuria, mentre l'eccesso di fosfato può determinare iperfosfatemia, ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario. Il deficit grave di fosforo può indurre debolezza muscolare, prolungata necessità di VM, intolleranza al glucosio, infezioni, insufficienza cardiaca ed è associata a una mortalità più elevata. I pazienti critici hanno un'alta prevalenza di ipofosfatemia a causa di molteplici fattori causali⁵⁴.

Il **magnesio** è il secondo elettrolita intracellulare e la quota nel siero varia dallo 0.3 all'11%. Possiede un ruolo nello sviluppo dello scheletro e nel mantenimento del potenziale di membrana di nervi e muscoli, oltre che nell'omeostasi del calcio. La quota di assorbimento enterale è 35-50%.

Ipermagnesemia ($\text{Mg} > 2.5 \text{ mg/dl}$)

Cause più comuni: iatrogena (apporto eccessivo).

Ipomagnesemia ($\text{Mg} < 1.5 \text{ mg/dl}$)

Cause più comuni: diuretici, amfotericina B, aminoglicosidi.

In NP si raccomanda di fornire un apporto di calcio, fosforo e magnesio lievemente superiore al fabbisogno, per garantire una mineralizzazione ossea adeguata (Tab. 2.5). L'apporto individuale in lattanti, bambini e adolescenti dovrebbe essere adeguato alla crescita/aumento di peso individuale, per evitare apporti troppo elevati o insufficienti.

Il fabbisogno individuale può essere determinato misurando periodicamente calcio, fosforo, magnesio sierici, calciuria, fosfaturia e TRP (Tubular Reabsorption of Phosphate).

$$\text{TRP} = 1 - \left[\frac{\text{P urinario}}{\text{Cr urinaria}} \times \frac{\text{Cr plasmatica}}{\text{P plasmatico}} \right] \text{ (v.n. } < 0.95)$$

Calcio Ca^{2+} 1 mmol = 2 mEq = 40 mg

Calcio gluconato 10% fl 1 g/10ml: 1 ml = 100 mg = 0.23 mmol = 0.46 mEq = 9 mg Ca^{2+}
670 mOsm/L

Calcio cloruro fl 1g/10ml: 1ml = 100 mg = 0.68 mmol = 1.36 mEq = 27 mg Ca^{2+}

Se possibile evitare di somministrare soluzioni contenenti calcio in catetere venoso periferico. In caso di stravasamento possono provocare necrosi tissutali gravi.

Fosforo 1 mmol = 1 mEq = 31 mg

Sodioglicerofosfato pentaidrato (Glycophos®) (Fresenius Kabi) fl 20ml:

1 ml = 1 mmol P = 1 mEq P = 31 mg P + 2 mEq Na^+ 2570 mOsm/L

Esafosfina® non è più disponibile dal 2018.

Attenzione al rischio di precipitazione di sali di calcio-fosforo (basso rischio con fosforo organico).

Tab 2.6

Dose massima di Glycophos® e calcio in soluzione		
Glycophos® ml	Calcio mmol	soluzione
120	48	1000 ml sol aminoacidi senza elettroliti
10	10	1000 ml D5%
20	20	1000 ml D20%
60	24	1000 ml D50%

Magnesio Mg^{2+} 1 mmol = 2 mEq = 24.3 mg

Magnesio solfato 10% 1 g/10 ml: 1 ml = 0.8 mEq Mg^{2+} = 0.4 mmol = 10 mg Mg^{2+} 811 mOsm/L

Tab 2.7

Dosi parenterali raccomandate di calcio, fosforo e magnesio con i rispettivi preparati				
	0-6 mesi ml/kg	7-12 mesi ml/kg	1-18 anni ml/kg	adolescenti-bambini >50Kg
Glycophos® 31 mg/ml P + 2 mEq/ml Na	0.6-1.3	0.5	0.2-0.7	10-35 ml/die
Ca gluconato 10% 9 mg/ml max in CVP 2 mg/ml	3-6	2	1-2	10-35 ml/die
Magnesio solfato 10% 10 mg/ml	0.3-0.6	0.4	0.25	15-35 ml

Bambini in NP a lungo termine sono a rischio di **malattia metabolica dell'osso**, con fisiopatologia e presentazione clinica del tutto simili a quella dei neonati prematuri (cfr sezione 3, complicanze della NP).

CORREZIONI ESTEMPORANEE DI SODIO, POTASSIO, CALCIO, FOSFORO E MAGNESIO

Sodio

- se <130 mmol/L
NaCl 11.7% (NaCl 2 mEq/ml) ev 1-2 ml/kg in 2 ore, solo in CVC. In CVP è possibile utilizzare NaCl 3% 4 ml/kg
Correzione massima 3-4 mEq/6 ore.

Potassio

- se <2.5 mmol/L
KCl (2 mEq/ml) ev 0.5 mEq/kg in 2 ore
Se possibile in CVC, se non disponibile possibile infondere in CVP diluendolo in SF (1:4) e monitorando attentamente il sito di infusione
- se >6.5 mmol/L, o aumento rapido
Calcio cloruro 20 mg/kg ev in 5-10 minuti
D50% 2 ml/kg + 0.1 unità/kg insulina in 30-60 minuti, monitorando glicemia per prevenire ipoglicemia
NaHCO₃ 1-2 mEq/kg in 10-20 minuti
Furosemide 1 mg/kg ev diretta
Kayexalate 1 g/kg enterale o rettale
Salbutamolo neb (0.15 mg/kg) o ev (5 mg/kg in 15 minuti)

Calcio

- se $iCa < 1 \text{ mmol/L}$
Calcio gluconato 10% ev: 1 ml/kg/dose in 1-2 ore
Da infondere in CVC, in casi eccezionali anche in CVP ma con estrema attenzione, monitorando frequentemente il sito di infusione per rischio di necrosi tissutale se stravasato.
- se $iCa > 1.4 \text{ mmol/L}$
Furosemide 1 mg/kg ev in 20 minuti
Idratazione con SF
Prednisone/calcitonina, bifosfonati
Dialisi

Fosforo

- se $< 0.9 \text{ mg/dl}$ ($< 0.3 \text{ mmol/L}$) grave, se $< 1.8 \text{ mg/dl}$ (0.6 mmol/L) moderata
Glycophos® ev 0.2-0.3 (max 0.6) ml/kg/dose per correzione acuta (in 4-6 ore), max 10 ml/ora.
- in caso di “refeeding-like syndrome”
Glycophos® ev 0.5-1 ml/kg/die in 24 ore, da incrementare gradualmente, se necessario.

Magnesio

- se $< 1.2-1.7 \text{ mg/dl}$ ($0.5-0.7 \text{ mmol/L}$)
Magnesio solfato 10% ev 0.5-1 ml/kg in 4-6 ore.
Gli effetti avversi possono essere eventualmente antagonizzabili con Ca gluconato 10% (0.3 ml/Kg).
- se $> 2.5 \text{ mg/dl}$ (1 mmol/L)
Non esiste un trattamento specifico. La somministrazione di calcio gluconato o cloruro può stabilizzare la membrana miocardica. Se sintomi neurologici o cardiaci può essere necessario utilizzare la dialisi.

FABBISOGNO ENERGETICO

Componenti del fabbisogno energetico

1) BMR: basic metabolic rate (metabolismo basale)

Il metabolismo basale (BMR) è la quantità di energia necessaria per mantenere i processi vitali dell'organismo escludendo l'attività fisica e la digestione degli alimenti.

Il fabbisogno energetico basale è influenzato da stato nutrizionale, condizioni patologiche, intake energetico, perdite energetiche, età (e sesso dall'età puberale in poi). È aumentato in condizioni di infiammazione, febbre, patologie croniche (es. patologie polmonari o cardiache) o può diminuire in risposta a basso apporto energetico o in ipotermia.

Con approssimazione si calcola che il BMR sia:

- 70 Kcal/Kg/die durante il 1° anno di vita,
- 30-35 Kcal/Kg/die successivamente e fino al termine della crescita,
- 20-25 Kcal/Kg/die nell'adulto.

La Resting Energy Expenditure (REE) è misurata con modalità simili al BMR e non si differenzia di più del 10% dal BMR.

La modalità più accurata di valutazione dell'REE è la *calorimetria indiretta (IC)*, misura derivante dall'analisi dei gas respiratori. La IC è inaccurata se vi sono air leaks significativi nei pazienti intubati, con FiO₂ >60% e nel caso di emodialisi o CRRT.

Sono state sviluppate numerose equazioni predittive dell'EE (WHO, Harris-Benedict, Schofield in bambini sani, White in bambini critici). Nessuna equazione, con o senza fattori moltiplicativi di stress, è accurata quanto la IC. Quando non è possibile effettuare la misurazione di IC (non disponibile in molti centri) è opportuno utilizzare equazioni appropriate per età e condizioni cliniche, istituire un regime nutrizionale con il target definito dall'equazione, monitorare la risposta e adeguare la terapia nutrizionale di conseguenza.

In generale, le equazioni di Harris-Benedict e le Recommended Daily Allowance (RDA) non dovrebbero essere usate per determinare il fabbisogno energetico nei bambini in condizioni critiche. Si raccomanda di utilizzare le equazioni WHO o Schofield⁵ (Tab. 2.9, 2.10).

2) DIT: diet induced thermogenesis

La DIT costituisce circa il 10% del fabbisogno energetico giornaliero, riflette la quantità di energia necessaria per la digestione, l'assorbimento e, in parte, la sintesi ed è influenzata dalla via di somministrazione (orale, enterale, parenterale). In NP è influenzata dalla modalità di somministrazione (continua o ciclica). In generale la nutrizione enterale determina una richiesta energetica superiore rispetto alla nutrizione parenterale (di circa il 10-20%) a causa dell'azione dinamico-specifica degli alimenti.

3) PA: physical activity

La PA è minima nel neonato, ma nel bambino più grande rappresenta una parte rilevante dell'EE. Nel bambino ospedalizzato è ridotta. Per quantificare l'energia richiesta dalla PA, sono state introdotte delle costanti metaboliche con cui moltiplicare il BMR (BMR X differenti costanti metaboliche): x1.0 in sonno; x1.2 in veglia/allettamento; x1.4-1.5 in attività da seduto. I bambini in NP abitualmente non superano queste costanti metaboliche (costanti per attività fisica vigorosa: da 1.5 a 2).

4) Growth

La spesa energetica relativa alla crescita espressa come percentuale del fabbisogno energetico totale si riduce nel primo anno di vita, dal 35% del primo mese al 3% di 12 mesi. Corrisponde a 175 Kcal/die per 0-3 mesi, 60 Kcal/die per 4-6 mesi, 20 Kcal/die per 6-12 mesi e fino alla pubertà, 30 Kcal/die durante lo “spurt” puberale.

I bambini che sono in fase di ripresa dopo un periodo di malnutrizione necessitano di calorie aggiuntive per correggere il deficit di crescita in peso e altezza. Il fabbisogno energetico in questi casi deve essere calcolato in base al 50° percentile per peso e altezza per l'età del paziente (catch-up growth). In alternativa il calcolo può basarsi sul peso attuale moltiplicato per un fattore 1.2-1.5, fino a 1.5-2.0 in casi più gravi di malnutrizione.

Per definire la gravità della malnutrizione acuta (*wasting*) e cronica (*stunting*), fare riferimento ai criteri di Waterlow.

L'energia fornita dalla nutrizione enterale o parenterale dovrebbe soddisfare il fabbisogno del paziente per ogni componente del metabolismo energetico (BMR, DIT, PA, growth, correzione di stato di malnutrizione, funzioni anaboliche, perdite). Un eccessivo apporto di calorie può determinare iperglicemia, aumento dei depositi lipidici, steatosi epatica, infezioni e altre complicanze. Al contrario, un apporto insufficiente può causare malnutrizione, compromissione della risposta immune e dello sviluppo cognitivo e motorio. Entrambe le condizioni sono state associate ad un aumento della mortalità². I pazienti con cardiopatia congenita sono più a rischio di malnutrizione (cfr. sezione 2, cardiopatie congenite).

Nel bambino critico

In seguito ad un insulto critico, infezione o chirurgia maggiore, la risposta metabolica consiste in una brevissima fase ipometabolica, seguita da una fase ipermetabolica catabolica (che dura circa 1-2 giorni). Durante questa fase la produzione endogena di energia garantisce la maggior parte del fabbisogno energetico, indipendentemente dalla quota fornita dalla NP. In bambini sottoposti a chirurgia maggiore si osserva un incremento di EE a 2-4 ore dopo l'intervento, con un ritorno a valori basali dopo 12-24 ore. Inoltre, si è osservato che la EE aumenta progressivamente con il tempo relativamente al momento dell'evento patologico: in neonati settici si evidenzia un incremento del EE del 20% nei primi 3 giorni e fino al 40% nella fase di ripresa successiva².

Sulla base di studi osservazionali, si dovrebbe assicurare almeno due terzi del fabbisogno energetico giornaliero prescritto entro la fine della prima settimana di ricovero in TIP. I deficit energetici accumulati durante la prima settimana di patologia critica sono stati associati ad outcome clinico e nutrizionale negativo. È noto da una survey internazionale che il paziente critico in TIP riceve circa il 50-70% del fabbisogno teorico a causa di innumerevoli fattori (restrizione idrica, instabilità emodinamica, procedure, controindicazioni alla NE, assenza di protocolli nutrizionali)⁶. In una revisione sistematica si è osservato che un apporto minimo

di 57 kcal/kg/die e 1,5 g di proteine/kg/die sono necessari per raggiungere uno stato proteico anabolico⁵⁵.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children what are their energy requirements?	5.1 In the acute phase, energy intake provided to critically ill children should not exceed resting energy expenditure	C	Strong consensus
	5.2. After the acute phase, energy intake provided to critically ill children should account for energy debt, physical activity, rehabilitation and growth	GCP	Strong consensus
In critically ill children, what is the most accurate method of determining or predicting energy expenditure?	6.1 Measuring resting energy expenditure using a validated indirect calorimeter should be considered to guide nutritional support in critically ill infants and children after the acute phase	GCP	Strong consensus
	6.2 Schofield equation (for age and gender and using an accurate weight) is recommended to estimate resting energy expenditure	C	Strong consensus

ESPNIC⁴

- Durante la fase acuta l’apporto energetico non dovrebbe essere superiore alla REE (ESPNIC 5.1).
- Dopo la fase acuta l’apporto energetico dovrebbe tenere conto di debito energetico, attività fisica, riabilitazione e crescita (ESPNIC 5.2).
- ESPNIC inoltre raccomanda l’utilizzo della IC per guidare il supporto nutrizionale (6.1) e di utilizzare le equazioni di Schofield per stimare la REE (ESPNIC 6.2).

In pazienti in TIP si raccomanda di utilizzare solo formule predittive senza aggiungere fattori moltiplicativi di stress.

È giustificato incrementare l’apporto energetico in pazienti con patologie che aumentano il metabolismo basale in modo significativo (fibrosi cistica, alcune cardiopatie congenite, trauma cranico, ustione, sepsi).

Tab 2.8

FABBISOGNO ENERGETICO IN NUTRIZIONE PARENTERALE in diverse fasi della patologia (kcal/kg/die)			
ETÀ	Acute phase	Stable phase	Recovery phase
0-1	45-50	60-65	75-85
1-7	40-45	55-60	65-75
7-12	30-40	40-55	55-65
12-18	20-30	25-40	30-55

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Tab 2.9

FORMULE PER IL CALCOLO DI REE E BMR (Kcal/die) in bambini da 0 a 3 anni		
	sex	formula
WHO	M	REE = 60.9 x Wt - 54
	F	REE = 61 x Wt - 51
Schofield (W)	M	BMR = 59.5 x Wt - 30
	F	BMR = 58.3 x Wt - 31

FORMULE PER IL CALCOLO DI REE E BMR (Kcal/die) in bambini da 3 a 10 anni		
	sex	formula
WHO	M	REE = 22.7 x Wt + 495
	F	REE = 22.4 x Wt + 499
Schofield (W)	M	BMR = 22.7 x Wt + 504
	F	BMR = 20.3 x Wt + 486

FORMULE PER IL CALCOLO DI REE E BMR (Kcal/die) in bambini da 10 a 18 anni		
	sex	formula
WHO	M	REE = 12.2 x Wt + 746
	F	REE = 17.5 x Wt + 651
Schofield (W)	M	BMR = 17.7 x Wt + 658
	F	BMR = 13.4 x Wt + 692

*È necessario sottolineare che queste formule sono state definite in bambini sani.

Tab 2.10

Fattori di correzione (REE x stress factor). Adattato da Schofield W.	
Sepsi	1.4-1.5
Febbre	12% per ogni grado >37°C
Insufficienza cardiaca	1.15-1.25
Ustioni	1.5-1.2
Malnutrizione	0.9
Catch up growth	1.5-2

APPORTO CALORICO

Le raccomandazioni sull'assunzione di proteine mirano a soddisfare le esigenze di accrescimento di massa magra e non a fornire energia per il funzionamento metabolico, tuttavia le raccomandazioni sull'assunzione di energia presentate includono l'assunzione di energia da tutte le fonti comprese proteine, lipidi e carboidrati.

Il contenuto energetico derivato dal **sistema di Atwater (proteine, carboidrati e lipidi rispettivamente 4, 4 e 9 kcal/ g)** è utile nella pratica clinica per calcolare l'apporto energetico nutrizionale metabolizzabile. Tuttavia, l'energia disponibile dai macronutrienti differisce in NP. Il contenuto energetico metabolizzabile del glucosio (3,75 kcal/g) è inferiore a quello dei carboidrati più complessi (4,2 kcal/g). Il contenuto energetico di 1 g di aminoacidi (AA, 4,8 kcal/g) è inferiore di circa il 10% rispetto a quello di 1 g di proteine (5,4 kcal/g). Inoltre, l'energia fornita dopo l'ossidazione di 1 g di AA in urea è di 3,75 kcal mentre l'energia di 1 g di AA immagazzinata nelle proteine è di 4,75 kcal. Il contenuto energetico metabolizzabile dei lipidi delle emulsioni lipidiche per via endovenosa è simile all'energia lorda (9,3 kcal/g), ma potrebbe essere inferiore quando le emulsioni contengono trigliceridi a catena media (MCT) e maggiore per gli acidi grassi a catena lunga (LC-FA). Con la presenza di glicerolo nelle emulsioni il contenuto energetico è di circa 10 kcal/g. Queste differenze non sono facili da applicare nella pratica clinica. Per questo i fattori di Atwater sono spesso usati per calcolare l'apporto energetico (4 kcal/g per proteine e carboidrati e 9 kcal/g per lipidi)².

L'apporto calorico fornito da carboidrati e lipidi dovrebbe essere relativo all'apporto di azoto, che, salvo casi particolari (stress, insufficienza renale), deve mantenersi tra 150-250 Kcal per ogni grammo di azoto fornito (Tab. 2.11).

Tab 2.11

Rapporto Kcal/azoto in base allo stato clinico

Stato	Kcal/gr azoto
Normale	150-250/1
Stress	120/1
Insufficienza renale	300/1

Come calcolare le calorie in base al volume dei preparati in NP

$(\text{ml lipidi}/24 \text{ ore} \times 1.8 \text{ Kcal/ml})^* + (\% \text{ destrosio} \times \text{ml destrosio}/24 \text{ ore} \times 0.04) + (\text{ml TPH}/24 \text{ ore} \times 0.24)$

Kg

*Nota: per emulsioni lipidiche al 20%

Calorie glucidi:

- Destrosio (Kcal/ml) D10%: 0.4 D20%: 0.8 D33%: 1.3 D50%: 2

Calorie proteine:

- TPH® 6%: 0.24 Kcal/ml

oppure

- Freamine® 8.5%: 0.32 Kcal/ml

Calorie lipidi:

- Emulsione lipidica 20%: 1.8 Kcal/ml
- Emulsione lipidica 10%: 1.1 Kcal/ml

MACRONUTRIENTI

DESTROSIO

Valore calorico: 4 Kcal/g

Obiettivo: glicemia 80-120 mg/dl, 60-70% calorie non-proteiche.

Tab 2.12

Apporto raccomandato di glucosio parenterale in lattanti e bambini in mg/Kg/min (g/Kg/die)			
	Fase acuta	Fase stabile	Fase di recupero
28 giorni-10 Kg	2-4 (2.9-5.8)	4-6 (5.8-8.6)	6-10 (8.6-14)
11-30 Kg	1.5-2.5 (2.2-3.6)	2-4 (2.8-5.8)	3-6 (4.3-8.6)
31-45 Kg	1-1.5 (1.4-2.2)	1.5-3 (2.2-4.3)	3-4 (4.3-5.8)
> 45 Kg	0.5-1 (0.7-1.4)	1-2 (1.4-2.9)	2-3 (2.9-4.3)

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
What is the recommended glucose intake?	7.1. Parenteral glucose provision should be sufficient to avoid hypoglycemia but not excessive to prevent hyperglycemia	D	Strong consensus

ESPNIC⁴

L’apporto glucidico deve essere individualizzato in base a specifici problemi/condizioni: ipo/iperglicemia, iperinsulinemia, malnutrizione, catch-up growth, patologia acuta, terapia farmacologica che altera il metabolismo del glucosio o che contiene glucosio, nutrizione enterale concomitante. La quota basale di produzione/ossidazione del glucosio in mg/kg/minuto è massima nel periodo post-natale e si riduce progressivamente con l’età.

In bambini critici l’apporto di glucosio dovrebbe essere iniziato con valori più bassi durante la fase acuta (circa 1-3 mg/kg/min) ed aumentato nella fase stabile (2-4 mg/kg/min) e di recupero (3-6 fino a 10 mg/kg/min). Fare riferimento ad apporto raccomandato per età (Tab. 2.12). L’apporto di glucosio non riduce il catabolismo proteico durante la fase acuta. Durante la fase di recupero l’insulino-resistenza si riduce e il metabolismo del glucosio diventa più efficiente.

È possibile variare l’infusione di 2-4 mg/kg/min, in relazione alla glicemia.

Calcolare ogni giorno la quota mg/kg/min per tutti i pazienti.

Formule:

$D\% \times \text{ml}/24 \text{ ore} : 100 \times 1000 \text{ mg} : 24 \text{ ore} : 60 \text{ minuti} : \text{Kg peso}$
(equivalente a grammi glucosio/die $\times 1000 \text{ mg} : \text{ore} : \text{minuti} : \text{peso}$)

oppure velocità di infusione (ml/ora) $\times D\% : \text{Kg peso} : 6$

Fluidi disponibili con contenuto di glucosio monoidrato ed osmolarità:

- Destrosio 5%: 55 g/L - 278 mOsm/l
- Destrosio 10%: 110 g/L - 556 mOsm/l
- Destrosio 20%: 220 g/L - 1112 mOsm/l
- Destrosio 33%: 363 g/L - 1883 mOsm/l
- Destrosio 50%: 550 g/L - 2778 mOsm/l

Il destrosio è responsabile della maggior parte dell'osmolarità della soluzione parenterale.

La concentrazione massima in infusione in vena periferica è 12.5%, in CVC è 50%. Non considerare protettiva la diluizione della glucosata con gli altri fluidi della soluzione parenterale che non riducono in modo significativo l'osmolarità.

Monitoraggio glicemico

La misurazione rapida della glicemia più attendibile avviene tramite emogasanalisi (EGA). La misurazione della glicemia capillare con “destrostick”, pur essendo rapida e molto utilizzata nella pratica clinica, può essere influenzata da livelli elevati di emoglobina e bilirubina (livelli glicemici sottostimati).

Le variazioni dell'infusione di destrosio e la sospensione devono avvenire in modo graduale con attento monitoraggio della glicemia per evitare l'insorgenza di ipoglicemia.

La tolleranza al glucosio è influenzata dalla modalità di somministrazione della parenterale (continua o ciclica), dallo stato metabolico e da condizioni patologiche acute e deve essere costantemente monitorizzata. La glicosuria può provocare deplezione di fluidi ed elettroliti e può essere un segnale di un evento acuto (es. infezione) che altera la sensibilità all'insulina.

Ipoglicemia

In caso di ipoglicemia (<50 mg/dl) infondere boli di D10% (2 ml/Kg). Monitorare la glicemia e ripetere i boli ogni 15-20 minuti, fino a glicemia stabile. Adeguare quindi il rate glucidico in NP per mantenere una glicemia stabile >80 mg/dl. In caso di infusione di fluidi e micronutrienti secondo le indicazioni del PEPaNIC trial⁸, sostituire l'infusione D5%SF con D10%SF per ottenere una glicemia stabile >80 mg/dl.

Iperglicemia

- L'iperglicemia (>145 mg/dL) deve essere evitata nei pazienti pediatrici in terapia intensiva a causa dell'aumentata morbilità e mortalità (ESPGHAN 5.8).
- Nei bambini in terapia intensiva, livelli ripetuti di glucosio nel sangue >180 mg/dL devono essere trattati con infusione continua di insulina (ESPGHAN 5.9).

L'iperglicemia spesso osservata in pazienti critici è determinata da aumentata produzione epatica di glucosio, resistenza periferica all'insulina e rilascio di ormoni controregolatori. L'iperglicemia causa disfunzione mitocondriale e disturbi nella funzione neuronale, endoteliale ed immunologica. L'iperglicemia è considerata un fattore di rischio per infezione, altera la funzionalità epatica (steatosi), aumenta la produzione di trigliceridi VLDL, la lipogenesi e la deposizione di lipidi, altera il metabolismo proteico, aumenta la produzione di CO₂ e la ventilazione/minuto, induce insulino-resistenza.

Fattori che predispongono all'iperglicemia: inotropi, instabilità termica, ipotensione, ipovolemia, sepsi, farmaci (steroidi, tacrolimus, analoghi della somatostatina) e infusione di lipidi (limitano l'ossidazione del glucosio e promuovono la gluconeogenesi).

In caso di iperglicemia >180-200 mg/dl:

- 1° step: ridurre l'infusione di glucosio progressivamente fino al minimo consentito per età (vedere apporti raccomandati);
- 2° step: se persistenza di iperglicemia (>180-200 mg/dl) nonostante rate glucidico minimo, iniziare infusione di insulina.

Insulina: inizio 0.05-0.1 unità/Kg/ora, variazioni di 0.02-0.05 unità/kg/ora. Diluire insulina in albumina 5% o SF. Controllare la glicemia inizialmente dopo 30-60 minuti e successivamente ogni 2 ore per adattare la velocità di infusione dell'insulina, fino ad ottenere valori stabili di glicemia.

Non infondere insulina senza una consensuale infusione di glucosio (es. solo SF) per il rischio elevato di ipoglicemia. Monitorare la potassiemia per rischio di ipopotassiemia. Gli aminoacidi ev contribuiscono a ridurre la glicemia stimolando il rilascio di insulina.

Vlasselaers et al.⁵⁶ hanno riportato il primo trial prospettico randomizzato controllato sul controllo glicemico intensivo in 700 pazienti pediatrici critici: l'utilizzo di un target glicemico più stretto (50-79 mg/dL nei lattanti e 70-99 mg/dL nei bambini) rispetto al target convenzionale (terapia insulinica se glicemia >215 mg/dl e sospensione se <180 mg/dl) ha mostrato risultati favorevoli in termini di mortalità e morbilità (riduzione di infezioni, giorni in ICU e dei livelli di markers infiammatori). Successivamente tali risultati sono stati smentiti da diversi studi ^{57, 58, 59}. Il controllo glicemico stretto con insulina (target 80-120 mg/dl) non si associa a riduzione di mortalità e morbilità in bambini critici, ma aumenta significativamente il rischio di ipoglicemia.

AMINOACIDI

Valore calorico: 4 Kcal/g

Le proteine sono le principali componenti strutturali e funzionali delle cellule e dell’organismo. Gli aminoacidi si distinguono in: essenziali (apporto obbligato con la dieta o con soluzione parenterale), non-essenziali (sintetizzati dall’organismo) e semi-essenziali (vie metaboliche non ancora completamente sviluppate nel bambino o sintesi limitata in determinate circostanze) (Tab. 2.13).

Tab 2.13

Aminoacidi essenziali, non essenziali e semi essenziali		
Essenziali	Non essenziali	Semi-essenziali
Istidina	Alanina	Arginina
Isoleucina	Acido aspartico	Glicina
Leucina	Asparagina	Prolina
Lisina	Acido Glutammico	Tirosina
Metionina	Serina	Cisteina
Fenilalanina		Glutamina
Treonina		
Triptofano		
Valina		

Apporti

Il fabbisogno di AA è determinato principalmente dalla velocità di sintesi proteica, che dipende dalla disponibilità di aminoacidi che condizionano la sintesi proteica (rate-limiting AA). L’apporto di ogni AA essenziale è adeguato se garantisce il mantenimento dell’equilibrio azotato e la crescita di lattanti e bambini.

Il fabbisogno di AA in NP è inferiore rispetto alla richiesta in NE in quanto una quota variabile dell’apporto proteico viene utilizzato dall’intestino (con ampia variabilità sulla quantità e tipo di AA a seconda dell’età).

ESPGHAN ha analizzato gli studi relativi all’apporto di AA sufficiente a garantire un bilancio azotato positivo per età e per fasi di patologia. Nonostante la scarsità delle evidenze cliniche utili a trarre conclusioni definitive sui limiti inferiori e superiori raccomandabili sono state definite le seguenti indicazioni (Tab. 2.14):

- un **apporto minimo di aminoacidi di 1 g/kg/die** dovrebbe essere assicurato in lattanti e bambini per evitare un bilancio azotato negativo (ESPGHAN 3.6)
- in bambini stabili di 3-12 anni può essere considerato un apporto di aminoacidi di 1.0-2.0 g/kg/die (ESPGHAN 3.8)
- negli adolescenti può essere considerato un apporto minimo di aminoacidi di 1 g/kg/die e massimo di 2.0 g/kg/die (ESPGHAN 3.10)
- in tutti i gruppi di età si sottolinea la possibilità di non iniziare la somministrazione di AA (e lipidi) nella prima settimana di patologia critica garantendo l’apporto di fluidi e micronutrienti (in accordo con le evidenze del PEPaNIC trial)⁸ (ESPGHAN 3.7-9-11).

Tab 2.14

Fabbisogno parenterale di aminoacidi in lattanti e bambini stabili in g/Kg/die	
2 mesi – 3 anni	1-2.5
3-18 anni	1-2

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
What is the recommended protein/amino acid intake?	7.3a: For critically ill infants and children on enteral nutrition a minimum enteral protein intake of 1.5 g/kg/d can be considered to avoid negative protein balance	B	Strong consensus
	7.3b: There is insufficient evidence available to support the use of additional protein/amino acid intake during the acute phase of illness	D	Strong consensus

ESPNIC⁴

ESPNIC raccomanda un apporto minimo in NE di 1.5 g/kg/die per evitare un bilancio azotato negativo. Non vi è evidenza sufficiente per raccomandare un apporto addizionale di proteine/ AA durante la fase acuta della patologia.

L’obiettivo nutrizionale è fornire una quantità di aminoacidi che garantisca la sintesi proteica e la crescita evitando l’acidosi metabolica indotta dall’eccesso di aminoacidi.

Un bilancio azotato negativo può comportare la perdita di massa magra ed è stato associato ad outcome sfavorevole. Un ampio studio osservazionale ha dimostrato una mortalità inferiore a 60 giorni nei bambini ventilati meccanicamente con un apporto di proteine >60% del prescritto (1.9 ± 0.7 g/kg/die)⁷.

Verbruggen et al. hanno dimostrato che i bambini e gli adolescenti in condizioni critiche richiedono un maggiore apporto di aminoacidi (3 g/kg/die) per evitare lo stato catabolico, sebbene i livelli di sintesi dell'albumina non siano influenzati^{60, 61}. Tuttavia, come discusso in precedenza, il PEPaNIC trial ha dimostrato esiti clinici avversi a seguito di nutrizione parenterale immediata in bambini in condizioni critiche⁸.

L'utilizzo di AA dipende da un apporto energetico adeguato: si consiglia un apporto energetico di 30-40 kcal per 1 g di aminoacidi per garantirne l'utilizzazione; se l'apporto energetico non è adeguato gli AA sono ossidati e non utilizzati per la sintesi proteica.

Monitoraggio dell'assetto proteico

- accrescimento staturo-ponderale;
- proteine sieriche: l'albumina è un marcatore nutrizionale poco significativo per la sua lunga emivita (20 giorni) e per l'ampia quantità presente nell'organismo, ma sembra essere un marcatore prognostico importante. I livelli di transtiretina/prealbumina (emivita 2-4 giorni) e della retinol binding protein-RBP (emivita 10-12 ore) correlano meglio con variazioni acute dello stato nutrizionale in pazienti critici. La transferrina ha un'emivita di 8 giorni. Tutti questi markers sono sintetizzati a livello epatico e sono influenzati dallo stato infiammatorio;
- proteine totali sieriche;
- acidosi metabolica;
- azotemia: è influenzata dalla quota di ossidazione degli aminoacidi, idratazione, funzione renale, metabolismo energetico, patologia in corso, ed è inversamente correlata al peso alla nascita e all'età gestazionale.

Se l'azotemia supera i 50 mg/dl non sospendere l'infusione di aminoacidi: ridurre l'apporto in corso di 1 g/kg, ottimizzare l'apporto energetico, controllare l'azotemia in 24-48 ore, ottimizzare lo stato di idratazione, monitorare la funzione renale. Progredire con l'apporto di aminoacidi fino al target appena possibile.

Soluzioni per NP

La maggior parte delle miscele di AA attualmente utilizzate per la nutrizione parenterale contiene quantità di aminoacidi che definisce un pattern simile ai pattern di AA plasmatici di neonati allattati al seno e bambini in crescita. Le soluzioni per neonati/lattanti sono più acide rispetto alle soluzioni standard e contengono taurina (coniugazione acidi biliari), una quantità

maggiore di aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina, valina) e meno fenilalanina, glicina e tirosina (possibile neurotossicità da immaturità delle vie metaboliche). La maggiore acidità permette una migliore solubilità di calcio e fosforo.

Preparati disponibili:

Per lattanti <10 Kg

- TPH® 6% (*Baxter*)
- PRIMENE® 10% (*Baxter*)
- FREAMINE III® 8.5% (*Baxter*)
- AMIPED® 10% (*B.Braun*)

Per bambini >10 Kg

- AMINOVEN® 5/10% (*Fresenius Kabi*)
- FREAMINE III® 8.5% (*Baxter*)
- PRIMENE® 10% (*Baxter*)
- AMIXAL® 10% (*B.Braun*)
- AMIPED® 10% (*B.Braun*)

LIPIDI

Valore calorico: 9 Kcal/g

Le proprietà dei lipidi possono essere così sintetizzate:

- fonte di energia;
- fonte di acidi grassi essenziali;
- apporto di vitamine liposolubili A, D, E, K;
- miglioramento del bilancio azotato;
- riduzione della produzione di CO₂ rispetto a soluzioni ad alto contenuto di carboidrati.

Le particelle delle emulsioni lipidiche vengono metabolizzate seguendo lo stesso percorso di un chilomicrone naturale. La porzione di trigliceridi è idrolizzata dalla lipoproteina lipasi endoteliale (LPL). La velocità di idrolisi varia a seconda del tipo di substrato lipidico e l'attività della LPL è influenzata da prematurità, malnutrizione, ipoalbuminemia, acidosi metabolica, alte concentrazioni di lipidi plasmatici e può essere ridotta negli stati catabolici. Se la soluzione lipidica è infusa a una velocità che supera la velocità di utilizzo, la concentrazione di trigliceridi plasmatici

può aumentare causando effetti avversi come il sovraccarico del sistema reticolo-endoteliale: la *fat-overload syndrome* è caratterizzata da cefalea, febbre, ittero, epatosplenomegalia, distress respiratorio, anemia, leucopenia, trombocitopenia, bassi livelli di fibrinogeno e coagulopatia. Il tasso massimo di ossidazione dei lipidi è di circa 3 g/kg/die nei bambini piccoli e diminuisce con l'età a 1,7-2,5 g/kg/die negli adulti. I lipidi forniti in eccesso rispetto all'utilizzo metabolico vengono immagazzinati principalmente nel tessuto adiposo.

La presenza di acidi grassi a 18 carboni (linoleico- 18:2 Ω 6 e linolenico- 18:3 Ω 3) all'interno delle emulsioni lipidiche previene il deficit di acidi grassi essenziali. Gli acidi linoleico e linolenico danno origine rispettivamente all'acido arachidonico (ARA- 20:4 Ω 6) e agli acidi eicosapentaenoico (EPA- 20:5 Ω 3) e docosaesaenoico (DHA- 22:6 Ω 3).

L'ARA è substrato per la produzione di prostaglandine e leucotrieni, che rende ragione dell'effetto proinfiammatorio e protrombotico degli Ω 6. Gli EPA e i DHA sono impiegati nella produzione di resolvine e protectine ad effetto antinfiammatorio, immunomodulante e antitrombotico; aumentano la fluidità biliare, inibiscono la lipogenesi de novo e lo sviluppo di steatosi. Un elevato rapporto Ω 6/ Ω 3 correla con uno stato proinfiammatorio³¹.

Come già descritto nella sezione neonatale (a cui si rimanda per approfondimento), le prime emulsioni lipidiche in commercio erano costituite da olio di soia puro (*Intralipid*®) ed erano caratterizzate da un elevato rapporto Ω 6/ Ω 3 (circa 7/1) che le associava ad una alta incidenza di "parenteral nutrition associated liver disease" (PNALD). L'introduzione dei trigliceridi a catena media (MCT) (*Lipofundin*®) e dell'olio di oliva (*Clinoleic*®) ha permesso di migliorare le proprietà funzionali e l'attività biologica delle emulsioni lipidiche. L'olio di pesce (*Omegaven*®) presenta le seguenti proprietà: riduzione del rischio di colestasi, riduzione dello stress ossidativo e della perossidazione lipidica, apporto di LC-PUFA (EPA e DHA) ed effetto anti-infiammatorio.

Le formule composite a base di olio di soia, MCT, olio d'oliva e olio di pesce (*SMOFLipid*®) possiedono un rapporto Ω 6/ Ω 3 di 2,5/1, molto inferiore a quello delle altre emulsioni lipidiche e sono supplementate con vitamina E (α -tocoferoli 200 mg/L).

Sono da considerarsi le più complete, da preferire per le NP a breve e lungo termine^{4, 32}.

Nella tabella 2.15. sono specificate la composizione e le caratteristiche delle emulsioni lipidiche disponibili. I vari preparati hanno notevoli differenze in termini di fonte di olio, composizione di FA, vitamina E (tocoferoli) e contenuto di fitosteroli. È molto importante conoscere la composizione e le proprietà biologiche delle emulsioni lipidiche per formulare prescrizioni adeguate al contesto clinico.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
What is the recommended lipid intake or type?	7.2: When parenteral nutrition is used, composite lipid emulsions, with or without fish oil, should be considered as the first-choice treatment	GCP	Strong consensus

ESPNIC⁴

ESPNIC:

In NP le emulsioni di lipidi composite, con o senza olio di pesce, dovrebbero essere considerate il trattamento di prima scelta⁴.

ESPGHAN²:

- Nei pazienti pediatrici, le emulsioni lipidiche per via endovenosa (ILE) dovrebbero essere parte integrante della NP sia esclusiva che complementare all'alimentazione enterale (ESPGHAN 4.1).
- Nei bambini, l'assunzione parenterale di lipidi deve essere limitata a un **massimo di 3 g/kg/die** (ESPGHAN 4.4).
- Al fine di prevenire la carenza di acidi grassi essenziali (EFA) nei neonati a termine e nei bambini può essere somministrata una dose di emulsione lipidica che fornisca un apporto minimo di acido linoleico (LA) di 0,1 g/kg /die, che fornisce anche un apporto adeguato di acido α -linolenico (LNA) presente in tutte le ILE attualmente registrate per uso pediatrico (ESPGHAN 4.6).
- In neonati e bambini più grandi con NP a breve termine, le ILE con olio di soia puro possono fornire un'alimentazione meno equilibrata rispetto alle ILE composite. Per NP che durano più di pochi giorni, non dovrebbero più essere utilizzate le ILE con solo olio di soia. Le ILE composite al 20% con o senza olio di pesce dovrebbero essere il trattamento di prima scelta (ESPGHAN 4.7-4.8).
- Nei pazienti pediatrici in condizioni critiche, le ILE dovrebbero essere parte integrante della NP. Le ILE composite, con o senza olio di pesce, possono essere utilizzate come trattamento di prima scelta (ESPGHAN 4.14).
- Nei pazienti con sepsi, si raccomanda un monitoraggio più frequente della concentrazione di trigliceridi plasmatici e un aggiustamento della dose in caso di iperlipidemia. L'apporto di ILE può essere ridotto ma l'apporto di lipidi può generalmente essere continuato almeno in quantità che soddisfino i requisiti minimi di EFA (ESPGHAN 4.15).

-
- Si può prendere in considerazione una riduzione del dosaggio delle ILE se le concentrazioni sieriche o plasmatiche di trigliceridi durante l'infusione superano 3 mmol/L (265 mg/dL) nei neonati o 4,5 mmol/L (400 mg/dL) nei bambini più grandi (ESPGHAN 4.21).

Apporti: massimo 3 g/kg/die.

Inizio: 1 g/Kg/die. Incrementare 0.5-1 g/Kg fino a target.

I lipidi dovrebbero fornire il 25-50% dell'apporto calorico non proteico totale.

Infondere in 20-24 ore: non è dimostrata la superiorità della pausa di 4 ore/die rispetto all'infusione continua in 24 ore sulla tolleranza. La pausa permette di valutare il livello di trigliceridi a distanza dalla fine dell'infusione. L'eparina non deve essere aggiunta alle emulsioni lipidiche perché può comprometterne la stabilità. L'utilizzo di infusori schermati previene la perossidazione dei lipidi che avviene per esposizione alla luce UV, ma anche con la luce ambiente.

Preparati disponibili:

- **emulsioni al 20% 1.8 Kcal/ml:**

Intralipid® 20% (Fresenius Kabi): olio di soia (contiene acido lineoleico e linolenico), emulsione di prima generazione.

Clinoleic® 20% (Baxter): olio di soia (20%), olio di oliva (80%) ad elevato contenuto vitamina E.

Lipofundin MCT® 20% (B.Braun): olio di soia (50%), trigliceridi a catena media (MCT- 50%).

SMOF Lipid® 20% (Fresenius Kabi): olio di soia (30%), di oliva (25%), di pesce (15%), MCT (30%), elevato contenuto di vitamina E (200 mg/L).

- **emulsioni al 10% 1.1 Kcal/ml:**

Omegaven® 10 % (Fresenius Kabi): solo olio di pesce (contiene DHA ed EPA). Si può inserire nelle NP a lungo termine, in associazione con altre emulsioni. Non utilizzare come fonte esclusiva di lipidi. L'utilizzo di olio di pesce come unica fonte di lipidi può essere considerata solo come rescue treatment della epatopatia colestatica e non a lungo termine.

Tab 2.15

Contenuto delle principali formulazioni lipidiche per NP					
	Intralipid	Lipofundin	Clinoleic	Omegaven	Smoflipid
Olio di oliva g/l			160		50
Olio semi di soja g/l	200	100	40		60
Olio di pesce g/l				100	30
MCT g/l		100			60
Fosfolipidi uovo g/l	12	12	12	12	12
Glicerolo g/l	25	25	22,5	25	25
pH	8	8,6	7-8	7,5-8,7	8
mOsm/l	350	380	270	308-376	380
Contenuto PUFA in percentuale					
Ω6 PUFA	53	27	19	5	23
Ω3 PUFA:	8	4	3	48	7
ALA	8	4	3	1	2
EPA	-	-	-	20	3
DHA	-	-	-	19	2

PUFA: polyunsaturated fatty acid; ALA: α -linolenic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; DHA: docosahexaenoic acid.

Le soluzioni lipidiche hanno bassa osmolarità e pH praticamente neutro e sono ben tollerate in infusione periferica.

I lipidi ev dovrebbero essere sospesi quando il paziente tollera il 70% delle kcal/die di NE. Allo stesso tempo si può ridurre la soluzione glucosata a 10-12.5%. A questo punto si può considerare di sospendere in un paio di giorni la nutrizione parenterale.

Monitoraggio assetto lipidico

1 volta/settimana, più frequentemente in pazienti critici o settici, nelle NP lungo termine 1 volta/mese:

- transaminasi
- gammaGT e fosfatasi alcalina (incrementano più precocemente della bilirubina in caso di colestasi)
- bilirubina totale e frazionata
- colesterolemia totale

- trigliceridi (TG) plasmatici dopo 1-2 giorni dall'inizio dell'infusione e dopo variazione della dose: max 250 mg/dl in lattanti, 300-400 mg/dl in bambini
- funzione pancreatica (nelle NP a lungo termine).

COMPLICANZE

Ipertrigliceridemia

Se trigliceridemia > 250-400 mg/dl ridurre la quota lipidica in NP, ma non sospendere. I pazienti critici e in particolare settici sono più a rischio di ipertrigliceridemia, per cui si raccomanda monitoraggio più stretto ed eventuale modulazione dell'infusione.

Farmaci associati a ipertrigliceridemia: inibitori proteasi, ciclosporina, glucocorticoidi, beta-bloccanti.

IFALD (intestinal failure associated liver disease)/ PNALD (parenteral nutrition associated liver disease)

cfr. sezione 3, complicanze della NP.

CARNITINA

La carnitina è indispensabile come carrier degli acidi grassi a lunga catena attraverso la membrana del mitocondrio dove vengono poi sottoposti a beta-ossidazione. È un cofattore essenziale per la produzione di energia per la contrazione del miocardio, specialmente quando la disponibilità di glucosio non è adeguata. Vi sono evidenze di alterazione dell'omeostasi della carnitina e del metabolismo energetico nelle cardiopatie congenite e si raccomanda la supplementazione in caso di disfunzione miocardica^{36,62}.

I trigliceridi a catena media (MCT) sono trasportati attraverso la membrana mitocondriale e ossidati con un meccanismo indipendente dalla carnitina. Di conseguenza costituiscono un substrato energetico migliore rispetto ai LCT e possono ridurre l'effetto del deficit di carnitina.

I deficit primitivi si manifestano con cardiomiopatia, ipotonia muscolare, encefalopatia, ipoglicemia ipochetotica (il glucosio diventa il substrato energetico primario fino a quando la produzione epatica del glucosio non è più sufficiente per le richieste metaboliche).

Deficit secondari:

- perdite: diuresi, diarrea, dialisi;
- ridotta produzione epatica (cirrosi, malnutrizione, valproato) e renale;
- ridotto apporto: nutrizione parenterale prolungata, diete vegetariane (è contenuta nel latte vaccino e in formula).

Le ILE non contengono carnitina.

La supplementazione di carnitina può essere presa in considerazione nei pazienti pediatrici che dovrebbero ricevere NP per più di 4 settimane o nei neonati prematuri su base individuale (ESPGHAN 4.13).

Dose raccomandata:

20-30 mg/Kg/die nei neonati; 5 mg/kg/die nei lattanti/bambini, 1-5 mg/kg/die nei bambini >11 anni e negli adulti.

È stata proposta una supplementazione fino a 90 mg/kg/die in bambini con cardiomiopatia⁶².

MICRONUTRIENTI: VITAMINE E OLIGOELEMENTI

I micronutrienti sono elementi essenziali per orchestrare le funzioni fisiologiche dell'organismo: hanno un ruolo nella produzione di energia, nella funzione di enzimi e ormoni, nella regolazione dell'espressione genica, nella differenziazione e crescita cellulare e nella funzione del sistema immunitario.

L'apporto di micronutrienti in NP è indicato per scopi differenti:

- apporto fisiologico (Recommended Daily Allowance);
- immuno-nutrizione;
- deficit (es. refeeding syndrome);
- prevenzione di deficit (perdite o aumento del fabbisogno: CRRT, ustioni, stomie).

Un intake del 50-75% del fabbisogno di latte in formula assicura un apporto adeguato di micronutrienti.

ESPGHAN ha pubblicato indicazioni per la valutazione e l'interpretazione dei livelli di micronutrienti in pazienti pediatrici critici⁶³. L'uso di biomarcatori è l'approccio più comune per valutare lo stato dei micronutrienti nella pratica clinica, ma in presenza di risposta infiammatoria sistemica e in assenza di intervalli di riferimento pediatrici appropriati, l'interpretazione dei risultati dei biomarcatori potrebbe essere difficile e potenzialmente fuorviante. In presenza di condizioni infiammatorie acute, le misurazioni di vitamine e oligoelementi nel plasma devono essere sostituite da biomarcatori non influenzati dalla risposta infiammatoria sistemica o ritardate fino alla risoluzione dello stato infiammatorio (Tab. 2.16 e 2.17).

Tab.2.16

Biomarcatori diretti e indiretti per valutare lo stato di vitamine e oligoelementi			
Micronutrienti	Biomarcatori	Biomarcatore non influenzato da SIR	Biomarcatore suggerito
Oligoelemento			
Se	Selenio plasmatico Selenio eritrocitario Selenoproteina P plasmatica Glutazione perossidasi in sangue intero Escrezione urinaria di selenio	Selenio eritrocitario Glutazione perossidasi in sangue intero	Selenio plasmatico
Zn	Zinco plasmatico Escrezione urinaria di zinco		Zinco coplasmatico
Cu	Rame plasmatico Ceruloplasmina plasmatica Escrezione urinaria di rame		Rame plasmatico
Fe	Ferro sierico Ferritina sierica Trasferrina/capacità legante ferro totale Saturazione della transferrina Zinco Protoporfirina nel sangue intero Recettori solubili della transferrina		Ferritina sierica
Mn	Manganese in sangue intero Manganese plasmatico		Manganese in sangue intero
I	Escrezione urinaria di iodio Ormone tiro-stimolante plasmatico Tireoglobulina plasmatica		Escrezione urinaria di iodio (marcatore di popolazione)
Vitamine			
B1	Tiamina difosfato eritrocitaria Tiamina difosfato nel sangue intero Attività della transchetolasi eritrocitaria	Tiamina difosfato eritrocitaria Tiamina difosfato nel sangue intero Attività della transchetolasi eritrocitaria	Tiamina difosfato in sangue intero o eritrocitaria (marcatore a lungo termine)
B2	Flavina adenina dinucleotide plasmatica Flavina adenina dinucleotide plasmatica in sangue intero Attività glutathione reductasi eritrocitaria	Flavina adenina dinucleotide eritrocitaria Flavina adenina dinucleotide plasmatica in sangue intero	Flavina adenina dinucleotide eritrocitaria (marcatore a lungo termine)

B6	Piridossal 5'-fosfato plasmatico Piridossal 5'-fosfato eritrocitario Acido piridossico urinario Metaboliti della via della chinurenina	Piridossal 5'-fosfato eritrocitario	Piridossal 5'-fosfato eritrocitario (marcatore a lungo termine)
Folate	Folato sierico Folato eritrocitario Omocisteina plasmatica	Folato eritrocitario	Folato sierico o eritrocitario (marcatore a lungo termine)
Niacina	Niacina plasmatica e derivati Escrezione niacina urinaria		Niacina plasmatica e derivati
Acido pantotemico	Acido pantotenico urinario Acido pantotenico plasmatico Acido pantotenico nel sangue intero		Acido pantotenico urinario
Biotina	Escrezione urinaria biotina Acido 3-idrossiisovalerico urinario		Escrezione urinaria di biotina
Vit B12	B12 plasmatica B12 nel sangue intero Olotranscobalamina Acido metilmalonico plasmatico Acido metilmalonico urinario Omocisteina plasmatica		Vit B12 plasmatica
Vit C	Vitamina C plasmatica		Vit C plasmatica
Vit A	Retinolo plasmatico Proteina legante retinolo plasmatica Cambiamenti nella proteina legante il retinolo in seguito alla somministrazione di vitamina A		Retinolo plasmatico
Vit E	α tocoferolo α tocoferolo/colesterolo	α tocopherolo/colesterolo	α tocopherolo/colesterolo
Vit D	25-idrossi vitamina D plasmatica		25-idrossi vitamina D plasmatica
Vit K	Fillochinone plasmatico Fillochinone plasmatico/trigliceridi Tempo di protrombina Proteina indotta in assenza di Vit K II	Tempo di protrombina Fillochinone plasmatico/trigliceridi	Fillochinone plasmatico/trigliceridi
SIR = systemic inflammatory response			

Tab 2.17

Elenco indicativo di scenari in cui potrebbe essere preso in considerazione lo screening per vitamine e oligoelementi

sintomi di malassorbimento o vomito prolungato

malnutrizione accertata/scarsa crescita

prolungata alimentazione carente nei principali gruppi di macronutrienti (es, vegani, malattie ereditarie del metabolismo)

perdita di peso importante e non intenzionale (> 15%)

farmaci che interferiscono con il metabolismo dei micronutrienti (es. metotrexate)

nutrizione parenterale prolungata (> 4 settimane), in particolare in caso di somministrazione di sacche standard carenti di micronutrienti essenziali

insufficienza pancreatica (es. fibrosi cistica), in caso di scarsa compliance alla terapia pancreatica sostitutiva

nutrizione postpilorica prolungata

refeeding syndrome

gravi ustioni

resezione maggiore del piccolo intestino o stomia ad elevato output

gravi perdite insensibili (ad es. gravi malattie della pelle come epidermolisi bollosa)

grave malattia epatica e colestasi

VITAMINE

L’apporto ottimale di vitamine nei bambini non è stato definito con certezza. Le dosi raccomandate si basano su *expert opinion*.

Le raccomandazioni attuali indicano apporti giornalieri (Tab. 2.18). La vitamina K costituisce un’eccezione, in quanto possibile la somministrazione settimanale. Il monitoraggio sierico routinario delle vitamine non è raccomandato, ad eccezione della vitamina D.

Quando possibile, le vitamine liposolubili dovrebbero essere aggiunte all’emulsione lipidica o a una miscela contenente lipidi per aumentarne la stabilità. L’entità della perdita per adesione agli infusori e la degradazione dovuta all’esposizione alla luce (soprattutto vitamina A) è variabile.

Tab 2.18

Dosi raccomandate di vitamine idrosolubili e liposolubili per la supplementazione parenterale in neonati, lattanti e bambini		
	Neonati - 12 mesi	Bambini e adolescenti 1-18 anni
Vitamina A ^a	150-300 mcg/kg/die o 2300 IU/die (697 ug/die)	150 mcg /die
Vitamina D	400 IU/die o 40-150 IU/kg/die	400-600 IU/die
Vitamina E	2.8-3.5 mg/kg/die or 2.8-3.5 IU/kg/die	11 mg/die or 11 IU/die
Vitamina K	10 mcg /kg/die (raccomandata ma in genere non possibile)	200 mcg /die
Vitamina C	15-25 mg/kg/die	80 mg/die
Tiamina	0.35-0.50 mg/kg/die	1.2 mg/die
Riboflavina	0.15-0.2 mg/kg/die	1.4 mg/die
Piridossina	0.15-0.2 mg/kg/die	1.0 mg/die
Niacina	4-6.8 mg/kg/die	17 mg/die
Vitamina B12	0.3 mcg /kg/die	1 mcg /die
Acido pantotenico	2.5 mg/kg/die	5 mg/die
Biotina	5-8 mcg /kg/die	20 mcg /die
Acido folico	56 mcg /kg/die	140 mcg /die

^a1 mcg retinolo equivalente (1 RAE) = 1 mcg all-trans-retinolo = 12 mcg beta-carotene = 3.33 IU vitamina A

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

CONTROINDICAZIONI: allergia nota a proteine dell’uovo e della soia (*Vitalipid*[®]) e reazioni note di ipersensibilità ai componenti (es. tiamina, metilidrossibenzoato) (*Soluvit*[®]).

Preparati disponibili

Vitamine idrosolubili

Soluvit N[®] fl 10 ml (Fresenius Kabi)

1 ml/kg/die, max 10 ml/die.

In caso di sovradosaggio non è necessario un trattamento specifico.

Vitamine liposolubili

Retinolo, A - Ergocalciferolo, D2 - Tocoferolo, E - Fitomenadione, K

Per neonati/lattanti/bambini <11 anni: Vitalipid N Infant[®] fl 10 ml (Fresenius Kabi)

4 ml/Kg/die, max 10 ml/die.

Per bambini >11 anni e adulti: Vitalipid N Adult[®] fl 10 ml (Fresenius Kabi)

10 ml/die.

Aggiungere alla emulsione lipidica 10% o 20%, non oltre un'ora prima dell'inizio dell'infusione e somministrare entro le 24 ore.

Vitalipid[®] non deve essere aggiunto a soluzioni di elettroliti o ad altri farmaci.

Preparati multivitaminici

Cernevit[®] (Baxter) per bambini > 11 anni e adulti

Posologia: 1 fiala/die

Envitavit[®] (B.Braun) per bambini > 11 anni e adulti

Posologia: 1 fiala/die

VITAMINE LIPOSOLUBILI

Vitamina A

Gruppo retinoidi: retinolo, beta carotene, carotenoidi.

La vitamina A è implicata nella vista, nella differenziazione e trofismo delle cellule epiteliali, nella funzione del sistema immune (cellule T), nei processi di riproduzione, crescita e sviluppo. È immagazzinata nel fegato e rilasciata legata alla proteina legante il retinolo (RBP) e associata alla transtiretina (prealbumina). Ci sono condizioni cliniche che possono essere associate a carenza di vitamina A: infezioni (sepsi, HIV), ustioni, ventilazione meccanica, uso di steroidi, disfunzione epatobiliare, insufficienza renale, traumi, patologie emato-oncologiche, disfunzione intestinale (abetalipoproteinemia), malnutrizione, carenza di zinco e fibrosi cistica.

Valori normali (età > 6mesi): 300-800 mcg/L. Lo stato della vitamina A può essere valutato anche come retinolo sierico (intervallo normale 1-3 mmol/L misurato mediante HPLC) o la concentrazione di RBP (valore<0,48 mmol/L è associato a una grave carenza di vitamina A). La risposta plasmatica di RBP e il relativo aumento della concentrazione sierica di retinolo a seguito della somministrazione intramuscolare di vitamina A sono stati descritti come test utili per valutare lo stato funzionale della vitamina A. In condizioni di stress, il retinolo sierico non è affidabile e si consiglia di utilizzare invece il rapporto RBP / transtiretina².

Deficit: cecità notturna, xeroftalmia, ipercheratosi.

Si verifica una perdita significativa con infusione parenterale per foto-degradazione e assorbimento dei sistemi di infusione (fino al 60%).

Vitamina D

Ergocalciferolo - Vitamina D₂, prodotta da invertebrati, funghi e piante

Colecalciferolo - Vitamina D₃, prodotta dai vertebrati da 7-deidrocolesterolo per esposizione a raggi UVB

Calciferolo: vitamina D₂ e D₃

Calcidiolo: 25(OH)D₃ (idrossilazione renale)

Calcitriolo: 1,25(OH)₂D₃ (idrossilazione epatica).

La forma biologicamente attiva della vitamina D è la 1-25(OH)₂D₃ o calcitriolo. Circa l'80% della vitamina D 1-25(OH) deriva dalla vitamina D₃ o colecalciferolo, precursore inattivo sintetizzato a partire dal 7-deidrocolesterolo presente nella cute grazie all'effetto degli UVB. Il rimanente 20% viene assunto attraverso gli alimenti (pesce, carne rossa, uova, prodotti caseari). Nel fegato avviene la prima idrossilazione, con la sintesi di 25(OH)D₃; successivamente nel rene avviene una seconda idrossilazione che da origine alla forma attiva 1-25(OH)₂D₃.

La principale attività della 1,25(OH)₂D₃ è rappresentata dalla stimolazione dell'assorbimento di calcio e fosforo da parte degli enterociti. In sinergia con l'attività del paratormone, promuove la maturazione degli osteoclasti permettendo la mobilitazione di calcio e fosforo dal tessuto osseo e a livello del tubulo renale stimola il re-uptake del calcio e l'escrezione del fosforo. Il deficit di vitamina D dovrebbe essere escluso nei pazienti pediatrici in NP prolungata con il monitoraggio periodico. Per valori di vitamina D 25(OH) <50 nmol/L (20 ng/ml) si raccomanda una supplementazione addizionale.

Si raccomanda un apporto giornaliero totale di vitamina D (da tutte le fonti) di 400-600 UI/die per bambini e adolescenti. Le emulsioni e le soluzioni multivitaminiche pediatriche attualmente disponibili in commercio contengono 400 UI come dose giornaliera e questo non sembra determinare carenza di vitamina D.

Concentrazioni sieriche maggiori di 375 nmol/L (150 ng/ml) sono associate a ipercalcemia

acuta e iperfosfatemia. L'intossicazione acuta da vitamina D è rara e di solito deriva da dosi di vitamina D molto superiori a 10000 UI/die. I livelli massimi tollerabili di assunzione identificati sono 1000 UI/die per bambini di 0-6 mesi, 1500 UI/die per bambini di 7-12 mesi, 2500 UI/die per bambini di 1-3 anni, 3000 UI/die per bambini di 4-8 anni e 4000 UI/die per bambini e adolescenti di 9-18 anni e adulti². In seguito ad infusione prolungata di dosi eccessive di vitamina D possono riscontrarsi concentrazioni sieriche elevate di metaboliti della stessa vitamina che possono causare osteopenia.

Deficit: rachitismo vitamina D-dipendente.

L'integrazione orale di vitamina D dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti in NP parziale e durante lo svezzamento da NP.

In pazienti con insufficienza renale cronica considerare la somministrazione di calcitriolo 0.02 mcg/kg ev 3 volte alla settimana (Calcijex[®]), da titolare in base ai livelli sierici di calcio e fosforo (rischio ipercalcemia).

Vitamina E

Il tocoferolo si presenta in diverse isoforme: α , β , γ e δ (numero e posizione dei gruppi metilici legati all'anello cromonico). L' α -tocoferolo è l'isoforma a più alta concentrazione nel siero e nei tessuti.

La vitamina E è un potente antiossidante utilizzato dalla cellula per proteggere l'integrità delle membrane biologiche inibendo la perossidazione lipidica.

Valori normali: 0.5-1.5 mg/dL. È importante valutare il rapporto vit E/lipidi totali nel siero: si considera deficit se <0.8 .

La quantità e il tipo di tocoferolo variano in modo significativo nelle diverse emulsioni lipidiche per NP. Le emulsioni a base di olio di soia esclusivo contengono prevalentemente γ -tocoferolo e hanno quindi un minore effetto anti-ossidante. Le ILE di terza generazione sono ricche di α -tocoferolo. ESPGHAN raccomanda un apporto di vitamina E pari a 11 mg/die per bambini di età <11 anni durante NP con ILE contenenti LC-PUFA e vitamina E. Le emulsioni a base di olio d'oliva migliorano il rapporto vitamina E/PUFA; sono stati riportati indici di perossidazione più bassi ed effetto antinfiammatorio in bambini malnutriti, migliore preservazione della funzione epatica ed effetti sul sistema immune e sulla prognosi con il loro utilizzo².

Deficit: areflessia, atassia, oftalmoplegia.

1 IU = 1 mg = 1 USP unità α -tocopheryl acetato (in preparazioni multivitaminiche).

Vitamina K

La vitamina K partecipa alla carbossilazione dei fattori della coagulazione II, VII, IX, X e delle proteine C ed S (cofattore di carbossilasi microsomiale). La vitamina K svolge un ruolo nella sintesi dell'osteocalcina, marker della sintesi ossea.

Esistono 3 forme di vitamina K:

- Vitamina K₁ o fillochinone di origine vegetale (apporto con la dieta);
- Vitamina K₂ o menachinone di origine batterica, sintetizzata dai batteri simbiotici normalmente presenti nella flora intestinale;
- Vitamina K₃ o menadione, liposolubile, di origine sintetica ed il suo derivato bisolfittico, idrosolubile.

L'apporto in NP dovrebbe essere 10 mcg /kg/die fino a 12 mesi di età e 200 mcg/die in bambini più grandi.

Deficit: PT prolungato, emorragia.

Fattori di rischio per deficit: fibrosi cistica, deficit α 1-antitripsina, colestasi (atresia biliare), farmaci (warfarin, antiepilettici, antitubercolari).

Gli indici di coagulazione sono aspecifici per la valutazione del deficit di vitamina K.

Le proteine sieriche dipendenti dalla vitamina K (Undercarboxylated Serum Vitamin K-Dependent Proteins - PIVKA-II), sono un utile biomarcatore della carenza subclinica di vitamina K e dovrebbero essere misurate, quando possibile, nei pazienti a rischio di deficit.

La vitamina K (*Konakion prima infanzia*® fl, fitomenadione, 2 mg/0.2 ml) può essere somministrata settimanalmente, in base a indicazioni specifiche: 1 mg ev lenta/IM.

VITAMINE IDROSOLUBILI

In generale, gli apporti giornalieri parenterali delle vitamine idrosolubili sono molto superiori alle dosi orali raccomandate (a causa della maggiore richiesta e dell'aumentata escrezione urinaria). Mancano studi controllati in questo ambito, quindi si raccomanda di garantire gli apporti indicati in precedenza da ESPGHAN che sono stati utilizzati senza effetti nocivi apparenti nella pratica clinica² (Tab. 2.18). Le vitamine idrosolubili devono essere somministrate in modo regolare in quanto non accumulate in quantità significativa, ad eccezione della vitamina B12. L'eccesso è eliminato dai reni e non vi sono effetti di tossicità. Alcune vitamine idrosolubili (come B1, B6, B12 e C) sono disponibili anche come prodotti monovitaminici parenterali.

Vitamina C (acido ascorbico)

Possiede proprietà antiossidanti. È cofattore in reazioni di idrossilazione in processi di biosintesi.

Dose raccomandata: 15-25 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 80 mg/die (nei bambini più grandi).

Deficit (deplezione completa o quasi di vitamina C, in caso di malnutrizione grave): scorbuto (irritabilità, emorragie gengivali, porpora, dolori ossei).

Gli apporti necessari di vitamina C non sono noti. Le malattie infiammatorie inducono un fabbisogno maggiore di vitamina C per mantenere le normali concentrazioni sieriche.

Vitamina B1 (tiamina)

Implicata nel metabolismo dei carboidrati e nella sintesi dei lipidi. Il fabbisogno dipende dall'apporto di carboidrati.

Dose raccomandata: 0.35-0.50 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 1.2 mg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: beri-beri (sintomi neurologici e cardiovascolari, oftalmoplegia). Non integrare la NP con la vitamina B1 può determinare una acidosi lattica grave.

Per approfondimento vedere paragrafo “refeeding syndrome”.

Vitamina B2 (riboflavina)

Implicata nel metabolismo energetico (FAD). Il fabbisogno è associato all'apporto di proteine.

Dose raccomandata: 0.15-0.2 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 1.4 mg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: iperemia mucose, stomatite, dermatite, anemia.

Lo stato della riboflavina può essere valutato misurando le concentrazioni plasmatiche e mediante il test della glutazione riduttasi eritrocitaria (EGRAC).

Molto sensibile alla luce (foto-degradazione) in soluzioni parenterali (perdita fino al 65%).

Vitamina B6 (piridossina)

La piridossina è coinvolta nella glicolisi e nella gluconeogenesi, nel metabolismo degli aminoacidi e nella sintesi di neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, glutammato). Ha un ruolo nello sviluppo del sistema immunitario e nell'espressione genica. È inoltre necessaria per la sintesi di sfingolipidi ed emoglobina. È cofattore di oltre 100 enzimi.

Dose raccomandata: 0.15-0.2 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 1.0 mg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: anemia ipocromica, dermatite, convulsioni, depressione, encefalopatia, iperomocisteinemia e compromissione del sistema immune.

Un'eccessiva integrazione può determinare neuropatia e lesioni cutanee a causa della degenerazione assonale delle fibre nervose sensoriali.

Vitamina B3 (niacina)

Implicata nella sintesi di nicotinamide (cofattore trasporto elettroni e metabolismo energetico).

Dose raccomandata: 4-6.8 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 17 mg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: pellagra (sintomi cutanei, neurologici, gastrointestinali).

Vitamina B12 (cobalamina)

Composto organometallico coinvolto nella sintesi dei nucleotidi del DNA.

Dose raccomandata: 0.3 mcg/kg/die (fino a 12 mesi), 1.0 mcg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: anemia megaloblastica, neuropatia periferica, vitiligo. Fattore di rischio per deficit: resezione dell'ileo distale.

Vitamina B5 (acido pantotenico)

Precursore del coenzima A (metabolismo degli acidi grassi).

Dose raccomandata: 2.5 mg/kg/die (fino a 12 mesi), 5 mg/die (nei bambini più grandi).

Biotina

Implicata nel metabolismo degli aminoacidi.

Dose raccomandata: 5-8 mcg/kg/die (fino a 12 mesi), 20 mcg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: letargia, ipotonia, irritabilità, alopecia, dermatite, pallore, glossite, nausea, iperestesia, dolori muscolari e aumento di colesterolo sierico e pigmenti biliari. Nei bambini con sindrome dell'intestino corto è stata descritta acidosi lattica ricorrente dovuta a carenza secondaria di biotina.

Acido folico (vitamina M o B9)

Implicato nella biosintesi di purine e pirimidine e nel metabolismo degli aminoacidi. L'importanza biologica dell'acido folico è dovuta al tetraidrofolato e ad altri derivati dopo la conversione in acido diidrofolic nel fegato. È coinvolto nella metilazione del DNA e degli istoni, influenza l'espressione genica, la sintesi dei neurotrasmettitori e il ripristino del DNA; è particolarmente importante per favorire la rapida divisione e crescita cellulare, diventando essenziale per lo sviluppo e la crescita fetale.

Dose raccomandata: 56 mcg/kg/die (fino a 12 mesi), 140 mcg/die (nei bambini più grandi).

Deficit: anemia megaloblastica, iperomocisteinemia.

Diversi fattori (rapida crescita, aumento dell'eritropoesi, uso di antibiotici, uso di anticonvulsivanti, malassorbimento intestinale) possono influire sulla diminuzione delle riserve epatiche di acido folico. Utile valutare i livelli sierici ed eritrocitari.

Tab 2.19

Elenco di multivitaminici parenterali disponibili sul mercato europeo e americano (in ordine alfabetico)														
Prodotto (distributore)	Volume fiala	Contenuto per fiala												
		A(IU)	D(IU)	E(IU)	K(ug)	B1(mg)	B2(mg)	B3(mg)	B5(mg)	B6(mg)	B12(mg)	C(mg)	Biotina (ug)	FA(ug)
Per adulto														
Cernevit (Baxter)	5ml	3500	220	11.2	0	3.5	4.1	46	17.3	4.5	6	125	69	414
Infuvite Adult (Baxter)	10ml	3300	200	10	150	6	3.6	40	15	6	5	200	60	600
M.V.I.-12 (Hospira)	10ml	3300	200	10	0	6	3.6	40	15	6	5	200	60	600
M.V.I. Adult (Hospira)	10ml	3300	200	10	150	6	3.6	40	15	6	5	200	60	600
Pabrinex: ampule no.1 (Archimedes Pharma)	5ml	0	0	0	0	250	4	0	0	50	0	0	0	0
	10ml	0	0	0	0	500	8	0	0	100	0	0	0	0
Pabrinex: ampule no.2 (Archimedes Pharma)	5ml	0	0	0	0	0	0	160	0	0	0	500	0	0
	10ml	0	0	0	0	0	0	320	0	0	0	1000	0	0
Solvitio N (Fresenius Kabi)	10ml	0	0	0	0	2.5	3.6	40	15	4	5	100	60	400
Soluvit N (Fresenius Kabi)	10ml	0	0	0	0	3.2	3.6	40	15	4	5	100	60	400
Vitamin B-Complex 100 (Bioniche Pharma)	1ml	0	0	0	0	100	2	100	2	2	0	0	0	0
Vitalipid N Adult (Fresenius Kabi)	10ml	3300	200	10	150	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pediatrico														
Infuvite PEDIatric (Baxter)	5ml	2300	400	7	200	1.2	1.4	17	5	1	1	80	20	140
M.V.I. Pediatric (Hospira)	5ml	2300	400	7	200	1.2	1.4	17	5	1	1	80	20	140
Vitalipid N Infant (Fresenius Kabi)	10ml	2300	400	7	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab 2.20

Elenco di prodotto vitaminici parenterali disponibili sul mercato europeo e americano	
Vitamina A	Aquasol A
Vitamina D	Calcitriolo Paracalcitolo Doxercalciferolo
Vitamina K	Phytonadione Kanavit
Vitamina B1	Tiamina
Vitamina B6	Piridossina Piridoxin Leciva
Vitamina B12	Cianocobalamina Vitamina B12
Vitamina C	Acido ascorbico Acido ascorbico Biotika Vitamina C-Injektopas
Acido folico	Acido folico

OLIGOELEMENTI

Iodio (I) – ferro (Fe) – selenio (Se) – rame (Cu) – zinco (Zn) – manganese (MN) – molibdeno (Mo) – cromo (Cr)

Indispensabile somministrare oligoelementi a partire da 3-4 settimane dall'introduzione della NP.

Gli oligoelementi sono essenziali in attività enzimatiche e in reazioni immunologiche. La tossicità è rara, ma riportata in pazienti in NP. Le soluzioni parenterali sono contaminate con metalli come alluminio e cromo e il possibile accumulo deve essere monitorato in pazienti in NP a lungo termine (meno frequente con contenitori in plastica, rispetto a vetro).

Nel caso di insufficienza renale è compromessa l'escrezione di selenio, molibdeno, zinco e cromo.

Sono necessarie quantità minime di oligoelementi in condizioni normali (Tab. 2.21), ma i deficit si verificano molto rapidamente in condizioni particolari di aumentata richiesta metabolica o perdita (ustioni, fistole con elevate perdite, rapida crescita).

La supplementazione di oligoelementi è controindicata in caso di ostruzione biliare totale e malattia di Wilson.

Tab 2.21

Fabbisogni parenterali stimati di ferro e oligoelementi (mcg/Kg/die)				
Minerali	0-3 mesi	3-12 mesi	1-18 anni	Dose max
Ferro	50-100	50-100	50-100	5 mg/die
Zinco	250	100	50	5 mg/die
Rame	20	20	20	0.5 mg/die
Iodio	1	1	1	
Selenio	2-3	2-3	2-3	100 mcg/die
Manganese	≤1	≤1	≤1	50 mcg/die
Molibdeno	0.25	0.25	0.25	5 mcg/die
Cromo	-	-	-	5 mcg/die

ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN²

Si supplementano come preparato multiminerale.

Preparati disponibili:

Peditrace® (Fresenius Kabi) fl 10ml

1 ml/kg/die, max 15 ml/die

Tracyelt® (Baxter) fl 10 ml

1 ml/kg/die, max 20 ml

Monitoraggio oligoelementi

Il monitoraggio dei livelli ematici è indicato solo nelle NP a lungo termine, 1 volta al mese secondo le indicazioni sotto riportate.

ZINCO

Lo zinco è un nutriente essenziale per il metabolismo energetico e il metabolismo di carboidrati, lipidi, proteine e acidi nucleici. Svolge un ruolo importante nella crescita dei tessuti, nell'immunità cellulo-mediata ed ha proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Il deficit di zinco si associa a ritardo di crescita e aumentato rischio infettivo. In uno studio randomizzato placebo/zinco è stata dimostrata una riduzione significativa delle infezioni da candida (candidemia, candiduria, LOS e mortalità) in pazienti pediatrici con patologia critica⁶⁴.

L'assorbimento enterale di zinco è basso in individui sani, variando tra il 20 e il 40% ed è imprevedibile in pazienti critici. In pazienti pediatrici con lesioni da calore sono stati osservati ridotti livelli sierici e aumentate perdite urinarie².

È l'unico minerale che può essere supplementato singolarmente, in quanto necessario anche durante NP a breve termine.

Dose raccomandata:

- lattanti < 3 mesi: 250 mcg/Kg/die
- lattanti 3-12 mesi: 100 mcg/Kg/die
- bambini e adulti: 50 mcg/Kg/die (max 5 mg/die).

In caso di perdite gastrointestinali elevate (diarrea, presenza di stomie) o di lesioni cutanee significative è necessario garantire una supplementazione maggiore: aumentare di 100 mcg/kg fino a 10 mg/die. In questi casi e in NP prolungata lo stato dello zinco (zinco sierico e fosfatasi alcalina) dovrebbe essere monitorato periodicamente.

Preparati:

- Zinco solfato fl 10 ml (1 mg/ml) ev.
- se non disponibile soluzione ev utilizzare preparati enterali: Zinco solfato galenico gocce (1 gtt = 1 mg Zn solfato) o Zinco compresse 200 mg (zinco solfato eptaidrato), a digiuno.

FERRO

La carenza di ferro nei bambini si associa ad anemia e alterato sviluppo neurocognitivo.

La supplementazione di ferro viene raccomandata solo in caso di NP a lungo termine (> 3 settimane).

Posologia: 50-100 mcg/Kg/die (max 5 mg/die). La terapia con eritropoietina, la perdita per patologie emorragiche in atto o frequenti prelievi ematici possono richiedere supplementazioni maggiori.

La supplementazione di ferro andrebbe somministrata per via enterale, perché la somministrazione ev supera il controllo omeostatico a livello gastrointestinale, con rischio di sovraccarico e tossicità (deposito a livello epatico). Tuttavia, la supplementazione parenterale può essere necessaria nel caso la supplementazione enterale non sia sufficiente, non tollerata, o non possibile (es. sindrome da intestino corto).

A causa del rischio di sovraccarico di ferro e difficoltà di miscelazione, il ferro non viene aggiunto di routine alle soluzioni di NP pediatrica. Non esistono complessi di ferro approvati per l'uso pediatrico in Europa.

Nella pratica clinica più recente viene suggerito l'utilizzo di ferro carbossimaltoso (Ferinject fl 50 mg/ml) 10-15 mg/kg (massimo 1 gr) in 50 ml di SF in 1 ora in unica somministrazione (off label <14 anni).

Nell'adulto la supplementazione parenterale di ferro è associata ad effetti collaterali comuni, ma non gravi e reversibili. Effetti collaterali più importanti (dispnea, broncospasmo, ipotensione, nausea, vomito, dolore addominale, artralgie, mialgie) sono riportati nel 2-5% dei casi (con ferro destrano), spesso in relazione a dosi elevate e correlati a reazioni anafilattiche IgE mediate e reazioni anafilattoidi da temporaneo sovraccarico di transferrina con la presenza di ferro libero e attivazione di immunocomplessi da specifiche IgG. Si è osservata una maggiore incidenza in pazienti con patologie del collagene.

Complessi di ferro introdotti più recentemente (saccarato ferrico, gluconato ferrico, carbossimaltoso ferrico) sembrano avere meno effetti avversi rispetto al ferro destrano. Sono disponibili in letteratura studi in ambito pediatrico con questi preparati, in particolare con saccarato ferrico, approvato negli Stati Uniti per bambini di età > 2 anni².

Monitoraggio dello stato del ferro (in tutti i bambini in NP > 4 settimane):

- emoglobina e reticolociti;
- ferritina, transferrina e sideremia. Per valori di ferritinemia superiori alla norma, la somministrazione di ferro deve essere ridotta o sospesa. Nei pazienti con infiammazione cronica, la transferrina è un indicatore utile poiché la ferritina può essere falsamente elevata. La ferritina e la saturazione della transferrina (il rapporto tra transferrina e ferro) sono utili per rilevare il sovraccarico di ferro.

ALTRI OLIGOELEMENTI

Cromo

È coinvolto nel metabolismo dei carboidrati.

Anche se si identifica un fabbisogno di almeno 0.2 mcg/Kg/die (max 5 mcg/die) per bambini e lattanti la contaminazione (variabile) delle soluzioni parenterali con cromo rende superflua la supplementazione. Il cromo compete con il ferro nel legame con la transferrina alterando il metabolismo e il deposito del ferro.

Rame

È un componente funzionale di molti enzimi (citocromo ossidasi, superossido dismutasi, monoamino ossidasi).

Il deficit è associato a pancytopenia e osteoporosi.

Viene raccomandata una supplementazione di 20 mcg/Kg/die, max 0.5 mg/die: in caso di ustione e abbondanti perdite gastrointestinali, si raccomanda una maggiore supplementazione (aumento di circa 10-15 mcg/Kg).

Il rame è escreto nella bile. Si consiglia il dosaggio dei livelli ematici di rame e ceruloplasmina in caso di colestasi, perdite gastrointestinali abbondanti e ustioni. L'attività della Cu-Zn superossido-dismutasi eritrocitaria sembra essere un indicatore più sensibile del deficit di rame.

In caso di colestasi, non è necessariamente indicata la sospensione.

Iodio

È essenziale nei processi di sintesi degli ormoni tiroidei.

La supplementazione di 1 mcg/Kg/die di iodio è raccomandata in lattanti e bambini in NP nonostante la contaminazione delle soluzioni parenterali fornisca una quota che potrebbe prevenirne il deficit.

In NP prolungata è indicato monitorare la funzione tiroidea.

Manganese

È componente di molti enzimi (es. superossido dismutasi mitocondriale), con funzione di attivazione enzimatica (idrolasi, chinasi, transferasi).

È raccomandata la supplementazione di circa 1 mcg/Kg/die (max 50 mcg/die). Il monitoraggio dei livelli ematici (una volta al mese) è indicato in pazienti in NP a lungo termine per prevenire la deposizione a livello del sistema nervoso centrale (osservata nei gangli della base, talamo, tronco e cervelletto in studi RM in caso di intossicazione). La deposizione a livello del SNC

può essere asintomatica e si risolve con la sospensione della supplementazione. Alti livelli di manganese sono stati considerati tra i molti fattori che contribuiscono alla patogenesi della colestasi associata a NP.

Molibdeno

È essenziale per numerosi enzimi coinvolti nel metabolismo del DNA.

È raccomandata la supplementazione con molibdeno alla dose di 0.25 mcg/Kg/die (max 5 mcg/die) solo per NP a lungo termine. Valori superiori alla norma interferiscono con il metabolismo del rame.

Il deficit è associato a sintomi cardiaci (tachicardia) e neurologici (coma).

Selenio

È un componente essenziale dell'enzima glutatone perossidasi, enzima che protegge i tessuti dal danno ossidativo. È raccomandata la supplementazione con 2-3 mcg/Kg/die (max 100 mcg/die). Viene escreto per via renale.

Il deficit è associato a macrocitosi eritrocitaria, depigmentazione, debolezza muscolare.

Monitorare lo stato del selenio in caso di insufficienza renale e in NP a lungo termine (selenio plasmatico, attività glutatone perossidasi in plasma, eritrociti o piastrine).

Contaminanti della NP

I contaminanti con rilevanza clinica più significativa sono il manganese e l'alluminio.

Per l'alluminio il limite di sicurezza è fissato a 5 mcg/kg/die. La fonte più rilevante sono i preparati di calcio e fosforo. Neonati e lattanti in NP prolungata e pazienti con alterata funzionalità renale sono più a rischio. La tossicità consiste in una alterazione della mineralizzazione ossea e dell'ossificazione, encefalopatia e compromissione dello sviluppo neurologico.

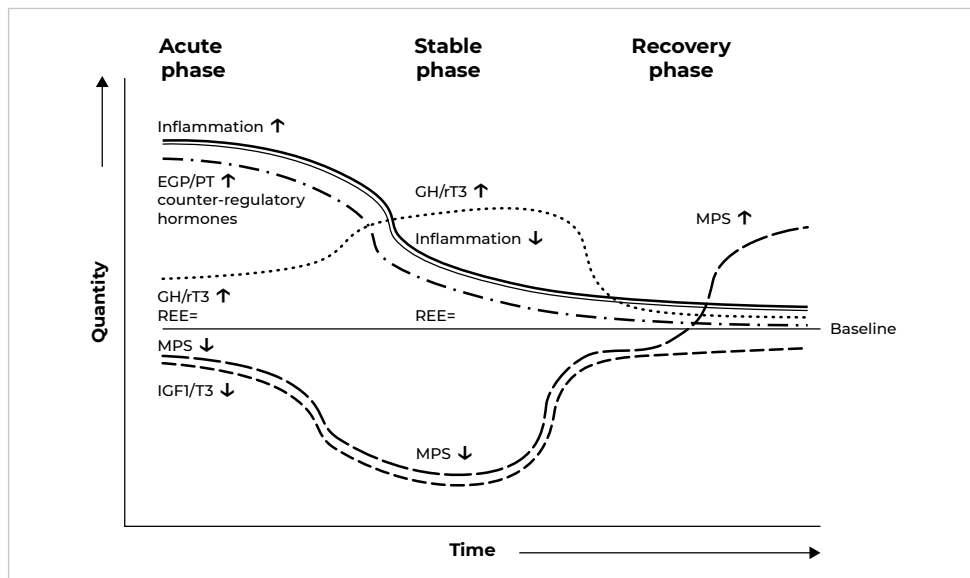
RISPOSTA METABOLICA ALLO STRESS

Per definire raccomandazioni nutrizionali valide durante la patologia critica è essenziale comprendere la risposta che l'organismo mette in atto in seguito ad un insulto acuto come trauma, sepsi, ustione o chirurgia (*'stress response'*). I concetti e gli studi citati fanno riferimento alle reviews di Preiser et al, 2014⁶⁵ e Joosten et al, 2016⁶⁶. Gli autori riassumono i meccanismi fisiopatologici, le conseguenze cliniche e le implicazioni terapeutiche della risposta metabolica allo stress.

Sono state proposte tre fasi di malattia nei bambini critici: la fase acuta, la fase stabile e la fase di recupero, tutte caratterizzate da specifiche alterazioni neuroendocrine, metaboliche e immunologiche. Ogni fase richiede diversi apporti di macronutrienti.

Per ogni paziente è importante definire l'età e la fase del decorso clinico:

- **FASE ACUTA:** fase di rianimazione, quando il paziente necessita di supporto delle funzioni vitali (sedazione, ventilazione meccanica, vasopressori, rianimazione con fluidi).
- **FASE STABILE:** il paziente è stabile con supporto o può essere svezzato da tale supporto. Differenti aspetti dello '*stress response*' non sono ancora risolti.
- **FASE DI RECUPERO:** mobilitazione del paziente. Normalizzazione delle alterazioni neuroendocrine, immunologiche e metaboliche.



Da Joosten et al, 2016⁶⁶: diverse fasi della malattia critica con corrispondenti modificazioni neuroendocrine, immunologiche e metaboliche. EGP: produzione di glucosio endogeno; PT: turnover proteico; GH: ormone della crescita; rT3: triiodotironina inversa; REE: dispendio energetico a riposo; MPS: sintesi proteica muscolare; IGF-1: fattore di crescita simile all'insulina; T3: triiodotironina.

Durante la **fase acuta** la risposta allo stress, caratterizzata dall'attivazione della cascata di citochine infiammatorie e del sistema nervoso centrale, è finalizzata alla sopravvivenza. L'obiettivo teleologico è fornire sangue, energia e substrati al sito danneggiato e ai tessuti vitali. Nonostante l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario con il rilascio di ACTH, TSH e ormone della crescita, l'effetto della maggior parte degli ormoni periferici, come la triiodotironina (T3) e IGF-1 è basso a causa dell'inattivazione o della resistenza degli organi bersaglio. In assenza di insufficienza surrenalica, i livelli di cortisolo aumentano in modo significativo, principalmente a causa del ridotto metabolismo epatico e renale.

Per soddisfare l'aumentata richiesta metabolica vengono mobilizzate le riserve endogene in risposta a livelli elevati di cortisolo e di altri ormoni contro-regolatori (catecolamine e glucagone):

- la mobilizzazione dei depositi e la gluconeogenesi producono il glucosio che viene utilizzato dai tessuti con **metabolismo glucosio-dipendente** (encefalo, eritrociti, cellule infiammatorie, tessuto danneggiato). L'iperglicemia si sviluppa a causa dell'aumentata produzione di glucosio endogeno e della resistenza periferica all'insulina;
- il tessuto adiposo rilascia acidi grassi liberi e glicerolo. La **lipolisi** eccede l'ossidazione dei lipidi con aumento del livello plasmatico dei trigliceridi che vengono ri-esterificati dal fegato (dispendio di energia in cicli futili);
- l'effetto più significativo si verifica come **catabolismo proteico**: proteine del muscolo scheletrico e successivamente proteine come albumina, prealbumina e transferrina vengono convertite in aminoacidi utilizzati per la sintesi di proteine della fase acuta (fattori della coagulazione, gamma globuline, proteina C reattiva), per la gluconeogenesi e la produzione di energia. La glutamina e l'alanina costituiscono il 70% degli aminoacidi rilasciati dal tessuto periferico. La glutamina è l'aminoacido più utilizzato per il metabolismo energetico dei globuli rossi, è un substrato energetico per il sistema immune e per le cellule coinvolte nella riparazione del danno tissutale. Sembra avere anche un ruolo importante nella sintesi del glutatone a livello epatico. L'alanina è l'aminoacido più utilizzato per la gluconeogenesi epatica;
- lo stress ha importanti conseguenze anche sul **metabolismo di oligoelementi e minerali**. Il metabolismo del ferro è alterato con ridotte concentrazioni nel sangue. Lo zinco è utilizzato in vie metaboliche essenziali che sono accelerate nel paziente critico. È pertanto sequestrato a livello epatico e la concentrazione plasmatica è ridotta.

Citochine come TNF, IL-1 e IL-6 svolgono un ruolo fondamentale nei cambiamenti metabolici associati alla sepsi. Oltre ai tipici segni clinici di sepsi queste citochine inducono anche perdita di peso, proteolisi e lipolisi. Dopo il rilascio iniziale di citochine, diventano evidenti altri marker di attivazione delle cellule immunitarie, come l'espressione di CD64+ di fase acuta su neutrofili e monociti.

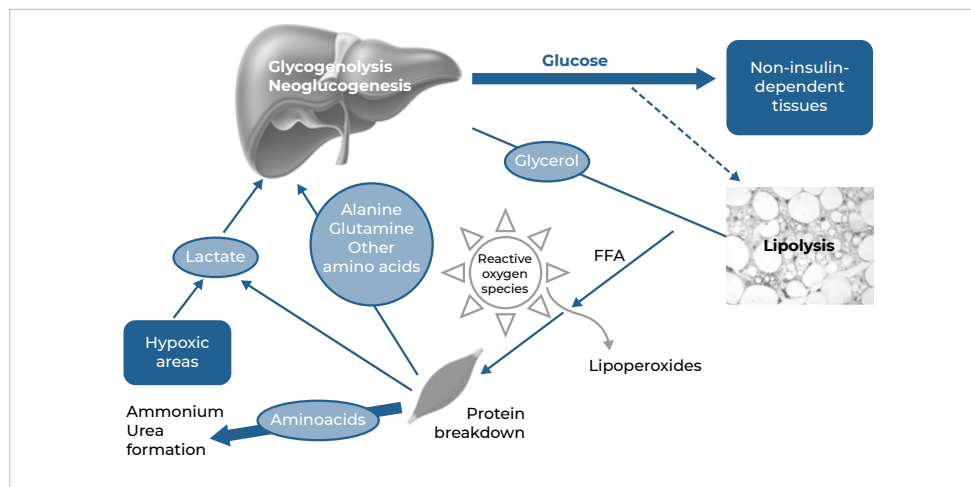
Durante uno stress grave, come lo shock settico o l'arresto cardiaco, i **mitocondri** vengono danneggiati a causa dello stress nitrosativo e ossidativo con conseguente danno al DNA mitocondriale. Questo danno mitocondriale si traduce in una diminuzione della produzione di energia e, in ultima analisi, nella compromissione di molteplici funzioni cellulari.

Questa prima fase può durare da ore a giorni dopo l'evento e sembra che nei bambini sia più breve rispetto agli adulti in condizioni critiche.

La risposta allo stress aumenta la REE in rapporto al tipo e alla gravità dell'insulto (da aumento del 100% nelle ustioni, al 50% nella sepsi, al 40% nel trauma).

È probabile che anche lo **stress ossidativo** incontrollato, definito da uno squilibrio tra la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e i livelli di antiossidanti, svolga un ruolo

importante. Infiammazione acuta, ischemia - riperfusione, ipossia e iperossia sono coinvolti nel potenziamento di questo fenomeno. Lo squilibrio tra ROS e meccanismi antiossidanti induce gravi danni a strutture essenziali come proteine, lipidi delle membrane, carboidrati e DNA.



Da Preiser et al, 2014⁶⁵.

Nella **fase stabile**, oltre a bassi livelli persistenti di ormoni periferici, si verifica una soppressione centrale dei diversi assi endocrini. I tessuti periferici rispondono a basse concentrazioni di T3 aumentando l'effetto anabolico. Grandi quantità di proteine continuano ad essere perse, mentre le riserve di lipidi rimangono relativamente intatte. Le concentrazioni di citochine plasmatiche diminuiscono, ma la funzione delle cellule immunitarie rimane alterata. La durata di questa fase può variare da giorni a settimane, a seconda dell'età e della patologia. I livelli di ormoni anabolizzanti come T3, ormone della crescita e IGF-1 iniziano ad aumentare durante la prima settimana di ricovero. Il recupero dell'anabolismo sembra essere contestuale alla risoluzione dell'infiammazione, come mostrato dalla relazione tra i livelli di T3 e proteina C reattiva.

Quando il decorso della patologia non evolve rapidamente e la fase stabile dura settimane anziché giorni, si può parlare di fase "cronica". Durante questa fase un importante fattore di rischio per un esito clinico sfavorevole è lo sviluppo di miopatia da malattia critica. Cofattori per la **miopatia**, a parte l'infiammazione e l'ipercatabolismo, sono l'immobilizzazione e i farmaci (ad es. steroidi e bloccanti neuromuscolari).

Sebbene la restrizione nutrizionale fosse considerata un fattore di rischio per l'atrofia muscolare durante malattia critica, il problema sembra essere più complesso. L'elevato apporto energetico e anche la terapia insulinica non sembrano migliorare l'anabolismo proteico e la prognosi nei bambini in condizioni critiche.

La **fase di recupero** è caratterizzata dalla mobilitazione del paziente, che non necessita più di supporti vitali e dalla risoluzione dello ‘*stress response*’. I livelli ormonali tornano gradualmente alla normalità. L’anabolismo e in particolare la sintesi proteica superano il catabolismo con conseguente bilancio azotato positivo, riparazione dei tessuti e crescita. I mitocondri hanno un ruolo critico nel recupero del danno cellulare. In questa fase sono stati osservati ripristino e accelerazione delle funzioni mitocondriali (biogenesi). In caso di ustione è noto che lo stato ipermetabolico persistente ritarda la ripresa anabolica e la crescita e la soppressione recettoriale dell’insulina può essere rilevata fino a 250 giorni dopo l’ustione. Nonostante la fase di recupero, il peso per età e lo stato funzionale dei pazienti ricoverati in TIP sono ridotti alla dimissione rispetto ai valori al ricovero.

La restrizione degli apporti in NP nelle prime fasi della malattia critica potrebbe essere utile per gli esiti a breve e lungo termine⁸, amplificando la risposta allo stress catabolico acuto e stimolando l’autofagia. Durante la fase di stabilità e recupero, l’aumento degli apporti di calorie e proteine consente un approccio nutrizionale più aggressivo, e contestualmente alla mobilitazione, favorisce il recupero, la riabilitazione e la crescita.

MODULAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE: IMMUNONUTRIZIONE E FARMACONUTRIZIONE

Mentre non esistono strategie che possano prevenire o eliminare una risposta infiammatoria sistemica (SIRS), la somministrazione di nutrienti con specifica attività immunomodulante è stata oggetto di estremo interesse negli ultimi anni. Immunonutrizione o dieta immunostimolante sono alcuni dei termini utilizzati per descrivere l’utilizzo di specifici nutrienti nel tentativo di modulare la risposta immunologica che si osserva nel paziente critico. In questa prospettiva alcuni autori hanno coniato il nuovo paradigma di “farmaconutrizione”.

Come sopra descritto, la risposta infiammatoria caratterizzata da disfunzione del sistema immune, stress ossidativo e disfunzione mitocondriale determina alterazioni del metabolismo, disfunzione multiorgano ed esito infausto a seconda della durata e della gravità della patologia critica.

I numerosi studi condotti sull’argomento dal 2000 al 2009 hanno dimostrato un beneficio clinico dei cosiddetti “immunonutrienti”, mentre i più recenti trials clinici e metanalisi (dal 2011 in poi) hanno evidenziato risultati inconsistenti e delineato l’incertezza del paradigma della farmaconutrizione⁶⁷.

ESPNIC conferma questa evidenza nelle recenti raccomandazioni.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children, does pharmaconutrition (glutamine, lipids and/or micronutrients) impact on clinical outcomes?	9.1 There is insufficient evidence to recommend the use of pharmaco-nutrition in critically ill children	B	Strong consensus

ESPNIC⁴

Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign 2016 raccomandano di non utilizzare supplementi nutrizionali come immunonutrienti in corso di sepsi o shock settico (glutamina, zinco, selenio ev, arginina)⁶⁸.

I limiti metodologici della maggior parte degli studi pubblicati e la difficoltà nel definire la sicurezza e l'efficacia farmacologica dei singoli immunonutrienti si basano sulle numerose variabili da considerare: dose efficace, via di somministrazione, interazioni farmacologiche, diagnosi, fasi di malattia, età, numerosità dei campioni.

Riteniamo utile, comunque, descrivere il razionale scientifico che ha promosso l'enorme produzione scientifica di questi decenni in questo contesto.

I prodotti più studiati includono: glutamina, arginina, antiossidanti e acidi grassi omega 3.

GLUTAMINA

La glutamina è l'aminoacido più abbondante nel plasma, ma i livelli diminuiscono durante patologie acute associate a ipercatabolismo quando le riserve intracellulari si riducono e la glutamina diventa un aminoacido "temporaneamente essenziale". Svolge un ruolo importante nella crescita e nella replicazione cellulare ('primary metabolic fuel for rapidly proliferating cells') ed ha un effetto positivo a livello del sistema immune, del metabolismo e dei sistemi antiossidanti.

Il razionale degli studi sulla supplementazione si basa sull'osservazione che la glutamina è generalmente depleta nei pazienti critici. Sulla base di una prima serie di studi, le linee guida ESPEN del 2006 ed ASPEN del 2009 raccomandavano l'integrazione di glutamina nei pazienti in terapia intensiva, in particolare in caso di trauma, ustioni e chirurgia. Ampi trial multicentrici in Europa in pazienti adulti (SIGNET 2011, REDOX 2013, MetaPlus 2014) non hanno dimostrato alcun beneficio clinico. In alcuni casi è stato ipotizzato che sia la glutamina che altri antiossidanti (selenio) possano essere dannosi nei pazienti con insufficienza multiorgano.

Ulteriori studi e metanalisi sui potenziali benefici della supplementazione con glutamina, più specificamente sull'incidenza di infezione, hanno prodotto risultati inconsistenti.

Tuttavia, le raccomandazioni ESPEN 2019 (adulto) indicano che la glutamina dovrebbe essere somministrata:

- in caso di ustione >20% body surface area per via enterale appena si inizia la NE (0.3-0.5 g/kg/die);
- nel trauma grave, nei primi 5 giorni (fino a 10-15 giorni) con la NE (0.2-0.3 g/kg/die)⁶⁹.

Ancora controversa sembra essere l'efficacia nella popolazione pediatrica. Una metanalisi Cochrane del 2014 non ha dimostrato beneficio in studi controllati randomizzati o quasi randomizzati in bambini fino a tre mesi di età con grave patologia gastrointestinale congenita o acquisita⁷⁰. Uno studio più recente²⁹ non evidenzia alcuna efficacia nel ridurre le sepsi in una coorte di lattanti chirurgici.

In conclusione:

- La glutamina non dovrebbe essere supplementata in lattanti e bambini fino ai due anni di età (ESPGHAN 3.15).

Non vi sono dati sufficienti per definire raccomandazioni nelle età pediatriche successive.

Preparato disponibile in commercio:

Dipeptiven® 20% (Fresenius Kabi): 0.3-0.5 g/kg/die (1.5-2.5 ml/kg/die).

Controindicata in caso di insufficienza epatica o renale.

Arginina

L'arginina stimola il rilascio di ormone della crescita, di prolattina e di insulina, aumenta il numero dei linfociti T e stimola la risposta T-dipendente. In stato catabolico i livelli di arginina si riducono per ridotto apporto, aumento dell'uptake di fegato, intestino ed endotelio e aumento del metabolismo. Nonostante queste premesse la supplementazione con arginina non è raccomandata in quanto si è osservato in tre studi RCTs un aumento della mortalità nei pazienti con infezione/sepsi. L'effetto potenzialmente negativo dell'arginina può essere legato al suo ruolo come substrato della inducibile nitric oxide synthase (iNOS). iNOS è sovraespressa durante gli stati infiammatori con aumentata produzione di ossido nitrico, compromissione del microcircolo e disfunzione d'organo. La maggior parte degli autori concorda nel controindicare la supplementazione di arginina, in particolare nella sepsi⁶⁷.

Antiossidanti

I micronutrienti antiossidanti, ed in particolare rame, selenio, zinco e vitamine E e C appartengono alle difese antiossidanti primarie: i livelli circolanti sono ridotti in caso di shock settico, pancreatite, ARDS, ustioni e traumi a causa della loro perdita nell'interstizio attraverso l'endotelio capillare, apporti insufficienti o per rimozione in corso di trattamento dialitico.

Sulla base dell'analisi di 15 RCT, che mostrano una significativa riduzione delle complicanze infettive e della mortalità, le linee guida ASPEN del 2016⁷¹ raccomandano una combinazione di micronutrienti antiossidanti "in dosi sicure" (5-10 volte RDI).

Anche in questo caso numerosi trial clinici hanno dato risultati controversi e la supplementazione di antiossidanti in alte dosi come monoterapia non è raccomandata se non in caso di deficit dimostrato, in particolare nel paziente pediatrico.

La **vitamina C** (acido ascorbico) merita un approfondimento relativo al suo ruolo nel trattamento del paziente ustionato. Sono state osservate basse concentrazioni plasmatiche nel paziente critico in associazione a infiammazione, insufficienza d'organo e mortalità. Studi preclinici hanno dimostrato che la vitamina C ad alte dosi può ripristinare la compromissione del flusso nel microcircolo e prevenire l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi. Inoltre, la vitamina C preserva la barriera endoteliale e aumenta le difese antibatteriche.

Nelle ustioni maggiori, la fase iniziale è caratterizzata da una massiccia perdita capillare e da disfunzione endoteliale che causa shock e insufficienza d'organo. In diversi studi la somministrazione di acido ascorbico ad alte dosi ha permesso di ridurre la perdita di liquidi, ha determinato una rapida riduzione dei punteggi SOFA e una significativa riduzione dei biomarcatori dell'infiammazione (proteina C-reattiva e procalcitonina)⁶⁹.

Acidi grassi omega 3

Gli acidi grassi omega 3 antagonizzano la produzione di eicosanoidi pro-infiammatori, sono precursori di eicosanoidi con effetto antinfiammatorio (prostaglandine E3, leucotriene B5) e riducono il rilascio di IL1 e TNF- α .

Sebbene numerose metanalisi abbiano dimostrato riduzione delle infezioni, dei giorni di ventilazione e della degenza in ICU si ritiene che non ci siano prove convincenti che l'integrazione di omega 3 possa avere un ruolo nella nutrizione parenterale o enterale di pazienti adulti critici, neanche in caso di ARDS. The Surviving Sepsis Campaign⁶⁸ e le raccomandazioni di ASPEN⁷¹ non riconoscono un vantaggio effettivo delle nuove formulazioni lipidiche con omega 3 in termini di immunomodulazione.

CONDIZIONI CLINICHE SPECIFICHE

TRAUMA CRANICO

I pazienti con trauma cranico differiscono da altri pazienti critici perché diversi fattori (sedativi, analgesici, bloccanti neuromuscolari e barbiturici) modificano lo stato metabolico in modo rilevante. Inoltre, con meccanismi tuttora non completamente noti, alcuni studi hanno dimostrato un incremento del metabolismo (REE 120-160% dei valori attesi) in pazienti con traumatic brain injury (TBI) durante la fase acuta. Nonostante il blocco neuromuscolare, il dispendio energetico rimane elevato del 20-30% in alcuni pazienti. Nelle prime due settimane dopo l'evento, il dispendio energetico sembra aumentare indipendentemente dal decorso neurologico⁷².

L'omeostasi del glucosio ha un ruolo critico nei pazienti con TBI: l'iperglicemia post-traumatica risulta associata a peggioramento del danno ischemico e dell'outcome neurologico. Non sono riportati in letteratura studi focalizzati sul controllo glicemico in pazienti pediatrici con TBI e gli studi disponibili su adulti non forniscono risultati concordi sul beneficio di uno stretto controllo glicemico.

Nonostante la NE sia da preferire anche in pazienti traumatizzati, spesso non è attuabile per lesioni addominali o rischio di inalazione. Inoltre, la NE con sondino nasogastrico è spesso difficoltosa per l'alta incidenza di gastroparesi. Anche in questo contesto i vantaggi della NE sono ridotto rischio di iperglicemia e di infezioni.

Le principali linee guida sul supporto nutrizionale dopo TBI nell'adulto affermano che non vi sono dati sufficienti per raccomandazioni sull'apporto di macronutrienti o l'integrazione con immunonutrizione.

Le evidenze in pazienti pediatrici sono scarse per cui si fa riferimento alle più recenti linee guida pediatriche per alcune indicazioni:

- Iniziare la nutrizione enterale entro 72 ore dall'evento per ridurre la mortalità e migliorare l'outcome⁷³.
- Iniziare la nutrizione per raggiungere il target nutrizionale almeno al quinto giorno o al massimo al settimo giorno dopo l'evento traumatico per ridurre la mortalità⁷⁴.
- La nutrizione digiunale è raccomandata per ridurre l'incidenza di polmonite da ventilazione⁷⁴.

CARDIOPATIE CONGENITE

Alcune premesse importanti:

1. specifici deficit nutrizionali possono essere causa di cardiopatia;
2. la malnutrizione è una complicanza frequente delle cardiopatie congenite e può determinare ritardo o complicanze della chirurgia correttiva;
3. in alcuni casi la chirurgia correttiva può essere associata a squilibri nutrizionali e metabolici gravi;
4. la riduzione della risposta allo stress e l'ottimizzazione dello stato metabolico e nutrizionale di un bambino con cardiopatia congenita può migliorare l'outcome nel periodo post-operatorio.

Deficit nutrizionali come causa di cardiopatia

I bambini con malnutrizione sviluppano disfunzione cardiaca: bassa pressione sistolica e pressione differenziale, polsi periferici scadenti, riduzione della silhouette cardiaca all'esame radiografico, bassi voltaggi ECG con intervallo P-R ridotto. La carenza di macronutrienti è complicata dal deficit di vitamine e minerali.

Il deficit di ferro è un problema comune e grave nelle cardiopatie congenite cianogene. È associato a "tet spells", trombosi cerebrale, acidosi metabolica e infezioni. La risposta ematopoietica all'ipossia cronica è rappresentata dall'incremento dell'eritropoiesi e della produzione di emoglobina per garantire un adeguato trasporto di ossigeno a livello tissutale. Questi processi sono direttamente dipendenti dai depositi di ferro. In caso di deficit di ferro si raccomanda la somministrazione di ferro prolungata fino a quando l'ematocrito non supera il 55%. Durante la terapia è importante il monitoraggio seriato dell'ematocrito per il rischio di policitemia e aumento della viscosità ematica con rischio di trombosi secondaria al rapido aumento dell'ematocrito.

Altri deficit nutrizionali si manifestano con cardiomiopatia, disfunzione cardiaca, aritmia (carnitina, selenio, tiamina, vitamina D, magnesio, calcio e fosforo).

Malnutrizione secondaria a cardiopatia congenita

Fino al 65% dei lattanti e dei bambini con cardiopatia congenita hanno valori di peso e altezza inferiori al quinto percentile. L'eziologia della malnutrizione è multifattoriale.

Fisiopatologia

Circa il 30 % dei bambini ha indici metabolici aumentati con incremento delle richieste di energia e proteine rispetto a controlli della stessa età. I livelli elevati di catecolamine aumentano il consumo di ossigeno in modo significativo e l'aumento del metabolismo basale riduce la

quantità di calorie utilizzabili per la crescita somatica. Spesso è necessario un apporto di calorie del 150% dei valori normali per età per supportare la crescita. Le cardiopatie acianogene causano più spesso malnutrizione acuta con riduzione del peso, mentre le cardiopatie cianogene riducono la crescita lineare per malnutrizione cronica.

Inoltre, fattori che contribuiscono alla malnutrizione sono: ospedalizzazioni prolungate, multipli ricoveri, disfunzione cardiaca destra, malassorbimento, ridotto uso della nutrizione parenterale, ridotto apporto calorico enterale, ridotta funzione del sistema GI (per cause congenite o acquisite), restrizione dell'apporto di fluidi, timore a nutrire pazienti emodinamicamente instabili, complicanze neurologiche. L'insufficienza cardiaca può essere associata ad anoressia, tachipnea, emesi, disfagia e affaticamento durante i pasti. Molte cardiopatie congenite sono associate a sindromi e patologie genetiche con deficit di crescita.

I pazienti con lesioni che determinano squilibrio del rapporto Qp:Qs sono considerati ad alto rischio di disfunzione/patologia del sistema GI, malassorbimento e NEC (sindrome del cuore sinistro ipoplasico e altre lesioni con fisiologia a ventricolo unico, tronco arterioso, finestra aorto-polmonare e coartazione/interruzione dell'arco aortico). Inoltre, sono comuni i deficit nutrizionali secondari a malassorbimento intestinale e leakage di nutrienti nel lume intestinale (protein-losing enteropathy) o nello spazio pleurico (chilotorace).

I concetti esposti relativi alla risposta metabolica allo stress sono applicabili ai pazienti cardiopatici e condizionano in modo significativo la prognosi. La storia clinica di un paziente non solo dipende dalla cardiopatia di base ma dalle complesse risposte metaboliche ed endocrine che si instaurano durante le fasi critiche della patologia e nel periodo peri-operatorio. Nel neonato-lattante l'aumento dei livelli sierici di catecolamine inizia durante il periodo operatorio (nell'adulto nel periodo post-operatorio). Le catecolamine determinano lipolisi, stimolano la gluconeogenesi epatica e il rilascio di glucagone e inibiscono il rilascio di insulina. L'iperglicemia nel periodo post-operatorio è frequente. Nei primi giorni dopo l'intervento il 75% dell'energia è fornita dalla ossidazione degli acidi grassi indotta dalle catecolamine. La tendenza dei meccanismi endocrino-metabolici a favorire un milieu catabolico è determinata dalla risposta metabolica allo stress ed è molto più significativa nei neonati-lattanti rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. Questi meccanismi di risposta possono essere modificati in modo significativo con la tecnica anestetica. Alte dosi di oppioidi intra e postoperatori riducono in modo marcato gli indici di stress e di catabolismo e migliorano l'outcome.

Strategie nutrizionali in pazienti con cardiopatia congenita

Obiettivi:

- definire il grado di malnutrizione;
- definire il fabbisogno nutrizionale correlato all'età;
- stimare il fabbisogno nutrizionale durante il periodo di stress/periodo perioperatorio;
- definire la via di nutrizione più appropriata.

Si riportano qui le raccomandazioni nutrizionali per neonati e lattanti fino a 1 anno di età del Texas Children's Hospital Handbook of Congenital Heart Disease⁷⁵ per il periodo perioperatorio (Tab. 2.22). Questi apporti devono considerare anche le condizioni cliniche (supporto emodinamico, sedazione, blocco neuromuscolare), lo stato di nutrizione e la curva di crescita.

Tab 2.22

Raccomandazioni nutrizionali per neonati e lattanti fino a 1 anno per il periodo perioperatorio cardiochirurgico ⁷⁵		
Neonato-lattante di età corretta < 4 mesi		
	Pretermine	A termine
Calorie (parenterale) kcal/kg/die	90-110	90-110
Calorie (enterale) kcal/kg/die	100-130	100-130
Proteine g/kg/die	3.5-4.5	2-4
Lattante di età corretta >4 mesi		
	4 mesi - 1 anno	
Calorie (parenterale) kcal/kg/die	BMR (Schofield) x 1.1-1.3	
Calorie (enterale) kcal/kg/die	BMR (Schofield) x 1.3-1.5	
Proteine g/kg/die	2-4	

Nel periodo pre-operatorio

Nei neonati pretermine è importante iniziare la NE con cautela per il rischio di enterocolite necrotizzante in pazienti con lesioni dotto-dipendenti o riduzione della perfusione intestinale secondaria a ridotta portata cardiaca.

In generale, neonati ad alto rischio (cardiopatie dotto-dipendenti) ricevono l’apporto nutrizionale tramite NP nel periodo pre-operatorio. È possibile considerare la MEF con latte materno o formula fino a 20 ml/kg/die (in boli ogni 3 ore) prima della procedura chirurgica con stretto monitoraggio clinico della tolleranza. Utile la valutazione ecografica del flusso diastolico in arteria mesenterica.

Nei bambini più grandi in caso di malnutrizione grave il timing della procedura correttiva o palliativa deve essere definito con attenzione. Anche se la totale correzione della malnutrizione non è realistica nel breve periodo, è possibile programmare un periodo di nutrizione intensiva con NE continua per 1-2 settimane per ristabilire l’equilibrio anabolico. Per i bambini in cui la nutrizione enterale totale non è proponibile la nutrizione parenterale associata a MEF può avere lo stesso risultato. Se questo intervento è programmato a lungo termine si raccomanda un piano di stimolazione orale per ridurre il rischio di aversione orale.

Nel periodo post-operatorio

Una gestione attenta e precisa dell'apporto di fluidi nel periodo post-operatorio è essenziale per prevenire il sovraccarico idrico e l'edema dopo l'intervento. Durante la circolazione extracorporea (CEC) il flusso ematico renale può essere ridotto e questo può contribuire all'instaurarsi di danno acuto renale (IRA pre-renale). Inoltre, il leakage capillare può persistere per 48 ore dopo la procedura, con necessità di colloidi e derivati ematici. Episodi brevi o prolungati di low cardiac output syndrome (LCOS) determinano rilascio di ADH e ritenzione di acqua libera esacerbando il sovraccarico idrico.

FLUIDI

L'apporto giornaliero è calcolato secondo l'equazione di Holliday and Segar (esposta nel paragrafo Fluidi).

La tipologia di fluidi per età (D10, D5SF, elettroliti) non differisce da altri pazienti, con maggiore attenzione ai livelli sierici di elettroliti (supplementare sempre calcio e magnesio).

Non aggiungere potassio ai fluidi di mantenimento fino a quando la funzione renale e la diuresi non sono adeguatamente valutati.

Gli obiettivi principali sono il mantenimento dell'equilibrio emodinamico e la perfusione d'organo. È necessario bilanciare le perdite per leakage capillare con le variazioni della portata cardiaca, monitorando pressione venosa centrale (PVC), SvO₂, lattati, diuresi, stato di riempimento (valutazione ecografica VCI e camere cardiache).

Dopo CEC:

Pazienti di 0-4 mesi

Giorno 1: 50 ml/kg/die (50% mantenimento) e aumento di 25% al giorno fino al 100% (giorno 2: 75 ml/kg/die; giorno 3: 100 ml/kg/die).

Pazienti > 4 mesi

Giorno 1: 25% del mantenimento e aumento di 15-25% al giorno fino al 100%.

Eccezioni:

- intervento di Fontan: aumento 10-25% al giorno fino a massimo 50-75% del mantenimento;
- adulti e dopo trapianto cardiaco: inizio 35-40% e aumento 15-25% fino al 100%.

Dopo interventi senza CEC:

-inizio 50% del mantenimento e aumento di 25% al giorno fino al 100%.

ELETTROLITI

I livelli di **potassio** possono avere effetto sulla soglia aritmica e sulla funzione del miocardio. Se rischio di aritmia (in corso o pregressa) il target è $K^+ > 3.5 \text{ mEq/L}$.

La **sodiemia** può avere effetti sulla soglia aritmica e sullo stato neurologico, in particolare se si verificano variazioni acute.

Il miocardio è particolarmente sensibile ai livelli di **calcio**. In caso di ipocalcemia e iperpotassiemia la disfunzione miocardica deteriora in modo ulteriore. L'ECG mostra QT prolungato. L'obiettivo è mantenere i livelli di $iCa > 1.2 \text{ mmol/L}$. Considerare sempre i livelli di calcio ionizzato. La sindrome di Di George (delezione 22q11.2) è associata a ipocalcemia da ipoparatiroidismo.

Il **magnesio** è importante per prevenire l'aritmia e per mantenere bilanciati gli effetti di calcio e potassio. Sia l'ipomagnesemia ($<1.5 \text{ mg/dl}$) che l'ipermagnesemia ($>5 \text{ mg/dl}$) possono provocare aritmia. L'obiettivo è mantenere i livelli di magnesio a $2-3 \text{ mg/dl}$.

Le cause di alterati livelli degli elettrolitici e il relativo trattamento sono descritti nel paragrafo specifico Elettroliti.

NUTRIZIONE ENTERALE E PARENTERALE

Si confermano le raccomandazioni^{2,4,8} esposte nei paragrafi precedenti relative alla NE precoce, ai protocolli per promuovere la NE, alle tempistiche di inizio della NP.

Sono disponibili in letteratura protocolli nutrizionali per il periodo post-operatorio con introduzione precoce della NE anche per pazienti ad alto rischio (es. lattanti con sindrome cuore sinistro ipoplasico).

Indicazioni generali:

- iniziare NE 20 ml/kg/die in pasti (ogni 3 ore), monitorare tolleranza;
- se NE tollerata incrementare 20 ml/kg ogni 24 ore, più lentamente se segni di intolleranza;
- quando raggiunti 100 ml/kg/die sospendere la NP e iniziare a fortificare la formula o il latte materno fino a $75-80 \text{ kcal/100 ml}$;
- se tollerato aumentare 20 ml/kg ogni 24 ore fino al target di 140 ml/kg/die ;
- se crescita ponderale non soddisfacente ($<15-20 \text{ g/die}$) aumentare volume a 150 ml/kg/die , oppure usare formula con 1 kcal/ml o supplementare con NP.

Quasi il 90% dei bambini sviluppano **iperglicemia** nel periodo post-operatorio con una possibile associazione con aumento della morbidità e della mortalità. In merito al controllo glicemico in bambini con cardiopatia congenita, il “Safe Pediatric Euglycemia after Cardiac Surgery Study Group” ha condotto un trial randomizzato⁷⁶ che non ha dimostrato beneficio del controllo glicemico stretto nel periodo post-operatorio.

Le raccomandazioni relative alla terapia con insulina non differiscono da altri pazienti in TI.

Nel caso di **chilotorace** si raccomanda l'utilizzo di formule "speciali" (es. Monogen®, Nutricia, alimento completo a basso tenore di LCT e ad alto tenore di MCT) o il riposo enterale con nutrizione parenterale totale. Questo approccio è risolutivo nella maggior parte dei casi (riduzione del drenaggio a <10 ml/kg/die). Più di un terzo dei pazienti che ricevono formule a basso contenuto di lipidi hanno una risoluzione del chilotorace in 2 settimane. Nei bambini più grandi è indicata la dieta a basso contenuto di lipidi (<5 g/die) per 6 settimane. Casi più gravi associati ad aumento della pressione venosa centrale richiedono terapie mediche come l'octreotide, o terapie chirurgiche.

Disfagia, problemi di deglutizione, reflusso gastroesofageo.

Dopo interventi di cardiocirurgia i bambini sono a rischio significativo di inalazione a causa di disfagia e disfunzione delle corde vocali. Le cause più frequenti sono il danno al nervo laringeo ricorrente in pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico, intubazione prolungata con o senza danno diretto alle corde vocali, complicanze neurologiche e anomalie laringotracheali associate. In particolare, condizioni come CHARGE, VACTERL, delezione 22q11.2 e trisomia 21 hanno un'incidenza significativa di disfagia.

La disfunzione cordale può persistere fino a 6 mesi dopo l'intervento, ma è inusuale in bambini sopra l'anno di vita. La sorveglianza scrupolosa per identificare la disfunzione cordale e la attenta valutazione del rischio di inalazione e di problemi di deglutizione sono essenziali nel neonato cardiopatico. Il reflusso gastro-esofageo è frequente nel lattante con cardiopatia congenita, ma si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi. Raramente è indicata la funduplicatio. Quando non è possibile raggiungere il target nutrizionale prima della dimissione, per le cause multifattoriali descritte, è indicato il posizionamento di gastrostomia^{77, 78}.

Il monitoraggio antropometrico e la rivalutazione periodica della strategia nutrizionale in atto da parte di un team multidisciplinare (infermiera, nutrizionista, logopedista, intensivista, cardiologo) sono essenziali per garantire a pazienti a così alto rischio nutrizionale una prognosi favorevole.

EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT

Mentre le indicazioni nel neonato in supporto extracorporeo sono espresse dalle linee guida ASPEN indicate nella sezione neonatale⁵³, non sono disponibili chiare raccomandazioni nutrizionali nel bambino, a parte le raccomandazioni ESPNIC sulla NE.

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children on haemodynamic support (vasoactive medications, extra- corporeal life support ECLS) does enteral feeding compared to no enteral feeding affect outcomes?	3.1: Early enteral nutrition is recommended in term neonates who are stable on ECLS	D	Consensus
	3.2: Early enteral nutrition is recommended in children who are stable on ECLS	D	Strong consensus

ESPNIC⁴

Nel bambino si può fare riferimento alle indicazioni dell'ELSO Red Book⁵²:

- una nutrizione adeguata è essenziale per la guarigione e può essere fornita da NP, NE o una combinazione di entrambi;
- la nutrizione enterale si è dimostrata sicura ed efficace durante ECMO in tutti i gruppi di età e può limitare la necessità di NPT e le complicanze associate;
- con l'attuale tendenza a mantenere i pazienti svegli ed estubati o con tracheotomia, in alcuni pazienti può essere iniziata anche l'alimentazione per via orale;
- nel caso in cui non sia possibile arrivare a target con la nutrizione enterale entro 5-7 giorni è indicato iniziare la NP;
- gli obiettivi calorici dovrebbero essere simili a quelli di altri pazienti critici e il tempo necessario per raggiungere l'obiettivo calorico dovrebbe essere raggiunto il prima possibile;
- è controversa l'indicazione all'uso della CRRT per controllare il sovraccarico di volume correlato alla nutrizione;
- l'infusione di lipidi con le nuove membrane PMP non è stata associata a ridotta performance dell'ossigenatore.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA E RENAL REPLACEMENT THERAPY

L'insufficienza renale acuta (IRA, o acute kidney injury, AKI) è raramente un processo isolato, ma è spesso una complicanza di altre condizioni come sepsi, trauma ed insufficienza multiorgano.

La definizione del supporto metabolico e nutrizionale in bambini con insufficienza renale acuta è un obiettivo estremamente complesso. I metodi di valutazione nutrizionale basati su valori antropometrici e livelli plasmatici delle proteine spesso non sono applicabili in pazienti critici con sovraccarico di fluidi. La durata dell'insufficienza renale, il volume della diuresi (oliguria vs non-oliguria) e gli effetti di qualunque forma di *renal replacement therapy* (RRT) determinano la strategia nutrizionale.

Come negli adulti, non è raccomandato e spesso è inutile limitare il supporto nutrizionale e/o limitare l'apporto di fluidi per ritardare la necessità di dialisi.

Anche se la modalità preferibile rimane la nutrizione enterale, la nutrizione parenterale è indicata in caso di disfunzione gastrointestinale o instabilità emodinamica. Anche in questi casi, quando possibile, sarebbe utile prescrivere una MEF per preservare l'integrità della mucosa intestinale.

Alterazioni metaboliche in corso di insufficienza renale

- insulino-resistenza;
- deficit lipolisi;
- acidosi metabolica;
- disfunzione nell'attivazione della vitamina D (iperparatiroidismo secondario);
- iperpotassiemia;
- aumentato catabolismo;
- ridotta attività del sistema antiossidante.

STRATEGIE NUTRIZIONALI IN CORSO DI IRA

Obiettivi principali della NP

- apporto calorico adeguato (calorimetria indiretta - 100-130% REE);
- idratazione adeguata;
- corretto equilibrio acido-base;
- corretto equilibrio idro-elettrolitico e minerale;
- valutare e convertire lo stress catabolico (bilancio azotato negativo);
- fornire "co-fattori" metabolici;
- evitare il sovraccarico "tossico" di micro e macronutrienti (proteine, fosfati, potassio).

Fluidi

Adeguaire l'apporto idrico in base alla diuresi (diuresi conservata, fase poliurica, oliguria), evitare in ogni caso la disidratazione e il "fluid overload".

Glucosio

La migliore strategia di controllo dell'iperglicemia è l'infusione continua di insulina, in particolare se si utilizzano soluzioni ad alta concentrazione di glucosio per limitare l'apporto di liquidi (es. D33%, D50%).

Proteine

I pazienti in IRA presentano catabolismo proteico con bilancio azotato negativo. Il regime nutrizionale dovrebbe essere elaborato individualmente nel tentativo di raggiungere un bilancio azotato positivo. È consigliabile calcolare il bilancio azotato con il supporto del consulente nefrologo. In generale, deve essere garantito un apporto di proteine totale (NP + NE) intorno a 10-20% del quoziente energetico totale.

Tutte le modalità di dialisi (dialisi peritoneale, PD; emodialisi, HD; continuous renal replacement therapy, CRRT) determinano rimozione di azoto e perdita di proteine a basso peso molecolare, aminoacidi e micronutrienti. In generale, l'apporto proteico raccomandato è: 1.5 g/kg/die senza dialisi, 2-3 g/kg/die se emodialisi/CRRT, 3 g/kg/die se dialisi peritoneale. Nella tabella 2.23 sono specificate le quantità raccomandate in base a età e tipo di trattamento dialitico con l'obiettivo di mantenere i livelli di azotemia tra 50 e 60 mg/dl e di albumina >3 g/dl.

Tab 2.23

Perdite stimate di proteine durante trattamento dialitico e apporto raccomandato (protein intake, PI)					
Età e peso	RDA	PD	HD	CRRT	Daily PI intake
<2 aa < 10 Kg	1.6-2.2	2.0-4.0	0.5-1.0	2.0-3.0	2.0-6.0
1-6 aa 10-25 Kg	1.0-1.2	2.0-3.0	0.5-1.0	2.0-3.0	1.0-3.0
7-14 aa 25-40 Kg	0.8-1.2	1.0-2.0	0.5-1.0	2.0-3.0	1.0-2.0
15-21 aa 40-70 Kg	0.8-1.0	1.0-2.0	0.5-1.0	2.0-3.0	1.0-2.0

Lipidi

La clearance dei lipidi può essere ridotta in pazienti con IRA per ridotta attività dell'enzima lipoproteino-lipasi. La ridotta clearance è stata dimostrata sia per LCT che per MCT. La somministrazione di lipidi dovrebbe essere limitata a 1 g/kg/die e comunque non rappresentare più del 30% dell'apporto calorico giornaliero con il controllo periodico della trigliceridemia.

Micronutrienti

Sodio, cloro e bicarbonato

Rispettare il rapporto $\text{Na/Cl/HCO}_3 = 135/105/25$ con ioni non misurabili non superiori a 5 mEq/L. I bambini in condizioni critiche non metabolizzano il lattato a bicarbonato in modo prevedibile, per cui si raccomanda di non utilizzare Ringer lattato o soluzioni contenenti lattato come buffer (soluzioni per dialisi, riempimento). Utilizzare solo soluzioni con bicarbonato o acetato.

Potassio

Il potassio è fondamentale per l'anabolismo cellulare, ma la supplementazione può essere rischiosa in fase di insufficienza renale acuta. Riduzioni temporanee della potassiemia dopo trattamento dialitico sono comuni (<3 mEq/L), ma sono seguite da fenomeni di rebound. Si consiglia di non trattare livelli di potassio > 2 mEq/L, se non in caso di alterazioni ECG. In caso di iperkaliemia (>6 mEq/L) trattare con resine chelanti (Kayexalate®). L'iperkaliemia severa rappresenta un'indicazione al trattamento dialitico.

Calcio e fosforo

Il prodotto Ca-P è estremamente labile durante IRA, soprattutto nei lattanti e durante NP e deve essere monitorizzato in modo scrupoloso. Non aggiungere fosforo alla soluzione parenterale se è > 4 mg/dl. In IRA senza trattamento dialitico con piccole quantità di fosforo parenterale la fosforemia può aumentare rapidamente causando rapida caduta della calcemia con tetania e convulsioni.

Ferro

L'iposideremia è un reperto comune in pazienti trattati per IRA ed è multifattoriale. La supplementazione parenterale è sconsigliata per il rischio di reazioni da ipersensibilità e aumentato rischio infettivo. La ferritinemia può essere elevata sia come espressione dello stato infiammatorio e/o della malattia di base, che in conseguenza di emotrasfusioni.

Magnesio

Il magnesio si accumula rapidamente durante IRA. La supplementazione deve essere molto cauta e monitorata con i livelli sierici. La tossicità è più frequente nei lattanti.

Oligoelementi

Gli oligoelementi sono eliminati durante trattamento dialitico o CRRT, ma in quantità molto inferiori rispetto all'apporto giornaliero. Si raccomanda di eseguire supplementazione alle dosi normalmente consigliate.

Attenzione alla somministrazione di elementi eliminati dal rene (zinco, selenio, cromo, molibdeno), se IRA senza trattamento dialitico in corso.

Vitamine idrosolubili

Le vitamine idrosolubili sono rimosse durante trattamento dialitico. La vitamina B12 è scarsamente assorbita in pazienti con IRA per acloridia.

Vitamine liposolubili

Le vitamine liposolubili sono potenzialmente tossiche e non sono rimosse dal trattamento dialitico. Il rischio di tossicità, specialmente per la vitamina A, è minimo quando si somministra giornalmente un complesso polivitaminico. Se l'insufficienza renale acuta non è prolungata (< 2 settimane) la supplementazione è normalmente raccomandata. È necessario supplementare vitamina D in forma attiva (*calcitriolo* 0.01-0.02 mcg/kg ev 3 volte alla settimana) in aggiunta alla quantità già presente nel polivitaminico, in assenza di ipercalcemia e/o iperfosforemia, se è dimostrato il deficit di idrossilazione a livello renale.

Carnitina

Il deficit di carnitina si verifica in tutti i pazienti dializzati (specialmente in corso di CRRT/HD). Si raccomanda la supplementazione (20-40 mg/kg/die).

Effetto della modalità dialitica su metabolismo e nutrizione

Dialisi peritoneale

- shift di fluidi più lento;
- maggiore perdita di proteine (1-4 g/kg/die);
- assorbimento del glucosio dal dialisato (7-10 Kcal/Kg/die).

Emodialisi e CRRT (CVVHD, CVVH, CVVHDF, SCUF)

- perdita di molecole idrosolubili con basso peso molecolare: aminoacidi (fino al 10-12% dell'intake giornaliero), vitamine, carnitina, etc.;
- apporto di substrati come glucosio, lattato, citrato;
- eliminazione di peptidi (citochine, ormoni);
- rischio di disordini elettrolitici (sodio, potassio, magnesio, fosfato);
- attivazione del catabolismo proteico attraverso: perdita di substrati (aminoacidi), rilascio di citochine, perdite ematiche;
- rischio di induzione di alcalosi metabolica.

In generale, le raccomandazioni nutrizionali nei bambini critici sottoposti a CRRT non sono basate sull'evidenza e derivano principalmente dall'estrapolazione di dati da studi in pazienti adulti.

Di seguito si riportano **le raccomandazioni ASPEN 2019 per il paziente pediatrico critico in CRRT⁷⁹**:

- Il bilancio idrico dovrebbe comprendere la nutrizione enterale e parenterale. La rimozione dei fluidi mediante CRRT deve essere adattata.
- La IC è la modalità di scelta per la valutazione dell'REE, che deve essere applicata senza fattori di correzione.
- In assenza di IC, è possibile utilizzare le equazioni predittive (Schofield). La prescrizione calorica deve essere adattata al bilancio (apporto/efflusso) delle sostanze nutritive e considerando soluzioni contenenti glucosio, lattato, citrato, lipidi (es. propofol) (calorie non intenzionali).
- Fornire da 1,5 a 2,5 g/kg/die di proteine.
- Non ci sono prove di alterato metabolismo lipidico durante CRRT a causa dell'alto peso molecolare e della intrinseca mancanza di solubilità in acqua. I campioni effluenti in CRRT sono privi di lipidi e contengono solo tracce di colesterolo e trigliceridi.
- L'emulsione endovenosa a base di olio d'oliva sembra avere un profilo interessante nei bambini in condizioni critiche in CRRT, ma mancano prove evidenti di superiorità rispetto ad altre emulsioni.
- Gli elettroliti dovrebbero essere misurati ogni 6-8 ore e la supplementazione adeguata in base ai livelli sierici. Sodio, potassio, fosforo, calcio e magnesio si perdono nell'effluente. L'ipofosfemia è frequente (12-85%), a causa dello shift intracellulare e della rimozione con l'effluente. L'ipocalcemia è riportata fino al 50% dei casi di CRRT e si verifica più frequentemente durante l'anticoagulazione con citrato (chelante del calcio).
- Non è possibile stabilire il corretto apporto di vitamine; l'apporto dovrebbe essere adattato in base all'effluente, ma la rimozione è variabile e dipende dalla vitamina e dalla modalità di CRRT. L'apporto di vitamina B1, B6, acido folico e vitamina C dovrebbe essere aumentato. Le vitamine liposolubili non sono rimosse nell'effluente.
- Non è possibile stabilire il corretto apporto di oligoelementi. Si consiglia di somministrare una dose settimanale extra di selenio.

Per quanto riguarda l'apporto calorico durante CRRT è importante specificare alcuni aspetti. Il metabolismo durante CRRT potrebbe essere alterato perché il circuito extracorporeo induce attivazione immunologica e perdita di calore (la cosiddetta ipotesi del "dialytrauma") che determinerebbe una aumentata richiesta di energia. Tuttavia, la maggior parte degli studi sugli adulti sembra non confermare questa ipotesi. Inoltre, l'anticoagulazione con citrato durante CRRT influenza direttamente il metabolismo attraverso il suo coinvolgimento nel ciclo di

Krebs e nei meccanismi regolatori di glicolisi, proteolisi e lipolisi. Il citrato può anche alterare i segnali di insulino-resistenza. Per queste premesse si considera la IC la modalità di scelta per la valutazione della REE, anche se non sono disponibili studi di IC su bambini critici in CRRT.

Per completezza si include la valutazione del filtrato glomerulare.

Il filtrato glomerulare stimato (e-GFR) nei bambini e negli adulti è calcolato utilizzando formule diverse tra cui Schwartz (e-GFR= $k \cdot L / \text{Scr}$), MDRD e CKD-EPI.

I neonati hanno valori normali più elevati di creatinina sierica rispetto ai bambini più grandi, poiché la creatinina materna è presente nel circolo per diversi giorni dopo la nascita.

Formula di Schwartz: creatinina (mg/dL), altezza (cm), costante k (dipende da massa muscolare)

- neonati pretermine $K=0.33$
- neonati a termine $K=0.45$
- bambini 1-12 anni $K=0.55$
- adolescente maschio $K=0.75$

- $$eGFR = \frac{\text{altezza (cm)} \times K}{\text{creatinina}}$$

È stato dimostrato che l'equazione si applica a popolazioni di bambini con insufficienza renale cronica (CKD) con un'accuratezza relativamente elevata. Questa formula è imprecisa nel danno renale acuto (AKI), poiché la GFR nell'AKI non ha raggiunto uno steady-state. Solo nei bambini con funzionalità renale normale o CKD la GFR raggiunge uno *steady-state* che può essere stimato utilizzando questa formula. La e-GFR determina lo stadio e la gravità della disfunzione renale. Può fornire informazioni prognostiche per i bambini con CKD e identificare potenziali candidati per la CRRT (generalmente, e-GFR <15)^{80, 81, 82}.

PAZIENTE USTIONATO

Nel paziente con ustione grave (total body surface area – TBSA >20%) lo stress ossidativo e la reazione infiammatoria si associano ad una risposta ipermetabolica e catabolica prolungata (mesi). L'ipermetabolismo raggiunge valori massimi dopo 5-12 giorni dall'ustione. L'anabolismo proteico aumenta di circa un terzo rispetto ai valori normali, il catabolismo proteico aumenta di circa due terzi. Ogni giorno si verifica una massiva perdita di azoto attraverso l'essudato delle lesioni e le urine. Inoltre, la produzione di glucosio dalla gluconeogenesi è aumentata in risposta all'alterata risposta ormonale ed infiammatoria. Lo stesso tessuto lesionato metabolizza grandi quantità di glucosio per via anaerobia con produzione di acido lattico.

La massiva perdita capillare precoce può causare shock ipovolemico e sono necessarie grandi quantità di cristalloidi durante le prime 24-48 ore per il supporto emodinamico. La rianimazione con liquidi provoca edema generalizzato, anche a livello intestinale, contribuendo allo sviluppo di ileo paralitico nel caso in cui il tratto gastrointestinale non venga utilizzato precocemente. La permeabilità intestinale è anche significativamente aumentata. L'alimentazione enterale molto precoce, cioè iniziata entro le prime 6-12 ore è associata a numerosi vantaggi clinici e biologici: attenuazione della risposta allo stress e della risposta ipermetabolica, aumento della produzione di immunoglobuline, riduzione del rischio di malnutrizione e deficit energetico. La via gastrica dovrebbe essere utilizzata come prima scelta, considerando l'accesso post-pilorico in caso di disfunzione gastrica nei pazienti più gravi. La NP è indicata se la NE non è tollerata o in caso di instabilità emodinamica (alto rischio di necrosi intestinale in pazienti ustionati).

Il fabbisogno energetico dopo ustioni gravi è significativamente aumentato rispetto all'REE, ma l'aumento è variabile nel tempo e proporzionale alla TBSA. Alla fine degli anni '70 l'osservazione clinica di una significativa perdita di peso e dell'ipermetabolismo portarono allo sviluppo del concetto di "iperalimentazione", strategia che successivamente è stata associata a effetto sfavorevole sulla prognosi (infezioni, epatopatia). Più recentemente i target energetici sono stati molto ridimensionati.

L'aumentato fabbisogno di micronutrienti (oligoelementi e vitamine) è significativo ed è correlato all'ipermetabolismo, alle massive perdite essudative cutanee e alle richieste per la riparazione tissutale. Apporti standard di micronutrienti determinano quadri clinici di deficit evidenti entro la fine del primo mese (guarigione ritardata della ferita e complicanze infettive). Bassi livelli sierici sono già rilevabili entro la fine della prima settimana. La via enterale sembra non essere adeguata per la supplementazione (competizione per l'assorbimento intestinale in dosi elevate). La dose e la via di supplementazione dei microelementi resta controversa.

La strategia nutrizionale costituisce parte integrante del trattamento, fino dalle prime fasi della rianimazione^{83, 84}.

Obiettivi principali:

- fluid resuscitation con formula di Parkland modificata per pazienti con TBSA>15%;
- adeguato apporto di macronutrienti e micronutrienti;
- ottimizzazione della quota metabolica e di conseguenza della funzione immunitaria per ridurre il rischio di infezioni.

Formula di Parkland modificata

(formula di Parkland con fluidi di mantenimento per pazienti di peso inferiore a 20 kg)

Solo per ustioni di 2° e 3° grado. La mano corrisponde all'1% della superficie corporea.

Resuscitation fluids

3-4 ml Ringer Lattato X peso (kg) X %TBSA ustionata (secondo e terzo grado)

metà somministrata nelle prime 8 ore dopo l'evento, il resto somministrato nelle successive 16 ore.

+ fluidi mantenimento secondo formula di Holliday e Segar

Ringer Lattato con destrosio al 5%

4 ml/kg/ora (0-10 kg)

+ 2 ml/kg/ora (10-20 kg)

+ 1 ml/kg/ora (per ogni kg oltre 20 kg)

Considerare i fluidi somministrati in fase preospedaliera.

In pazienti con TBSA > 15% è indicato il monitoraggio orario della diuresi con catetere vescicale.

Obiettivo diuresi: 1 ml/kg/ora (peso < 30 kg), 30-50 ml/h (peso > 30 kg).

Per ustioni maggiori il bilancio idrico deve essere calcolato e adattato ogni ora alla diuresi.

Si riportano le raccomandazioni ESPEN⁸³ per la nutrizione di pazienti con ustioni gravi:

- **Indicazione:** la terapia nutrizionale deve essere iniziata precocemente entro 12 ore dall'evento, preferenzialmente per via enterale.
- **Via di somministrazione:** dare priorità alla via enterale, essendo raramente indicata la somministrazione parenterale.
- **REE ed equazioni predittive:** considerare la IC come gold standard per valutare il fabbisogno energetico. Per i bambini utilizzare la formula di Schofield (Tab. 2.24), arrotondando in eccesso.
- **Apporto proteico:** il fabbisogno proteico è più alto che in altre categorie di pazienti e dovrebbe essere intorno a 1,5-2,0 g/kg negli adulti e 1,5-3 g/kg nei bambini. Prendere in considerazione l'integrazione di glutamina, ma non di arginina.
- **Carboidrati e controllo glicemia:** limitare l'apporto di carboidrati al 60% dell'apporto energetico totale e non superare 5 mg/kg/min; mantenere i livelli di glucosio a 100-150 mg/dl, utilizzando l'infusione continua di insulina.
- **Lipidi:** monitorare l'apporto totale di lipidi con apporto < 35% dell'apporto energetico totale.
- **Micronutrienti:** supplementare, sia negli adulti che nei bambini, zinco, rame e selenio, vitamina B1, C, D ed E.
- **Modulazione metabolica:** utilizzare strategie non nutrizionali per attenuare l'ipermetabolismo e l'ipercatabolismo, come temperatura dell'ambiente adeguata, trattamento chirurgico precoce, beta-bloccanti non selettivi e oxandrolone (stimolano il catabolismo proteico).
- A differenza degli adulti, si consiglia di somministrare rhGH nei bambini con ustioni TBSA > 60%.

Tab 2.24

Equazioni predittive del fabbisogno calorico in bambini e adulti ustionati

Età	Equazione	Fabbisogno (Kcal/die)
Adulti	Toronto	$-4343 + (10.5 \times \%TBSA) + (0.23 \times \text{caloric intake}) + (0.84 \times \text{REE by Harris Benedict "crude"}) + (114 \times t^{\circ}) - (4.5 \times \text{days after injury})$
Bambine (3-10 anni)	Schofield	$(16.97 \times \text{peso in Kg}) + (1.618 \times \text{altezza in cm}) + 371.2$
Bambini (3-10 anni)	Schofield	$(19.6 \times \text{peso in Kg}) + (1.033 \times \text{altezza in cm}) + 414.9$
Bambine/ragazze (10-18 anni)	Schofield	$(8.365 \times \text{peso in Kg}) + (4.65 \times \text{altezza in cm}) + 200$
Bambini/ragazzi (10-18 anni)	Schofield	$(16.25 \times \text{peso in Kg}) + (1.372 \times \text{altezza in cm}) + 515.5$

Riportato da Rousseau et al, 2013⁸³.

Trattamenti proposti da ESPEN nel bambino per la durata del ricovero, in base a forti evidenze in letteratura:

- oxandrolone NG 0.1 mg/kg ogni 12 ore dopo 10 giorni dall’evento, con stretto monitoraggio della funzione epatica;
- propranololo NG per ridurre FC del 20%, dopo la prima settimana (0.5-2 mg/kg/die in 4- 6 dosi);
- rhGH ev (0.05-0.2 mg/kg/die) fino a 1 anno dall’evento se TBSA> 60%.

Spesso si osservano ipofosfatemia, ipomagnesemia, ipocalcemia. Il monitoraggio periodico e la supplementazione ev sono indicate in pazienti con TBSA>25%.

Non esistono raccomandazioni o studi validi per definire le dosi di microelementi. Si può considerare la supplementazione di vitamina C ev di 100 mg/kg/die in 4 dosi ev (1.5 g x 4 dosi se > 45 kg) per 5 giorni.

Monitorare funzionalità renale, elettroliti, glicemia, proteine totali, albumina, pre-albumina, sideremia, ferritina, transferrina.

SEZIONE 3

APPROFONDIMENTI

SEZIONE 3

APPROFONDIMENTI

CARATTERISTICHE DELLA SOLUZIONE PARENTERALE

L'infusione della soluzione parenterale deve essere completata in 24 ore.

Osmolarità

CALCOLO OSMOLARITÀ SOLUZIONE

Dividere mOsm totali per volume della soluzione in litri.

- Aminoacidi: 1 g= 10 mOsm
- Destrosio: 1 g= 5 mOsm
- SMOFlipid® 20 %: 380 mOsm/litro
- Omegaven® 10%: 308-376 mOsm/litro
- Calcio gluconato: 1 mEq= 1.4 mOsm
- Magnesio solfato: 1 mEq= 1 mOsm
- Potassio (cloruro, acetato, fosfato): 1 mEq= 2 mOsm
- Sodio (cloruro, acetato, fosfato): 1 mEq= 2 mOsm

Compatibilità

I fattori che influiscono sulla compatibilità di ogni additivo sono: concentrazione, temperatura, pH, tempo di soluzione, ordine di aggiunta alla soluzione.

I sali di calcio sono i composti più reattivi e formano composti insolubili con numerosi additivi. I fattori noti più rilevanti sono: temperatura, composto (gluconato più stabile), pH (più basico favorisce la precipitazione sali di calcio), ordine di aggiunta alla soluzione (in generale si raccomanda di aggiungere il fosfato prima e il calcio alla fine della preparazione), concentrazione nella soluzione (se elevate richieste di calcio e fosforo scegliere via alternativa di somministrazione).

Non utilizzare mai sali di bicarbonato perché incompatibili con le soluzioni parenterali (formazione di calcio bicarbonato).

Non utilizzare soluzioni di destrosio e lipidi senza aminoacidi (il basso pH del destrosio destabilizza la soluzione lipidica).

Preferibile evitare l'aggiunta di farmaci alla parenterale.

Stabilità

La compatibilità e la stabilità della soluzione sono problemi che si sovrappongono.
Fattori generali: temperatura (elettroliti, aminoacidi), pH (lipidi, elettroliti), esposizione alla luce e all'ossigeno (vitamine e aminoacidi), composizione.

VALUTAZIONE E MONITORAGGIO DELLO STATO NUTRIZIONALE, DELL'EQUILIBRIO IDRO-ELETTROLITICO E DELLA FUNZIONE D'ORGANO

Stato nutrizionale

Si raccomanda la valutazione dello stato nutrizionale:

- all'ingresso: peso, se possibile lunghezza/altezza;
- ogni giorno: esame obiettivo, bilancio idrico e peso;
- una volta alla settimana: lunghezza e circonferenza cranica nel neonato.

L'aggiornamento una volta alla settimana delle curve di crescita (centili e z-scores) è utile nell'evidenziare eventuali problemi di underfeeding o overfeeding.

Inoltre, si raccomanda di documentare questi dati antropometrici specifici per età:

- età < 36 mesi: circonferenza cranica
- età < 2 anni: peso per età (z-score), peso per lunghezza/altezza (z-score)
- età > 2 anni: body mass index (BMI = peso in kg/altezza m²) (z-score).

Question	Recommendation	SIGN recommendation grade	Consensus
In critically ill children, should nutritional status be assessed and what is the optimal method to assess nutritional status?	1.1: The assessment of nutritional status is recommended in critically ill children at admission and throughout their PICU admission	GCP	Strong consensus
	1.2: It is recommended to perform anthropometric measurements on admission and regularly during admission, and to express these measurements in z-scores, including weight, height/length mid upper arm circumference and head circumference in young children	GCP	Strong consensus

ESPNIC⁴

Per applicare strategie di prevenzione della malnutrizione acquisita durante l'ospedalizzazione è essenziale l'identificazione precoce del rischio di deficit nutrizionale, idealmente al momento del ricovero in terapia intensiva. Attualmente non esiste uno strumento di screening ideale per valutare il rischio nutrizionale in bambini ricoverati in TIP. Uno strumento semplice e pratico e che integra la presenza di condizioni patologiche associate ad alto rischio di malnutrizione è lo score *STRONGkids*, riportato di seguito⁸⁵. Lo strumento permette di stratificare i pazienti in basso, medio e alto rischio di deficit nutrizionale. Lo score *STRONGkids* è stato utilizzato nel PEPaNIC trial⁸.

STRONGKIDS

Strumento per la stratificazione del rischio nutrizionale e di crescita

Al momento del ricovero viene proposto un questionario per la valutazione del rischio di malnutrizione. Il questionario consiste in 4 *items* e a ciascun *item* viene conferito un punteggio da 1 a 2 per uno score totale di massimo 5 punti:

1. Valutazione clinica soggettiva (1 punto)

Il paziente ha uno stato nutrizionale carente, giudicato soggettivamente (tessuto adiposo sottocutaneo e/o massa muscolare ridotti e/o viso incavato)?

2. Patologia ad alto rischio (2 punti)

È presente una patologia sottostante a rischio per malnutrizione o indicazione di chirurgia maggiore (vedere tabella high risk disease)?

3. Fabbisogno nutrizionale e perdite (1 punto)

È presente uno dei seguenti *items*?

Diarrea (≥ 5 scariche al giorno) e/o vomito (> 3 episodi al giorno) negli ultimi giorni?

Ridotto apporto nutrizionale negli ultimi giorni (escluso il digiuno per procedure o chirurgia in elezione)?

È già in atto un intervento nutrizionale preesistente? Inabilità ad assumere un apporto alimentare adeguato a causa del dolore?

4. Perdita di peso o scarso incremento ponderale? (1 punto)

Esiste una perdita di peso o uno scarso accrescimento ponderale (lattanti < 1 anno) nelle ultime settimane/mesi?

High risk disease

Anorexia nervosa	Liver disease, chronic
Burns	Kidney disease, chronic
Bronchopulmonary dysplasia (maximun age 2 years)	Pancreatitis
Celiac disease	Short bowel syndrome
Cystic fibrosis	Muscle disease
Dysmaturity/prematurity (corrected age 6 months)	Metabolic disease
Cardiac disease, chronic	Trauma
Infectious disease (AIDS)	Mental handicap/retardation
Inflammatory bowel disease	Expected major surgery
Cancer	Not specified (classified by doctor)

I primi 2 items sono assegnati dal medico, gli altri 2 sono discussi con i genitori o i care-givers. Le risposte dubbie sono considerate come “no”.

SCORE 0 basso rischio SCORE 1-3 rischio moderato SCORE 4-5 alto rischio

Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. Clin Nutr. 2010 Feb;29(1):106-11.

Di significativa utilità clinica sarebbe identificare markers biologici (diagnostici e prognostici) che permettano di riconoscere il rischio di malnutrizione e monitorare gli effetti della strategia nutrizionale in atto. Nonostante l'ampia proposta di marcatori di diverso tipo, l'identificazione e la validazione di biomarkers nutrizionali applicabili nella pratica clinica è un obiettivo ancora lontano per la complessità metodologica degli studi necessari a questo scopo.

Esempi di biomarkers nutrizionali sono riportati e discussi da Stoppe C. et al, 2020⁸⁶ (Tab. 3.1).

Tab 3.1

Biomarkers nutrizionali unidimensionali					
Biomarkers	Indicatore di rischio nutrizionale	Misura di risposta metabolica alla nutrizione	Indica un meccanismo biologico correlato ad outcomes interventistici e clinici	Applicabile nella pratica clinica o in trials in ICU	Procedure aggiuntive e campioni richiesti
Parametri clinici di base (BMI, NITRIC score)	Si	No	No	Si	Nessuno
Bilancio proteico corporeo	Sconosciuto	Si	Si	No	Infusione di isotopi; frequenti prelievi ematici e gas espirati
Bilancio azotato	Sconosciuto	No	Si	Si	Raccolta di urine in 6-24 ore e prelievi di sangue
Resistenza insulinica	Sconosciuto	Sconosciuto	Si	Si	Nessuno
Albumina, prealbumina	Si	No	Sconosciuto	Si	Prelievi ematici
Composizione corporea (ecografia musco-scheletrica, TC)	Si	Sconosciuto	Si	Sconosciuto	Imaging
Markers di infiammazione (IL6, PCR)	Si (IL6)	Sconosciuto	Si	Si	Plasma ELISA, PaxGene PCR

Un promettente point of care *biomarker* di stato nutrizionale (ancora in fase di studio in ambito pediatrico) è rappresentato dalla misurazione ecografica dello spessore del muscolo quadricipite femorale⁸⁷.

Equilibrio idro-elettrolitico e funzione d’organo (monitoraggio consigliato)

Tab 3.2

Tempistiche consigliate di monitoraggio idro-elettrolitico e della funzione d’organo		
PARAMETRI	Clinicamente instabile	Stabile
Elettroliti	1/die	2/sett.
Creatinina, azotemia	1/die	2/sett.
iCa, Mg, P	1/die	1/sett.
Glicemia	1/die	2/sett.
Glicosuria se indicato	1/die	2/sett.
Albumina	2/sett.	1/sett.
AST, ALT, bilirubina, GGT	2/sett.	1/sett.
Emocromo	2/sett.	1/sett.
Trigliceridi*	1/die	1/sett.
Sideremia, transferrina, ferritina	1/sett	ogni 2 sett.
Prealbumina	1/sett.	1/sett.
Alluminio, selenio, rame, zinco, ceruloplasmina, carnitina	dopo 30 giorni di parenterale e 1/mese	

*Prima di ogni incremento dell’apporto, poi una volta alla settimana. Se sepsi monitoraggio più frequente.

Nel caso di NP a lungo termine: monitoraggio funzionalità renale ed epatica, fosfatasi alcalina, elettroliti, emocromo, coagulazione, elettroliti urinari, ferritina, zinco, ormoni tiroidei ogni 1-3 mesi; vitamine B12, E, D, ecografia epatica e vie biliari, DEXA ogni 6 mesi-1 anno.

ACCESSO VENOSO

L’accesso venoso periferico (CVP) è indicato solo per nutrizione parenterale a breve termine e consente solo una supplementazione parenterale parziale. L’osmolarità massima in CVP è 900 mOsm (massimo destrosio 10% + proteine 2 g/kg con quantità standard elettroliti e sali minerali), valori superiori possono essere causa di flebite.

Con adeguata sorveglianza, la via periferica può essere utilizzata per periodi > 96 ore e rimossa soltanto in caso di complicanza. Per periodi di infusione superiori a 10 giorni o in caso di accesso venoso difficile considerare il posizionamento di mid-line.

La nutrizione parenterale totale richiede il posizionamento di catetere venoso centrale (CVC) con apice a livello della giunzione atrio-cavale:

- CVC con posizionamento percutaneo attraverso una vena profonda sopra/sottoclaveare (succlavia, tronco brachio-cefalico, giugulare interna, ascellare) (CICC - centrally inserted central catheter); la vena ascellare ha dimensioni ridotte ed è considerata una scelta a più alto rischio nel paziente pediatrico;
- CVC con posizionamento percutaneo attraverso vena femorale/safena (FICC - femoral inserted central catheter); associato a maggiori complicanze di natura infettiva, meccanica ostruttiva e trombotica; indicata la tunnellizzazione per ridurre il rischio infettivo;
- CVC con posizionamento attraverso vena periferica superficiale (ECC – catetere epicutaneo cavale): 1 Fr, flusso max 12 ml/ora, non utilizzabile per prelievi, facile dislocazione;
- CVC con posizionamento attraverso vena periferica profonda del braccio (PICC - peripherally inserted central catheter).

Il CVC può essere: tunnellizzato o non tunnellizzato, a breve/medio termine (1-3 settimane) o lungo termine, con cuffia o SAS (sistemi ancoraggio sottocutaneo). I cateteri tunnellizzati e/o con SAS sono considerati a medio-lungo termine.

Il catetere venoso ombelicale (CVO), se ben posizionato (giunzione atrio-cavale), può essere utilizzato per la NP a breve termine, da rimuovere dopo massimo 10 giorni. PICC e CICC tunnellizzati e fissati con SAS hanno la stessa durata di un CICC tunnellizzato cuffiato.

La scelta è definita a seconda della fase del ricovero (nel neonato all'ingresso CVO, successivamente ECC o CICC) e delle necessità cliniche (monitoraggio e supporto emodinamico, necessità di due lumi, patologia chirurgica come NEC, cardiopatia, esaurimento patrimonio venoso).

I cateteri preferibili sono in silicone e poliuretano, in quanto meno trombogenici e meno traumatici rispetto a cateteri più rigidi (polietilene, polivinilcloride, polipropilene) per NP a lungo termine.

Tra silicone e poliuretano (power-injectable):

- nessuna differenza in termini di **rischio infettivo**;
- nessuna differenza in termini di **rischio trombotico**;
- differenza significativa (dimostrata) in termini di rischio di **complicanze meccaniche** (rottture, dislocazioni), più frequenti con i cateteri in silicone;
- differenza probabile (non dimostrata) in termini di rischio di **occlusione** (poliuretano sembra meno a rischio di occlusione e sicuramente si associa a più facile disostruzione, tollera flussi fino a 5 m/sec).

I cateteri valvolati sembrano non presentare vantaggi.

COMPLICANZE correlate al catetere venoso: meccaniche (occlusione, infusione extravasale, fuoriuscita accidentale, dislocazione), infettive (sepsi), trombotiche (trombosi/embolismo).

EPARINA

La profilassi eparinica in infusione continua 10 unità/kg/ora è indicata in caso di CVC non tunnellizzati a breve permanenza per tutta la durata della permanenza del CVC.

Anche nei neonati la presenza di cateteri ECC può complicarsi con trombosi e occlusione. È molto dibattuto l'utilizzo della profilassi eparinica in questo contesto The Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group raccomanda l'utilizzo dell'eparina profilattica in base a forti evidenze in studi randomizzati di riduzione del rischio di occlusione^{88, 89, 90}. Non è possibile definire la dose ottimale, essendovi molta variabilità nella prescrizione (soluzione con eparina 0.5-1 IU /ml o infusione 0.5 IU/Kg/ora).

Non vi sono evidenze e/o raccomandazioni relative alla profilassi con eparina per i CVO. Uno studio che ha coinvolto 49 neonati a termine non ha riscontrato efficacia dell'infusione continua di eparina 0.5 IU/mL in CVO per la prevenzione delle trombosi catetere correlate⁹¹.

Un ruolo sicuramente importante nella prevenzione della trombosi è attribuito al materiale del catetere (silicone e poliuretano sono meno trombogenici)² e alla posizione della punta (giunzione atrio-cavale).

MEDICAZIONE

È preferibile utilizzare una medicazione sterile, ad alta traspirabilità e trasparente.

La medicazione deve essere sostituita quando diventa sporca, instabile o quando il sito deve essere ispezionato.

La medicazione dovrebbe essere sostituita almeno ogni 7 giorni. Nei neonati il cambio di medicazione deve essere valutato considerando il rischio di dislocazione, di danno alla cute e discomfort per il paziente.

Unguenti antibatterici topici non dovrebbero essere utilizzati di routine al sito di inserzione poiché promuovono le infezioni micotiche, la resistenza agli antibiotici e il danno alla superficie dei cateteri.

COMPLICANZE DELLA NUTRIZIONE PARENTERALE

Le complicanze della NP a breve e lungo termine sono numerose e relative a:

- fluidi/elettroliti: sovraccarico idrico ed edema, alterazioni elettrolitiche, acidosi/alcalosi metabolica;
- metabolismo calcio-fosforo: refeeding syndrome, malattia metabolica dell'osso;

- apporto calorico: underfeeding, overfeeding;
- apporto glucidico: ipo/iperglicemia;
- metabolismo proteico: iperazotemia, iperammoniemia, acidosi metabolica ipercloremica;
- metabolismo lipidico: ipertrigliceridemia, colestasi; effetti controversi sulla funzione polmonare e su conta e funzione piastrinica;
- accesso venoso: sepsi, trombosi/embolismo, occlusione, infusione extravasale, fuoriuscita accidentale, dislocazione;
- atrofia dei villi intestinali da non uso, traslocazione batterica intestinale.

Molte di queste complicanze vengono trattate nel testo. Di seguito sono riportate e approfondite le 3 complicanze più significative: la Parenteral Nutrition Associated Liver Disease (PNALD), la sindrome da rialimentazione (RS) e la malattia metabolica dell'osso (BMD).

COMPLICANZE EPATO-BILIARI E NUTRIZIONE PARENTERALE CICLICA

IFALD (intestinal failure associated liver disease) / PNALD (parenteral nutrition associated liver disease)

La maggior parte delle complicanze epatobiliari della NP sono moderate e reversibili. In alcuni casi si verificano complicanze più gravi quali sludging biliare, calcoli, cirrosi ed insufficienza epatica. La patogenesi dell'epatopatia da NP non è definita con chiarezza.

Clinicamente si descrivono: una fase iniziale con aumento degli indici di colestasi e delle transaminasi, una fase conclamata con deficit funzionale (ipoalbuminemia, alterazione dei fattori della coagulazione) e una fase terminale caratterizzata da fibrosi epatica, cirrosi, ipersplenismo e piastrinopenia.

La PNALD è una complicanza della NP prolungata, di cui i lipidi sono il maggiore fattore causale, ma non l'unico: ne sono particolarmente a rischio i prematuri e i neonati/lattanti con sindrome da intestino corto o a riposo intestinale prolungato, che hanno perso il ciclo enteroepatico (resezione ileale, enterostomia) o che presentano sepsi ricorrenti. È il risultato probabilmente dell'interazione di fattori legati alla malattia di base (prematurità, "short bowel syndrome"), episodi infettivi, deficit nutrizionali (taurina, colina) e componenti della soluzione parenterale (aminoacidi, lipidi, iperinsulinismo da infusione continua e/o in eccesso di glucosio, fitosteroli in olio di soia, manganese). L'assenza di nutrizione enterale compromette la coleresi e aumenta il rischio di sludging biliare.

Strategie di prevenzione:

- promuovere la nutrizione enterale per stimolare l'asse entero-biliare;

-
- ridurre l'intake glucidico e lipidico;
 - prediligere soluzioni composite contenenti anche olio di pesce (SMOFlipid®);
 - incrementare l'apporto di omega3, introducendo Omegaven® 10% con una soluzione composta (es SMOFlipid®) in rapporto 1:1 (1 g/kg+1 g/kg);
 - considerare l'introduzione di acido ursodesossilico 20-30 mg/kg/die in 2 dosi;
 - considerare la cicizzazione della NP;
 - prevenire episodi di sepsi e bacterial overgrowth (lattoferrina, probiotici, fluconazolo, metronidazolo).

NUTRIZIONE PARENTERALE CICLICA

La NP prolungata per più di 4 settimane, specie se associata a digiuno, costituisce un fattore di rischio per colestasi ed epatopatia.

La NP ciclica o intermittente, che prevede la somministrazione della soluzione solo per alcune ore durante la giornata, può essere utilizzata come trattamento o prevenzione dell'epatopatia colestatica da NP.

Il ricorso alla NP ciclica in epoca neonatale è inferiore rispetto all'età pediatrica a causa dell'aumentato rischio di ipoglicemia nelle ore di sospensione, sebbene un recente studio condotto su neonati chirurgici ne abbia documentato la sicurezza anche nella prima settimana di vita⁹².

In ogni caso si raccomanda di utilizzare la NP ciclica solo in neonati stabili e se possibile >1 settimana di vita.

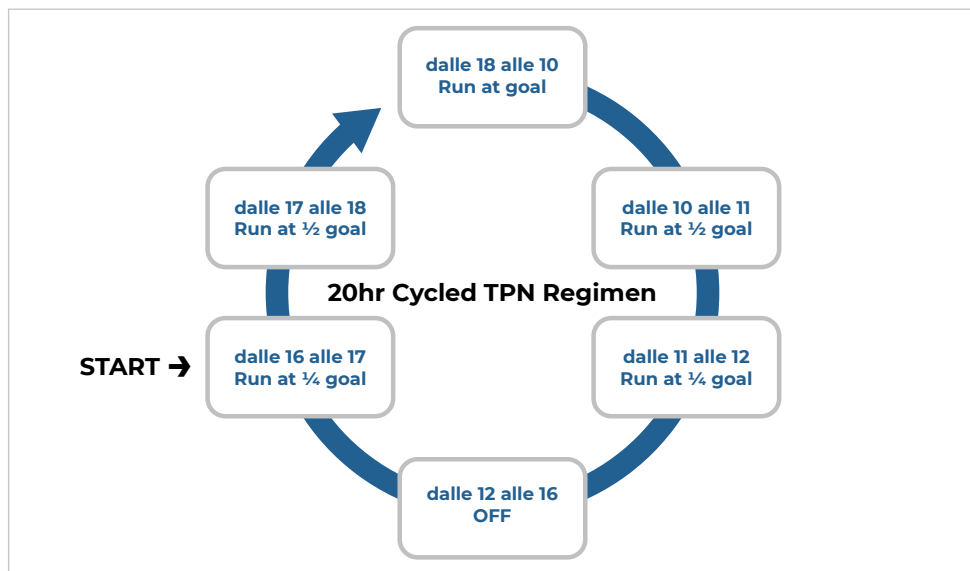
Indicazioni

- profilattica: per sindrome da intestino corto post-chirurgico (NEC, atresia intestinale, etc.)
- terapeutica: per colestasi in NP prolungata.

Modalità

Scalare gradualmente l'infusione con velocità differenti nelle 24 ore per raggiungere un intervallo di tempo libero, che può essere progressivamente aumentato fino ad un massimo di 8 ore nel neonato e 12 ore nel bambino, a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Nell'intervallo libero monitorare la glicemia per evitare episodi di ipoglicemia: l'infusione di D10% in questo intervallo può essere adattata per prevenire le ipoglicemie e mantenere pervio l'accesso venoso. In alternativa - in neonati stabili e con buona tolleranza della NE- nell'intervallo libero si può somministrare solamente nutrizione enterale.



Da Sujka et al, 2018⁹²: regime di ciclizzazione della NPT in 20 ore.

In alternativa alle variazioni a step con l'utilizzo di velocità differenti, si può considerare l'interruzione completa con "metodo on/off" (off 4-12 ore).

REFEEDING SYNDROME (RS)

La "sindrome da rialimentazione" è una complessa combinazione di squilibri idro-elettrolitici (ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipomagnesemia) e metabolici che si verifica quando pazienti gravemente malnutriti ricevono nutrizione enterale/parenterale a concentrazione elevata rispetto allo stato metabolico instauratosi durante il semi-digiuno. Una rapida variazione dell'apporto nutrizionale può causare complicanze gravi e potenzialmente fatali. Il regime nutrizionale e il monitoraggio devono essere definiti in modo preciso e attento.

Durante il digiuno si verificano variazioni ormonali e metaboliche che permettono la sopravvivenza favorendo il metabolismo di determinati organi (es. encefalo):

- riduzione del metabolismo basale;
- risparmio proteico;
- uso preferenziale di acidi grassi e corpi chetonici;
- catabolismo preferenziale del muscolo scheletrico.

Fattori di rischio per RS

- pazienti con malnutrizione acuta o cronica;
- pazienti con recente significativa perdita di peso o deplezione nutrizionale prolungata (supporto nutrizionale ritardato, cachessia/anoressia associata a patologia oncologica, malassorbimento).

Le riserve di carboidrati sono molto ridotte per cui l'apporto costante di glucosio è necessario per mantenere l'omeostasi glucidica. Durante la ripresa dell'alimentazione il rischio di iperglicemia, diuresi osmotica e coma iperglicemico richiede un monitoraggio frequente della glicemia. La pressione oncotica dovrebbe essere preservata con l'infusione di albumina (1g/kg in infusione lenta per una o due volte al giorno). La correzione della deplezione di potassio deve avvenire gradualmente con il monitoraggio della funzione cardiaca e renale. Nelle fasi iniziali considerare il rischio di iperpotassiemia e aritmie cardiache. La capacità di utilizzo del potassio è deficitaria per il ridotto apporto di glucosio e la ridotta sintesi delle proteine e della massa proteica. La correzione della deplezione di fosforo deve avvenire gradualmente con il monitoraggio della funzione renale e dello stato neurologico. La tiamina è cofattore di enzimi coinvolti in diversi cicli del metabolismo del glucosio ed è l'unica vitamina le cui riserve corporee si esauriscono in 14-18 giorni. Nei pazienti con deplezione dei depositi l'assunzione di carboidrati o la somministrazione di glucosio per via parenterale, aumentando il fabbisogno di tiamina, possono causare l'encefalopatia di Wernicke (atassia, nistagmo e alterazione stato di coscienza fino al coma). La tiamina deve essere oggetto di specifica supplementazione per le sue scarse riserve corporee. Un apporto eccessivo di azoto può indurre iperammoniemia e/o acidosi. L'apporto di 0.5-1g/kg/die di aminoacidi per via parenterale o enterale è sufficiente per mantenere il pool plasmatico di aminoacidi. Il deficit di proteine, grave e prolungato, deve essere corretto nei giorni seguenti alle fasi iniziali di stress e la correzione deve avvenire in modo graduale.

La somministrazione di soluzioni adeguate si basa sulla comprensione delle relazioni nutrizionali tra macronutrienti, elettroliti, vitamine ed oligoelementi. Durante le fasi iniziali si evidenzieranno i deficit attraverso segni clinici o valori di laboratorio. Questi deficit si possono prevenire, in generale, applicando queste proporzioni: 200-250 kcal, 1 g azoto, 1.8 mmol calcio, 2.9 mmol fosforo, 1 mmol magnesio, 10 mmol potassio, 7 mmol sodio e cloro, 1.2 mg zinco. Adattare quotidianamente l'apporto di acidi grassi essenziali, oligoelementi, vitamina E e vitamine del gruppo B in particolare.

Si riportano le **raccomandazioni ASPEN⁹³ per la prevenzione e il trattamento di pazienti pediatrici a rischio di RS**:

- Iniziare la nutrizione con un obiettivo calorico massimo di 40-50% del fabbisogno.
- Iniziare la velocità di infusione di glucosio a 4-6 mg/kg/min e aumentare di 1-2 mg/kg/min al giorno in base alla glicemia fino a un massimo di 14-18 mg/kg/min (apporto enterale,

parenterale e con farmaci). Se il paziente sta già assumendo destrosio ev da diversi giorni ed è asintomatico con elettroliti stabili, le calorie derivanti dalla nutrizione possono essere reintrodotte a una quantità maggiore di quella raccomandata sopra.

- Non vi sono restrizioni relative a fluidi, proteine e sodio.
- Elettroliti: controllare potassio, magnesio e fosforo prima di iniziare la nutrizione, poi monitorare ogni 12 ore per i primi 3 giorni nei pazienti ad alto rischio o con maggiore frequenza in base al quadro clinico. Ripristinare i livelli di elettroliti. Non è possibile formulare raccomandazioni sull'opportunità di somministrare un dosaggio predeterminato di elettroliti se i livelli di pre-alimentazione sono normali. Se si osserva difficoltà nella correzione o rapido calo dei livelli sierici degli elettroliti con l'inizio della nutrizione, diminuire l'apporto calorico e di destrosio del 50%; aumentare destrosio e calorie di circa il 33% ogni 1-2 giorni. Le raccomandazioni possono essere modificate in base al giudizio del medico e al quadro clinico e la sospensione del supporto nutrizionale può essere presa in considerazione quando i livelli di elettroliti sono gravemente alterati o calano rapidamente.
- Tiamina e multivitaminici: somministrare tiamina 2 mg/kg fino a un massimo di 100-200 mg/die prima dell'inizio dell'alimentazione o prima di iniziare i fluidi ev contenenti destrosio in pazienti ad alto rischio. Continuare la supplementazione di tiamina per 5-7 giorni o più a lungo nei pazienti più gravi, ad alto rischio di carenza e/o con segni di carenza di tiamina. È improbabile che valutare i livelli di tiamina di routine sia utile. Il multivitaminico deve essere aggiunto alla NP ogni giorno, a meno che non sia controindicato. Per i pazienti in NE, aggiungere un multivitaminico orale/enterale completo una volta al giorno per 10 giorni o più a lungo in base allo stato clinico.

Monitoraggio

Monitoraggio giornaliero, nelle prime fasi, di peso corporeo, diuresi, glucosio ed elettroliti in siero e urine (K, Ca, P, Mg).

Monitoraggio costante di: velocità di infusione, temperatura corporea, parametri vitali, bilancio idrico. Monitoraggio delle perdite (cute, urine, feci) e degli accumuli di fluidi (terzo spazio).

Durante i primi 5 giorni, monitoraggio di osmolarità, pH, glucosio, proteine urinarie.

Due volte alla settimana dopo la prima settimana, poi una volta alla settimana: elettroliti urinari e plasmatici con calcio fosforo e magnesio, ematocrito.

Valutazione regolare di: proteine plasmatiche, albumina, bilirubina, fosfatasi alcalina, transaminasi.

Prevenzione delle infezioni

Il rischio di infezione, determinato dalla depressione dell'immunità specifica e non-specifica, può aggravare la prognosi. La valutazione costante di possibili foci di infezione è essenziale. L'uso routinario di antibiotici in profilassi non è consigliato.

MALATTIA METABOLICA DELL'OSSO (METABOLIC BONE DISEASE - MBD)

Rientra tra le complicanze relative alla NP prolungata, possibile anche nel bambino ma più frequente in epoca neonatale. Definita anche “osteopenia del pretermine” in riferimento alla popolazione di neonati che ne è particolarmente a rischio, è dovuta a deficit di calcio, fosforo e vitamina D. Le raccomandazioni nutrizionali mirate ai fabbisogni del pretermine e l'avvio sempre più precoce della NE hanno ridotto l'incidenza di questa complicanza. Fattori di rischio: prematurità estrema (ELBW), NPT prolungata, restrizione idrica, NE con latte materno non supplementato o con formule non specifiche per il pretermine, terapia diuretica con furosemide (calciuria), utilizzo prolungato di steroidi, apporti materni insufficienti di calcio e vitamina D in gravidanza.

Si sviluppa tra le 6 e le 12 settimane di vita ed è generalmente asintomatica. Nei casi più severi (mineralizzazione ossea <40%) possono comparire segni di rarefazione ossea e di rachitismo (bozze frontali, diastasi delle suture, craniotabe, rosario rachitico) alla radiografia. Può complicarsi con fratture spontanee. Possono associarsi ridotta compliance toracica con difficoltà al divezzamento dalla ventilazione meccanica e ridotto accrescimento ponderale.

I segni più significativi sono rappresentati dall'ipofosforemia (<3.5 mg/dl) e dall'incremento della fosfatasi alcalina (ALP >800 IU/L). È importante il monitoraggio del riassorbimento tubulare del fosforo (TRP): $1 - [P \text{ urinario} / Cr \text{ urinaria} \times Cr \text{ plasmatica} / P \text{ plasmatico}]$. Un valore di TRP > 0.95 indica una supplementazione inadeguata.

La calcemia sierica è poco indicativa, perché può essere normale, ridotta o di poco aumentata; un aumento del PTH può essere suggestivo di osteopenia, ma non si usa routinariamente nello screening della MBD. Anche la misurazione periodica dei livelli di 25-OH vitamina D non è raccomandata, in ogni caso si considera deficit un livello < 20ng/ml.

Pertanto, si raccomanda il monitoraggio periodico di ALP, fosforo plasmatico ed urinario e calciuria a partire dalle 4 settimane di vita in neonati di EG <32 settimane e peso nascita <1500 gr ogni 2 settimane.

Strategie di prevenzione

Nel neonato in NPT, garantire gli apporti raccomandati dalle linee guida ESPGHAN, con particolare riferimento al rapporto Ca/P, permette di ridurre il rischio di sviluppare la MBD.

In neonati in NE, l'utilizzo di formule specifiche per il pretermine (0 e pre-0) con un contenuto di calcio e fosforo maggiori (da proseguire anche dopo la dimissione), la fortificazione del latte materno con preparati multimerici e un'adeguata supplementazione di vitamina D (almeno 400 UI/die) permettono di garantire i fabbisogni nutrizionali e quindi prevenire la MBD. Evitare l'utilizzo dei diuretici calcio disperdenti e, se non possibile, considerare l'associazione con diuretici tiazidici⁹⁴.

In caso di TRP >0.95, si deve considerare l'avvio di supplementazione enterale di fosforo con la soluzione galenica di Joulie (30.4 mg di P/ml).

Target: iCa 1.32 mmol/L, fosforemia 6-7 mg/dl, TRP 0.8-0.95.

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo la Dott.ssa Rossana Scicchitano per il suo contributo nell'elaborazione e nell'editing del manuale.

Ringraziamo il Dott. Paolo Gandullia per il costante supporto clinico e scientifico e per la collaborazione che in molti anni di lavoro condiviso ha permesso di strutturare e perfezionare le competenze nutrizionali dello staff della Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children — an international multicenter cohort study. *Crit Care Med* 2012;40: 2204-11.
2. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2018 Dec;37(6 Pt B):2303-2305.
3. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;1;73(2):274-289.
4. Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020 Mar;46(3):411-425. Epub 2020 Feb 20.
5. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):706-742.
6. Kerklaan D, Fivez T, Mehta NM, et al. Worldwide Survey of Nutritional Practices in PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jan;17(1):10-8.
7. Metha NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015 Jul;102(1):199-206.
8. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1111-22.
9. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA, et al. Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: a 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):141-153.
10. Jacobs A, Dulfer K, Eveleens RD, et al. Long-term developmental effect of withholding parenteral nutrition in paediatric intensive care units: a 4-year follow-up of the PEPaNIC randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul;4(7):503-514.
11. Tardif N, Polia F, Tjäder I, et al. Autophagy flux in critical illness, a translational approach. *Sci Rep* 2019 24;9(1):10762.
12. Cloherty and Stark. Nutrition. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:248-284.
13. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth

-
- chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;20:13:59.
14. Cloherty and Stark. The high-risk newborn anticipation, evaluation, management and outcome. In: *Manual of Neonatal Care 8th edn*, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:76-93.
 15. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD000503.
 16. Manfredini VA, Cerini C, Clavenna A, et al; on the behalf of study Group of Neonatal Pharmacotherapy of the Italian Society of Neonatology. Furosemide use in Italian neonatal intensive care units: a national survey. *Ital J Pediatr.* 2020 Jun 22;46(1):86.
 17. Pacifici GM. Clinical pharmacology of furosemide in neonates: a review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(9):1094-1129.
 18. Isemann B, Mueller EW, Narendran V, Akinbi H. Impact of Early Sodium Supplementation on Hyponatremia and Growth in Premature Infants: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Mar;40(3):342-9.
 19. Segar DE, Segar EK, Harshman LA, Dagle JM, Carlson SJ, Segar JL. Physiological Approach to Sodium Supplementation in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2018 Aug;35(10):994-1000.
 20. Schneider J, Fischer Fumeaux CJ, et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018 Mar;141(3):e20172169.
 21. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ.* 1988;297(6659):1304-1308.
 22. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, Harris DL, Jacobs RJ, Jiang Y, Paudel N, Signal M, Thompson B, Wouldes TA, Yu TY, Harding JE; CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1507-18.
 23. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
 24. Thornton PS, Stanley CA, DeLeon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167:238-45.
 25. Hay WW Jr, Rozance PJ. Neonatal Hyperglycemia-Causes, Treatments, and Cautions. *J Pediatr.* 2018 Sep;200:6-8.
 26. Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson T, Ahlsson F, Engström E, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Sjöström ES, Domellöf M. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants-Insulin Treatment, Mortality and Nutrient Intakes. *J Pediatr.* 2018 Sep;200:104-110.e1.
 27. Duerden EG, Thompson B, Poppe T, et al; PIANO study group. Early protein intake predicts functional connectivity and neurocognition in preterm born children. *Sci Rep.* 2021 Feb 18;11(1):4085.

-
28. Ong EG, Eaton S, Wade AM, et al. Randomized clinical trial of glutamine-supplemented versus standard parenteral nutrition in infants with surgical gastrointestinal disease. *Br J Surg*. 2012;99(7):929-938.
 29. Bishay M, Simchowicz V, Harris K, et al; MIGS Trial Group. The Effect of Glutamine Supplementation on Microbial Invasion in Surgical Infants Requiring Parenteral Nutrition: Results of a Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Jan;44(1):80-91.
 30. Twilhaar ES, de Kieviet JF, Oosterlaan J, et al. A randomised trial of enteral glutamine supplementation for very preterm children showed no beneficial or adverse long-term neurodevelopmental outcomes. *Acta Paediatr*. 2018 Apr;107(4):593-599.
 31. Guthrie G, Burrin D. Impact of Parenteral Lipid Emulsion Components on Cholestatic Liver Disease in Neonates. *Nutrients*. 2021 Feb 4;13(2):508.
 32. Kasirer Y, Bin-Nun A, Raveh A, et al. SMOFlipid Protects Preterm Neonates against Perinatal Nutrition-Associated Cholestasis. *Am J Perinatol*. 2019 Nov;36(13):1382-1386.
 33. Sinclair R, Schindler T, Lui K, Bolisetty S. Hypertriglyceridaemia in extremely preterm infants receiving parenteral lipid emulsions. *BMC Pediatr*. 2018 Nov 7;18(1):348.
 34. Salguero Olid A, Blanco Sánchez G, Alonso Ojembarrena A. A systematic review about prophylactic L-carnitine administration in parenteral nutrition of extremely preterm infants. *Farm Hosp*. 2018 Jul 1;42(4):168-173.
 35. Ramaswamy M, Anthony Skrinska V, Fayez Mitri R, Abdoh G. Diagnosis of Carnitine Deficiency in Extremely Preterm Neonates Related to Parenteral Nutrition: Two Step Newborn Screening Approach. *Int J Neonatal Screen*. 2019 Aug 31;5(3):29.
 36. Black SM, Field-Ridley A, Sharma S, Kumar S, Keller RL, Kameny R, Maltepe E, Datar SA, Fineman JR. Altered Carnitine Homeostasis in Children With Increased Pulmonary Blood Flow Due to Ventricular Septal Defects. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Oct;18(10):931-934.
 37. Araki S, Kato S, Namba F, Ota E. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 29;13(11):e0207730.
 38. Garg BD, Bansal A, Kabra NS. Role of vitamin A supplementation in prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight neonates: a systematic review of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Aug;32(15):2608-2615.
 39. Cloherty and Stark. Bronchopulmonary Dysplasia/Chronic lung disease. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:446-460.
 40. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Apr;137(4):e20153387.
 41. Abrams SA and AAP Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-83.

-
42. Dimissione del neonato: documento della Task Force della SIN. Componenti: Gaetano Chirico, Mario De Curtis, Fabio Mosca, PierMichele Paolillo.
 43. Ng K, Stoll B, Chacko S, Saenz de Pipaon M, et al. Vitamin E in New-Generation Lipid Emulsions Protects Against Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Parenteral Nutrition-Fed Preterm Pigs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Jul;40(5):656-71.
 44. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, Mis NF, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Lapillonne A, Mlgaard C, Embleton N, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul;63(1):123-9.
 45. de Winter JP, Joosten KF, Ijland MM, Verkade HJ, Offringa M, Dorrius MD, van Hasselt PM; Spaarne Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde. Nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening aan voldragen pasgeborenen [New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155(18):A936. Dutch. PMID: 21672291.
 46. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum. Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.* 3rd ed, 2011 Milupa Metabolics.
 47. Cloherty and Stark. Neonatal kidney conditions. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:366-400.
 48. Cloherty and Stark. Care of extremely low birth weight infant. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:158-171.
 49. Cloherty and Stark. Perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:790-811.
 50. Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico. A cura di G. Ancora, G. Pomero, F. Ferrari. II ed, ottobre 2012. Gruppo di studio di Neurologia Neonatale, SIN.
 51. Murphy HJ, Finch CW, Taylor SN. Neonatal Extracorporeal Life Support: A Review of Nutrition Considerations. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(5):625-632.
 52. Brogan TV, Lequier L, Lorusso R, et al. *Extracorporeal Life Support: The ELSO Red Book* 5th Edition, 2017 Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan
 53. Jaksic T, Hull MA, Modi BP, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(3):247-253.
 54. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care.* 2010;14(4):R147.
 55. Bechard LJ, Parrott JS, Mehta NM. Systematic review of the influence of energy and protein intake on protein balance in critically ill children. *J Pediatr.* 2012;161:333e9.

-
56. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009 Feb 14;373(9663):547-56.
 57. Macrae D, Tasker RC, Elbourne D. A trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1355-6.
 58. Agus MSD, Wypij D, Hirshberg EL, et al with the HALF-PINT Study Investigators and the PALISI Network. Tight Glycemic Control in Critically Ill Children. *N Engl J Med*. 2017 Feb 23;376(8):729-74.
 59. Zhao Y, Wu Y, Xiang B. Tight glycemic control in critically ill pediatric patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Pediatr Res*. 2018 Jul;84(1):22-27. doi: 10.1038/s41390-018-0002-3. Epub 2018 May 24. PMID: 29795449.
 60. Verbruggen SC, Coss-Bu J, Wu M, et al. Current recommended parenteral protein intakes do not support protein synthesis in critically ill septic, insulin-resistant adolescents with tight glucose control. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2518e25.
 61. Verbruggen SC, Schierbeek H, Coss-Bu J, et al. Albumin synthesis rates in post-surgical infants and septic adolescents; influence of amino acids, energy, and insulin. *Clin Nutr*. 2011;30(4):469e77.
 62. Helton E, Darragh R, Francis P, et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics*. 2000 Sep;106(3):623.
 63. Gerasimidis K, Bronsky J, Catchpole A, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Assessment and Interpretation of Vitamin and Trace Element Status in Sick Children: A Position Paper From the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jun;70(6):873-881.
 64. Xie J, Zhu L, Zhu T, et al. Zinc supplementation reduces *Candida* infections in pediatric intensive care unit: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(2):170-173.
 65. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*. 2014; 113:945 – 954.
 66. Joosten KE, Kerklaan D, Verbruggen SC. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(3):226-33.
 67. Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, et al. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anesthesiol*. 2016 Mar;82(3):320-31.
 68. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.
 69. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the

-
- intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):48-79.
70. Brown JV, Moe-Byrne T, McGuire W. Glutamine supplementation for young infants with severe gastrointestinal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD005947.
 71. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med*. 2016;44:390e438.
 72. Bratton SL, Randall M Chestnut RM, Ghajar J, et al. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS; Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XII. Nutrition. *Neurotrauma* 2007;24 Suppl 1:S77-82.
 73. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR, Davis-O'Reilly C, Hart EL, Bell MJ, Bratton SL, Grant GA, Kissoon N, Reuter-Rice KE, Vavilala MS, Wainwright MS. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, Third Edition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3S Suppl 1):S1-S82.
 74. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery*. 2017;80:6-15.
 75. Mery CM, Bastero P, Hall Sr. Texas Children's Hospital Handbook of Congenital Heart Disease. Ed. Texas Children's Hospital 2020. ISBN: 978-1-7342721-0-9. Ch 57-58: 408-420.
 76. Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al; SPECS Study Investigators. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1208-19.
 77. Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ et al. Nutrition and metabolism in the critically ill child with cardiac disease in *Critical Heart Disease in Infants and Children*. 3rd Ed. Mosby 2006.
 78. Cabrera AG, Prodhan P, Bhutta AT. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2010 Mar;25(2):88-94.
 79. Jonckheer J, Vergaelen K, Spapen H, et al. Modification of Nutrition Therapy During Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Pediatric Patients: A Narrative Review and Recommendations. *Nutr Clin Pract* 2019;34(1):37-47.
 80. Wooley JA, Btaiche IF, Good KL. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:176-191.
 81. Zappitelli M, Juarez M, Castillo L, et al. Continuous renal replacement therapy amino acid, trace metal and folate clearance in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):698-706.

-
82. Druml W, Kierdorf HP; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Parenteral nutrition in patients with renal failure - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18;7:Doc11.
 83. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*. 2013; 32(4), 497–502.
 84. Dylewski ML, Baker M, Prelack K, et al. The safety and efficacy of parenteral nutrition among pediatric patients with burn injuries. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):e120e5.
 85. Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):106-11.
 86. Stoppe C, Wendt S, Mehta NM, Compher C, Preiser JC, Heyland DK, Kristof AS. Biomarkers in critical care nutrition. *Crit Care*. 2020 Aug 12;24(1):499.
 87. Hoffmann RM, Ariagno KA, Pham IV, Barnewolt CE, Jarrett DY, Mehta NM, Kantor DB. Ultrasound Assessment of Quadriceps Femoris Muscle Thickness in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Oct 1;22(10):889-897.
 88. Shah PS, Shah VS. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD002772. doi: 10.1002/14651858.
 89. Uslu S, Ozdemir H, Comert S, Bolat F, et al. The effect of low-dose heparin on maintaining peripherally inserted percutaneous central venous catheters in neonates. *J Perinatol*. 2010 Dec;30(12):794-9.
 90. Park CK, Paes BA, Nagel K et al. and the Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THiN) Group. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2014, 25:97–106.
 91. Unal S, Ekici F, Cetin İİ, Bilgin L. Heparin infusion to prevent umbilical venous catheter related thrombosis in neonates. *Thromb Res*. 2012;130(5):725-8.
 92. Sujka JA, Weaver KL, Lim JD, et al. A safe and efficacious preventive strategy in the high-risk surgical neonate: cycled total parenteral nutrition. *Pediatr Surg Int*. 2018 Nov;34(11):1177-1181.
 93. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020 Apr;35(2):178-195.
 94. Cloherty and Stark. Osteopenia (metabolic bone disease) of prematurity. In: *Manual of Neonatal Care* 8th edn, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2017:853-857.

ALLEGATO

Schemi riassuntivi per la prescrizione della NP neonatale e pediatrica



Istituto G. Gaslini

U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE DEL NEONATO

Apporti giornalieri	PRETERMINE	A TERMINE
FLUIDI ml/Kg	inizio 80 target 160-180	inizio 40-60 target 100-140
CALORIE Kcal/kg	90-120	90-100
PROTEINE g/Kg/die TPH 0.06 g/ml - Primene 0.1 g/ml max CVP 2 g/Kg/die max CVC 3.5 g/Kg/die	inizio 1.5 2.5-3.5	2-3
DESTROSIO (mg/Kg/min) max CVP D12.5% max CVC D50%	inizio 4-8 target 8-10 (max 12)	inizio 2.5-5 target 5-10 (max 12)
LIPIDI g/Kg/die Emulsioni 20% (0.2 g/ml)	Inizio 1 3-4	2-3
Vitamine idrosolubili Soluvit	1 ml/Kg	
Vitamine liposolubili Vitalipid	4 ml/Kg (max 10 ml/die)	
Oligoelementi Peditrace (> 30 giorni NP)	1 ml/Kg	
Levocarnitina (200 mg/ml)	20-30 mg/Kg/die	
Zinco mcg/kg/die (1 mg/ml) In stati catabolici + 30 mcg/Kg/die Ileosotmia/malassorbimento + 10 mcg/Kg/die	400-500	250

Elettroliti	per Kg/die	soluzioni
Sodio	2-5 mEq	2 mEq/ml
Potassio	2-5 mEq	2 mEq/ml
Glycophos 31 mg/ml P + 2 mEq/ml Na	0.5-1.3 ml (15-40 mg)	31 mg/ml + 2 mEq/ml Na
Calcio Gluconato 10% 9 mg/ml max CVP 2 mg/ml	1-5 ml (100-500 mg)	100 mg/ml
Magnesio solfato 10% 10 mg/ml	0.3-0.6 ml (3-6 mg)	10 mg - 0.8 mEq/ml

Soluzioni per inizio supporto in neonati a termine e pretermine

• Soluzione “Primogiorno” per NEONATI ≥ 2 Kg

D10% 250 ml + NaCl 10 mEq (anche in CVP)

• Soluzione “Primogiorno Prematuro” per NEONATI < 2 Kg

170 ml: (Glucosata 10% 50 ml) + (Glucosata 20% 50 ml) + (TPH 6% 60 ml) + (Calcio gluconato 10% 10 ml)
= 4.9 mg/kg/minuto di glucosio, 1.7 g/kg/die aminoacidi, 470 mg/kg calcio gluconato **a 80 ml/kg/die (solo CVC)**

Buratti Buffoni 2022



Istituto G. Gaslini

U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

**APPORTI RACCOMANDATI DI ENERGIA E MACRONUTRIENTI DURANTE LE DIFFERENTI
FASI DI PATOLOGIA CRITICA DEL NEONATO**

(ESPGHAN 2021)

	Neonato pretermine			Neonato a termine (<28 giorni)		
	Fase acuta iniziale	Fase acuta tardiva	Recupero	Fase acuta iniziale	Fase acuta tardiva	Recupero
Energia (kcal/Kg/die) Enterale Parentale	40-55 40-55	70-95 60-80	110-160 90-120	30-50 15-40	55-80 45-70	90-120 75-85
Glucosio (g/Kg/die) Enterale Parentale	5-8 5-8 (10)	7-11 7-10 (12)	11-15 (18) 11-14 (17)	4-6 4-7 (10)	6-10 6-10	9-15 8-14
Glucosio (mg/Kg/min) Enterale Parentale	3.5-5.5 3.5-5.5 (7.0)	5-7.5 5-7 (8.5)	7.5-10.5 (12.5) 7.5-10 (12)	3-5 3-5 (10)	4-7 4-7	6-10.5 5.5-10
Proteine (g/Kg/die) Enterale Parentale	1.0-2.0 1.0-2.0	2.0-3.0 2.0-3.0	3.5-4.5 2.5-3.5	<1.5 0 (1.0)	1.5-2.5 1.5-2.5	2.0-3.5 2.0-3.0
Lipidi (g/Kg/die) Enterale Parentale	2.0-3.0 1.0-2.0	3.0-6.0 2.0-3.0	5.0-8.0 3.0-4.0	<3.0 0 (1.5)	3.0-4.5 1.5-2.5	4.0-6.0 3.0-4.0

Buratti Buffoni 2022



Istituto G. Gaslini

U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica

RACCOMANDAZIONI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE PEDIATRICA

Apporti giornalieri	LATTANTI E BAMBINI			ADOLESCENTI
	<10 Kg	10-20 Kg	> 20 Kg	
FLUIDI ml/Kg	120-150	1000 ml +50 ml/Kg per ogni kg > 10 Kg	1500 ml +20-25 ml/Kg per ogni kg > 10 Kg	50-70
CALORIE Kcal/kg vedere ESPGHAN fasi patologia tabella successiva	90-100	75-90	60-75	30-60
PROTEINE g/Kg/die TPH 0,06 g/ml peso <10 Kg Freemine 0,085 g/ml peso > 10 Kg max CVP 2 g/Kg/die	1.5-2.5	2-2.5	2.0	2.0
DESTROSIO mg/Kg/min glicemia 80-120 mg/dl max CVP D12.5% max CVC D50%	fase acuta 2-4 stabile 4-6 recovery 6-10	fase acuta 1.5-2.5 stabile 2-4 recovery 3-6	fase acuta 1-1.5 stabile 1.5-3 recovery 3-4	fase acuta 0.5-1 stabile 1-2 recovery 2-3
LIPIDI g/Kg/die Emulsioni 20% (0.2 g/ml)	1-3	1-3	1-3	1-2
Vitamine idrosolubili Soluvit	< 10 Kg : 1 ml/Kg/die		> 10 Kg : 10 ml/die	
Vitamine liposolubili Vitalipid	4 ml/Kg/die Vitalipid N Infant max 10 ml		> 11 anni e adulti: 10 ml Vitalipid N Adult	
Oligoelementi Peditrace (NP > 30 giorni)	< 15 Kg : 1 ml/Kg/die			> 15 Kg : 15 ml/die
Zinco mcg/kg/die (1 mg/ml)	<3mesi: 250	3-12 mesi: 100	bambini: 50	max 5 mg/die
Levocarnitina mg/kg/die 200 mg/ml se NP>30 giorni	lattanti / bambini: 5		> 11 anni / adulti: 1-5	
Elettroliti	0-6 mesi	7-12 mesi	1-18 anni	>50 Kg
Sodio mEq/Kg	2-3	1-3	1-3	1-2 130 mEq/die
Potassio mEq/Kg	1-3	1-3	1-3	1-2 60 mEq/die
Glycophos 10% ml/Kg 31 mg/ml P + 2 mEq/ml Na	0.6-1.3	0.5	0.2-0.7	10-35 ml/die
Ca Gluconato 10% ml/Kg 9 mg/ml max CVP 2 mg/ml	3-6	2	1-2	10-35 ml/die
Magnesio solfato 10% ml/Kg 10 mg/ml	0.3-0.6	0.4	0.25	15-35 ml
ETÀ anni	Acute phase kcal/Kg/die	Stable phase kcal/Kg/die	Recovery phase kcal/Kg/die	
0-1	45-50	60-65	75-85	
1-7	40-45	55-60	65-75	
7-12	30-40	40-55	55-65	
12-18	20-30	25-40	30-55	

Buratti Buffoni 2022

