

## Indice

---

Presentazione (Fabio Caliumi)

Introduzione

- 1** La Nutrizione Artificiale
  - 1.1** Il Farmacista
  - 1.2** La valutazione dello stato nutrizionale
  - 1.3** Individuazione e monitoraggio dei fabbisogni
  
- 2** La Nutrizione Parenterale
  - 2.1** Substrati
  - 2.2** Compatibilità e Stabilità
  - 2.3** Allestimento
  - 2.4** Controlli di qualità
  
- 3** La Nutrizione Enterale
  - 3.1** Indicazioni e controindicazioni
  - 3.2** Complicanze
  - 3.3** Vie d'accesso
  - 3.4** Componenti
  - 3.5** Le diete confezionate
  - 3.6** Modalità di somministrazione
  - 3.7** Suggerimenti pratici
  
- 4** La Nutrizione Artificiale e la Clinica
  - 4.1** Nella malattia infiammatoria intestinale
  - 4.2** Nella pancreatite acuta
  - 4.3** Nelle malattie epatiche
  - 4.4** Nelle malattie che determinano perdita di peso e di massa magra
  - 4.5** Nel paziente critico
  - 4.6** Nel paziente chirurgico
  - 4.7** Nel paziente oncologico

**Bibliografia**

## Introduzione

La nutrizione artificiale è da sempre un'attività nella quale il farmacista ospedaliero, ed in particolare il farmacista clinico, ha avuto un ruolo rilevante e percepito sia dai colleghi, nel cui ambito multidisciplinare ha operato, che dalle istituzioni e dai pazienti.

Questo libro non è sicuramente esaustivo della problematica ma vuole solo essere un momento di riflessione ed aggiornamento per tutti i farmacisti, medici, infermieri ed altri operatori sanitari a qualsiasi titolo coinvolti nella nutrizione artificiale. Nell'attesa di realizzare la seconda edizione delle Linee Guida della SIFO, ho voluto riprendere alcune parti delle precedenti Linee Guida, pubblicate già nel 1993, integrandole con alcuni doverosi aggiornamenti e con la trattazione della nutrizione enterale ripresa in parte da un altro precedente lavoro dal titolo "La SIFO e il prontuario commentato di nutrizione enterale" pubblicato nel 1995. Giova ricordare che alle Linee guida del 1993 hanno collaborato numerosi colleghi quali Patrizia Brini, Alessandro Corti, Vincenzo Gatti, Anna Maria Gazzola, Stefano Gelio, Alessandra Fraccaro, Paola Landini, Silvia Maselli, Andrea Messori, Eugenia Moretto, Angelo Palozzo, Riccardo Silvano, Giancarlo Taddei e la compianta Gloria Parati, recentemente immaturamente scomparsa. Tutti nomi noti per chiunque si sia affacciato al mondo della nutrizione artificiale perché da sempre culturalmente e scientificamente impegnati nella stessa. A loro ritorna il mio sincero ringraziamento per quel duro lavoro realizzato durante la "mitica" Consensus Conference di Santa Maria Imbaro, tenutasi nell'austero contesto dell'Istituto Mario Negri Sud dal 7 al 9 maggio 1993. Anche per il secondo lavoro, da cui in parte è tratto questo mio libro, è doveroso che io ringrazi i miei coautori Paola Marini, Roberta Luzzi e Sandra Saponaro che collaborarono alla realizzazione dell'opera.

Lo scopo principale di questo libro è di fornire un testo di base per le Scuole di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera. Indubbiamente per lo studio più approfondito della materia gli allievi dovranno integrare le loro nozioni con altri strumenti che sono facilmente disponibili nelle stesse farmacie ospedaliere accreditate dalla SIFO nelle quali completeranno la loro formazione pratica. Tra questi strumenti vanno evidenziate le numerose pubblicazioni e le riviste specializzate del settore quali, la RINPE, Clinical Nutrition, JPEN, il Bollettino SIFO e il Giornale Italiano di Farmacia Clinica. Risulterà indispensabile, inoltre, la lettura e l'approfondimento delle restanti parti delle Linee Guida SIFO sugli aspetti farmaceutici della nutrizione parenterale, non riportati su questo lavoro, e le Linee Guida SINPE sia sul paziente ospedalizzato sia su quello trattato a domicilio, i cui riferimenti sono riportati nella bibliografia.

L'Autore

## Cap.1 - La Nutrizione Artificiale

La nutrizione artificiale (NA), meglio definita come “Supporto Nutrizionale”, è instaurata ogni qual volta si rende necessario perché la nutrizione “fisiologica” non può o non deve essere utilizzata. Essa si inquadra nella più ampia disciplina della nutrizione clinica ed è da considerarsi come una vera e propria risorsa farmacologica che è utilizzata per prevenire l’instaurarsi di uno stato di malnutrizione o di squilibrio od alterazione metabolica o per curare questi quando sono già in atto. In linea di massima distinguiamo:

- la Nutrizione Parenterale (NP), definita anche TPN (Total Parenteral Nutrition) o NTP (Nutrizione Parenterale Totale)
- la Nutrizione Enterale (NE), detta anche EN (Enteral Nutrition)
- e la Nutrizione Mista.

La NP si distingue a sua volta in Nutrizione Parenterale Periferica (NPP) e in Nutrizione Parenterale Centrale (NPC).

La preparazione di soluzioni per NTP rappresenta una componente rilevante del lavoro della farmacia ospedaliera anche se i tempi d'allestimento sono stati ridotti molto da mezzi tecnologici più avanzati. Allo scopo sia la *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera* (SIFO) che la *Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* (SINPE) hanno predisposto Linee Guida (LG) per ottimizzare i tempi e per garantire adeguati livelli di sicurezza e di qualità secondo le correnti evidenze.

In ogni caso, la NTP resta una pratica a rischio. Lo dimostrano studi che hanno visto i vantaggi della nutrizione parenterale nel perioperatorio solo quando lo stato di malnutrizione è veramente marcato, perché solo in quel caso si bilanciavano le complicanze, in particolare di tipo infettivologico, residuali con il ricorso alla NTP.

D'altra parte, proprio perché rappresenta una pratica a rischio la NTP va riservata ai casi d'effettiva necessità quando le condizioni sono tali che l'attesa del beneficio supera il rischio. Spesso si fa un uso troppo estensivo e discrezionale del termine *malnutrizione* che sarebbe preferibile usare, come si legge in un documento della SINPE, per lo «Stato d'alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente alla discrepanza tra fabbisogni introiti ed utilizzazione di nutrienti tali da comportare un eccesso di morbilità e mortalità o un'alterazione della qualità della vita». Peraltro, manca tuttora un gold standard accettato per valutare lo stato nutrizionale e manca per varie ragioni. Primo, non abbiamo una definizione clinica universalmente accettata; secondo, tutti i parametri attualmente utilizzati sono influenzati dallo stato di malattia o dal trauma, se non addirittura dall'età del paziente; terzo, è difficile stabilire l'influenza sulla prognosi della malnutrizione indipendentemente da quella della malattia e, infine, non è chiaro quale sia la tecnica di valutazione nutrizionale più efficace data la scarsità dei dati confrontabili e di “evidenze”.

## Il farmacista

Le risorse umane impegnate nella cura della nutrizione sono i professionisti sanitari che costituiscono il *team nutrizionale*. Il farmacista che ne fa parte collabora con gli altri membri ed è responsabile dell'approvvigionamento, conservazione, allestimento e distribuzione dei prodotti necessari per la preparazione e la somministrazione dei nutrienti. In particolare:

- valuta e programma le necessità terapeutiche dei pazienti e sorveglia la risposta alla terapia in stretta collaborazione con i medici;
- provvede alla distribuzione dei prodotti più idonei in base ad un prontuario di prodotti selezionati insieme agli altri componenti del team come i più appropriati e con le maggiori garanzie di costo-beneficio;
- utilizza le proprie conoscenze farmaceutiche e farmacologiche per contribuire a prevenire la comparsa di complicanze correlate con l'intervento nutrizionale e minimizzare gli effetti d'eventuali interazioni farmaci-nutrienti;
- assicura la preparazione e la distribuzione delle miscele nutrizionali più appropriate al singolo paziente in collaborazione con i dietisti ed i medici;
- opera con procedure documentate e basate sull'evidenza della letteratura scientifica e sulle conoscenze di buona pratica.

## La valutazione dello stato nutrizionale

In NA il primo approccio serve a verificare se il paziente necessita o no di un'alimentazione artificiale, quindi di quanto e di cosa esso necessita sulla base degli obiettivi terapeutici che si vogliono raggiungere.

Per la prima fase ci si avvale della "valutazione dello stato nutrizionale" che sostanzialmente serve a tre cose. Identifica i pazienti che hanno o sono a rischio di sviluppare una malnutrizione calorico-proteica o deficit di specifici nutrienti, quantifica il rischio che i pazienti hanno di sviluppare complicazioni correlate con lo stato di malnutrizione e, infine, monitorizza l'adeguatezza della terapia nutrizionale. Per la valutazione si usano tecniche diverse volte a identificare indicatori diversi dello stato di nutrizione. In merito alla valutazione dello stato di nutrizione occorre tenere presente che la malnutrizione è un processo senza soluzioni di continuità che parte con un inadeguato apporto di nutrienti e prosegue con progressive modifiche metaboliche funzionali e della composizione corporea. Inoltre, la maggioranza delle tecniche di valutazione dello stato nutrizionale è basata sulla loro abilità nel predire la prognosi, tuttavia la loro validità nel misurare effettivamente il rischio da malnutrizione non è stata provata in modo affidabile. È fondata piuttosto sulla base di esperienze non controllate, di case report o sull'opinione di esperti. Abitualmente si utilizzano tecniche antropometriche (peso, misurazione di pliche cutanee e misurazione della circonferenza del braccio), biochimiche (albuminemia, prealbuminemia, RPB, transferrinemia, ecc) ed immunologici (multitest cutanei). Spesso, in particolare nella ricerca clinica, sono utilizzati anche indici prognostici misti (PNI). Alcuni di questi indici trovano una più pratica applicazione nel quotidiano quali il peso, altri sono oggetto di una vivace discussione sulla loro validità predittiva (albuminemia). Per quanto attiene al peso va evidenziato che da solo, senza un'attenta valutazione clinica, può indurre in grossolani errori collegati a eventuali disidratazioni o edemi o stati ascitici. Il peso va fatto riferire sempre al peso ideale ed al peso abituale. Infatti, generalmente si definisce uno stato di grave malnutrizione quello collegato ad un calo ponderale negli ultimi sei mesi maggiore del 20%.

## Individuazione e monitoraggio dei fabbisogni

Per definire di cosa e di quanto il nostro paziente necessita è necessario effettuare un calcolo appropriato dei liquidi, delle calorie, dei lipidi, dei protidi e dei glucidi da somministrare in relazione allo stato di malnutrizione del paziente e alla sua patologia. Per quel che riguarda i liquidi il valore medio è rappresentato da 30-40 ml/kg/die. Si può arrivare a 50 ml/kg/die in caso di fabbisogni elevati (fistole intestinali, febbre, intervento chirurgico, ecc.) e a 100-150 ml/kg/die in caso di fabbisogni molto aumentati (sepsi gravi, ustioni, diarree incontrollabili, ecc.). Per i fabbisogni calorici in NA si fa riferimento sempre alle calorie non proteiche (kcal. n.p.), cioè derivanti solo dal catabolismo dei lipidi e dei glucidi. Ciò in ragione del fatto che la componente proteica, quando correttamente gestita, è utilizzata dall'organismo come fonte plastica per la sintesi proteica. Tutte le tecniche che seguiranno sono quindi da applicare alla individuazione dei fabbisogni non proteici, mentre al contrario le diete per NE sono comunemente dosate in kcal. totali. Il fabbisogno calorico n.p. può essere calcolato per ogni paziente in base alle formule di Harris-Benedict che tengono conto del peso, altezza ed età, nella determinazione del consumo energetico basale (BEE):

**BEE (maschio) = 66 + (13,7 x peso kg) + (5 x h cm) - (6,8 x età anni)**

**BEE (femmina) = 655 + (9,6 x peso kg) + (1,7 x h cm) - (4,7 x età anni)**

tali valori sono comunemente incrementati in caso di:

- normocatabolismo BEE x 1,3
- stress moderato (chirurgia elettiva) BEE x 1,5
- neoplasia BEE x 1,6
- stress grave (sepsi trauma) BEE x 2,0

il valore così ottenuto deve essere ulteriormente aumentato del 13% per ogni grado di temperatura corporea eccedente i 37°C (qualora il paziente presenti iperpiressia).

Un metodo più semplice ed approssimato è quello suggerito da alcuni autori nel quale l'apporto calorico da fornire al paziente è di circa 20-25 kcal. n.p./kg/die in caso di pazienti normocatabolici, 30-40 in caso di stress moderato e 50-60 in caso di stress grave. Una volta individuato il fabbisogno calorico non proteico, questo deve essere trasformato in volume di dieta da somministrare al paziente. Questo si ottiene dividendo il numero delle kcal n.p. desiderato per il valore calorico totale per ml della specifica dieta sottratto della quota parte derivante dall'apporto proteico.

L'apporto proteico è comunemente misurato in grammi di azoto (N). Ogni grammo di azoto "in media" corrisponde a 6,25 grammi di proteine o aminoacidi (equivalente proteico). La quantità di azoto è bilanciata con le calorie non proteiche. Nella NE di norma per il paziente normocatabolico si utilizza una dieta normoproteica (150 Kcal. n.p./g. di N). Questo rapporto può essere portato a 100:1 nel caso di pazienti ipercatabolici. La scelta della dieta deve tenere conto di tali rapporti essendo disponibili diete ipo, iper e normo proteiche.

Nel caso si voglia procedere ad una iperalimentazione tesa al recupero del peso, l'incremento delle kcal. n.p. non deve mai superare il 25% di quanto calcolato teoricamente o attraverso altre vie (calorimetria indiretta, impedenzimetria, etc.). Ogni ulteriore incremento di apporto energetico (o proteico) non risulta utile ai fini nutrizionali e può essere causa di gravi problemi metabolici.

### Monitoraggio clinico dei fabbisogni

I parametri più importanti da tenere costantemente presente in corso di NA, al fine di evitare inconvenienti per il paziente, sono il bilancio idrico, quello proteico e quello elettrolitico.

**Il bilancio idrico** è uguale alla differenza tra l'acqua introdotta con la miscela nutritiva (acqua libera) e quella persa sotto forma di urine (800-1200 ml/die), per perspiratio cutanea (600 ml) e polmonare (400 ml). Queste perdite aumentano in caso di febbre, iperventilazione, fistole, diarrea, ustioni ecc. Il bilancio idrico riveste particolare rilevanza nei pazienti nefropatici.

**Il bilancio proteico**, normalmente definito "bilancio azotato" è uguale alla differenza tra l'azoto introdotto con la dieta e quello eliminato

$$\text{Bilancio Azotato} = N_i - N_e$$

$N_i$  = introdotto con la dieta -  $N_e$  = eliminato

$$N_i = \text{g. di AA somm. : 6,25}$$

$$N_e = A_z + R_u + P_{c\&f}$$

$$A_z = \text{Azoturia/die} \\ (\text{g. urea delle 24 ore} \times 0,466)$$

$$R_u = \text{Residuo Urinario} \\ (1,5 \text{ catabolismo lieve}) \\ (2 \text{ catabolismo moderato}) \\ (2,5 \text{ catabolismo grave})$$

$$P_{c\&f} = \text{Perdite Cutanee e Fecali} \\ (15 \text{ mg/kg/die} \rightarrow 1,5 \text{ gr})$$

La perdita di N varia a seconda del catabolismo:

normale	N	< 5 g/die
catabolismo lieve	N	5-10 g/die
catabolismo moderato	N	10-15 g/die
catabolismo grave	N	> 15 g/die

Un bilancio azotato positivo è indice di sintesi proteica, un bilancio negativo è sintomo di perdita di proteine e massa muscolare. E' possibile riportare alla norma il bilancio azotato in condizioni di catabolismo lieve, mentre è impossibile nel breve periodo in caso di catabolismo elevato. L'unico obiettivo che si riesce a raggiungere in questo caso è di ridurre le perdite favorendo il recupero nel medio-lungo periodo. E' da sottolineare inoltre che la perdita di N è maggiore nel digiuno a breve termine e nei pazienti ben nutriti, aumenta dopo un trauma e dopo particolari terapie (es. corticosteroidi).

Per quanto attiene al **bilancio elettrolitico** si fa riferimento alle normali prassi cliniche. Va evidenziato che spesso le variazioni sostanziali dei valori ematici degli elettroliti sono riferibili a patologia connesse. Significativo è l'esempio dell'ipocalcemia connessa all'ipoalbuminemia. Quasi mai si rende necessario

aumentare l'apporto del calcio in questi casi perché la sua assenza è solo "apparente" ed i valori ritornano rapidamente normali con il progredire della nutrizione e con il conseguente riavvio della sintesi proteica e, quindi, dell'albumina.

## Cap. 2 - La Nutrizione Parenterale

La NP consiste nell'introduzione direttamente nel torrente circolatorio di substrati nutrizionali in forma sterile. Gli alimenti/substrati non passando attraverso il canale gastroenterico devono essere necessariamente allo stato elementare o semi-elementare perché non possono essere "digeriti", cioè sottoposti al complesso sistema enzimatico. L'introduzione nel torrente circolatorio dei liquidi nutrizionali prevede ovviamente l'apertura di una via cruenta, cioè la puntura con un ago di una vena e l'introduzione di un catetere.

Le miscele per nutrizione artificiale, a causa dell'elevato numero di particelle/molecole contenute, presentano un'elevata osmolarità non sempre compatibile con le pareti delle vene del nostro organismo. L'elevata osmolarità comporta il richiamo dell'acqua dall'interno delle pareti delle cellule parietali delle vene facendole "aggrinzire" e creando uno stato di infiammazione tipico della flebite. Questo fenomeno è molto più sentito per le vene periferiche, in particolare quando l'osmolarità della miscela supera gli 800 mOsm/litro e i tempi di somministrazione superano i dieci giorni. Per ovviare a questo fenomeno si ricorre alla somministrazione di soluzioni con osmolarità non superiore a 800 mOsm/litro e/o, per lunghi periodi, tramite l'introduzione in una vena centrale (principalmente vena cava o vena giugulare). Si distinguono così la NPP (Nutrizione Parenterale periferica) e la NPC (Nutrizione Parenterale Centrale).

### Substrati

I componenti delle miscele nutrizionali, comunemente definiti "substrati", possono essere distinti in:

- macroelementi (acqua, glucidi, aminoacidi e lipidi)
- microelementi (elettroliti, vitamine, farmaci)
- e oligoelementi (elementi introdotti in tracce)

**Aminoacidi.** Gli aminoacidi rappresentano l'apporto plastico. Essi rappresentano i mattoni necessari a ricostruire le proteine plasmatiche (albumina, gammaglobuline, ecc.) e tissutali (muscoli, ecc.) del nostro organismo. Sul mercato italiano sono disponibili miscele di AA in soluzione pronta e come liofilizzati da ripristinare con solvente. Le soluzioni che possono venire impiegate in NP contengono tutti gli AA essenziali e alcuni AA non essenziali. Per particolari esigenze terapeutiche, sono disponibili miscele opportunamente "squilibrate":

- Miscele di soli AA essenziali per l'insufficienza renale;
- Miscele di AA ad alto rapporto BCAA/ArCAA (ArCAA=aminoacidi a catena aromatica) per l'encefalopatia epatica;
- Miscele speciali per i neonati

Miscele di AA ramificati (BCAA) possono essere utilizzate per arricchire le normali diete per particolari esigenze. Le soluzioni contenenti solo BCAA possono presentare cristalli di leucina, specie nel periodo invernale; vanno pertanto verificate per la limpidezza e riscaldate a b. m. fino a completa risolubilizzazione. Problemi possono verificarsi anche con i liofilizzati di AA che, a causa delle caratteristiche di ripristino, andrebbero utilizzate solo in condizioni operative almeno di II Livello. L'infusione di AA per via e.v. ne arricchisce il "pool" plasmatico già disponibile; i livelli si ristabilizzano (steady-state) nuovamente entro 24-48 ore dall'inizio della somministrazione. Gli AA sono utilizzati per diverse funzioni metaboliche:

- sintesi proteica e di altri substrati (nucleotidi, neurotrasmettitori, etc.)
- transaminazione e/o deaminazione per i processi di catabolismo e di produzione energetica.

I criteri di scelta delle miscele commerciali devono tener conto dei seguenti parametri "clinici":

- presenza di aminoacidi levogiri
- quantità di AA essenziali
- quantità di AA non essenziali
- rapporto E/T (AA essenziali/g di azoto totali)
- % di AA essenziali sul totale degli AA
- rapporto fra ciascun AA essenziale e l'apporto in azoto totale
- rapporto fra ciascun AA essenziale ed il totale degli AA essenziali
- rapporto fra i BCAA (isoleucina, leucina, valina)
- % di BCAA sul totale degli AA
- rapporto fra i BCAA e gli ArCAA
- l'equilibrio fra gli AA in funzione dei fabbisogni (vedi di seguito i valori nutrizionali)
- tossicità: eventuale eccesso di alcuni AA (es.: glicina, AA acidi)
- valore biologico nell'uomo
- perdite urinarie
- stato patologico del paziente (eventuale impiego di miscele squilibrate)

E dei seguenti parametri farmaceutici:

- concentrazione degli AA espressa come mMol/L
- pH
- presenza di elettroliti
- osmolarità complessiva
- presenza di additivi (es.: antiossidanti)
- contenuto particellare

A scopo esemplificativo vengono di seguito indicati quelli che sono ritenuti i parametri di riferimento per soluzioni di impiego "basale":

- $E/T = 3$
- $BCAA \% P/P = 25 - 30$
- $ISOLEUCINA : LEUCINA : VALINA = (1):(1,3-1,5):(1)$
- $BCAA/ArAA \text{ MOLARE} = 4 - 5$
- $AA/N \text{ TOTALE} = 6 - 7$
- $PH = 6 - 7$

I valori nutrizionali degli AA per nutrizione parenterale possono essere raggruppati in:

- AA essenziali in tutte le circostanze: Isoleucina, Leucina e Lisina Metionina Fenilalanina Treonina, Triptofano e Valina
- Essenziali per il prematuro: Cisteina/Cistina, Glicina, Taurina e Tirosina
- Essenziali per il neonato e in caso di uremia: Istidina
- Permettono un utilizzo ottimale di altri AA: Arginina, Alanina, Acido Glutammico e Prolina
- Sorgenti aspecifiche di azoto: Acido Aspartico e Serina

La Glutamina, pur potendo essere sintetizzata dall'organismo (come l'Asparagina), viene ritenuto un AA del quale può risultare utile l'apporto esogeno, specie in alcune affezioni che interessano l'apparato gastroenterico e nelle condizioni di stress.

## Glucidi

Le soluzioni di glucosio, che rappresentano la principale fonte calorica, soddisfano le esigenze di apporto glucidico in NP e normalmente non sono necessari altri zuccheri o alcoli: il sorbitolo, che può far parte di componenti di miscele commerciali, si giustifica solo per ragioni farmaceutiche (non causa reazione di Maillard con gli aminoacidi). Il glucosio infuso per via endovenosa fornisce circa 3,7 Kcal/g. Nella scelta di soluzioni commerciali di glucosio occorre verificare la rispondenza ai requisiti previsti dalla F.U., ed in particolare: il valore del pH, che deve essere compreso tra 3,5-6,5 il contenuto in prodotti di degradazione del glucosio, in particolare di 5-idrossimetil-furfurolo, causato da elevate temperature di sterilizzazione (indice di cattiva tecnologia). La seguente tabella indica le soluzioni di glucosio presenti nel commercio e le relative caratteristiche:

Concentrazione	5%	10%	20%	33%	50%	70%*
Omolarità(mOsm/L)	278	556	1110	1835	2780	3892
Calorie (Kcal/L)	185	370	740	1221	1850	2590

(\*) Non presente nel Formulario Galenico Nazionale

Le soluzioni sono fornite normalmente in flaconi di vetro di volume variabile dai 100 ml a 1000 ml. Alcune ditte dispongono anche di preparazioni in sacche da 1-5 litri.

## Lipidi

I lipidi rappresentano la seconda importante fonte calorica e la principale fonte di acidi grassi essenziali (acido linolenico e acido linoleico). Grazie alla loro bassa osmolarità pari a circa un decimo di quella di una soluzione di glucosio a parità di Kcal/litro introdotte, essi vengono spesso utilizzati per aumentare l'apporto calorico delle miscele nutrizionali destinate alla nutrizione parenterale periferica.

In NP i lipidi sono somministrati sotto forma di emulsioni di olii vegetali (Soja, Cartamo o Olive) a diversa concentrazione (10, 20 o 30%) in acqua resa isotonica con glicerolo. Gli olii vegetali sono solitamente costituiti da trigliceridi di acidi grassi a lunga catena e diverso grado di insaturazione. Un preparato commerciale contiene anche trigliceridi di acidi grassi a catena media (MCT). Gli emulsionanti usati sono miscele naturali di fosfolipidi (derivati da tuorlo d'uovo o lecitina di soia), che, grazie alla loro natura anfipatica, si dispongono in più strati sulle goccioline d'olio; sulla loro superficie si manifesta tipicamente un potenziale elettrostatico negativo che funge da barriera repulsiva fra le particelle, stabilizzando la fase dispersa in una emulsione O/A. Nei preparati commerciali le goccioline oleose hanno un diametro medio di 0,2-0,4 micron, e sono pertanto delle stesse dimensioni dei chilomicroni plasmatici. Tali emulsioni possono venire somministrate come tali per vena periferica (tenendo conto della velocità di somministrazione), grazie alla loro bassa osmolarità, o miscelate con gli altri componenti la miscela nutrizionale. In questo caso la stabilità della formulazione originaria può venire alterata dalla presenza di elettroliti ed altri composti e da variazioni di pH e si possono manifestare fenomeni di aggregazione particellare e coalescenza. Tutti i prodotti presenti in commercio sono stabili per almeno due anni, anche grazie alla protezione fornita dai tocoferoli presenti (dai 50 ai 200 mg/litro, a seconda del preparato e della concentrazione)

all'irrancidimento degli acidi grassi. Si evidenzia che la presenza di fosfolipidi comporta anche un apporto di ioni fosfato.

### **Elettroliti**

In NP possono essere impiegati quasi tutti i sali minerali inorganici ed organici iniettabili presenti in commercio. Alcune formulazioni sono registrate come galenici industriali; altre sono fornite come preparazioni magistrali. Le limitazioni al loro impiego sono legate al fabbisogno ed alla compatibilità con la miscela. I sali di bicarbonato sono sempre sconsigliabili poiché il pH delle miscele nutritive varia da neutro ad acido e la loro aggiunta darebbe luogo a produzione di CO<sub>2</sub> con effervescenza dal gas liberato. Anche la solubilità dei sali dopo la miscelazione va valutata attentamente (es.: calcio-fosfato; calcio-solfato). Occorre inoltre ricordare che alcuni sali possono alterare il pH della miscela (es.: i sali di acidi organici danno luogo ad idrolisi alcalina; i sali di basi organiche danno idrolisi acida) e possono produrre sistemi tampone, specie con i fosfati presenti. Alcuni sali sono parzialmente complessati e pertanto non completamente ionizzati (es.: Ca gluconato). I fosfati sono anche commercialmente disponibili in forma organica come glucosio fosfato o fruttosio 1,6 difosfato.

È indispensabile che vi sia corrispondenza tra la ricetta medica e la formula utilizzata per l'allestimento della miscela nutrizionale. Ogni discordanza che può verificarsi per esigenza di contenuto dei prodotti del commercio viene segnalata al medico. Si deve tener conto dell'apporto anche degli elettroliti contenuti nelle soluzioni aminoacidiche e lipidiche, ai fini di un corretto calcolo dei fabbisogni nonché delle terapie contemporanee. Una corretta esecuzione della miscela nutrizionale si ottiene analizzando le soluzioni di partenza, le interazioni tra gli elettroliti ed i nutrienti e la stabilità nel tempo della miscela nutrizionale.

### **Farmaci.**

L'inserimento dei farmaci in una miscela nutrizionale necessita di notevole attenzione in particolare per la valutazione della sua reale necessità terapeutica. La diminuzione dei costi, la riduzione dei rischi di somministrazione attraverso la manipolazione di cateteri, ed in alcuni casi i vantaggi farmacocinetici e terapeutici dell'infusione continua, non devono farci dimenticare la complessità chimico-fisica di una miscela nutrizionale e dei complessi equilibri che sono alla base della sua stabilità.

### **Oligoelementi**

Gli oligoelementi o elementi traccia sono presenti nei tessuti sani di tutti gli esseri viventi, con concentrazione tissutale costante in tutti gli esseri della stessa specie. La loro carenza porta ad anomalie fisiologiche strutturali riproducibili e la loro somministrazione previene le anomalie o modificazioni biochimiche riscontrate appunto con la carenza. Gli oligoelementi necessari per la salute sono 15 e sono i seguenti: ferro, zinco, rame, cromo, selenio, iodio, cobalto, manganese, nichel, molibdeno, fluoro, stagno, silicio, vanadio ed arsenico. Secondo Cotzias solo i primi 7 sono indispensabili all'uomo.

### **Vitamine**

Le vitamine sono agenti catalizzatori essenziali per l'utilizzazione dei carboidrati, dei grassi e delle proteine. A livello metabolico la loro funzione è svolta come coenzima o come gruppo prostetico di proteine. Le vitamine sono delle sostanze particolarmente sensibili alla luce, al calore e all'ossigeno.

Introdotte in una soluzione con diversi componenti, quale potrebbe essere una miscela nutrizionale, possono verificarsi interazioni responsabili dell'accelerazione della loro degradazione.

## Compatibilità e stabilità

Le miscele per nutrizione parenterale sono realizzate con tutti i componenti della dieta fisiologica portati in modo sterile ed apirogeno allo stato più elementare così che possano essere già utilizzati dalle cellule dell'organismo senza preventiva "digestione". Per realizzare ciò, tenendo conto dei vari macrosostri (glucidici, lipidici e proteici), dei microelementi (elettroliti e vitamine) e degli oligoelementi (ferro, cromo, manganese, iodio, ecc.), nella soluzione nutrizionale sono mescolati più di 50 componenti non tutti perfettamente compatibili tra loro. Solo un'adeguata tecnica di mescolamento, che tenga conto delle condizioni chimico-fisiche che si riscontrano all'atto di ogni singola aggiunta, unitamente al rispetto di appropriati range di compatibilità previsti dalle LG, può permettere quel delicato equilibrio che per un tempo limitato garantisce una stabilità che consente l'uso clinico delle preparazioni. A tale proposito giova evidenziare che è buona prassi non aggiungere null'altro alla miscela che non sia assolutamente indispensabile. Ed ancora, che quasi mai vi è qualcosa di indispensabile da aggiungere alle sacche per NP. Si fa espresso riferimento con ciò all'aggiunta di farmaci (albumina, eparina, anti-H<sub>2</sub>, poligeline, antibiotici, ecc.) che, pur in presenza a volte di studi di compatibilità o stabilità, non trovano valide motivazioni farmacologiche o cliniche nel loro uso contemporaneo della miscela ma che, nello stesso tempo, aumentano in modo esponenziale il rischio di instabilità sia chimico-fisica sia batteriologica.

Le maggiori preoccupazioni relative alla miscela per la NP provengono dall'instabilità dell'emulsione lipidica e dal rischio di precipitati di sali insolubili prevalentemente rappresentati dal fosfato di calcio. Sebbene i due argomenti sembrino disgiunti, la problematica è fortemente correlata. Nel primo caso l'instabilità porta alla formazione di prodotti che per loro natura, essendo più leggeri dell'acqua, tendono a migrare verso la superficie della miscela (aggregati o macromolecole formatesi per coalescenza), mentre nel secondo caso i sali insolubili che si formano danno origine a precipitati che vanno verso il fondo della stessa, mascherati dal suo aspetto lattescente dovuto alla presenza dell'emulsione lipidica.

### Lipidi

Le Emulsioni lipidiche, rappresentate dalla sospensione in acqua di minuscole goccioline di olio della stessa dimensione dei naturali chilomicroni (0,3 micron), devono la loro stabilità alle forze di repulsione derivanti dalle cariche negative poste sulla loro superficie che contrastano efficacemente le forze di attrazione di van der Waals. Ciò si realizza grazie ai fosfolipidi che si dispongono sulla superficie delle goccioline di olio secondo la loro affinità; la parte apolare all'interno e quella polare all'esterno. Ciò provoca un duplice meccanismo di stabilizzazione delle goccioline. Il primo di natura meccanica dovuto proprio alla pellicola che si forma attorno alle goccioline. Il secondo, di natura elettronica, di cui abbiamo già parlato. La forza di repulsione è tanto maggiore quanto maggiore è la dissociazione della molecola di fosfato dei fosfolipidi. Questa è regolata dal pH della soluzione. Quanti più ioni H<sup>+</sup> sono presenti nella miscela meno dissociato sarà il fosfato, quindi minore sarà il potenziale zeta (risultante della carica elettrica di superficie) e le goccioline non avranno più la forza di respingersi. Questo ragionamento ci porterebbe a ritenere che una minore acidità comporti una maggiore stabilità. A ciò si contrappone però l'instabilità dei sali inorganici di fosforo per i quali quanto minore è l'acidità tanto maggiore è la probabilità che siano presenti forme dissociate di fosfati che con il calcio danno origine a sali pochissimo solubili. Oggi sappiamo che un pH compreso tra 5,5 e 6,5 dà sufficiente garanzia di stabilità. Ma la presenza degli elettroliti, in modo specifico i cationi, è un altro fattore che può destabilizzare l'equilibrio dell'emulsione. I cationi monovalenti sembrano avere un effetto iniziale positivo facendo diminuire il valore del potenziale zeta portandolo addirittura a valori di -45 mV (per le soluzioni lipidiche iniziali tale valore è di -30 mV) per poi neutralizzarlo, anche se a concentrazioni notevolmente elevate. Diverso è il comportamento degli ioni bivalenti che neutralizzano completamente

il potenziale zeta già a concentrazione molto basse. Ancora peggiore è il comportamento degli ioni trivalenti che già in tracce lo positivizzano.

Il CAN (Critical Aggregation Number), una particolare formula matematica basata sulle concentrazioni degli ioni mono, bi e trivalenti secondo la quale si riteneva si potesse predire la stabilità delle emulsioni lipidiche, è ormai stata completamente abbandonata essendosi dimostrato completamente inefficace.

Gli ioni bivalenti, ed in particolare quelli del calcio, che rappresentano gli elementi più critici della formula nutrizionale, alterano la carica di superficie neutralizzandola disponendosi attorno alle goccioline dei lipidi. Gli stessi formano anche dei ponti tra le varie goccioline creando, quindi, una vera e propria rete. Con un meccanismo analogo possono agire alcuni farmaci, come per esempio le eparine. In questo caso il "binding" si forma tra le cariche negative dell'eparina e quelle dei fosfolipidi di superficie delle goccioline di olio. L'eparina, in un certo senso, agisce come il racemo per un grappolo di uva.

Quando, comunque, viene annullata o ridotta la carica negativa di superficie, o per la presenza di elettroliti o per l'elevazione del pH, le forze di attrazione prevalgono su quelle di repulsione e si formano gli aggregati. Negli aggregati le goccioline rimangono ancora ben distinte ma unite tra di loro a formare dei grappoli prima più piccoli, poi man mano più grandi fino a formare veri e propri flocculi. Viene comunque ancora conservata la seconda attività dei fosfolipidi: quella meccanica derivante dal film protettivo che ha creato una specie di capsula intorno alle goccioline di olio. Ma anche questa protezione piano piano viene meno e più goccioline esplodono per formarne una sola più grossa e così via fino alla rottura definitiva dell'emulsione. Gli aggregati per la legge di Stokes tendono a migrare verso la superficie poiché si comportano come corpi di dimensioni comparabili con quelli della somma dei diametri delle singole particelle che li compongono. Questa migrazione dà origine al creaming. Il creaming può essere formato da aggregati o da coalescenze. Nel primo caso sappiamo che questo si ridisperde rapidamente dopo una «gentile» agitazione per riformarsi solo dopo parecchie ore. Nel secondo, il creaming si riforma molto più rapidamente. Il creaming è uno degli strumenti più potenti per valutare immediatamente la stabilità di una miscela. E' molto difficile che un'emulsione lasciata adeguatamente a riposo possa contenere molecole di grandezza pericolosa senza presentare un marcato fenomeno di creaming. Possiamo quasi affermare che la presenza di creaming, in particolare se rilevante (> di 5-6 mm) è indice di problemi di stabilità dell'emulsione lipidica. Possiamo affermare, anche se con le dovute cautele, che l'assenza del creaming o la sua trascurabile presenza (< di 4-5 mm) dopo 24 ore di riposo può rappresentare un buon indice di stabilità dell'emulsione lipidica. Inoltre se il creaming è rappresentato solo da qualche millimetro in esso sarà inglobata la totalità di eventuali macromolecole che possono essersi create. Se la sacca non viene agitata, a differenza di quanto suggerito da alcuni autori, questa minima quantità, che rappresenta sempre, in virtù della legge di Stokes, la quasi totalità delle molecole pericolose, è destinata a rimanere alla fine dell'infusione come residuo intrappolato tra gli spazi morti delle tubature e della stessa sacca. Se al contrario si agitatesse, si correrebbe il rischio di iniettare tali particelle nelle vene dei pazienti. Un suggerimento, quindi, è quello di inserire tra le avvertenze da porre sull'etichetta della sacca quella di non agitare la stessa durante l'infusione.

Da quanto sopra descritto il pH delle miscele è un elemento fortemente critico per la loro stabilità. Nelle normali miscele vi è un solo substrato che può destabilizzare sensibilmente il pH. Questo è rappresentato dalle soluzioni di glucosio. Normalmente una soluzione di glucosio dovrebbe avere un pH neutro o leggermente acido. Ma in realtà non è così. Le alte temperature della sterilizzazione favoriscono la decomposizione del glucosio ad acido levulinico ed acido formico. Questi già a bassissime concentrazioni possono portare il pH da 6-7 a 3. Nella pratica farmaceutica della NP questa situazione viene contrastata dall'energico potere tampone delle soluzioni aminoacidiche. Qualora siano stati aggiunti in una quantità sufficiente (secondo alcuni autori gli aminoacidi devono rappresentare almeno il 2,5% dell'intera miscela) tali soluzioni possono stabilizzare il pH su valori accettabili (~6).

### Interazione tra gli elettroliti.

L'interazione è un fenomeno chimico-fisico che si verifica miscelando diverse sostanze. Il problema più grande è rappresentato dal calcio fosfato bibasico che è il sale meno solubile ed è pH dipendente. Gli AA svolgono un ruolo importante perché sono capaci di complessare il calcio diminuendone la quota libera (o dissociata) in soluzione e in funzione della loro concentrazione gli AA possono quindi svolgere un ruolo protettivo nei confronti della precipitazione dei sali di calcio. Inoltre gli AA aumentando il pH delle soluzioni ipertoniche di glucosio alle quali vengono miscelati e quindi rendono possibile l'introduzione dei lipidi. Va considerato che l'abbassamento di pH permette la dissociazione dello ione fosfato monovalente, in presenza di  $\text{Ca}^{++}$  si formerà fosfato monobasico di calcio, sale molto più solubile del bibasico e tribasico. Il rischio che si verifichi precipitazione di fosfato di calcio insolubile dipende da:

- aumento di pH (vedi tabella);
- concentrazione degli ioni inorganici;
- concentrazione degli AA;
- temperatura della miscela infusionale;
- ordine di introduzione delle diverse soluzioni nella sacca.

Rapporto tra concentrazione limite $\text{Ca}^{++}/\text{P-inorg.}$ in funzione del pH			
pH	$\text{Ca}^{++}$ mM/l	$\text{Ca}^{++}$ mEq/l	P-inorg. mM/l
5,5	2,5	5	30
6,5	2,5	5	20
7	2,5	5	10
5,5	5	10	20
6,5	5	10	13
7	5	10	2,5

da LL.GG. SIFO 93

**Aumento del pH:** Quanto più alto è il pH della soluzione, tanto maggiore è il rischio di formazione del precipitato in quanto si rende disponibile una maggior quantità di fosfato bibasico incrementando con tutta probabilità la precipitazione di sale insolubile di calcio. Al variare del pH i limiti si abbassano ulteriormente. Nella tabella si possono rilevare alcuni dati conservativi che mettono in relazione i limiti delle concentrazioni degli ioni  $\text{Ca}^{++}$  e P-inorganico con i vari pH della soluzione. Esiste, quindi, un preciso rapporto limite in funzione del pH tra la concentrazione di ioni calcio e ioni fosfato, in corrispondenza del quale comincia a formarsi precipitato. Solo apporti superiori a quelli riportati nella tabella possono giustificare l'uso del fruttosio 1,6 difosfato.

**AA:** La capacità tampone della miscela nutrizionale aumenta con l'aumentare della concentrazione degli AA. L'intensità dell'effetto dipende dalla soluzione di AA e da ogni singolo AA.

**Temperatura:** l'aumento della temperatura fa diminuire la solubilità del calcio fosfato perché rendendo disponibili maggiori quantità di ioni dissociati calcio e fosfato bibasico dai rispettivi sali di origine permette la precipitazione del sale nella forma meno solubile, cioè bibasico. A concentrazioni al limite della stabilità e sufficiente la temperatura del corpo umano ad attivare un processo di precipitazione già a livello del lume del catetere endovenoso.

**Ordine di introduzione:** è indispensabile che i due ioni vengano aggiunti alla miscela nutrizionale non contemporaneamente e non con la stessa siringa, bensì in momenti distinti e in soluzioni diverse in modo tale da effettuare una loro ulteriore diluizione prima che vengano in contatto. È preferibile aggiungere il Calcio per ultimo alla soluzione, quando il fosforo è già ampiamente diluito. Il calcio, inoltre, è incompatibile con la presenza di bicarbonati, citrati e acido folico (precipitano sali insolubili).

Come si è già evidenziato, per prevenire la formazione di precipitati, ove necessario, potrebbero essere utilizzati sali organici di calcio (Calcio gluconato) o di fosforo (Glucosio 1-6 difosfato). Questi sono però molto più costosi. Fatta eccezione nei pazienti neonati, per i quali necessitano notevoli quantità di questi sali, nella maggior parte dei casi non è per nulla necessario aumentare gli apporti del calcio e del magnesio, anche in presenza di loro deficit. Spesso, infatti, la progressiva crescita dei valori di albumina derivanti dalla ripresa della sintesi proteica promossa dalla nutrizione artificiale riporta parallelamente il calcio a valori normali. Ciò a dimostrazione, ove fosse ancora necessario, che in medicina non sempre è valida la regola della supplementazione esogena di substrati in occasione di carenze degli stessi, ma risulta più appropriata la ricerca e la rimozione delle cause senza alterare i complessi meccanismi fisiologici che regolano il metabolismo e la sintesi o l'assorbimento e l'eliminazione inter ed intra distrettuale.

## **Farmaci**

È estremamente difficoltoso riuscire a valutare l'impatto di un nuovo componente in una miscela formata da più di 50 componenti di base, senza contare gli innumerevoli complessi che si vengono a creare tra gli stessi. Il fatto che qualcuno abbia dimostrato che dopo 24 ore sia ancora presente il 90% del farmaco testato non deve mai tranquillizzarci fin tanto che non avremo saputo dove è finito il restante 10% o in quale prodotto più o meno tossico esso si è trasformato. La letteratura internazionale è ricca di numerosi studi, spesso fortemente contrastanti, ma questi non sono sempre convincenti e, comunque, ogni loro trasferibilità alle miscele realizzate con prodotti italiani è inopportuna o, quantomeno, necessita di ulteriori verifiche. I criteri principali per includere farmaci nelle miscele nutrizionali possono essere:

- stabilità di dosaggio oltre le 24 h;
- appropriata farmacocinetica per l'infusione continua;
- compatibilità chimico-fisica con i componenti della miscela;
- stabilità chimico-fisica del "sistema" per 24-72 h;
- effettiva utilità e/o necessità nell'adottare tale pratica.

Il tutto sulla base di un'autorevole letteratura internazionale rivalidata sperimentalmente, se possibile, sulle proprie miscele. Vi sono molti farmaci ritenuti compatibili con le miscele nutrizionali "all-in-one", ma anche molti ritenuti non compatibili. Il farmacista è l'operatore sanitario specifico che può fornire risposte ed utili suggerimenti.

Un particolare cenno va fatto per l'insulina per la sua capacità di aderire alle pareti di vetro e di materiale plastico dei flaconi, delle sacche e degli apparati tubulari, fenomeno peraltro meno rilevante con le insuline umane. L'aggiunta di poligelina o albumina non risolve affatto il problema aumentando solo le occasioni di inquinamento e di eventuale ulteriori instabilità. tenuto conto che la biodisponibilità del prodotto è estremamente variabile in dipendenza del pH, della specifica composizione e dalla presenza di elettroliti, si rende necessario un'attento monitoraggio della glicemia e la personalizzazione degli apporti. Anche in questo caso l'ipotesi di affidare, quando possibile, a "madre natura" il compito fisiologico di produrre l'insulina attraverso il pancreas del paziente andrebbe attentamente valutata.

## **Oligoelementi**

La compatibilità degli oligoelementi è totale quando nella miscela nutrizionale non sono presenti le vitamine. Infatti, quando le vitamine vengono associate agli oligoelementi si assiste ad una rapida degradazione della vitamina C con il contributo della luce U.V.. Si consiglia, pertanto, di somministrare la vitamina C per altra via. Una pratica alternativa, quando la si voglia utilizzare in sacca è quella di introdurla nella stessa a giorni alterni con gli oligoelementi. Gli oligoelementi possono formare anche dei complessi solubili colorati con gli AA.

### **Vitamine**

La loro stabilità nella soluzione nutrizionale dipende dai seguenti fattori:

- pH della soluzione;
- presenza o assenza di emulsioni lipidiche;
- presenza contemporanea di oligoelementi;
- natura del contenitore e del set di somministrazione;
- temperatura;
- esposizione alla luce solare o U.V.;
- tempo di conservazione;
- tipo di miscela vitaminica utilizzata.

Per la valutazione delle singole stabilità si rimanda all'abbondante letteratura oggi esistente. Meritevoli di particolare attenzione sono l'acido folico che risulta essere fortemente instabile e l'acido ascorbico rapidamente degradato unitamente a tutti i suoi derivati attivi in presenza di ossigeno e rame, presente negli oligoelementi. Per questi viene consigliata una somministrazione per altra via, di norma per os o endovena, 500 mg/die per la vitamina C, ed intramuscolo ogni 15 giorni, per l'acido folico. Anche per la vitamina K si deve ricorrere alla somministrazione intramuscolo, 10 mg di fitomenadione una volta alla settimana, tenuto conto che non esiste una forma idrosolubile in commercio in Italia, fatta eccezione dei recenti prodotti multivitaminici per i quali si rendono necessarie attente considerazioni costo-beneficio. Per le restanti vitamine liposolubili si può utilizzare un prodotto liofilizzato che garantisce, con una fiala alla settimana in sacca, un sufficiente apporto di vitamina A e di vitamina D (particolare attenzione deve essere posta al rischio d'iperdosaggio ed accumulo di vitamina A). Per la vitamina E si tenga presente che, normalmente, il suo apporto è garantito dalle emulsioni lipidiche che ne sono particolarmente ricche. In alcune emulsioni lipidiche sono presenti significative quantità anche di vitamina K. Di seguito si riportano alcune raccomandazioni da adottare nella pratica farmaceutica:

- proteggere le miscele dalla luce solare o U.V. in genere, in particolare quando non sono presenti i lipidi;
- conservare le soluzioni al fresco, quando non sono immediatamente utilizzate;
- ottimizzare la scelta dei preparati vitaminici.

L'emulsione lipidica, di norma, ha un sufficiente effetto protettore sulla degradazione di buona parte delle vitamine.

## Allestimento

**Premessa.** L'allestimento delle NP deve avvenire, secondo le norme di buona Fabbricazione previste dalla F.U. e secondo le LG SIFO, in un laboratorio adeguatamente attrezzato e strutturato. Il "rischio" di contaminazione durante la lavorazione di prodotti sterili è determinato dall'apporto particellare nell'ambiente di lavoro o da una non corretta manipolazione dei punti critici (punti di prelievo o d'iniezione e raccordi di vario tipo). Una componente particellare rimane o meno permanentemente in sospensione nell'aria soprattutto in funzione delle dimensioni delle particelle stesse. L'attività ed il movimento dell'operatore nell'ambiente di lavoro comportano:

- la reimmissione nell'aria delle particelle pesanti che si sono depositate per gravità;
- l'apporto di nuove particelle rilasciate continuamente dall'operatore.

Esistono studi che pongono in relazione positiva il particolato nell'area con le contaminazioni microbiche. Sono così stati sviluppati dei criteri di controllo che tendono a ridurre al minor rischio ambientale di contaminazione. Le condizioni consigliate di pulizia dell'aria sono state divise in classi caratterizzate da un numero massimo ammesso di particelle divise in ordini di grandezza, o unità di volume. È stata scelta la classe 100 come elemento di qualità sufficiente per la preparazione di sacche di NP. Questo tipo di ambiente è realizzato solitamente con l'uso di cappe a flusso laminare orizzontali o verticali che adottano filtri HEPA di classe 100. Le cappe a flusso laminare devono essere utilizzate correttamente per fornire le prestazioni richieste: per questo le modalità di lavoro sotto cappa sono determinanti per non vanificare le prestazioni fornite da questo strumento. Una laurea o un diploma conseguito in discipline sanitarie non assicurano automaticamente che una persona possieda la tecnica per un sicuro allestimento di soluzioni sterili. Un adeguato e periodico controllo di efficienza è indispensabile.

**Area di lavoro.** Tenuto conto dell'eterogeneità delle strutture ospedaliere e dell'esigenza di poter realizzare la nutrizione parenterale anche in condizioni non ottimali, fermo restando che, comunque, il prodotto finito deve rispondere a precisi requisiti di cui parleremo di seguito, sono stati individuati quattro *livelli operativi* nei quali si rende possibile l'allestimento delle miscele in condizioni crescenti di sicurezza:

***I Livello Operativo:*** ambiente non specificamente destinato all'allestimento delle sacche e senza cappa a flusso laminare (LAF). Essendo questa una situazione estremamente rischiosa, essa deve essere evitata o riservata esclusivamente alle situazioni di emergenza e, comunque, devono essere rispettate le seguenti condizioni:

- utilizzare un'area estremamente pulita in un locale non frequentato;
- lavare e disinfettare con un disinfettante idroalcolico l'area su cui s'intende operare;
- creare un campo sterile con un telino sterile;
- attenersi a rigorose tecniche di asepsi;
- introdurre nel campo sterile solo materiali sterili o trattati (immersi, spruzzati o lavati) con adeguato disinfettante idroalcolico;
- utilizzare le miscele subito dopo la loro preparazione evitando assolutamente lo stoccaggio.

***II Livello Operativo:*** ambiente non specificamente destinato all'allestimento delle sacche ma dotato di LAF. Anche questa può essere definita una situazione a rischio e, pertanto, devono essere rispettate le seguenti condizioni:

- curare che l'ambiente sia costantemente pulito e sanificato;
- lavare e disinfettare con un disinfettante idroalcolico il piano di lavoro e le pareti della cappa prima e dopo ogni attività quotidiana;
- attenersi a rigorose tecniche di asepsi;
- introdurre nel campo sterile solo materiali sterili o trattati (immersi, spruzzati o lavati) con adeguato disinfettante idroalcolico;
- tenere chiusa con un protezione l'area di lavoro interna della cappa quando questa non è utilizzata;
- utilizzare le miscele subito dopo la loro preparazione evitando assolutamente lo stoccaggio.

**III Livello Operativo:** ambiente specificamente dedicato all'allestimento e dotato di LAF ma non strutturato con accorgimenti tecnologici di elevata sicurezza. Qualora vengano rispettate le raccomandazioni e le tecniche di asepsi che seguono, la validità dei prodotti allestiti può essere estesa ai tempi di stabilità testati nelle specifiche condizioni di conservazione. Il materiale deve essere introdotto, quando possibile (es. fiale e flaconi), pulito e disinfettato con alcool a 70° o disinfettante idroalcolico (non introdurre materiale nei cartoni!). L'area va frequentata ed utilizzata per il minor tempo possibile. L'area va pulita e disinfettata giornalmente con materiali e strumenti "riservati" esclusivamente ad ogni singola area, con panni e strofinacci in materiale antistatico e non filamentoso. Il personale di pulizia dovrebbe essere adeguatamente istruito sulla base di un protocollo. Le pareti dovrebbero essere lavate settimanalmente. L'apertura della porta deve essere ridotta al numero minimo di volte. L'ingresso di carte deve essere ridotto al minimo; non bisogna usare matite. All'interno dell'area dove sostare solo il minimo necessario di personale, equipaggiamento e materiale.

**IV Livello Operativo:** ambiente a contaminazione controllata (*camera bianca*) costruito con tecnologia specifica, per le sue caratteristiche intrinseche, è indicato per l'allestimento di soluzioni parenterali di piccolo, medio e grande volume (in particolare quindi di miscele per N.P.) che non potendo essere sterilizzate nei contenitori finali, devono essere preparate con rigorosa tecnica aseptica e in aree di classe A-B (classe 100). Una struttura tipo a ciò dedicata è costituita di almeno 3 idonei locali, separati e confinati:

- locale magazzino (sacche, materie prime per la produzione, ecc.)
- area specifica operativa (in sovrappressione)
- locale di accesso e di appoggio del sistema informatico.

L'area operativa è caratterizzata da una pressione positiva che si crea all'interno della camera grazie alla continua ed uniforme immissione, tramite ventilatori per ventilazione forzata, di *aria pulita*, filtrata attraverso i filtri assoluti (HEPA). L'aria filtrata ricade poi laminarmente ed in senso verticale sull'area operativa sottostante. La sovrappressione determinatasi mantiene all'esterno della camera l'*aria sporca*. L'area operativa sottostante i pannelli LAF (piano di lavoro) è di CLASSE 100; tutta l'area circostante risulta mediamente di CLASSE 1000 (transito, zona lavaggio e vestizione, zona armadi passanti). I pannelli LAF sono applicati al soffitto, ad un'altezza di 2,5 metri; il canale di distribuzione dell'aria in circolo si muove quindi dal soffitto verso il pavimento, dove sono poste le griglie di ripresa dell'aria. Il locale in sovrappressione deve essere dotato di adeguato impianto di condizionamento e di umidificazione con almeno 15 ricambi ora. Le dimensioni della camera a contaminazione controllata dovranno essere rapportate al volume di lavoro ed al numero di addetti che vi opereranno. Particolare cura deve essere posta nella scelta degli arredi che devono essere facilmente lavabili e/o sterilizzabili. Le pareti devono essere in materiale lavabile ed antistatico, i sistemi di illuminazione e tutte le altre strutture devono essere conformate in modo da non trattenere la polvere. Il tavolo di lavoro deve essere in acciaio inox e deve poter assorbire le vibrazioni onde consentire l'uso di sistemi automatizzati di riempimento.

L'utilizzo di armadi passanti, per l'introduzione ed il prelievo dei materiali d'uso, permette di escludere l'ingresso nell'area in sovrappressione degli operatori addetti al rifornimento; consente anche il temporaneo stazionamento degli stessi materiali in un'area a contaminazione controllata. L'operatore addetto alla produzione accede al locale in sovrappressione tramite l'area di lavoro informatico indossando già divisa, cuffia e soprascarpe. In genere, poi, per quanto attiene alla rigorosa tecnica di asepsi, si rimanda a quanto detto in precedenza. Come per il III Livello Operativo la validità dei prodotti allestiti sarà quella riveniente dai test di validità nelle specifiche condizioni di conservazione di cui si parlerà successivamente.

**Personale.** La selezione del personale infermieristico e tecnico dovrebbe considerare le attitudini al training e alla disciplina; prima dell'autorizzazione al lavoro, tale personale dovrebbe essere reso conscio delle responsabilità del ruolo e deve essere adeguatamente istruito sulle tecniche e sulle operazioni richieste tramite adeguato periodo di training e di formazione teorica. Nessuna persona che sia malata o in condizioni che possano compromettere la pulizia dell'ambiente dovrebbe essere autorizzata ad accedere all'area di lavoro. Chiunque entri nell'area controllata deve indossare indumenti e coperture adeguati. Fumare, mangiare e bere non deve essere permesso nell'ambiente di lavoro e nelle stanze adiacenti. Così per l'uso di cosmetici, parrucche, trucco, unghie lunghe, gioielleria (e articoli personali come borse e borsette). Una volta entrato, il personale dovrebbe evitare di uscire, se non assolutamente necessario (in questo caso è necessario un cambio completo prima del rientro). Il personale addetto alla preparazione deve lavarsi accuratamente le mani prima della preparazione. Questo include un energico lavaggio di mani, unghie e polsi, per almeno 30 secondi con acqua calda e un appropriato detergente antisettico. Il lavaggio dovrebbe essere ripetuto al ritorno, se si lascia temporaneamente l'area di lavoro. Il lavandino dovrebbe avere mezzi di apertura e chiusura dell'acqua che escludano l'utilizzo delle mani. Situazioni indesiderabili e da evitare sono:

- personale interrotto frequentemente;
- personale tecnico senza adeguata supervisione;
- periodi di attività ininterrotta superiori alle 3 ore.

**Strumentazione.** Se presente una cappa a flusso laminare, se ne deve fare un uso appropriato. L'efficienza di ciascuna cappa deve essere ispezionata e certificata ogni 6 mesi (l'uso di un prefiltro permette una vita prolungata ed una migliore efficienza del filtro HEPA). Prima di ogni operazione la superficie interna della cappa deve essere lavata e disinfettata con un disinfettante idroalcolico (potrebbe essere effettuato un monitoraggio microbiologico routinario). Un flusso laminare non rimuove una contaminazione microbiologica dalla superficie degli oggetti; bisogna perciò riconoscere l'importanza della carica microbiologica presente sul materiale posto nella cappa. Idealmente la cappa dovrebbe funzionare 24 ore al giorno: comunque, per preparare la cappa all'uso, dovrebbe essere posta in funzione almeno 20 minuti prima dell'inizio delle operazioni. Si deve lavorare almeno 15 cm. all'interno della cappa, per evitare turbolenze che possono portare aria contaminata dall'esterno della cappa all'area di lavoro. Sistemare gli oggetti in modo che l'aria pulita non passi sopra prodotti "sporchi" e contaminati conseguentemente altri prodotti che devono rimanere sterili. Evitare o ridurre al minimo le turbolenze in particolare in prossimità dei *punti critici*. Camici, maschere e guanti devono essere usati durante le manipolazioni dei prodotti. I camici devono essere a fronte chiuso con maniche a polsino ed in tessuto a bassa cessione di particelle (poliestere). L'uso di una cappa dovrebbe integrare una buona tecnica, non rimpiazzarla. Un falso senso di sicurezza è il problema più comune associato all'uso delle cappe.

**Materiali.** Controllare in etichetta il corretto tipo di soluzione e la data di scadenza. Controllare i contenitori in vetro per crepe e tenuta del vuoto; le sacche di plastica per forature (controllare entrambi per umidità e sporco sul contenitore). Controllare la soluzione per materiale particellare. Controllare la compatibilità delle diverse soluzioni miscelate. Disinfettare flaconi e fiale con disinfettante idroalcolico prima dell'uso. Non rimuovere mai la chiusura dei contenitori di soluzioni sterili durante il processo di miscelazione, ma iniettare le soluzioni attraverso i diaframmi appropriati. Dopo l'aggiunta, controllare di nuovo la soluzione per il materiale particellare. Qualora non si operi con sistemi automatici di riempimento, fiale e flaconi a dose singola vanno preferiti a quelli a dose multipla. Se sono utilizzati questi ultimi, in assenza di dati adeguati, devono essere definiti specifici tempi di utilizzazione dall'apertura.

**Protocolli operativi.** Devono essere creati specifici protocolli operativi, soggetti a verifica ed eventuale revisione periodica, per ognuna delle operazioni connesse all'allestimento (pulizia dei locali, disinfezione dei prodotti, vestizione, tecnica di miscelazione, etc.). Un pannello riportante il protocollo in maniera precisa e chiara, anche con l'utilizzo di foto o disegni, dovrebbe essere posto nelle immediate vicinanze dove le singole operazioni vengono effettuate. Tutto il personale deve essere invitato ad un rigido rispetto delle norme riportate e deve essere esercitata una costante vigilanza.

**Sistemi di riempimento.** Per preparare le miscele nutrizionali possiamo avvalerci di tre tecniche: manuale per caduta, manuale assistita con sistema di trasferimento con depressione ed automatizzata.

Quest'ultima rappresenta una realtà sempre più diffusa nel campo dell'allestimento di sacche per NP. Si tratta di apparecchiature che permettono il trasferimento dei macronutrienti (glucosio, aminoacidi, lipidi) e dei micronutrienti (elettroliti, oligoelementi ecc.) da recipienti di partenza (flaconi, sacche-deposito) alla sacca-paziente. Tali apparecchiature non sono indispensabili per l'allestimento di sacche per NP ma il loro impiego diventa irrinunciabile quando, a fronte di un elevato carico di lavoro, si devono garantire standard ugualmente elevati di qualità del prodotto finito. I diversi modelli di apparecchiature proposti dal mercato possono essere essenzialmente distinti in:

- sistemi a vuoto
- sistemi peristaltici-gravimetrici
- sistemi pressurizzati per filtrazione

I vantaggi che maggiormente emergono nel confronto con il sistema di riempimento manuale per gravità riguardano:

- risparmio nei tempi di preparazione
- possibilità di operare in parziale o totale "circuito chiuso" con conseguente riduzione del rischio di contaminazione batterica e particellare delle miscele per ridotta manipolazione di fiale, flaconi, ecc.
- maggiore precisione nelle quantità di macronutrienti prelevate e trasferite
- rigorosa definizione della procedura operativa con conseguente intercambiabilità tra gli operatori
- possibile interfacciamento con programmi computerizzati

Il funzionamento di tali apparecchiature richiede la programmazione di una corretta sequenza di aggiunta dei componenti la miscela, in particolare per quanto riguarda la qualità e la quantità degli elettroliti. Lo studio della compatibilità diventa pertanto un momento fondamentale per garantire il successo nell'allestimento anche con i sistemi automatizzati. La circostanza che si verificano degli incidenti è ben documentata e pertanto vanno prese tutte le precauzioni possibili finalizzate ad evitarli. L'incidenza dei costi del materiale monouso a corredo della apparecchiatura, dovrebbe tuttavia orientare il loro impiego alle realtà operative con produzione giornaliera non inferiore alle 15 sacche. Va

considerato, inoltre, che i set di riempimento, e tutti gli altri accessori che vengono direttamente a contatto con le soluzioni, così come le stesse apparecchiature devono essere certificate così come previsto dalle vigenti normative della Comunità Europea sui Medical Device.

### **Tecniche di allestimento**

L'allestimento delle miscele per NP è una complessa operazione che deve tener conto di tutto quanto già descritto in precedenza. Si è parlato delle "tecniche di manipolazione asettica". Operazioni semplici ma basilari, come la pulizia e la disinfezione delle mani, degli ambienti, degli equipaggiamenti, dei contenitori dei prodotti di partenza, la protezione con vestimenti adeguati e la manipolazione asettica sotto flusso laminare devono essere rigorosamente codificate in un "protocollo operativo" di lavoro e strettamente osservate qualunque sia il "*Livello Operativo*". Il rischio maggiore rimane quello di un "falso senso di sicurezza" offerto dai "*Livelli Operativi*" maggiori qualora non accompagnati da rigide tecniche di allestimento. Le LG SIFO descrivono le procedure operative da seguire che di seguito riportiamo evidenziando che le stesse vogliono essere solo un'ipotesi di lavoro e devono essere adattate alle singole realtà operative. La condizione ottimale prevede che accanto ad un operatore vi sia un assistente che, al di fuori dell'area di lavoro provveda al rifornimento costante dei materiali ed alla asportazione dei prodotti finiti. Essendo tale situazione non sempre realizzabile, si farà riferimento all'attività di un operatore non assistito.

Per preparare le miscele nutrizionali possiamo avvalerci di tre tecniche: manuale per caduta, manuale assistita con sistema di trasferimento con depressione ed automatizzata.

### **Operazioni Preliminari**

Le operazioni da eseguire preliminarmente sono:

#### **Preparazione dell'Area di Lavoro:**

- cambiarsi d'abito;
- lavarsi le mani con sapone antisettico;
- attivare il flusso laminare;
- lavare con acqua sterile e con un panno sterile privo di sfilacci il piano di lavoro ed eventualmente le pareti della cappa LAF. Eventualmente, seguendo le indicazioni della ditta produttrice, tale operazione deve essere eseguita pure sulle attrezzature di riempimento automatico;
- asciugare con un panno sterile;
- spruzzare o versare sulla superficie un disinfettante idroalcolico additivato di antiossidante e trattare l'intera superficie avvalendosi di un panno sterile;
- attendere 20 minuti dall'attivazione del flusso laminare prima di incominciare le operazioni di allestimento.

#### **Predisposizione dei Materiali e dei Prodotti (dopo aver attivato il LAF):**

- valutare i fabbisogni dei singoli materiali e prodotti, quindi prelevarli nelle quantità strettamente occorrenti;
- immergere per 15 minuti tutte le fiale ed i flaconcini nonché eventuali strumenti di lavoro non sterili (forbici o bisturi per tagliare i tubi di riempimento, eventuale pinza di clampaggio finale, etc) in una soluzione disinfettante idroalcolica additivata di antiossidante;

- spruzzare abbondantemente, qualora non si renda possibile la loro immersione, i flaconi delle soluzioni di partenza (soprattutto l'area del tappo, che dovrà essere stata preventivamente liberata da ogni protezione, e la base), sempre con disinfettante idroalcolico senza asciugarli;
- portare sull'area di lavoro tutto il materiale monouso occorrente (serie delle siringhe, aghi, garze, etc) con tecnica asettica avvalendosi di sistemi di apertura "peel open";
- portare, senza asciugarli e previo sgocciolamento, tutti i prodotti sul piano di lavoro (lontano, comunque, dall'area di lavoro), qualora si tratti di un numero estremamente limitato di preparazioni e la superficie lo consenta, o su di una superficie immediatamente adiacente (per esempio un carrellino in acciaio inox) pulita e disinfettata come sopra.

### **Lavaggio delle Mani e Vestizione:**

- predisporre su di una superficie pulita un camice sterile, un paio di guanti sterili ed una garzina o un panno sterile. Avvalendosi delle aperture "peel open" questi devono essere mantenuti sugli involucri originali evitando il contatto con la superficie sottostante;
- togliere orologi, anelli e bracciali e liberare le braccia sin sopra l'altezza dei gomiti ;
- indossare cappellino e mascherina (se necessario anche i copri-scarpe);
- avvalendosi possibilmente di un lavabo munito di rubinetto a pedale o a leva azionabile con il gomito, effettuare un secondo ed accurato lavaggio delle mani con acqua calda e sapone disinfettante a base di clorexidina o iodopovidone. Il lavaggio, da ripetersi due volte, deve comprendere polsi ed avambracci;
- asciugare mani, polsi ed avambracci con la garzina od il panno sterile precedentemente predisposti avendo cura di procedere sempre dalle mani verso gli avambracci evitando il successivo contatto della stessa parte del panno nuovamente con le mani;
- indossare il camice sterile evitando, se possibile, di toccare con le mani la parte anteriore e gli avambracci sulla superficie esterna;
- calzare i guanti con una tecnica asettica, evitando, cioè, di toccare con le mani la superficie esterna degli stessi;
- sistemare tutti i prodotti precedentemente portati nell'area di lavoro, effettuando un primo controllo, dividendoli per singola prescrizione;
- verificare che la sistemazione dei materiali sul piano di lavoro sia tale da non creare "coni d'ombra" e conseguenti vortici nell'area strettamente riservata alle operazioni di riempimento o ai "punti critici" dei sistemi di riempimento automatici (raccordi con le sacche o punti di inserimento degli spike nei flaconi di partenza).

### **Tecnica di allestimento Manuale e manuale con depressione**

In questa tecnica sono distinguibili tre fasi: fase di aggiustamento dei volumi dei macrocomponenti; fase di additivazione dei microcomponenti ai flaconi di base; e fase di trasferimento nella sacca finale. In tutte queste fasi si dovrà sempre avere cura che i punti critici siano sempre esposti al *flusso laminare* e che non si creino pericolosi *vortici*.

**Fase di Aggiustamento dei Volumi dei Macrocomponenti.** Questa fase si rende necessaria qualora non si abbia una sufficiente esperienza al travaso parziale direttamente in sacca dei flaconi delle soluzioni di base avvalendosi delle tacche di riferimento presenti sulla superficie dei flaconi stessi, o qualora non si possa, per l'inaffidabilità delle stesse tacche, o non si voglia utilizzare questo metodo per la delicatezza delle preparazioni che si devono allestire (vedasi le preparazioni neonatali) od, ancora, qualora i quantitativi sono irrisori e facilmente prelevabili con una siringa da 50 ml con attacco Luer Lock .

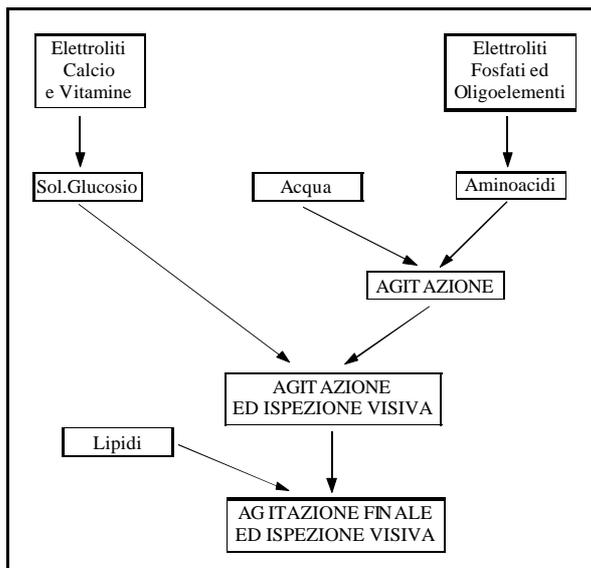
L'aggiustamento viene effettuato prelevando con una siringa di grande volume la quantità di soluzione in eccesso rispetto a quanto programmato, previo inserimento di un uguale volume di aria per evitare pericolose ed altrettanto scomode depressioni.

### Fase di Additivazione:

- quando possibile, preferire sempre i flaconcini multidose con tappo di gomma alle fiale di vetro;
- l'apertura delle fiale, per la quale ci si deve avvalere di una garzina sterile, deve avvenire sempre sotto flusso laminare;
- le fiale aperte devono essere lasciate sull'area di lavoro per il tempo minimo necessario ad effettuare le operazioni richieste e devono essere sempre esposte al flusso laminare;
- nel perforare i flaconcini multidose o i flaconi delle soluzioni di base si deve fare molta attenzione ad evitare la formazione di frammenti di tappo. A tale scopo è fortemente raccomandato l'uso di sacche con set di riempimento dotate di filtro per la "cattura dei frammenti". Evitare di perforare più volte lo stesso tappo, al fine di ridurre il rischio accennato, lasciando inserito l'ago qualora si debba effettuare un'ulteriore additivazione o prelievo;
- per prelevare sia dalle fiale che dai flaconcini deve essere usata una siringa sterile con attacco Luer Lock munita sempre di ago di adeguate dimensioni (G19), che eviti il passaggio di frammenti di vetro o di tappo, ma che nel contempo assicuri un'adeguata velocità di riempimento e di svuotamento. Qualora si utilizzino aghi dotati di filtro, questi devono essere utilizzati per una sola delle fasi (aspirazione o svuotamento) mai per tutte e due;
- evitare assolutamente di toccare l'ago con le mani o che questo tocchi le pareti esterne di fiale o flaconi. In tal caso l'ago deve essere immediatamente sostituito. Per tale motivo si raccomanda sempre di prevedere sempre qualche ago e qualche siringa in più del necessario;
- devono essere usate sempre siringhe diverse per prodotti o gruppi di prodotti tra loro incompatibili;
- riporre le siringhe sempre dopo aver reincappucciato l'ago avendo cura di non pungersi. Qualora ciò avvenisse sospendere immediatamente l'operazione per le opportune medicazioni e per il cambio dei guanti. L'ago deve essere tassativamente sostituito;
- le siringhe devono essere riposte sull'area di lavoro in modo che possano essere identificate inequivocabilmente, secondo criteri che ciascuno riterrà opportuni;
- l'aggiunta degli additivi dovrà sempre essere fatta in modo da favorire il totale favorevole il totale

### Fase di Trasferimento nella

Questa fase può essere fatta sia avvalendosi di una piccola camera a tenuta nella quale viene posizionata la sacca e fatto il vuoto avvalendosi di una pompa da vuoto. Nel caso di riempimento a caduta la sacca deve essere riposta al di fuori di un carrellino più basso lavoro. Ciò per favorire una maggiore velocità di flusso. La procedura consigliata è:



tenere conto delle "ambienti" creare. Un utile figura. singolo additivo di un'agitazione per mescolamento.

### sacca

per caduta che camera a tenuta nella quale viene pompa da vuoto. caduta la sacca della cappa LAF su rispetto al piano di

- Inserire gli spike nei bocconi da svuotare avendo cura, quando possibile, di utilizzare i fori già creati con gli aghi e, comunque, con una leggera rotazione per ridurre il rischio di distacco di frammenti del tappo, iniziando da quello contenente i fosfati (o il Calcio);
- svuotare tutti flaconi additivati, fatta eccezione di quello contenente il calcio (o quello contenente i fosfati);
- effettuare un'agitazione della sacca fino a totale omogeneizzazione della soluzione (fino a totale scomparsa visibile delle fasi a diversa densità);
- aggiungere il flacone contenente il calcio (o i fosfati);
- agitare nuovamente ed effettuare un controllo in controluce per verificare la eventuale presenza di corpi estranei o precipitati (in tal caso la preparazione andrebbe scartata);
- introdurre i lipidi;
- tenendo una delle clamp delle vie d'ingresso aperta, prendendo la sacca con una mano e spingendola sul proprio corpo con l'altra, far fuoriuscire completamente l'aria eventualmente presente nella sacca e chiudere immediatamente la clamp di chiusura prossimale;
- tagliare con le forbici il tubo a 6-7 cm dalla clamp, o disconnettere il set di riempimento se del tipo disconnettibile, quindi assicurare un'ulteriore barriera di accesso alla sacca con un tappo, con una clip, o, se mancanti, facendo un nodo;
- applicare l'etichetta;
- sigillare la sacca in una busta di plastica trasparente (sterile qualora la sacca sia destinata ad un paziente in trattamento per trapianto del midollo osseo, o in situazioni assimilabili, perché possa essere assicurata una bassa carica batterica della superficie esterna della sacca);
- in particolare per le miscele prive di lipidi e contenenti vitamine, proteggere ulteriormente la sacca con un coprisacca opaco.

Per l'**allestimento di miscele neonatali** si rendono essenziali le condizioni operative di III o IV livello. L'allestimento richiede l'intervento, se possibile, di due operatori. Per garantire il mantenimento della sterilità del materiale di cui si fa uso, un tecnico opera con guanti sterili, mentre il secondo effettua tutte le operazioni necessarie, manipolando il materiale non sterile. Il volume delle miscele nutrizionali neonatali è molto ridotto (range 80-300 ml) e di conseguenza sono ridotte anche le quantità dei singoli nutrienti (sia macro che micro nutrienti). Il metodo di allestimento deve garantire la massima precisione dei volumi delle diverse sostanze addizionate. Le fasi essenziali della preparazione possono essere così schematizzate:

- Le addizioni sono compiute con siringhe, misurando esattamente i volumi calcolati ed indicati nel modulo. Per evitare il passaggio nella miscela di frammenti di vetro derivanti dalla rottura delle fiale si utilizzano aghi muniti di filtro.
- In una sacca sterile si aggiungono nell'ordine, agitando dopo ogni aggiunta:
  - a) glucosio al 50%
  - b) soluzione di aminoacidi
  - c) acqua
  - d) fosfato
  - e) elettroliti
  - f) vitamine
  - g) oligoelementi
  - h) calcio
- Da ultimo viene aggiunto il quantitativo di emulsione lipidica richiesto.

Terminata la preparazione sulla sacca viene posta l'etichetta corrispondente. Si protegge la sacca sigillandola in una busta di plastica trasparente ed, eventualmente, si protegge dalla luce. Un sistema ad *hoc* realizzato consistente in una siringa collegata ad un raccordo a quattro vie, oltre la via collegata alla siringa e quella legata ad un ago da introdurre nella sacca da riempire. Le quattro vie, che attraverso i tubi di raccordo predisposti si collegano con acqua, aminoacidi, glucosio e lipidi, sono muniti di valvola di non ritorno e ciascun tubo di raccordo presenta una clamp di chiusura. Aprendo ad una ad una le clamp, con la siringa si aspira il quantitativo previsto del singolo substrato che, alla pressione del pistone, viene direttamente introdotto nella sacca attraverso il raccordo di connessione munito di ago. Anche questo raccordo è munito di una valvola di non ritorno tale da impedire, in fase di aspirazione, il ritorno della miscela dalla sacca alla siringa. In questo modo, in pochi minuti, possono essere realizzate in serie numerose sacche alle quali dovranno essere aggiunti, comunque, i restanti microcomponenti avvalendosi di normali siringhe.

### **Tecnica di allestimento automatizzata**

Per quanto attiene a questa tecnica si rimanda a quanto detto in precedenza anche in considerazione dell'enorme differenza attualmente esistente sul mercato tra i vari sistemi. Deve essere, peraltro, evidenziata la difficoltà di riuscire a programmare una corretta e sicura procedura di riempimento che impedisca con ragionevole sicurezza la formazione di precipitati o altre forme di instabilità. Il vantaggio della tecnica manuale di creare momento per momento quegli "ambienti" più favorevoli ad un'adeguata stabilità, in questo caso viene perso. Molto si può fare seguendo i consigli della casa produttrice ed, ancor meglio, dei colleghi che hanno maturato una sufficiente esperienza sulla specifica attrezzatura. A volte, qualora non sia proprio possibile trovare una soluzione alternativa, la maggior parte dei problemi è risolta con l'utilizzo di fosfati organici comportando notevoli incrementi dei costi. L'utilizzo di soluzioni di base in contenitori di largo volume (aminoacidi, glucosio ed acqua in sacche da 5 litri) consente di risolvere il problema dei continui cambi di flaconi che, in parte, possono rallentare il ciclo produttivo. Questa alternativa andrebbe, comunque, valutata sulla base della stabilità dei prodotti e delle autorizzazioni Ministeriali.

## Controlli di qualità

Uno dei problemi che molti si trovano ad affrontare è la preparazione di miscele nutrizionali che possano essere somministrate anche dopo qualche tempo dalla loro preparazione. Analogamente a quanto avviene per la preparazione delle miscele, anche i controlli necessitano di tecniche, strumenti e metodiche sperimentati e scientifici. È indispensabile, quindi, fissare dei parametri da determinare, scegliere le tecniche da utilizzare e validare (standardizzare) delle metodiche sicure e che consentano di ottenere risultati significativi ed affidabili. La stabilità di una miscela per NP, con o senza lipidi, è influenzata da diversi fattori che possono essere distinti in:

- **esterni:** ossigeno, luce, calore;
- **interni:** composizione dei vari costituenti (prevalentemente aminoacidi), loro concentrazione (prevalentemente elettroliti), pH.

L'influenza di questi fattori sulla stabilità è stata oggetto di numerosi studi che ci consentono di ottenere delle importanti indicazioni sulla formulazione, sui materiali ed i costituenti da utilizzare, sull'allestimento e sulla conservazione. La conoscenza di questi principi è di per se stessa una prima forma di "controllo a priori" in quanto la loro corretta applicazione è già garanzia di un prodotto qualitativamente valido. Nonostante ciò la delicatezza di queste miscele e l'importanza del loro uso costringono ad ulteriori controlli. Come è stato accennato in precedenza, le principali reazioni di incompatibilità che si possono verificare in una miscela per NP sono:

- precipitazione di sali (prevalentemente calcio e fosforo);
- aggregazione e fusione tra particelle lipidiche.

A queste si aggiunge la degradazione delle vitamine. I controlli di compatibilità dovranno, quindi, essere in grado di verificare che nessuna di queste reazioni sia avvenuta. I parametri di controllo sono:

- variazione di colore (indicativa soprattutto nelle miscele binarie);
- variazione di pH;
- variazione del contenuto particellare solido;
- variazione della grandezza e della distribuzione delle particelle lipidiche;
- variazione del potenziale zeta;
- variazione della concentrazione del glucosio, degli aminoacidi, degli acidi grassi e degli elettroliti;
- presenza di precipitati.

Non tutti i parametri devono essere necessariamente determinati su ogni miscela; ad esempio il titolo di aminoacidi, glucosio e acidi grassi può essere valutato solo prima di introdurre in terapia una nuova formulazione che poi diventerà presumibilmente di routine. In altri termini la valutazione di tutti i parametri indicati diventa consigliabile quando la miscela viene pensata per un uso standard, mentre non è pensabile una valutazione così complessa e bisognosa di tempi lunghi per miscele personalizzate. Esistono dei range, inoltre, entro i quali è possibile prefissare la stabilità.

**Variatione del Colore.** È legata essenzialmente alla reazione di Maillard la cui comparsa dipende dalla concentrazione delle sostanze, dal pH e dalla temperatura. Quando non sono presenti i lipidi, la variazione può essere verificata attraverso la semplice ispezione visiva o attraverso un'analisi colorimetrica.

**Variazione del pH.** È necessario mantenere il pH a valori compresi tra 5.5 e 6.5 per avere una buona garanzia di stabilità. Nel tempo ed a condizioni di conservazione ottimali ( $6^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) non si osservano generalmente significative variazioni di pH. È utile ricordare che il pH delle soluzioni di glucosio può variare da 3.5 a 6.5 e queste differenze potrebbero, da sole, influire positivamente o negativamente sulla stabilità. Sarebbe quindi opportuno verificare anche il pH delle soluzioni di partenza sperimentalmente o attraverso i certificati d'analisi dei singoli lotti, da richiedere alle ditte fornitrici.

**Variazione del Contenuto Particellare Solido.** Le miscele per NP sono soluzioni iniettabili pertanto devono rispondere a tutti i requisiti richiesti dalla Farmacopea Ufficiale. In particolare la F.U. IX Ed. prevede, per soluzioni iniettabili di largo volume uguale o superiore a 100 ml, una concentrazione particellare massima di:

100 particelle/ml > 5 micron

4 particelle/ml > 20 micron

Per questa determinazione si può ricorrere a due tecniche: microscopica e conta automatica. La prima prevede la filtrazione di un campione della miscela attraverso un filtro quadrettato a porosità nota e quindi la conta delle particelle trattenute. La conta automatica si avvale dell'ausilio di strumenti (conta-particelle) più sofisticati.

**Variazione della Grandezza e della Distribuzione delle Particelle Lipidiche.** Come è stato già anticipato e secondo la teoria di Derjaguin, Landau, Verwey e Overbeek (DLVO), la stabilità di una miscela lipidica è legata all'esistenza di complesse interazioni (forze attrattive di van der Waals e forze repulsive derivanti da cariche elettrostatiche) tra le particelle lipidiche che costituiscono la fase dispersa. Quando le interazioni tra particelle lipidiche vengono alterate si innesca il meccanismo dell'instabilità, ben illustrato da diversi Autori. La riduzione della stabilità si manifesta attraverso fenomeni (creaming, coalescenza, separazione delle fasi) che sono immediatamente individuabili attraverso la semplice ispezione visiva. Il creaming può essere facilmente ridisperso tramite una blanda agitazione. La comparsa di coalescenza o di olio in superficie (separazione delle fasi) rendono, invece, la miscela inaccettabile. La grandezza e la distribuzione delle particelle lipidiche possono essere determinate con varie tecniche. Le più utilizzate comprendono: spettroscopia di correlazione fotonica (PCS), diffrazione luce laser, Coulter Counter. Per il loro funzionamento si rimanda alla letteratura specifica. Raramente questi strumenti sono disponibili in Ospedale, pertanto il loro impiego è limitato a studi sperimentali condotti in ambito universitario o industriale. In ambito ospedaliero è possibile eseguire questa determinazione con un microscopio ottico a contrasto di fase che è in grado di fornire indicazioni di accettabilità o non accettabilità di una miscela. È comunque necessario mettere a punto una tecnica di campionamento il più possibile rappresentativa dell'intera miscela e validare una metodica "redditizia" e attendibile (vedi oltre).

**Variazione del potenziale zeta.** Può essere misurata attraverso la tecnica di microelettroforesi. Anche questa analisi è difficilmente realizzabile nella realtà ospedaliera. Nella routine questo tipo di controllo può essere evitato se la concentrazione elettrolitica (soprattutto cationi bivalenti) e il pH sono risultati all'interno dei range ottimali.

**Variazione della Concentrazione dei Substrati.** Diverse tecniche consentono questo tipo di determinazioni (HPLC, gas-cromatografia, metodi enzimatici, aminoacid-analyzer, analisi ioniche). Alcune di queste (es. elettroliti) possono essere realizzate in ambiente ospedaliero attraverso una

collaborazione con il Laboratorio analisi. Altre richiedono metodiche elaborate e tempi lunghi pertanto non sono sempre consigliabili.

**Presenza di Precipitato.** Mentre risulta estremamente semplice per le soluzioni prive di lipidi, dove la presenza del precipitato è facilmente visibile ad occhio nudo sotto forma di opalescenza o sedimentazione sul fondo, questa operazione è molto più complessa nelle soluzioni "All-In-One" la cui visibilità è impedita dalla lattescenza delle emulsioni lipidiche. Tra le varie tecniche proposte quella della ultracentrifugazione (10 minuti a 30.000 RPM a temperatura costante di 25°C) risulta la più accreditata. Il test, comunque, rileva solamente la presenza di quantità di precipitato apprezzabili ad occhio nudo.

Recentemente sono stati proposti degli standard per le sofisticate metodiche per la validazione di formule o per la determinazione dei range di stabilità. Essendo difficilmente eseguibili, questi test si discostano molto da quelli normalmente utilizzati nelle Farmacie Ospedaliere, in particolare per i controlli estemporanei sulle formulazioni personalizzate realizzati con le risorse comunemente disponibili.

Fatte queste considerazioni generali, qualora la miscela rientri nei range ottimali di concentrazione elettrolitica o la formulazione sia stata precedentemente testata e, comunque, la tecnica di allestimento sia stata corretta, i controlli essenziali sono:

- **Ispezione visiva:** Osservare la miscela soprattutto in superficie e in prossimità di eventuali pieghe della sacca per verificare la presenza di striature giallognole o di goccioline d'olio. Ulteriore parametro è la formazione del creaming, che al di là dello spessore, che può variare dalla conformazione del contenitore, dall'altezza del livello della miscela etc., dopo una blanda agitazione non deve riformarsi prima di qualche ora.

- **Peso:** confrontato con il peso teorico ottenuto moltiplicando i volumi dei singoli componenti con le rispettive densità. Questo test è indispensabile per verificare l'esattezza dei quantitativi miscelati. In alternativa può essere effettuata la misurazione del volume con un normale cilindro graduato su quelle sacche non utilizzate per qualsiasi motivo in reparto (vedi Cap. Quarto).

La miscela deve comunque essere somministrata entro 96 ore, di cui 72 ad una temperatura di 4-8°C, per le preparazioni effettuate in condizioni di *III o IV livello operativo*. Controlli a campione sono utili per verificare la rispondenza della preparazione alla formulazione. Le sacche ritornate in farmacia o non più utilizzate in reparto, come già accennato, possono essere oggetto di test più complessi, compreso quello della sterilità, utile per verificare le tecniche di asepsi.

### **Valutazione di una formula standard**

Oltre a validare le formule si rende necessario validare anche i tempi ed i modi di conservazione nonché la "tecnica di allestimento" comprendendo i materiali utilizzati per tale operazione, i raggruppamenti e l'ordine di mescolamento. Indicativamente i controlli devono essere effettuati a distanza di 2, 24, 48, 72, 96, 120 ore sulle miscele conservate a temperatura di 8°C di cui le ultime 24 a temperatura ambiente (25°C circa). Ciò al fine di simulare quanto più possibile un periodo di conservazione in frigorifero seguito da una somministrazione in 24 ore. I principali controlli da effettuare sono:

- **Ispezione visiva** (vedi precedente paragrafo)
- **Analisi particellare**

- **Misurazione del pH**
- **Ricerca dei precipitati**

**Analisi particellare (Microscopia):** Agitare delicatamente la miscela in esame ed eseguire un prelievo di circa 10 ml. Ispezionare il campione utilizzando un microscopio a contrasto di fase dotato di obiettivo 40X o 100X e oculare 10X o 12.5X. L'ingrandimento finale ottimale è di 600X. Un ingrandimento di 1250X consente una visione più chiara ma riduce il campo di osservazione. La valutazione dovrà essere espressa dopo un'attenta osservazione di una vasta parte del vetrino. Si rende necessario un periodo di apprendimento della tecnica di lettura sotto la guida di una persona esperta data la complessità e la soggettività del test. In mancanza di un microscopio a contrasto di fase si può utilizzare un microscopio normale tenendo conto che l'operazione risulta più complessa. Le dimensioni delle particelle possono essere determinate con un oculare provvisto di scala micrometrica. Non esistono criteri codificati di validazione microscopica di una soluzione. Empiricamente si può ritenere inaccettabile una miscela che presenti un numero elevato di particelle con di diametro superiore a 5 micron (più di 2 particelle in più campi tra quelli osservati). La conta necessita di una camera di Burkner. L'analisi deve essere eseguita nei giorni fissati per tutta la durata dello studio.

**Misurazione del pH:** Utilizzare un piaccametro tarato dotato di elettrodi vetro/calomelano. Eseguire le determinazioni sulle soluzioni glucosate di partenza, sulla miscela prima e dopo l'aggiunta dei lipidi e al termine del periodo di valutazione fissato.

**Ricerca di precipitati:** Qualora non sia disponibile un'ultracentrifuga si può effettuare il test con una normale centrifuga da laboratorio; 30 minuti a 6.000 RPM sono sufficienti a creare una separazione tra l'emulsione e la fase acquosa trasparente di qualche millimetro sufficiente a visualizzare la presenza di eventuali precipitati. Questi devono essere assolutamente assenti. Eseguire il test in tutti i giorni fissati nello studio.

Tutti gli altri controlli sono legati alla disponibilità di risorse ed alla necessità di risolvere delle situazioni particolarmente critiche. Tutte le analisi devono essere eseguite almeno in doppio.

## Cap. 3 - Nutrizione Enterale

La NE è una forma di alimentazione che si riserva a pazienti che, pur mantenendo l'integrità funzionale (completa o parziale) del tratto gastroenterico, non possono assumere gli alimenti nel modo naturale. Essa consiste nella somministrazione di nutrienti in forma liquida attraverso una sonda oppure per via orale. La via orale è riservata a pazienti nei quali è mantenuta una completa integrità dell'apparato digestivo per i quali è possibile l'ingestione di liquidi, ma che non sono in grado di alimentarsi con cibi solidi (es. pazienti con stenosi esofagee). Il parametro critico dei prodotti destinati a questo impiego è l'accettabilità del gusto da parte del paziente (palatabilità). Per posizionare il sondino si può ricorrere ad un accesso naturale (sonda nasogastrica, nasoduodenale, nasodigiunale) oppure ad uno stoma artificiale aperto a livello faringeo, gastrico o digiunale. La collocazione finale della punta della sonda posizionata attraverso queste vie è sempre lo stomaco o il piccolo intestino. La NE può essere totale, se rappresenta l'unica forma di alimentazione del paziente, o suppletiva, se va ad integrare un'assunzione non adeguata di normali alimenti. Le principali indicazioni sono in parte sovrapponibili a quelle della Nutrizione Parenterale Totale (NPT). Gli elementi limitanti, di cui deve essere garantita la presenza, sono la disponibilità di almeno un tratto di intestino in grado di svolgere le sue funzioni e l'assenza di stenosi.

## Indicazioni e controindicazioni

La NE trova indicazione in tutte le situazioni di malnutrizione e/o impossibilità alla nutrizione naturale conseguenti o concomitanti a:

- malattie neurologiche e psichiatriche:
  - disfagia;
  - neoplasie;
  - traumi;
  - processi infiammatori cerebrali;
  - malattie demielinizzanti;
  - anoressia nervosa.
  
- stati ipercatabolici;
- malattie oro-faringo-esofagee:
  - neoplasie;
  - infiammazioni;
  - traumi.
  
- malattie gastrointestinali:
  - pancreatiti;
  - malattie infiammatorie intestinali croniche;
  - sindromi da intestino corto;
  - malattie intestinali neonatali;
  - malassorbimento;
  - gastroparesi;
  - ileo paralitico senza ostruzione meccanica: *in questa situazione permane la funzione assorbente dell'enterocita e l'infusione dei nutrienti per via enterale stimola la ripresa della peristalsi (es. postoperatorio precoce);*
  - resezioni intestinali massive, dopo aver superato la prima fase: *la soglia della lunghezza dell'intestino residuo che consenta la NE va stabilita individualmente valutando empiricamente la tollerabilità alla NE; qualora ripetuti tentativi di NE non fossero fruttuosi si deve porre indicazione alla NPT.*
  
- nutrizione preoperatoria;
- nutrizione postoperatoria:
  - neurochirurgia;
  - chirurgia maxillofaciale;
  - chirurgia digestiva.
  
- fistole intestinali a bassa portata;
- neoplasie;
- miscellanea:
  - sepsi;
  - ustioni;
  - alterazioni metaboliche, es. ipercatabolismo, che non possono essere soddisfatte dalla nutrizione orale.

- svezzamento dalla NP.

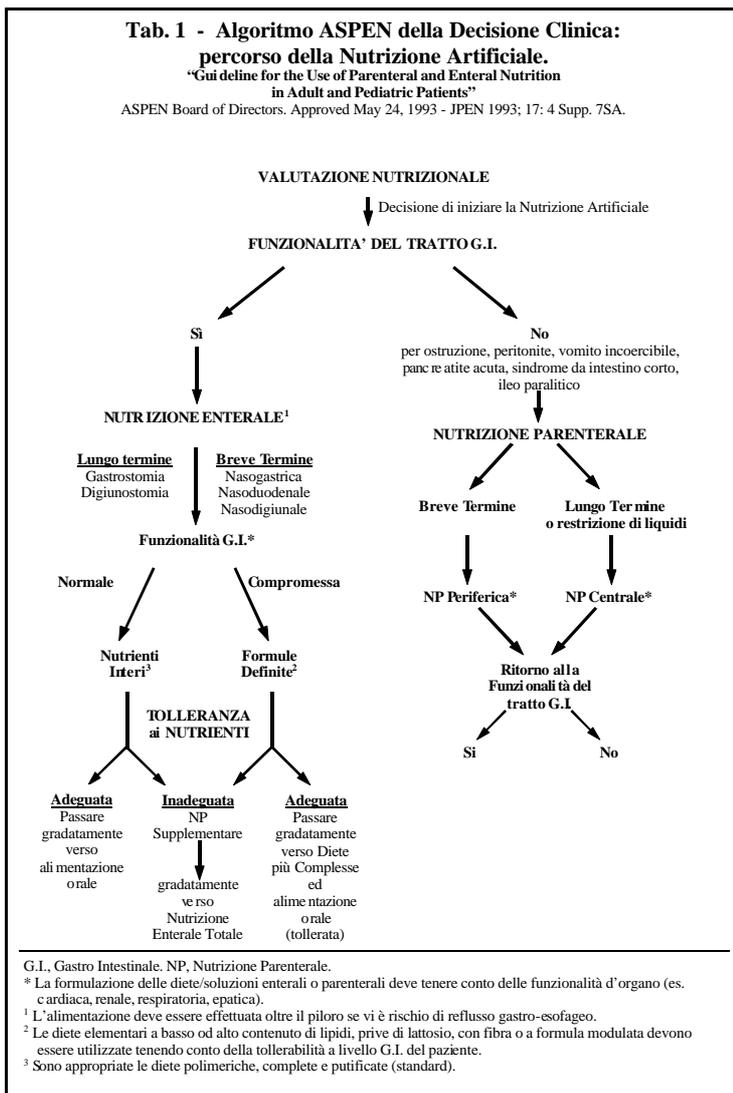
Tutto quanto sopra elencato può essere riassunto dal concetto che alla NE sono candidati tutti i pazienti che:

NON POSSONO MANGIARE  
NON DEVONO MANGIARE  
NON VOGLIONO MANGIARE  
NON MANGIANO ABBASTANZA

Le **controindicazioni** sono rappresentate da:

- adeguata nutrizione per via orale;
- occlusione intestinale;
- ileo paralitico con ostruzione meccanica;
- fistole intestinali ad alta portata;

- severa diarrea;
- vomito intrattabile;
- peritonite;
- emorragie del tratto digestivo superiore;
- megacolon tossico;
- cachessia grave;
- atresia digiuno ileale;
- sindrome da intestino corto con meno di 60 cm. di ileo residuo.



Il concetto universalmente riconosciuto, e che va sempre tenuto presente, è che nei casi in cui il tratto gastroenterico possa essere utilizzato, la NE va preferita alla NPT, perché presenta il vantaggio di mantenere attiva la funzionalità del tratto gastrointestinale ed è quindi più fisiologica; è inoltre più semplice da realizzare, meno rischiosa per il paziente (setticemia) e più economica per la struttura ospedaliera.

Al fine di facilitare la scelta fra NE e NP nella tabella 1 è riportato l'algoritmo decisionale ASPEN '93 (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition). L'uso della NE è reso oggi più facile dalla disponibilità di sondini di piccolissimo calibro, morbidi e flessibili, che rendono questa tecnica più accetta al paziente e dalla

presenza sul mercato di una notevole quantità di diete adattabili alle più varie esigenze nutrizionali.

## Complicanze

Le complicanze che si possono manifestare durante il trattamento possono essere:

- 1) meccaniche
- 2) gastrointestinali
- 3) metaboliche
- 4) settiche

**Complicanze meccaniche.** Sono dovute alla modalità di somministrazione e ai materiali impiegati (sonde, cateteri per stomia, nutripompe). Sono rappresentate:

\* in caso di intubazione con sonda, da:

- ostruzione della sonda per deposito della miscela all'interno;
- malposizionamento o spostamento del sondino;
- riniti, faringiti, epistassi, erosioni esofagee e/o gastriche;
- perforazione della base cranica;
- perforazione intestinale;
- lesioni pleuropolmonari (pneumotorace, idrotorace, polmoniti....).

\* in caso di somministrazione per stomia (gastrostomia o digiunostomia) da:

- fuoriuscita di materiale gastroenterico (erosione cute);
- infezione della ferita;
- ematoma intramurale;
- emorragia;
- erniazione della stomia;
- dislocazione e angolatura del catetere;
- possibile spandimento endoperitoneale della miscela.

\* in caso di digiunostomia inoltre da:

- pneumatosi intestinale (*dovuta alla fermentazione dei carboidrati della dieta che sviluppano gas con distensione e ischemia della parete intestinale: la digiunostomia permette il passaggio di gas nella parete ileale, dissecando le tuniche ischemiche*);
- enterite ischemica (*probabilmente scatenata da continue infusioni di miscele iperosmolari in un intestino con insufficienza vascolare dove possono sovrapporsi fenomeni infettivi*).

**Complicanze Intestinali.** Costituiscono le complicanze più frequenti in corso di NE:

### ***Nausea e vomito***

Possono derivare da:

- distensione gastrica causata da eccessiva velocità di somministrazione delle miscele nutritive;
- odore e sapore della miscela che possono essere sgradevoli per il paziente;
- soluzioni nutritive ad elevata osmolarità;
- intolleranza al lattosio;
- eccessiva quantità di grassi nella dieta.

### ***Distensione addominale con o senza dolore***

Può derivare da:

- eccessiva velocità di somministrazione;
- elevata osmolarità delle miscele nutritive;
- intolleranza al lattosio;
- eccessiva quantità di grassi.

### ***Emorragia digestiva***

Può essere dovuta alla erosione della mucosa esofagea e/o gastrica da decubito del sondino.

### ***Ritardato svuotamento gastrico***

Può verificarsi in pazienti comatosi con sonda NG.

### ***Diarrea***

E' la complicanza più frequente e temuta in quanto può provocare disidratazione marcata, squilibrio idroelettrolitico e acido base tali da influenzare negativamente la prognosi. Possibili cause sono:

#### Miscela nutrizionale

- miscela iperosmolare. Le miscele meglio tollerate sono quelle che hanno valori osmolari prossimi a quelli contenuti nel lume intestinale (200-300 mOsm/l). Nello stomaco possono essere infuse miscele con osmolarità superiore (fino 600 mOsm/l) per la funzione regolatrice del duodeno (diluizione della miscela nutritiva). In ogni modo per evitare la diarrea osmotica è preferibile iniziare con una miscela nutritiva con osmolarità bassa (150-200mOsm/l) e incrementare progressivamente il volume e la concentrazione nei 3 giorni successivi. Un metodo alternativo è quello di iniziare l'infusione con una miscela che ha la stessa osmolarità presente nel lume intestinale partendo da bassi flussi (20-30 ml/ora) aumentando gradatamente il flusso ogni 12 ore di 20 ml/ora; (6)
- elevata velocità di somministrazione della miscela nutrizionale. Questa provoca distensione del lume intestinale, eccitazione della peristalsi e diarrea;
- somministrazione della miscela nutritiva fredda. La miscela nutritiva conservata in frigorifero deve essere portata a temperatura ambiente prima di essere somministrata;
- contaminazione batterica della miscela causata da una tecnica di preparazione non asettica;
- elevata quantità di grasso.

#### Condizioni del paziente

- deficit di lattasi. *Se l'individuo presenta un deficit di lattasi (congenito o da prolungata carenza di latte nella dieta), il lattosio rimane inalterato nel lume intestinale, richiama acqua e provoca diarrea osmotica. Inoltre la fermentazione batterica produce acido lattico che causa irritazione della parete colica e diarrea;*
- marcata ipoalbuminemia (>2,5%) *Può determinare comparsa di diarrea dovuto a malassorbimento: l'edema delle pareti dei villi intestinali dovuta a diminuita pressione oncotica comporta una riduzione della superficie assorbente;*
- trattamento antibiotico in atto. *Clindamicina, ampicillina, cefalosporine, tetraciclina o altri antibiotici a largo spettro possono provocare una proliferazione nel colon di batteri che con le loro endotossine determinano diarrea;*
- malassorbimento dei grassi. *Vi sono numerose condizioni cliniche che possono causare malassorbimento dei grassi:*

- pancreatite cronica;
- chirurgia gastrica;
- insufficiente quantità di sali biliari;
- atrofia dei villi;
- sindrome da intestino corto.

### ***Stipsi***

Costituisce una complicanza frequente nel trattamento a lungo termine. Si associa ad un concomitante stato di disidratazione.

### **Complicanze metaboliche.**

- Alterazione del bilancio idrico:
- iperidratazione (errato monitoraggio del bilancio idrico):
- disidratazione (miscele iperosmolari).
- Iperglicemia e glicosuria;
- Squilibri elettrolitici (iperpotassiemia, ipopotassiemia, ipernatriemia, ipofosfatemia);
- Carenza di acidi grassi essenziali;
- Scompenso cardiocircolatorio;
- Iperazotemia;
- Iperammoniemia.

Insufficienze cardiache e renali, latenti o manifeste, possono facilmente andare incontro a scompensi acuti; accurati monitoraggi cardiocircolatori e renali evitano inconvenienti spesso anche gravi. Con un monitoraggio clinico e di laboratorio accurato è raro osservare in pazienti in NE squilibri elettrolitici importanti in quanto le diete sono perfettamente bilanciate anche per i sali minerali e, se le perdite non risultano eccessive, sufficienti ad evitare carenze.

**Complicanze settiche.** La broncopolmonite *ab ingestis*, sia pur rara, potenzialmente può avvenire in tutti i pazienti in cui la somministrazione di nutrienti avviene nello stomaco. Può avere esito letale e si previene con un attento monitoraggio dei residui gastrici e con un corretto posizionamento del paziente allettato, in particolare in caso di incoscienza, paralisi, ventilazione meccanica, patologie del tratto esofago-cardia, reflusso esofageo.

## Vie di Accesso

La scelta della via di somministrazione viene fatta in base alla durata prevista del trattamento, alle condizioni del tratto gastrointestinale e al rischio di aspirazione. Le più usate sono:

- NASALE (nasogastrica, nasoduodenale, nasodigiunale)
- STOMIA
  - \* Faringea (PCP)
  - \* Gastrica
  - \* Digiuno/Duodenale

### *Somministrazione per sonda nasogastrica o digiunale.*

L'intubazione nasale è la via di accesso per l'alimentazione gastrica più semplice e più usata; viene scelta quando si prevede che il paziente possa riprendere la via orale dopo un breve periodo di trattamento nutrizionale. Condizione indispensabile perché si possa realizzare è la pervietà esofagea. Questa tecnica non è perciò realizzabile in portatori di stenosi esofagee o di altre malattie che non consentono il transito di un sondino. Il calibro del sondino dipenderà dalla densità della dieta. La parte più esterna del sondino viene fissata alla guancia del paziente dopo essere passata dietro l'orecchio come l'asticciola di un occhiale. Per quanto riguarda la sede di infusione è bene sfruttare al massimo le potenzialità residue dell'apparato digerente infondendo quindi nel punto più prossimale disponibile. La collocazione finale del sondino è resa più agevole dalla presenza di pesi alla punta che facilitano il posizionamento sia nello stomaco sia nel digiuno. Il reflusso gastroesofageo comporta un elevato rischio di polmonite "ab ingestis", ad esempio in pazienti in stato comatoso in cui sono ridotti i normali riflessi della tosse: la scelta di una somministrazione in duodeno o digiuno risulterà più sicura dal rischio di aspirazione di quella gastrica; in questo caso vengono utilizzati sondini nasoduodenali o nasodigiunali posizionati oltre il piloro, che funzionerà da barriera naturale opponendosi al reflusso.

### *Somministrazione per stomia digestiva.*

La Faringostomia cervicale percutanea (PCP) e le enterostomie gastrica e digiunale trovano indicazione nelle terapie enterali a lungo termine, dove il sondino nasogastrico è scarsamente tollerato; si possono considerare una variante della sonda nasoenterica, ma rispetto a questa evitano l'irritazione del naso, delle cavità paranasali e dell'orecchio ed inoltre non interferiscono nei meccanismi della tosse e del respiro. Si possono posizionare con una metodica chirurgica tradizionale o con una più semplice procedura percutanea eseguita in anestesia locale, che consente di posizionare la sonda senza i rischi dell'intervento chirurgico. La PCP prevede il passaggio di una sonda attraverso la cute in uno dei seni piriformi dell'ipofaringe, fino a raggiungere lo stomaco o il digiuno.

La **gastrostomia o digiunostomia** può essere eseguita sia con tecnica chirurgica sia percutanea. Nella prima il viscere viene esteriorizzato mediante minilaparotomia e nel suo lume si inserisce il sondino dopo aver realizzato un tunnel sottosieroso o intrasieroso per assicurare la tenuta della stomia e per impedire il reflusso dei succhi digestivi. A questo punto si fa passare il sondino attraverso la parete addominale e si fissa ad essa con alcuni punti. Questa operazione più frequentemente viene realizzata durante l'intervento programmato sui visceri. La gastrostomia percutanea si può realizzare con tecnica endoscopica, con controllo endoscopico singolo o con controllo doppio, e con tecnica radiologica, sotto controllo fluoroscopico o sotto controllo ecografico. La gastrostomia percutanea con controllo

endoscopico doppio è nota come PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) e le tecniche adottate per il posizionamento sono la tecnica “Pull” introdotta nel 1980 da Ponsky e Gauderer, la tecnica “Introducer” e la tecnica “Push”. La digiunostomia consiste nella diretta introduzione della sonda nella prima o seconda ansa digiunale dopo il legamento di Treitz e si può realizzare chirurgicamente e per via endoscopica percutanea nota come PEJ (Percutaneous Endoscopic Jejunostomy). Le tecniche endoscopiche hanno reso oggi molto semplice e rapido il posizionamento del catetere percutaneo che può avvenire anche in pazienti molto defedati in anestesia locale.

## Componenti delle diete enterali

Le diete per NE risultano composte da macronutrienti (glucidi, protidi, lipidi), micronutrienti (vitamine e sali minerali) ed acqua.

**Componente glucidica.** La quantità di glucidi presenti nelle diete varia dal 45 al 60% delle kcal. totali con alcune eccezioni, come Pulmocare e Glucerna, più povere di glucidi (28% e 33% delle kcal.tot.) o Peptison, più ricca di glucidi (75% delle kcal.tot.) Per quel che riguarda la forma sono presenti:

- maltodestrine (facilmente digeribili dalle maltasi aspecifiche);
- saccarosio (che migliora la palatabilità, ma aumenta l'osmolarità e richiede specifici enzimi per la degradazione);
- polisaccaridi della soia (ben tollerati ma poco solubili);
- fruttosio (nelle diete per diabetici);
- amido (che influenza poco l'osmolarità ma richiede la presenza di amilasi).

Manca in quasi tutte le diete il lattosio in quanto facilmente questo zucchero dà luogo a intolleranze in individui con carenza di lattasi congenita o acquisita (da prolungata carenza di latte nella dieta).

**Componente proteica.** Le proteine sono presenti in percentuale variabile tra il 16 e il 20% delle Kcal tot con alcune eccezioni (Nutrison Ipoproteico 5%, Renalcare 6%). Possono essere presenti come:

- proteine intere, es. lattealbumina o caseina (che non influenzano l'osmolarità della dieta ma richiedono proteasi specifiche per essere assorbite);
- proteine idrolizzate (più facilmente digeribili, ma spesso carenti in AA essenziali);
- AA liberi (facilmente utilizzabili ma che influenzano notevolmente il carico osmotico e rendono la dieta sgradevole al palato).

**Componente lipidica.** I lipidi sono presenti in percentuale variabile dal 30 al 40% delle kcal.tot. con alcune eccezioni, es. Pulmocare (55% kcal.tot.), Peptison (9% kcal.tot) e Nutricomp P.F. (15% kcal tot.). Possono essere rappresentati da:

- oli vegetali, es. mais, girasole, soia, cocco, palma (che richiedono attività digestive e forniscono un buon apporto di ac. grassi essenziali);
- lecitina di soia;
- trigliceridi a media catena o MCT (facilmente digeribili perché non necessitano di lipasi pancreatiche e acidi biliari, ma con un basso contenuto di ac. grassi essenziali, per cui spesso vengono associati agli LCT).

Alcune diete sono particolarmente ricche di acidi grassi essenziali della serie w3 ed w6 (nel rapporto 1:5).

**Componente vitaminica e minerale.** Confrontando i contenuti vitaminici delle diete con i LARN 1987 (Livelli di Assunzione Raccomandati per i Nutrienti) si riscontra che le vitamine sono spesso sovra

dosate mentre i sali sono spesso sotto dosati (specie Na e Cl) per consentire l'impiego di queste diete anche in pazienti particolari (es. cardiopatici). Il ferro invece è spesso sovra dosato.

**L'Acqua.** La quantità di acqua libera presente nelle diete è molto importante perché può condizionare il rischio di disidratazione con conseguenze molto gravi per il paziente. Il contenuto di acqua libera delle diete normo caloriche è circa l'85% del totale, mentre le ipercaloriche forniscono solo il 60% di acqua libera .

## Le diete preconfezionate

Le diete possono essere classificate in gruppi omogenei in base alla via di somministrazione o in base al contenuto calorico-proteico.

- **Caratteristiche per via di somministrazione**

*Per os*

- complete
- equilibrate
- bassa osmolarità (<300 mOsm/l)
- palatabili

*Per sonda/catetere*

- complete
- equilibrate
- bassa osmolarità (<300 mOsm/l)
- gusto neutro
- bassa viscosità

- **Caratteristiche per contenuto calorico/proteico**

*Normocaloriche*

1 kcal./ml  
130-150 kcal.n.p./g di N

*Ipercaloriche*

1,5 kcal./ml  
150-200 kcal.n.p./g di N

*Iperproteiche*

1 kcal/ml  
100-130 kcal.n.p./g di N

*Ipercaloriche-Iperproteiche*

1,5 kcal/ml  
130-150 kcal.n.p./g di N

In base alla composizione le diete possono essere classificate ancora in :

- diete elementari/semielementari;
- diete polimeriche;
- diete speciali.

Esistono poi dei prodotti a composizione non completa, ma costituiti solo da una parte di nutrienti, a volte addirittura monocomponenti, che sono definiti prodotti di integrazione.

**Diete elementari o semielementari.** Sono dette così perché contengono nutrienti in forma direttamente o facilmente utilizzabile. Sono indicate in caso di grave o completa compromissione delle capacità digestive (es. insufficienza del pancreas esocrino o sindrome da malassorbimento). Hanno osmolarità piuttosto elevata (da 300 a 500 mOsm/l) per cui è consigliabile infonderle a velocità molto bassa o, se necessario, diluirle. Sono tutte normo caloriche (1 kcal/ml). I glucidi sono rappresentati in genere da

maltodestrine, i protidi da AA liberi o oligo peptidi, i lipidi da olii vegetali e MCT. Sono somministrabili solo per sonda. Per la loro scelta dovrà essere tenuta in debita considerazione la bassa osmolarità oltre che le altre caratteristiche nutrizionali.

**Diete Polimeriche.** Queste rappresentano le diete normalmente utilizzate nella maggior parte delle situazioni cliniche. Sono costituite da nutrienti intatti e richiedono quindi un'attività digestiva per poter essere utilizzate. Sono indicate in pazienti con capacità digestive normali o debolmente compromesse. Hanno osmolarità accettabile (250-300 mOsm/l ) e contenuto calorico che può variare da 1 a 1,5 kcal/ml. Il rapporto kcal n.p./g di N può variare da 150/1 nei pazienti normocatabolici a 100/1 in quelli ipercatabolici. Sono somministrabili sia per sonda sia per os. I glucidi sono rappresentati da maltodestrine e in alcuni casi anche da saccarosio, i protidi da proteine intatte e idrolisati, i lipidi da oli vegetali e MCT. I principali prodotti presenti sul mercato sono distinti in normocalorici-normoproteici (standard), ipercalorici ed iperproteici.

### **Diete Speciali.**

Sono diete complete, in cui sono presenti tutte le componenti nutrizionali, ma in quantità diverse dalle diete equilibrate. Sono perciò delle diete appositamente non bilanciate, in modo da poter essere utilizzate in situazioni particolari quali ad es :

***Encefalopatia porto-sistemica.*** Contengono come fonte proteica AA liberi con un'elevata percentuale di AA a catena ramificata (valina, leucina, isoleucina) ed una bassa percentuale di AA aromatici, cioè triptofano, fenilalanina, tirosina. Il loro impiego è essenzialmente legato al fatto che nella insufficienza epatica il rapporto plasmatico tra AA a catena ramificata e AA aromatici è abnormemente spostato a favore di questi ultimi. Questa condizione determina una produzione di falsi neurotrasmettitori come l'octopamina, la tiramina e la serotonina responsabili dell'encefalopatia. In realtà al momento in Italia non sono disponibili diete pronte di questo tipo ma solo integratori come Freeliver e Aminoram o diete da ricostituire.

***Insufficienza respiratoria.*** Pur avendo analoga formulazione di una miscela polimerica standard, contengono un'elevata quantità di grassi ed un basso tenore di carboidrati (es. Pulmocare). Il loro scopo, secondo alcuni autori, è quello di ridurre la ritenzione di anidride carbonica (ipercapnia) che si ha nella insufficienza respiratoria, sfruttando il concetto che l'ossidazione completa dei grassi produce una minore quantità di anidride carbonica, rispetto a quella dei carboidrati e delle proteine. Una minore produzione di anidride carbonica in questi pazienti può migliorare la loro ossigenazione e può rendere più semplice lo svezzamento in caso di ventilazione meccanica.

***Diabete.*** Sono diete concepite per fornire una nutrizione completa e bilanciata e per ottimizzare le variazioni glicemiche postprandiali. Sono prodotti formulati per fornire tutte le sostanze nutritive richieste e possono essere utilizzati come unica fonte di nutrimento (Glucerna, Nutrodrip Diabetic Fresubin Glucocontrol). Le fonti glucidiche sono rappresentate da fruttosio, polimeri del glucosio, polisaccaridi della soia. Sono presenti fibre alimentari che possono ridurre la concentrazione di base del glucosio e favorire la sensibilità all'insulina.

***Nefropatia.*** Sono diete contenenti una ridotta concentrazione proteica prevalentemente rappresentata da AA essenziali ed istidina. Tali composizioni assicurano un utilizzo dell'azoto contenuto nell'urea plasmatica per la sintesi di AA non essenziali. L'obiettivo è quello di diminuire i livelli della stessa urea plasmatica.

**Immunodeficienza.** Sono diete arricchite in componenti specifici quali arginina, RNA, acidi grassi  $\omega 3$  che, secondo alcuni autori, agiscono migliorando la risposta immunitaria alterata dai mediatori biochimici dello stress. La miscela enterale che li veicola risponderebbe alle esigenze nutrizionali del paziente critico e migliorerebbe l'immunodepressione secondaria alla carenza di elementi nutritivi (Impact). Per queste diete va attentamente valutato anche il fattore costo che può diventare fino a dieci volte maggiore rispetto ad una dieta standard.

**Pediatria.** Sono diete adattate ai LARN pediatrici (Pediasure, Nutrison Pediatric).

Per la maggior parte di queste diete, comunque, il razionale specifico è ancora da verificare. Ci sono poi le diete **ricche di fibre** indicate nei trattamenti a lungo termine in cui le fibre svolgono una funzione regolatrice sulla composizione e sul transito fecale. Sono rappresentate da fibre naturali o polisaccaridi della soia.

L'osmolarità di tutte queste diete varia da 200 a 400 mOsm/l, mentre la viscosità non è sempre dichiarata. Tutte possono essere assunte per os oltre che per sonda. La fonte degli zuccheri è uguale per tutte le diete speciali: maltodestrina eventualmente addizionata di saccarosio. Fanno eccezione Glucerna, Nutrodrip Diabetic e Fresubin Glucocontrol, che contengono fruttosio, polimeri del glucosio e polisaccaridi della soia. La quantità è invece molto variabile in rapporto al tipo di dieta (iper glucidica, iperproteica, ecc.). La componente proteica è prevalentemente costituita da caseina o caseinati. I lipidi sono presenti come oli vegetali in percentuale variabile dal 25 al 55% delle kcal totali.

## Modalità di somministrazione.

Sostanzialmente si possono distinguere due principali tecniche di somministrazione: **intermittente** e **continua**. La prima non è condivisa da numerosi autori ed è tendenzialmente in disuso. Con questa tecnica si effettua la somministrazione in pochi minuti di un bolo unico ogni 4-6 ore. Anche se questa è la modalità che più si avvicina all'assunzione fisiologica degli alimenti, può provocare crampi, vomito e diarrea. Per evitare queste complicanze alcuni nutrizionisti somministrano il "bolo" in un intervallo maggiore, di norma un'ora, con l'ausilio di una nutripompa opportunamente temporizzata. Quest'ultima tecnica necessita di un adeguato nursing; infatti non è infrequente che il mancato lavaggio del sondino o del deflussore od, ove necessari, la sostituzione di quest'ultimo e, comunque, la disconnessione dal sondino immediatamente dopo la somministrazione, comporti la gelificazione della dieta con conseguente ostruzione del catetere e del deflussore. Questo fenomeno può essere dovuto sia all'azione dei succhi gastrici (pH e/o enzimi) che ai batteri o miceti che per capillarità diffondono attraverso i liquidi rimasti nel catetere e nel deflussore, in particolare quando la dieta presenti una bassa viscosità. Nella seconda tecnica, prevalentemente utilizzata, la somministrazione della dieta avviene per gocciolamento lento e per lunghi periodi di tempo, con l'ausilio di apposite pompe infusionali. Queste permettono di garantire la costanza del flusso, riducendo il numero e l'intensità delle contrazioni peristaltiche, allungando il tempo di transito intestinale, riducendo il carico osmotico e il rischio di diarrea, facilitando i processi di digestione e di assorbimento. La somministrazione continua può essere realizzata in modo ciclico (per 8-12 ore al giorno) o nell'arco di tutte le 24 ore senza discontinuità. La prima di norma viene utilizzata quando il paziente si è sufficientemente stabilizzato e per motivi di opportunità (per garantire un'adeguata vita di relazione) nelle terapie domiciliari. A volte viene utilizzata anche nelle prime fasi della NE. E' comunque consigliabile un'infusione durante tutte le 24 ore nelle fasi iniziali di NE e nei pazienti compromessi, mentre si può concentrare l'infusione in 8-14 ore in pazienti con condizioni cliniche più stabili ed intestino adattabile a flussi elevati. Di seguito si riportano due schemi di somministrazione suggeriti:

### *Schema n° 1*

Si infonde la miscela sin dall'inizio alla sua concentrazione definita ottimale, regolando però la velocità del flusso, iniziando con una velocità di 20-30 ml/h ed aumentando gradatamente ogni 12 ore di 20 ml/h.;

Tabella ... - Tecnica ad omolarità fissa

Giorno	Osmolarità mOsm/l	Flusso massimo ml/h	Durata ore
1°	300	20	24
2°	300	40	24
3°	300	80	24
4°	300	120	24
Successivi	300	120	24

### *Schema n° 2*

Si inizia con una concentrazione ridotta (1/3 di quella massima prevista) ed una velocità di 50 ml/h. Il ritmo viene poi incrementato ogni giorno di 25 ml/h (il massimo carico idrico tollerato dall'intestino è pari a 150 ml/h), sino al raggiungimento del volume, dell'osmolarità e dell'apporto energetico voluto.

Tabella ... - Tecnica ad osmolarità crescente

Giorno	Osmolarità mOsm/l	Flusso massimo ml/h	Durata ore
1°	150	50	8
2°	150	75	8
3°	200	100	8
4°	300	100	24
Successivi	> 300	100	24

## Suggerimenti pratici

Di seguito si riportano alcune delle raccomandazioni più frequenti nei manuali di NE che possono tornare utili nella pratica quotidiana al fine di garantire una minore frequenza di complicanze e di inconvenienti.

- Cambiare il deflussore ogni 24h sia questo per caduta che per nutripompa;
- Lavare sempre il sondino con acqua possibilmente tiepida e non contaminata ogni volta che si sospende o si riprende la somministrazione;
- Segnare con un pennarello il punto di ingresso del sondino nasogastrico nella narice per valutare variazioni nella sua posizione;
- Mantenere un angolo di almeno 30° del tronco col bacino durante la somministrazione per via nasogastrica, faringostomica o gastrostomica;
- Controllare periodicamente, e comunque prima di ogni bolo successivo nel caso di utilizzo della tecnica intermittente, il volume residuo nello stomaco aspirandolo con una siringa attraverso lo stesso sondino. Il volume residuo non deve superare mai i 30-50 ml;
- Nel caso di somministrazione per via digiunostomica controllare che la tacca sul sondino sia sempre alla stessa distanza dal foro della cute e medicare a giorni alterni questo foro con antisettici;
- Nel caso di somministrazione a caduta controllare la velocità di infusione calcolando le gocce per minuto concordate;
- Preparare la dieta al massimo ogni 24h per evitare la possibilità di inquinamento;
- In caso di ricostruzione o diluizione di una dieta utilizzare sempre come diluente acqua distillata sterile o acqua potabile bollita e riportata a temperatura ambiente;
- Prima miscelare il contenuto del barattolo ad una quantità limitata di acqua mescolando con una frusta, quindi aggiungere l'acqua restante, continuando ad agitare;
- Controllare il volume della dieta dopo la miscelazione, perché il volume programmato aumenta per la presenza della polvere;
- La conoscenza del volume è necessaria per programmare la velocità di infusione;
- Conservare in frigorifero fino al momento dell'uso le diete ricostituite, diluite o travasate in sacca e, nel caso si debbano somministrare in bolo, riportarle prima alla temperatura ambiente;
- Controllare sempre che la soluzione sia omogenea;
- Pulire con la massima accuratezza e non utilizzare per altri scopi tutti gli strumenti usati per la preparazione del prodotto (frusta, cucchiari, misuratori, ecc.) per evitare contaminazioni successive;
- Per la misurazione dell'acqua si consiglia l'uso di un comune calice graduato.

## Cap. 4 - La NA e la Clinica

Le situazioni cliniche nelle quali la NA dovrebbe essere effettuata :

- 1) Malnutrizione severa o modesta con apporto alimentare intraospedaliero stimato come insufficiente per un periodo di 5 giorni.
- 2) Stato nutrizionale normale ma:
  - stima o previsione di insufficiente nutrizione orale (< 50% del fabbisogno) per almeno 10 giorni;
  - ipercatabolismo severo;
  - ipercatabolismo moderato con previsioni di assunzione orale < 50% rispetto al fabbisogno per più di 7 giorni;
  - gravi e non rapidamente reversibili (entro 10 giorni) alterazioni dell'assorbimento e/o transito intestinale o della digestione del cibo nelle sue varie fasi.

Situazioni cliniche nelle quali la NA non dovrebbe essere effettuata:

- 1) Durata prevista < 5 giorni;
- 2) Adeguato stato nutrizionale con previsione di insufficiente apporto alimentare per un periodo < 10 giorni;
- 3) Profilassi degli effetti collaterali da chemio/radioterapia in pazienti ben nutriti;
- 4) Pazienti in condizioni terminali , non in grado di avvantaggiarsi dalla NA in termini di migliore qualità di vita e prognosi a distanza. L'assenza di una precisa indicazione alla NA non significa comunque astenersi dal fornire il supporto idroelettrolitico.

Nel panorama, piuttosto vasto per la verità di situazioni cliniche accompagnate da un quadro potenziale o attuale di malnutrizione, alcune malattie o circostanze tornano insistentemente. Innanzi tutto, alcune malattie gastrointestinali, in particolare la sindrome dell'intestino corto, la malattia infiammatoria intestinale, la pancreatite acuta o malattie epatiche. In secondo luogo, l'AIDS e neoplasie di vario genere, anche a causa di chemioterapia, radioterapia, trapianto di midollo osseo, stati di malattia a lungo termine. Infine i pazienti di area critica (per trauma, sepsi, SIRS (Systemic Inflammatory Responsive Syndrome), MOFS (Multi Organ Failure Syndrome) , ustioni, insufficienza respiratoria e renale acuta) le situazioni di nutrizione perioperatoria (NPT o EN pre- o postoperatoria). Per ciascuna di queste situazioni si possono fare considerazioni a parte sull'efficacia e appropriatezza dell'intervento nutrizionale. In linea di massima vale la regola di base: se l'intestino funziona (e non vi sono seri motivi per non doverlo fare) usalo.

### **Nella malattia infiammatoria intestinale**

In caso di malattia infiammatoria intestinale la nutrizione enterale sembra avere un effetto terapeutico nei pazienti affetti da morbo di Crohn, ma mancano trial prospettici randomizzati che abbiano confrontato l'effetto della NE con placebo. La terapia con steroidi è più efficace della NE nell'indurre la remissione clinica nei pazienti con morbo di Crohn. I problemi di compliance limitano l'utilità delle diete monomeriche o oligomeriche, che peraltro non mostrano vantaggi significativi in termini di remissione di malattia rispetto alle diete polimeriche. Inoltre, non sembra essere necessario mettere a riposo l'intestino per ottenere le remissioni cliniche. La NPT non è la terapia nutrizionale più efficace e quindi di prima scelta nella colite ulcerativa e nel Crohn. Infine, sia la NE sia la NPT hanno dimostrato di promuovere la crescita nei pazienti pediatrici.

### **Nella pancreatite acuta**

Per quanto riguarda i pazienti con pancreatite acuta, la NE e la NPT non hanno dimostrato effetti sulla prognosi di pazienti con pancreatite lieve-moderata (secondo i criteri Ranson o criteri TAC). Inoltre, i pazienti con decorsi clinici protratti per stati di pancreatite più gravi o complicazioni hanno frequentemente necessità della terapia nutrizionale per prevenire l'insorgenza di malnutrizione; modalità, vie di somministrazione, scelta dei nutrienti per la terapia ottimale non sono ancora definiti. La NE può essere eseguita senza rischi salvo che nelle prime fasi in cui vi sia vomito, dolore addominale, difesa, assenza di peristalsi, fistole o un recente intervento chirurgico; la nutrizione per tubo digiunale è ben tollerata nelle pancreatiti lieve-moderate e nei pazienti operati in seguito a complicazione. Tuttavia non esistono dati certi sulla superiorità né in termini di sede della nutrizione (gastrica vs. duodenale vs. digiunale) né di formulazione della miscela (elementare vs. polimerica; a basso contenuto lipidico vs. standard). Infine, la somministrazione parenterale di lipidi non presenta rischi nei pazienti con pancreatite acuta a condizione che la trigliceridemia venga monitorizzata e non superi 400 mg/dl.

### **Nelle malattie epatiche**

Nei pazienti con malattie epatiche somministrare adeguate quantità di nutrienti sia per via enterale sia parenterale migliora alcuni parametri di funzionalità epatica nella epatopatia alcolica cronica. I dati disponibili non sono in grado di mostrare una riduzione di morbilità e mortalità nei pazienti con epatopatia alcolica trattati sia con NE sia con NPT. La NPT con soluzioni arricchite in aminoacidi ramificati (BCAA) è più efficace nel provocare l'uscita da stati di encefalopatia epatica acuta rispetto alla somministrazione delle sole soluzioni ipertoniche di glucosio. Sebbene non siano ancora emerse evidenze certe al riguardo, nei pazienti che, a causa di encefalopatia cronica o latente, hanno intolleranza alle proteine, le formule arricchite in BCAA permettono un apporto proteico superiore senza indurre encefalopatia rispetto alle formule standard. Le LG indicano la necessità di somministrare miscele specifiche di BCAA nelle situazioni di encefalopatia epatica e di utilizzare soluzioni arricchite degli stessi aminoacidi nelle situazioni a rischio della stessa.

### **Nelle malattie che determinano perdita di peso e massa magra**

Nei pazienti con malattie che determinano perdita di peso e massa magra, la NE o NPT di breve durata in corso di chemio- o radioterapia non sembrano ridurre le complicazioni e la mortalità. Comunque i trial clinici sull'argomento mostrano limiti metodologici che ne riducono l'applicazione alla pratica clinica. Inoltre, NE o NPT protratte migliorano la sopravvivenza di pazienti incapaci di alimentarsi o di assorbire i nutrienti ed hanno effetti sulla qualità di vita anche se la NPT aumenta le complicazioni infettive dei pazienti in chemioterapia. E' possibile che migliori tecniche di inserzione e gestione della linea venosa e soluzioni con minor numero di calorie e lipidi determinino una riduzione di questo problema. E' da tener presente che la NPT non riduce tossicità, problemi di rigetto o episodi di batteriemia dopo trapianto di midollo e non ha effetti sulla sopravvivenza a 6 mesi secondo tutti gli studi ad eccezione di uno. Inoltre, la terapia nutrizionale è in grado di prevenire la perdita di peso e di ripristinare peso e massa magra in pazienti malnutriti con AIDS ma senza infezioni opportunistiche, in quelli con infezioni sistemiche non ha mostrato nessun vantaggio. Infine, molte decisioni per pazienti con AIDS o cancro non possono essere fondate solo sull'evidenza clinica derivante da dati della letteratura, poiché che il supporto nutrizionale ha mostrato efficacia nel correggere la malnutrizione.

### **Nei pazienti critici**

Per quanto riguarda la nutrizione dei pazienti critici, questi sono ipermetabolici ed hanno richieste nutrizionali aumentate e tuttavia l'ipotesi che il supporto nutrizionale sia di beneficio a questi pazienti

non è stata dimostrata da nessun trial clinico. In assenza di dati il razionale per la terapia nutrizionale è basato sul giudizio clinico ed il supporto nutrizionale viene considerato appropriato per i pazienti incapaci di alimentarsi adeguatamente per un periodo di tempo prolungato: 7-10 giorni, tenendo conto che pazienti gravemente catabolici perdono 20-40 gr di azoto al giorno e che tale deplezione può portare una perdita di massa magra critica dopo 14 giorni. I pazienti con trauma che ricevono NE hanno meno complicazioni di quelli che ricevono NPT anche se non è chiaro se è la NE che determina un miglior risultato o la NPT di per sé o l'elevata quantità calorica tradizionalmente somministrata in NPT a essere associate a più complicanze. Sembra comunque razionale evitare quanto possibile la NP in tali pazienti anche in presenza già di accessi centrali utilizzati per altre terapie. Tanto per evitare l'incremento esponenziale del rischio di complicanze specie di tipo infettivologico. Mancano tuttora risultati convincenti per quanto riguarda l'impiego di acidi grassi omega-3, arginina, nucleotidici, glutamina e BCAA sia per la NE che per la NP.

### **Nel paziente chirurgico**

A proposito della nutrizione perioperatoria si deve tenere conto di alcuni punti di partenza. Primo, la NPT somministrata 7-10 giorni prima dell'intervento chirurgico a pazienti con neoplasie gastrointestinali e malnutriti non diminuisce il rischio di complicazioni postoperatorie. Secondo, l'uso della NPT nel periodo postoperatorio precoce in pazienti chirurgici gravemente malnutriti aumenta il rischio di complicazioni del 10%. Terzo, il supporto nutrizionale è necessario per i pazienti che dopo l'intervento non sono capaci di alimentarsi in modo adeguato: il periodo di digiuno, anche parziale, non può superare i 5-10 giorni senza interferire sulla guarigione. Quarto, nella maggior parte dei trial eseguiti la quantità di calorie somministrate nel preoperatorio appare superiore alle richieste metaboliche ed è possibile che i risultati di terapie nutrizionali con apporti più corretti possano comportare risultati diversi. Pur in assenza di trial clinici controllati di rilievo, sembra preferibile la NE precoce alla NP anche nei casi di intervento sul tratto gastro-intestinale.

### **Nel paziente oncologico**

Il supporto nutrizionale ha un'importanza particolare in oncologia, innanzitutto perché i pazienti neoplastici diventano frequentemente mal nutriti. Di fatto, dal 3 al 23% dei pazienti, a seconda degli studi, muore non per problemi legati all'interessamento di organi vitali, ma per problemi di tipo metabolico nutrizionale. La presenza e il grado di malnutrizione possono avere un determinante psicologico, ovvero la depressione e la conseguente non voglia di nutrirsi, ma dipendono anche dalla sede, dal tipo e dallo stadio del tumore e possono condizionare la morbilità e la mortalità perioperatoria. Sul piano nutrizionale questi pazienti rappresentano una categoria eterogenea e possono essere distinti in pazienti:

- non malnutriti per i quali si prevede un digiuno > di 10 giorni;
- candidati a chirurgia maggiore gastroenterica e con calo ponderale > 10%, caso in cui è indicata la nutrizione pre e post operatoria;
- candidati a trattamento medico malnutriti, con o senza ipofagia. In questo caso il trattamento è indicato se la malnutrizione o ipofagia può precludere il trattamento e se questo si associa a una tossicità gastroenterica grave;
- sottoposti a trapianto di midollo osseo;
- terminali, pazienti che indipendentemente dalla loro attesa di vita, brevissima o di alcuni mesi, non sono più suscettibili al trattamento oncologico. In casi del genere, il trattamento è da realizzarsi solo se:
  - a) la malnutrizione può influenzare primariamente le attese di vita,

- b) le attese di vita sono superiori a 2 mesi,
- c) la condizione di malnutrizione/ipofagia è quella determinante le condizioni cliniche del paziente e non vi è una sintomatologia associata significativa o questa è ben controllata da terapie palliative e non inficia la qualità di vita del paziente che sopravvive grazie alla NA,
- d) il performance status dei pazienti è superiore a 50 (secondo Karnofsky).

Per quanto riguarda il regime nutrizionale e vie di somministrazione non ci sono indicazioni peculiari. La via enterale va privilegiata, l'apporto calorico dev'essere 1.3-1.5 volte il consumo metabolico di base (secondo Harris-Benedict), il rapporto Kcal non proteiche per grammi di Azoto dev'essere 100-120 a 1. Non sembra che occorra ripartizione particolare tra glucidi e lipidi per quanto riguarda l'apporto delle fonti caloriche. Sull'efficacia del trattamento è da tener presente che nel paziente oncologico il supporto nutrizionale ha un'efficacia limitata. Realisticamente ci si può aspettare la prevenzione di un ulteriore peggioramento dello stato nutrizionale o solo un parziale recupero degli indici nutrizionali, condizionati dalla durata del supporto, dall'aggressività biologica del tumore e dalla disponibilità di un trattamento oncologico efficace. Mancano, inoltre, dimostrazioni convincenti di una sostanziale riduzione della tossicità o di vantaggi nella risposta alla terapia oncologica. Per quanto riguarda il paradossale aumento delle complicanze segnalato da alcuni studi è da tener presente che non erano sempre corretti metodologicamente e che non hanno tenuto conto delle opportunità della nutrizione enterale.

L'esperienza documentata dagli studi degli ultimi anni ha permesso di ricavare delle raccomandazioni pratiche riassuntive previste dalle LG. Innanzitutto nel paziente neoplastico il supporto nutrizionale va considerato in condizioni particolari ovvero se lo stato di malnutrizione grave o l'ipofagia precludono l'esecuzione di un trattamento oncologico, se il paziente candidato a chirurgia per neoplasia gastroenterica è malnutrito (calo ponderale > 10%) e si presume che possa essere operato dopo una N.A. di 10 giorni. Occorre tener ben presente, inoltre, che nei pazienti candidati a trapianto di midollo osseo vi può essere un beneficio nutrizionale od oncologico dalla N.A.. In una frazione assai ridotta di pazienti con malattia avanzata la prognosi finale è più condizionata dalla malnutrizione-ipofagia che dalla progressione della malattia e allora può essere presa in considerazione la N.A. (domiciliare) purché la qualità di vita del paziente sia accettabile. Nell'insieme, è da tener presente che i regimi nutrizionali e le vie di somministrazione rispondono ai criteri codificati. In particolare, l'energia non proteica dev'essere uguale a 1.3-1.5 il fabbisogno calorico (secondo Harris-Benedict), la ripartizione glucosio-lipidi, in percentuale, dev'essere 70 contro 30 o 60 contro 40, gli aminoacidi vanno tenuti a più di 1.5 g/Kg e, infine, è bene tener conto del privilegio della via enterale anche se molti pazienti sono portatori di una linea venosa centrale che agevola una NP supplementare intermittente.

Nella gestione del supporto nutrizionale nei pazienti oncologici sono utili degli indicatori di efficacia della N.A. In quelli gravemente defedati e/o afagici lo scopo è prevenire un ulteriore deterioramento nutrizionale. Nei pazienti con malattia poco aggressiva e trattati per molto tempo, un indicatore utile è il miglioramento degli usuali indici di stato nutrizionale. Nei pazienti con deplezione tale da non rendere possibile il trattamento oncologico o da implicare elevato rischio di tossicità o di complicanze iatrogene, gli indicatori sono due, ovvero l'esecuzione del trattamento e la riduzione delle complicanze iatrogene. Infine, nei pazienti afagici, con occlusione o pseudostruzione neoplastica, che hanno esaurito ogni possibilità di terapia oncologica, l'efficacia è indicata dalla sopravvivenza per oltre due mesi, con una qualità di vita accettabile.

## Bibliografia

- Agostini G, Calistri G, Cini E, Costagli C, Gasperetti P, Gavazzi O, Messori A, et Al. Nutrizione parenterale totale - Nuovo servizio computerizzato. *Il Farmacista* 1987;4, 7-17.
- Allwood MC, Greenwood M. Assesment of trace element compatibility in total parenteral nutrition infusions. 1992; *Pharm Weekbl Sci* 14/5 : 321-324.
- Allwood MC. Stability of vitamins in total parenteral nutrient solution. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 2138.
- Allwood MC and Plane JH. The wavelength dependent degradation of vitamin A exposed to ultraviolet irradiation. *Int J Pharmaceut* 1986; 31: 1-7.
- Allwood MC. Compatibility and stability of TPN mixtures in big bags. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9: 181-198.
- Allwood MC. The compatibility of four trace elements in total parenteral nutrition infusions. *Int J Pharm* 1983; 16: 57-63.
- Allwood MC. Factors inflencing the stability of ascorbic acid in total poarenteral nutrition infusions. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9:75-85.
- ASHP Council on Professional Affairs. Draft guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Amer J Hosp Pharm* 1992;49:407-17
- ASPEN Board of Directors - Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 1993; 17 - 4 Supp. July-August;
- Austrialian Standard. Cleanrooms and clean workstations. Published by Standards Association of Australia - 1989
- Ball P. Computer assistance in pharmacy compounding. *Nutrition* 1989;5(5),16-18.
- Baptista RJ, Palombo JD, Tohan SR, Valicenti AJ, Bistrrian BR, Arkin CF and Blakburn GL. Stability of cimetidine hydrochloride in a total nutrien admixture. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42; 2208-2210.
- Barat AC, Harrie K, Jacob M, et al. Effect of amino acid solutions on total nutrient admixture stability. *J.P.E.N.* 1986; 11:384-388.
- Barnett MI, Coslett AG. Et alt. Parenteral Nutrition: pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Safety* 1990; 5 (suppl 1): 101-6
- Barnett MI. FDA Safety Alert on Calcium Phosphate. *Europ. Hosp. Pharmacists All-in One Society Newsletter.* August 1994; 7.1
- Bettner FS, Stennett DJ. Effects of ph, temperature, concentration, and time on particle counts in lipid-containing total parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1986; 10: 357-380.
- Bhatia J, Stegink LD, Ziegler E. Riboflavin enhances photo-oxidation of amino acids under simulated clinical conditions. *JPEN* 1983; 7: 277-279.
- Billion R, Guillaumaunt M, Frederich A, Aulanger G. Stability of fat-soluble vitamins A, (retinl palmitate) E, (tocopherol acetate) and K1 (Phyllochinone) in total parenteral nutrition at home. *JPEN* 1993; 17: 56-60.
- Black CD, Popovich NG. A study of intravenous emulsion compatibility: effects of dextrose, aminoacid and selected electrolytes. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15: 184.
- Bluhm DP, Summers RS, Lowes MMJ, Durrheim HH. Influence of container on Vitamin A stability in TPN admixtures. *Int J Pharmaceut* 1991; 68: 281-283.
- Bluhm DP, Summers RS, Lowes MMJ, Durrheim HH. Lipid emulsion conteinte Vit. A. Stability in TPN admistures. *J Clin Hosp Pharm* 1991; 68: 277-280.
- Bollettino di Informazione del Servizio di Farmacia ULSS n°25 della Regione Veneto -Presidio Ospedaliero - Anno III n° 6 - Febbraio 1993;

- Bradley JA, King RFJG, Schorah CJ, Hill G. Vitamins in intravenous feeding: a study of water-soluble vitamins and folate in critically ill patients receiving intravenous nutrition. *Br J Surg* 1978; 65: 492-494.
- Braga M, Bozzetti F et al. -Parenteral and enteral feeding in hospitals in Italy: a national survey. - *Clinical Nutrition* (1994) 13:153;
- Braga M, Dionigi P, et al. Epidemiologia clinica della nutrizione artificiale (ECNA). Risultati di uno studio pilota multicentrico. *RINPE* 1992; 10: 102-111.
- Brown, R.; Quercia, R.A.; Sigman, R.; Total nutrient admixture: A Review; *JPEN* 1986; 10 (6):650-58
- Burnham, W.R.; Hansrani, P.K.; Knott, C.E.; Stability of a fat emulsion based intravenous feeding mixture; *In J Pharm* 1983; 13:9-22
- Candusso M, Braga M, et al. I Fogli di Trieste (prima parte). *RIMPE* 1994; 12: 107 -110.
- Candusso M, Braga M, et al. I Fogli di Trieste (seconda parte). *RIMPE* 1994; 12: 186-193
- Chiou WL e Morhatch P. Interaction between vitamin A and plastic IV bags. *JAMA* 1973; 223:328.
- Cotzias GC., Trace Substances Environmental Health. - Proceedings of the University of Missouri Annual conference. Abstract book 1967:5.
- Dahl GB, Jeppson RI, Tengbourn HJ. Vitamin stability in a TPN mixture stored in an EVA plastic bag. *J Clin Hosp Pharm* 1986; 11: 271-9.
- Davis SS: The stability of fat emulsion for intravenous administration. In. *Advances in clinical nutrition. Proceed. of the 2nd Int.Symp.* 1982. MPT Press Limited (International Medical Publisher)
- Davis, S.S.; The stability of fat emulsions for intravenous administration; In Johnston ID (Ed); *Advances in clinical nutrition*; Lancaster MTP Press, UK 1982; 213-239
- Dempsey DT, Mullen J, Rombeau YL, Crosby LO, Oberlander J, Knox S, Melnik G. Treatment effects of parenteral Vitamins in total Parenteral Nutrition Patients. *JPEN* 1987; 11: 229-237.
- Di Lisa F., et al.: Biochimica e metabolismo dei nutrienti. In: *Manuale di Nutrizione artificiale*. Vol. 1 Masson ed. 1992.
- Di Salvo L.: Componenti per la nutrizione parenterale. In: *Nutrizione parenterale* S. Marco ed. 1992
- Di Salvo L. *Nutrizione parenterale, dai fondamenti farmaceutici alle applicazioni*. Ediz. San Marco 1991.
- Di Salvo L. *Nutrizione parenterale*. Ediz. EDISES - Napoli 1998
- Dietscher JE. Accuracy of enteral pumps: in vitro performance. *JPEN* 18: 359-361, 1994.
- Driscoll D., Blackburn G.L. : Total Parenteral Nutrition *DRUGS* 1990 40 (3) 346-363.
- Dunham B, Marcuard S, Prabhaker G Kazanic, Meade G, Kraft T, Nichols K. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal T.P. solutions. *JPEN* vol. 5, n.6: 1991.
- Eggert LD, Rusho WJ, Mac Kay MW et al. Calcium and phosphorus compatibility in parenteral nutrition solutions for neonates. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39, 49-53.
- Farkul A. Sayeed, Tripp MJ, Kutikat B Sukumaran, Mikrut BA. Stability of total nutrient admixtures using various intravenous fat emulsion. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44: 2271-2280.
- Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana ed. IX, 1985 vol. 1°, pag. 848, e I Supplemento 1988 pag.1.
- Filibeck DJ. A review of the stability and compatibility problems associated with total parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1986; 10: 63-65.
- Ford DA, Fischer RL. Vitamins and trace elements in nutrition support. *Curr. Opin. in Gastroenterology* 1991; 7; 312-315.
- Formulario Galenico nazionale - Farmacopea Ufficiale Italiana IX ed.
- Food and Drug Administration. Safety hazard: Hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51 1427-8

- Frieben W.R. Control of the aseptic processing environment. *Amer J Hosp Pharm* 1983;40:1928-35
- Gaggiotti G. - Manuale di Nutrizione Enterale-Minerva Medica-Torino 1990;
- Gaggiotti G.: Manuale di nutrizione parenterale. S.Marco ed. -Padova 1989
- Gallen I.W, Ispahani P, Kendall J and Allison S.P. Increased use of specialized total parenteral nutrition (TPN) ward reduces both infection rate and cost of TPN. *Clinical Nutrition* 1990;9,64
- Galli E, Della Giustina F. Complicanze nella N.E. Manuale di Nutrizione Artificiale. Masson Milano 1992, Capitolo 23;
- Galli E. - Alimentazione Parenterale ed Enterale. Masson Ed. 1988;
- Gallitelli L. Il nursing in N.A. Manuale di nutrizione artificiale. Masson Milano 1992, Capitolo 26 ;
- Gatti V, Salis C. La stabilità chimico-fisica delle miscele nutrizionali complete di lipidi. *RINPE* 1992; 10: 143-9.
- Gavioli B, Pasi E Maioli MG. Valutazione della stabilità chimico-fisica di miscele nutritive "All-In-One" per nutrizione parenterale totale. In Raitano A. Nutrizione parenterale totale. Schemi operativi del medico e del farmacista in Ospedale; OEMF Milano 1991; 293-312.
- Gillis J, Jones G, Pencharz P. Delivery of vitamins A,D, and E in total parenteral nutrition solutions. *JPEN* 1983; 7: 11-14.
- Gilman AG, Goodman LS, Rall TW e al. Goodman and Gilman's. Le basi farmacologiche della terapia, settima edizione: Zanichelli Bologna 1987.
- Golden MHN. Trace elements in human nutrition. *Clinical Nutrition* 1982; 36C: 185-202.
- Groves, M.J.; Freshwater, D.C.; Particle-size analysis of Emulsion Systems; *J Pharm Sci* 1968; 57 (8):1273-91
- Guidelines for essential trace element preparations for parenterale use. *AMA* 1979; 242: 2051-2054.
- Gupta VD: Stability of vitamins in total parenteral nutrientsolutions (letter). *Am J Hosp Pharm* 1986; 43:2132.
- Gutcher GR, Lax AA, Farrell PM. Vitamin A losses to plastic intravenous infusion devices and an improved method of delivery. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 8-13.
- Hardy, G.; Current concepts on the stability of Parenteral Nutrition Mixtures with lipids; Recent advances in Artificial Nutrition with lipids; Edizioni Grafiche Mazzucchelli
- Hatton J, Holstad SG, Leuer MS, Rosenblom AD, Westrict T, Hirsch J. Stability of H2-Receptor Antagonist in Total Nutrient Admixtures. 17th Clinical Congress ASPEN Abstracts. *JPEN* 1993:17-1° suppl., 36S.
- Henry RS, Harbison H, Sturgeon RJ et al. Temperature effects on calcium phosphate precipitation in a mixed parenteral nutrition solution. Paper presented to 15th Annual ASMP Midyear Clinical Meeting San Francisco, CA, 1980.
- Henry RS, Jurgens RW, Sturgeon RJ et al. Compatibility of calcium chloride and calcium gluconate with sodium phosphate in a mixed TPN solution. *Am J Hosp Pharm*. 1980; 37: 673-4.
- Iapichino G, Radrizzani D, et al.: Plasma amino acids concentration changes during total parenteral nutrition in critically ill patients. *Clin Nutr* 1992; 11: 358-364.
- Iliano L, Delanghe M, van Den Baviere et al: Effect of electrolytes in the presence of some trace elements on the stability of some trace elements on the stability of all-in-one emulsion mixtures for total parenteral nutrition. *J Clin Hosp Pharm* 1984; 9:87-93.
- International Drug GMP'S (Australia), gennaio 1993.
- Inzalaco M. et al. - Analisi comparativa dei prodotti per Nutrizione Enterale presenti sul mercato italiano. *Gior. Ital. di Farmacia Clin.* 1992; 6: 111-127;
- Jeejeebhoy KN. New aspects of clinical nutrition. Micronutrients State. Karger Basel 1983.
- Jeppson, R.I.; Sioberg, B.; Compatibility of Parenteral Nutrition solutions when mixed in a Plastic Bag; *Clin Nutr* 1984; 2:149-58
- Khan K, Hardy G, et al.: The stability of L-glutamine in Total Parenteral Nutrition solutions.

- L.A.R.N. Livelli di Assunzione Giornalieri Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana. rev 1986-87. Soc. It. Nutr. Uman., 1987
- Lattarulo M. Compatibilità e stabilità degli elettroliti, degli oligoelementi, delle vitamine e dei farmaci nelle miscele per nutrizione parenterale. G Ital Farm Clin 1992; 6; 13-18.
- Lattarulo M. La standardizzazione della formula nutrizionale. Atti del XVII Congresso SIFO 1989: 191-7.
- Lattarulo M. Linee Guida SIFO. Aspetti Farmaceutici della nutrizione parenterale. SIFO, Milano 1993
- Lattarulo M., Saponaro S., Luzzi R. e Marini P. La SIFO e il prontuario commentato di nutrizione enterale. Mediamix Ed.Scient. Milano 1995
- Lattarulo M. Una storia di calcio, fosforo ed FDA. G. Ital Farm Clin 1995; 9: 44.
- Lattarulo M. Global quality assurance in parenteral nutrition. Clinical Nutrition 1995; 16: 61-63.
- Lattarulo M. Stability and compatibility of TPN admixtures. Europ. Hosp. Pharmacists All-In-One Society Newsletter Dicembre 1994; 8:2-5
- Lattarulo, M.; Picerno, G.; Dell'Aera M.; Garzone M.L.; Dongiovanni A.; Bianco P.; Dibartolomeo M.L.; Console G.; Cambio R.; Bonelli D.; Miscele per Nutrizione Parenterale. Valutazione routinaria della stabilità; Gior It Farm Clin 1993; 7: 75-80
- Lattarulo M, De Vito D, et al. Technical validity of 1.2 micron filters for prevention of Candida albicans contamination in total parenteral nutrition. Clinica Nutrition 1996; 15 Suppl. 1: 49
- Lennon C, Davidson KW, et al.: The Vitamin K Content of Intravenous Lipid Emulsion. JPEN 1993;17: 142-4.
- Louie N: Stability of vitamins in total parenteral nutrient solutions. Am J Hosp Pharm 1986; 43:2138-2143.
- Manning RJ, Washington C. Chemical stability of total parenteral nutrition admixtures. Int J Pharmaceut 1992; 81: 1-20.
- Mirtallo JM, CaryerK, Schneider PJ, et al. Growth of bacterial an fungi in parenteral nutrition solutions containing albumin. Am J Hosp Pharm 1981; 38: 1907.
- Mirtallo JM. The complexity of mixing calcium and phosphate. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1535-6
- Montanari L. Norme di buona fabbricazione e controllo di qualità delle soluzioni iniettabili di grande volume. Pro Pharmacopoea 1992;3/4:101-6
- National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals. Recommended methods for compounding intravenous admixtures in hospitals. Amer J Hosp Pharm 1975;32:261-70
- National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals. Recommended guidelines for quality assurance in hospital centralized intravenous admixtures services. Amer J Hosp Pharm 1980;37:645-55
- National Coordinating Committee on Large Volume Parenterals. Recommended standards of practice, policies and procedures for intravenous therapy. Amer J Hosp Pharm 1980;37:660-3
- Newwberne PM. Disease states and tissue mineral elements in man. Federation Proceedings, 1981; 40,N. 8: 2134-8.
- Niemiec, P.W.; Vanderveen, T.W.; Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions; Am J Hosp Pharm 1984; 41:893-911
- Niemiec PW , Fochtman F, Giudici RA et al. Compatibility guidelines pertaining to calcium an phosphate addition to a parenteral nutrient solution. Pittsburgh, PA: Duquesne University 1981.
- Niemiec P Jr, Vanderveen TW. Compatibility consideration in parenteral nutrient solutions. Am J Hosp Pharm 1984; 41: 893-911.
- Nordfjeld K, Pedersen JL, Rasmussen M, Gauno Jensen V. Storage of mixtures for total parenteral nutrition III.Stability of vitamins in TPN mixtures. J Clin Hosp Pharm 1984: 9, 293-301.
- Nutrition Advisory Group, Departement of Foods and Nutrition, American Medical Association. Statement on multivitamin preparations for parenteral use. JPEN 1979; 3: 258-262.
- Palozzo A.C. D Lenardo E. et al.: Valutazione di diverse soluzioni di aminoacidi in commercio in Italia e loro impiego nelle miscele <All-in-One>. Boll. S.I.F.O. 1988; 34: 131-140

- Palozzo A.C., Fraccaro A., Paccagnella S.: Analisi comparativa di miscele di aminoacidi ad elevata concentrazione in commercio in Italia. Dati in corso di pubblicazione.
- Petty C, Cunnigham N. Insulin adsorbance to polyvinyl chloride infusion containers, and intravenous tubing. *Anesthesiology* 1974; 40: 400
- Ph.Eur.; V 6.2. Degree of coloration of liquids; 1980
- Philips GD, Garnys VP. Trace elements in adult receiving parenteral nutrition. Preliminary data. *JPEN* 1981; 5 - 1: 4-11.
- Raccomandations pratiques pour la preparation de melanges de nutrition parenterale. Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers. 1988.
- Raitano A. "Strutturazione di una camera bianca per N.P.T.", *Bollettino SIFO*, vol. 38, n.4, pag. 221.
- Raitano A. et al. Nutrizione parenterale totale. Schemi operativi del medico e del farmacista in ospedale. Edizioni O.E.M.F. 1992.
- Rassin D.K.: Amino acid requirements and profiles in Total Parenteral Nutrition. pag.5-15. In: Total Parenteral Nutrition: Indications, Utilizations, Complications, and Pathophysiological Consideration. Leenthal E. editor. Raven Press N.Y.; 1986.
- Recommandations pratiques pour la preparation de melanges de nutrition parenterales. Association Belge des Pharmaciens Hospitaliers. 1988.
- Robinson LA, Wright BT. Central venous catheter occlusion caused by body-heat-mediated calcium phosphate precipitation. *Am J Hosp Pharm* 1982; 39: 120-1.
- Rosen GH. Potential incompatibility of infusion and octreotide in total parenteral nutrient solutions. *Am J of Hosp Ph* 1989; 46; 1128.
- Salis C, Fossà D, Taddei G, Longo F, Gazzola AM. Il ruolo del farmacista nella nutrizione parenterale totale. *RINPE* 1986;4(3),137-138.
- Salis C. Fossà D. Corti T. Cazzaniga R. - Brochure del corso di aggiornamento per farmacisti ospedalieri Boehringer Biochemia Robin - Milano Aprile 1987;
- Sayed, A.F.; Tripp, M.G.; Sukumaran, K.B.; Stability of total nutrient admixtures using various intravenous fat emulsions; *Am J Hosp Pharm* 1987; 44:2271-80
- Schuetz, D.H.; King, J.C.; Compatibility and stability of elettrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution; *Am J Hosp Pharm* 1978; 35:33-44
- Schultz DH & King JC: Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 33-44.
- Scroccaro G, Gelio S, et al. Studio ECNA - Epidemiologia Clinica della Nutrizione Artificiale: risultati finali. *Gior.Ital di Farmacia Clin.* 1991; 3 (3): 91-101
- Scroccaro G. Martini N. Bozzini L. - Brochure del corso di aggiornamento per farmacisti ospedalieri Boehringer Biochemia Robin - Milano Maggio 1982;
- Shenkin A: Additives in parenteral nutrition. *Acta Chir Scand* 1981; 507 suppl 350-355.
- Shils ME, Baker H, Frank O. Blood vitamin levels of long-term adult home total parenteral nutrition patients: the efficacy of the AMA-FDA parenteral multivitamin formulation. *JPEN* 1985; 9: 179-188.
- SINPE. Linee guida per l'impiego della nutrizione parenterale ed enterale nei pazienti ospedalizzati. *RINPE* 1995; 13-S2
- SINPE. Linee guida per l'impiego della nutrizione parenterale ed enterale nei pazienti adulti a domicilio. *RINPE* 1998; 16-S3
- Sitzmann J.V, Pitt H.A and the Patient Care Committe of the American Gastroenterological Association. Steatement on Guidelines for Total Parenteral Nutrition. *Digestive Diseases and Sciences* 1989;34(4),489-496.
- Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototerapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamin stability in TPN admixtures. *JPEN* 1988; 12: 394-402.

- Smith JI, Canham JE, Kirkland WD: Wells PA. Effect of Intralipid, amino acids, container, temperature, and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. JPEN 1988; 12:478-483.
- Souba W.W., Herskowitz K., et al.: Glutamine nutrition: Theoretical considerations and therapeutic impact. JPEN 1990; 14: 237-243
- Stella R, Fraccaro A, Bigotto M, Marchi S. I controlli sulla produzione di sacche per nutrizione parenterale totale. In Raitano A. Nutrizione parenterale totale. Schemi operativi del medico e del farmacista in Ospedale; OEMF Milano 1991; 313-340
- Tatro S. et al. Enteral nutrition products. Formulary example. Drugdex 1990; 26.
- Taylor S and Goodinson-McLaren S. Nutritional Support: A Team Approach. Wolfe Publishing Limited, London, England, 1992, 366 pagine.
- The Veteran Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. N Engl J Med 1991; 325: 525-32
- Trissel LA. Handbook on injectable Drugs, 6th edition. Bethesda, MD: American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
- Trissel LA. Compounding our problems. Am J Hosp Pharm 1994; 51:1534
- Van der Horst A, Martens HJM, Goede P. Analysis of Water-soluble vitamins in total parenteral nutrition solution by high pressure liquid chromatography.
- Vermeij P. Sudden breakdown of a Hepa filter. Amer J Hosp Pharm 1986;43:59
- Washington, W.; Recommendations for standardized stability testing methods for emulsion droplet size in total parenteral nutrition mixtures. Educational program abstracts of invited lectures; XIV ESPEN Congress of Vienna; 1992
- Weber S, Wood W, Jackson E. Availability of insulin from parenteral nutrient solution. Am J Hosp Pharm 1997; 34: 353.
- Whateley, T.L.; Steele, G.; Urwin, J.; Particle size stability of Intralipid and mixed Total Parenteral Nutrition mixtures; J Clin Hosp Pharm 1984; 9:113-26