

Ricerca di soggetti disponibili a supportare attività aziendali mediante contratti di donazione	
Bando di riferimento: “Sostegno ad attività di sperimentazione studio, ricerca e sviluppo in campo medico scientifico, clinico, di perfezionamento- formazione e ottimizzazione dei processi aziendali”	
Termine di presentazione della domanda	15 giorni dalla pubblicazione
Titolo	Sistema predittivo sepsi neonatale: HeRO duet (Heart Rate Observation) System
Struttura proponente	U.O.C. Neonatologia TIN
Responsabile progetto	Dr.ssa Cristina Bellan Tel. 035/3063307 e mail: cristina.bellan@asst-bergamoest.it
Razionale del progetto	Le infezioni neonatali sono una grande sfida assistenziale per i pediatri e i neonatologi. Rappresentano nel mondo la seconda causa di morte in epoca neonatale e sono caratterizzate da una grande eterogeneità di agenti eziologici e di meccanismi patogenetici, oltre che da una variabilità clinica molto ampia. Numerosi sono i fattori di rischio (materni, neonatali e nosocomiali) che aumentano il rischio di infezioni neonatali, soprattutto nelle categorie a più alta incidenza quali i neonati con peso alla nascita inferiore a 1500 grammi (VLBW). Nel neonato diverse condizioni anatomiche e immunitarie possono favorire l'instaurarsi di una infezione. Altrettanto alte sono nel neonato le possibilità che l'infezione evolva verso un quadro sistemico di sepsi. La semplificazione delle barriere nel neonato è uno dei fattori che contribuisce alla suscettibilità alle infezioni ed è legata alla ancora incompleta strutturazione della cute e delle mucose, film idrolipidico incompleto, al pH gastrico più alto, a un deficit relativo della funzione ciliare nella mucosa respiratoria bronchiale. L'imaturità delle difese aspecifiche si traduce in una disfunzione della chemiotassi, della fagocitosi e del killing leucocitario, con più bassi livelli dei fattori complementari e dei TLRs, recettori che orientano la risposta innata. L'imaturità delle difese specifiche, con più bassi livelli di interferone, più alti livelli di linfociti T suppressor e riduzione dell'attività T citotossica si traduce in una ridotta e lenta produzione di immunoglobuline, compensate dal pool di origine materna, legato al trasferimento placentare di IgG nel corso dell'ultimo trimestre di gestazione. Le sepsi neonatali sono una delle principali cause di mortalità nei neonati, soprattutto di quelli a più alto rischio e degenti nelle TIN. La distribuzione dei patogeni che causano infezione nei neonati, diversa da quella che si riscontra in età pediatrica e adulta, varia secondo i giorni di vita del neonato e dell'età gestazionale alla nascita. Si definiscono infezione early-onset ed infezione late-onset le infezioni che si verificano rispettivamente nelle prime 48-72 ore di vita o dopo le prime 48-72 ore di vita; specificamente per lo streptococco di gruppo B (<i>Streptococcus agalactiae</i> o group B <i>Streptococcus</i>, GBS) si definiscono infezione early-onset ed infezione late-onset quelle che si verificano durante o dopo i primi 6 giorni di vita. Il GBS

è in gran parte degli studi il patogeno più frequentemente isolato nei neonati a termine durante la prima settimana di vita, e tra le più frequenti cause di sepsi e meningite dopo la prima settimana di vita. Da qualche anno si rileva inoltre un incremento della proporzione di infezioni causate da *Escherichia coli*, più spesso associate a infezione delle vie urinarie, in neonati a termine di età compresa tra 1 settimana e 3 mesi.

In neonati di peso molto basso (< 1500 g alla nascita, very low birth weight, VLBW) i batteri Gram-negativi sono i più frequentemente isolati nelle infezioni early-onset, mentre nelle late-onset sono più spesso isolati i batteri Gram-positivi, seguiti dai Gram-negativi e dai funghi. Le infezioni profonde da *Candida* spp. ed altri funghi sono eccezionali in neonati a termine senza comorbidità.

La sorveglianza microbiologica delle TIN è uno strumento epidemiologico importante per monitorare la tipologia dei germi che circolano nella TIN, ma soprattutto per intercettare in modo tempestivo eventuali epidemie da germi nosocomiali multiresistenti, quali i MRSA (*Stafilococcus aureus* meticillino resistente) o germi Gram negativi resistenti alle betalattamasi (ESBL). Oggi assistiamo ad una globalizzazione della diffusione dei germi multiresistenti, in relazione a terapie antibiotiche a largo spettro incongrue e prolungate e al trasferimento dall'ospedale al territorio di germi aggressivi per le dimissioni di pazienti colonizzati in terapia intensiva. L'incidenza di epidemie nosocomiali nelle TIN è pressoché raddoppiata nel corso degli ultimi venti anni. Esistono inoltre differenze importanti rispetto alle epidemie osservate nelle terapie intensive pediatriche o degli adulti. Le epidemie nelle TIN sono più frequentemente dovute a patogeni Gram negativi con un alto tasso di resistenze antibiotiche e interessano un più alto numero di pazienti rispetto agli adulti e nel 50% dei casi non si riesce a identificare il germe responsabile.

Il quadro clinico della sepsi neonatale è spesso aspecifico e con segni clinici sfumati, in un contesto che può aggravarsi con velocità e acuzie, coinvolgendo il sistema emocoagulativo, le funzioni cardiovascolari, renali, respiratorie e neurologiche in un contesto di sindrome da disfunzione multiorgano

Gli studi epidemiologici hanno identificato fattori che contribuiscono al rischio di sviluppare un'infezione grave in epoca neonatale. Sulla base di tali fattori il rischio individuale può essere stimato e possono essere messe in atto strategie preventive. Nonostante la loro indiscussa utilità, i protocolli di prevenzione sono solo parzialmente efficaci; una importante ragione sta nella loro limitata capacità di predire con accuratezza la predisposizione individuale a sviluppare un'infezione grave, specialmente se l'infezione si verifica in assenza di fattori di rischio.

La diagnostica delle sepsi neonatali si è oggi notevolmente arricchita di test in grado di identificare precocemente la patologia infettiva e di monitorizzarne l'andamento.

	OBIETTIVO DEL PROGETTO: Nell’ambito degli strumenti che possono aiutare nella diagnosi precoce delle infezioni c’è l’HeRO (Heart Rate Observation) device. È un sistema che consente una valutazione continuativa e non invasiva del rischio di infezione del neonato, che ha dimostrato di ridurre la mortalità del 22%. Fondamentalmente analizza la variabilità della frequenza cardiaca, considerando anomalie quali decelerazioni, ridotta variabilità e generando quindi un indice che fornisce un rischio relativo di sviluppare sepsi, infezioni delle vie urinarie, enterocolite necrotizzante o scompensi respiratori. La prevenzione nel campo delle malattie infettive è una prospettiva concreta per ridurre l’impatto di queste patologie su un organismo fragile e immaturo come il neonato, specie se pretermine o con patologie associate. Le opportunità di diagnosi e di trattamento sempre più avanzate e personalizzate da sole non bastano per ridurre l’impatto clinico e sociale delle infezioni neonatali. Ecco perché bisogna investire come pediatri e neonatologi, come società scientifiche, aziende sanitarie e ospedaliere, come cittadini e istituzioni, sulle strategie di prevenzione a livello individuale e nosocomiale. Bibliografia - GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1459-544. - Capretti MG, Sandri F, Tridapalli E, Galletti S, Petracci E, Faldella G. Impact of a standardized hand program on the incidence of nosocomial infection in very low birth weight infants. Am J Infect Control 2008; 36: 430-5. - Flannery DD, Chiotos K, Gebre JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management- Pediatric Research 2022; 91: 380-91. - Garg PM, Paschal JL, Ansari AY, Block D, Inagaki K, Weitkamp J-H. Clinical impact of NEC-associated sepsis on outcomes in preterm infants. Pediatric Research. In press. - Geraci DM, Giuffrè M, Bonura C, et al. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus colonization: a three-year prospective study in a neonatal intensive care unit in Italy. PLOS/One 2014; 9: e87760. - Gialamprinou D, Mitsiakos G, Katsaras GN, et al. Neonatal Sepsis and Hemostasis. Diagnostics 2022; 12: 261. - Mukhopadhyay S, Briker SM, Flannery DD, et al. Time to positivity of blood cultures in neonatal late-onset bacteraemia. Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed 2022; 0: F1-F6. - Tiozzo C, Mukhopadhyay S. Noninfectious influencers of early-onset sepsis biomarkers. Pediatric Research 2022; 91: 425-31. - Weimer KED, Smith B, Dumitrescu MP, Aleem S. Invasive fungal infections in neonates: a review. Pediatric Research 2022; 91: 404-12. - Zhou J, Mei L, Chen S. Effect of chlorhexidine cleansing on healthcare-associated infections in neonates: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed 2021; 0: F1-F10.

Strumentazioni	Sistema predittivo sepsi neonatale HeRO Duet - EUROMED
Finanziamento richiesto	20.000,00 euro totale (già compresa IVA)
Visibilità della sponsorizzazione	SI
APPENDICE	
Descrizione del progetto	Vedi rationale
Obiettivi del progetto	Vedi rationale