

# Nutrizione e terapia antibiotica in terapia intensiva cardiologica

Raffaele De Gaudio<sup>1</sup>, Valentina Selmi<sup>2</sup>, Cosimo Chelazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Anestesiologia e Rianimazione, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica,

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Anestesiologia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Università degli Studi, Firenze

**Key words:**

Antibacterial agents;  
Enteral nutrition;  
Infection;  
Cardiac intensive care;  
Parenteral nutrition.

Patients admitted to cardiac intensive care units are at high risk for infections, particularly nosocomial pneumonia, pacemaker's pocket and sternotomic wound infections. These complications delay recovery, prolong hospitalization, time on mechanical ventilation, and increase mortality. Both behavioral and pharmacological measures are needed to prevent and control infections in these patients, as well as specific antibiotic treatment and nutritional support.

In infected critically ill patients, pathophysiological alterations modify distribution and clearance of antibiotics, and hypercatabolic state leads to malnutrition and immune paralysis, which both contribute to increased infectious risk and worsened outcome. A deep understanding of antibacterial agents pharmacology in the critically ill is essential in order to treat severe infections; moreover, it is necessary to know routes of administration and composition of artificial nutrition solutions.

The aim of this review is to define main and specific aspects of antibiotic therapy and nutritional support in cardiac critical care patients in light of recent literature data.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (4): 274-284)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto l'8 maggio 2009; nuova stesura il 5 ottobre 2009; accettato il 26 ottobre 2009.

**Per la corrispondenza:**

Prof. Raffaele De Gaudio

Cattedra di  
Anestesiologia  
e Rianimazione  
Dipartimento di Area  
Critica Medico-Chirurgica  
Università degli Studi  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze  
E-mail:  
araffaele.degaudio@  
unifi.it

## Introduzione

Le infezioni e la sepsi grave sono eventi clinici di comune osservazione tra i pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva cardiologica (UTIC), sia all'ammissione che durante il decorso.

Oltre ai classici fattori di rischio propri del paziente critico (ad es. cateterismo venoso centrale, ventilazione meccanica, cateterismo vescicale, drenaggi percutanei), il paziente ricoverato in UTIC può presentare ulteriori e peculiari fattori clinici di rischio infettivo, quali l'uso della circolazione extracorporea, la presenza di un contropulsatore aortico e l'impianto definitivo di dispositivi (valvole protesiche, stent, pacemaker e defibrillatori impiantabili). In tali pazienti le infezioni più frequenti sono rappresentate dalle polmoniti associate alla ventilazione meccanica, dalle infezioni delle ferite chirurgiche, da quelle correlate ai cateteri vascolari, dalle mediastiniti, dalle infezioni delle vie urinarie e dalle endocarditi<sup>1</sup>.

L'identificazione dei fattori di rischio, e tra questi, di quelli modificabili, costituisce il primo passo nell'approccio a tali infezioni. Il passo successivo è quello del trattamento dell'infezione e dell'eventuale sindrome settica. Fondamentale è l'instaurazione tempestiva di un trattamento antibiotico, che rappresenta il trattamento elettivo delle sepsi mediche. Nelle infezioni chirurgiche, invece, gli antibiotici risultano complementari alle procedure chirurgiche che hanno lo scopo di rimuovere la sorgente infettiva (ad es. toilette

chirurgica della tasca del pacemaker in caso di infezione o drenaggio di una raccolta ascessuale)<sup>2</sup>.

Le alterazioni fisiopatologiche che si riscontrano in corso di infezione, e soprattutto di sepsi (aumento di permeabilità capillare, ipoalbuminemia, ipoperfusione tissutale), modificano in modo significativo la farmacologia dei farmaci utilizzati. Inoltre, nella gestione del paziente critico, influisce in maniera determinante l'assetto metabolico, che è caratterizzato da ipermetabolismo ed insulino-resistenza<sup>3</sup>. Il catabolismo delle proteine strutturali e funzionali, l'utilizzo degli aminoacidi per la sintesi delle proteine di fase acuta e per la gluconeogenesi<sup>4</sup> determinano un progressivo deficit funzionale degli organi contribuendo ad aggravare le insufficienze d'organo (respiratoria, renale e neuromuscolare) e peggiorando l'outcome<sup>5</sup>.

La malnutrizione compromette la funzione immunitaria ed altera l'integrità delle barriere fisiologiche come quella intestinale, promuovendo la traslocazione batterica e aumentando la suscettibilità alle infezioni<sup>6,7</sup>. In questa ottica la terapia nutrizionale si è progressivamente configurata come parte integrante e necessaria del trattamento del paziente settico. Inoltre, negli ultimi anni, una particolare attenzione è stata rivolta a specifici nutrienti e alla loro capacità di stimolare il sistema immunitario e potenziare la risposta alle infezioni (immunonutrizione). La terapia nutrizionale costituisce pertanto un intervento "integrante" la terapia antibiotica delle infezioni.

**Chiave di Lettura**

**Ragionevoli certezze.** Le complicanze infettive costituiscono uno degli eventi più frequenti nei pazienti ricoverati in terapia intensiva cardiologica. Poiché l'insorgenza di un'infezione determina un peggioramento dell'outcome dei pazienti, risulta auspicabile impostare una terapia antibiotica appropriata. Il paziente critico, tuttavia, si caratterizza per alterazioni fisiopatologiche tali da alterare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli antibiotici, che possono influenzare il successo terapeutico; inoltre lo stato di malnutrizione correlato alle infezioni compromette le difese immunitarie del paziente rendendolo più suscettibile alle infezioni stesse. Pertanto è necessario adottare una corretta terapia antibiotica e ripristinare uno stato nutrizionale adeguato, opponendosi allo stato ipercatabolico che caratterizza questi pazienti, attraverso la somministrazione di nutrienti per via parenterale e/o enterale. In particolare, la nutrizione enterale permette di conservare il trofismo intestinale e prevenire la traslocazione batterica.

**Questioni aperte.** Tra le misure di prevenzione delle infezioni, la decontaminazione selettiva del tratto gastrointestinale potrebbe ridurre l'incidenza di polmoniti, la durata della ventilazione e quella del ricovero. Inoltre, poiché lo stato infettivo si associa a marcata attivazione della risposta immunitaria e produzione di radicali liberi, la somministrazione di sostanze con effetto immunomodulante e di antagonismo per i radicali liberi potrebbe risultare di ausilio nel trattamento del paziente critico.

**Le ipotesi.** Per gli antibiotici tempo-dipendenti, una somministrazione in infusione continua o estesa sembra garantire un'ottimale esposizione dei germi all'agente antibatterico. L'integrazione dei nutrienti standard con alcune molecole come la glutamina potrebbe potenziare la risposta immunitaria attraverso la stimolazione della proliferazione linfocitaria. Inoltre, promuovendo l'aumento dell'altezza dei villi intestinali e la proliferazione delle cellule della mucosa intestinale, potrebbe contribuire a mantenere l'integrità della barriera intestinale riducendo la traslocazione batterica. Allo stesso modo la somministrazione di antiossidanti potrebbe ridurre il danno mediato dai radicali liberi.

**Metodi di prevenzione nel paziente cardiocirurgico**

Tra i pazienti che afferiscono all'UTIC l'incidenza di infezioni è stimata tra lo 0.9% e il 20%, e le due sedi più frequenti sono la tasca del pacemaker e la ferita sternotomica postcardiocirurgica. Queste comprendono sia infezioni superficiali (cute e sottocute), sia infezioni profonde (osteomieliti, mediastiniti, pericarditi), fino a conclamati quadri di sepsi che espongono ad aumentato rischio di mortalità (circa il 39%)<sup>8-10</sup>. La prevenzione di tali infezioni si basa sul rispetto di alcune semplici norme e sull'uso di antibiotici in profilassi preoperatoria (Tabelle 1 e 2)<sup>11</sup>.

Anche i cateteri venosi centrali costituiscono una potenziale fonte infettiva; alcune delle raccomandazioni per limitare tali infezioni sono riportate nella Tabella 3.

**Terapia antibiotica**

La terapia antibiotica rappresenta uno dei capisaldi del trattamento del paziente settico, costituendo la terapia eziologica delle sepsi mediche (ad es. polmoniti). La scelta dell'antibiotico ed il *timing* si ripercuotono sull'outcome dei pazienti. Terapie non adeguate o iniziate tardivamente sono gravate da un significativo aumento della mortalità<sup>12,13</sup>. Risulta quindi di primaria importanza la scelta di una terapia antibiotica efficace, appropriata e tempestiva (Tabella 4).

L'elemento guida nella scelta della terapia è rappresentato dalla valutazione della sensibilità *in vitro* all'antibiotico, caratteristica espressa dalla minima concentrazione inibente (MIC). Tuttavia, sebbene la sensibilità risulti di primaria importanza, essa non è sufficiente per garantire un trattamento ottimale. La terapia deve, infatti, mirare al raggiungimento della MIC non solo nel plasma, ma soprattutto nel sito di infezio-

**Tabella 1.** Raccomandazioni per una corretta preparazione del paziente in cardiocirurgia.

- Tricotomia: minima depilazione preoperatoria (2-4h) con rasoio elettrico ed esclusivamente dell'area dell'incisione chirurgica
- Doccia preoperatoria con saponi antisettici a base di clorexidina
- Accurata gestione della medicazione postoperatoria

**Tabella 3.** Misure di controllo per le infezioni associate ai cateteri vascolari.

- Massima asepsi durante il posizionamento
- Rimozione di cateteri non più necessari
- Evitare se possibile il sito femorale per il cateterismo
- Standardizzare la medicazione del sito di inserimento

**Tabella 2.** Profilassi antibiotica in cardiocirurgia<sup>11</sup>.

Intervento	Patogeni ( <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> )			
	Antibiotico	Dose preoperatoria	Dose intraoperatoria	Dose postoperatoria
Chirurgia delle valvole con o senza protesi	Cefazolina	2 g	1 g dopo 3h	1 g/6h per 24-48h
Bypass aortocoronarico	se allergia			
	Clindamicina	600 mg	600 mg dopo 4h	600 mg/6h per 24-48h
Correzione cardiopatie congenite	Vancomicina	max 1 g (15 mg/kg)	Se l'intervento è ancora in corso dopo 8h: 15 mg/kg	500 mg/6h per 24-48h
Pacemaker a permanenza	Cefazolina	2 g	No	No
	Vancomicina	max 1 g (15 mg/kg)	Se l'intervento è ancora in corso dopo 8h: 15 mg/kg	500 mg/6h per 24-48h
	se allergia Clindamicina	600 mg	No	No

**Tabella 4.** Determinanti del concetto di appropriatezza della terapia antibiotica.

Sensibilità del microrganismo  
Farmacocinetica dell'antibiotico  
Farmacodinamica dell'antibiotico  
Penetrazione tissutale del farmaco

ne<sup>14</sup>. Tale obiettivo risulta difficile da conseguire nel paziente critico, considerando le alterazioni fisiopatologiche che influenzano la distribuzione dei farmaci<sup>15,16</sup>. Alla luce di queste considerazioni la terapia antibiotica nel paziente critico deve tener conto di alcuni elementi farmacocinetici e farmacodinamici al fine di assicurare sia il successo terapeutico sia la prevenzione delle resistenze.

### Spettro e meccanismo d'azione

Il punto di partenza per una corretta terapia è la conoscenza del meccanismo d'azione dell'antibiotico (farmacodinamica) e del suo spettro d'azione.

Sulla base del quadro clinico e dell'interessamento d'organo prevalente, devono essere prelevati, prima di iniziare il trattamento, materiali colturali appropriati (sangue, urina, broncoaspirato, feci, liquido dei drenaggi) al fine di ottenere una diagnosi microbiologica e realizzare un antibiogramma<sup>2</sup>. In particolare, le emocolture rivestono un ruolo di primaria importanza nella diagnosi di sepsi disseminate e da catetere venoso centrale. I prelievi devono essere eseguiti all'inizio del rialzo febbrile secondo modalità ben definite (Tabella 5)<sup>17</sup>.

Sebbene, teoricamente, la terapia antibiotica debba essere iniziata sulla base dei risultati delle emocolture e degli altri esami microbiologici, data l'esigenza di un intervento tempestivo, nel paziente critico è comunque indicato iniziare il trattamento prima della tipizzazione microbica, impostando una terapia empirica. La composizione della terapia empirica a largo spettro deve essere proporzionata alla gravità delle condizioni cliniche del paziente (comorbidità con immunocompromissione da malattie ematologiche, oncologiche, da terapia corticosteroidica e immunosoppressiva) e alla virulenza del patogeno sospettato e ragionevolmente condizionata dalla storia microbiologica recente del reparto.

Primo elemento da considerare è il sito di infezione. Per le infezioni polmonari la natura dell'agente eziologico correla con il momento di insorgenza della polmonite: quelle che insorgono nelle prime 48h di ricovero vengono definite polmoniti acquisite in comunità e sono dovute principalmente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* oxacillina-sensibile. Le polmoniti che si sviluppano dopo 48h dal ricovero si definiscono polmoniti acquisite in ospedale determinate da patogeni acquisiti in ospedale e potenzialmente resistenti: *Legionella pneumophila*, *Enterobacteriaceae* produttrici di betalattamasi, anaerobi, *S. aureus* resistente alla meticillina, *Pseudomonas aeruginosa*.

I microrganismi responsabili delle infezioni urinarie sono enterobatteriacee (*Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species* ed *Enterobacter species*), mentre per quanto riguarda le infezioni dei dispositivi vascolari si osservano soprattutto *S. aureus* e *S. epidermidis*.

Alcuni schemi di terapia antibiotica empirica sono riportati nella Tabella 6<sup>11,18-20</sup>.

**Tabella 5.** Campionamento delle emocolture per la valutazione del paziente con febbre di nuova insorgenza<sup>17</sup>.

Effettuare da 3 a 4 prelievi ematici di adeguato volume (20-30 ml) nell'arco delle prime 24h dall'insorgenza della febbre. Ulteriori campioni possono essere prelevati successivamente nel sospetto di batteriemia continua o ricorrente (endocardite, infezioni correlate al catetere venoso centrale)

Effettuare i prelievi prima di iniziare la terapia antibiotica, se le condizioni del paziente lo rendono possibile. Se il paziente è già in terapia, il prelievo dovrebbe essere eseguito quando il livello ematico dell'antibiotico è alla concentrazione minima (subito prima della somministrazione della dose successiva)

I prelievi dovrebbero essere realizzati con venipunture separate o da dispositivi vascolari differenti (non da più lumi dello stesso catetere vascolare)

Non effettuare il prelievo da un catetere venoso periferico già in uso; i prelievi da agocannula possono essere effettuati solo se appena inserita

Nel caso di prelievo da puntura di vena periferica dello stesso braccio dove è in uso un'agocannula, prelevare il sangue da una vena al di sotto (a valle) della linea infusione per prevenire la diluizione del campione

Se si sospetta un'infezione del torrente circolatorio nel paziente portatore di catetere venoso centrale, prelevare un'emocoltura dalla linea intravenosa e associarne sempre un'altra prelevata da puntura di vena periferica

Evitare zone di cute infetta o che presenta soluzioni di continuo (ferite, ustioni)

Preparare accuratamente la cute con clorexidina alcolica 2% o tintura di iodio 1-2%, lasciare asciugare per 30 s

Disinfettare l'accesso al dispositivo vascolare e il tappo del flacone per emocoltura con alcool 70-90%, non utilizzare soluzioni contenenti iodio perché possono degradare il tappo del flacone

Una volta che il microrganismo sia stato identificato e ne sia stata determinata la sensibilità agli agenti antibatterici, si provvederà a ridurre l'ampiezza dello spettro d'azione (*de-escalation*) utilizzando farmaci "mirati".

Dal punto di vista della farmacologia clinica, gli antibiotici vengono distinti in tempo-dipendenti (betalattamici, glicopeptidi) e concentrazione-dipendenti (fluorochinoloni, aminoglicosidi).

Per le molecole con attività tempo-dipendente il maggior determinante dell'efficacia terapeutica è il tempo (t) durante il quale la concentrazione plasmatica rimane superiore alla MIC (t>MIC). Nel paziente critico è necessario che la concentrazione plasmatica rimanga superiore alla MIC per tutto il periodo tra le somministrazioni<sup>21</sup>. Inoltre, gli antibiotici tempo-dipendenti hanno uno scarso effetto post-antibiotico, per cui la concentrazione plasmatica non deve scendere sotto la MIC, allo scopo di evitare la ricrescita batterica e l'insorgenza di resistenze<sup>22</sup> (Figura 1).

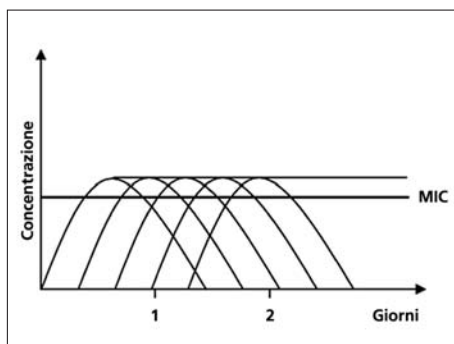
La più efficace via per ottimizzare l'esposizione tissutale ai farmaci tempo-dipendenti risulta, pertanto, l'infusione continua<sup>23,24</sup> oppure, per la piperacillina/tazobactam, l'infusione estesa<sup>25</sup>.

L'efficacia degli antibiotici concentrazione-dipendenti correla con i livelli di picco plasmatico del farmaco e la loro attività è descritta dal rapporto tra concentrazione massima (Cmax) e MIC e dal rapporto fra area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e MIC. I valori *target*

**Tabella 6.** Opzioni terapeutiche proposte dai dati della letteratura in funzione dei principali agenti eziologici<sup>11,18-20</sup>.

Patologia	Agente eziologico	Opzioni terapeutiche
CAP	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis Staphylococcus aureus oxacillina-sensibile	Betalattamico (ampicillina/sulbactam, cefotaxime o ceftriaxone) + azitromicina o levofloxacina
HAP	Legionella pneumophila Enterobacteriacee MRSA Pseudomonas aeruginosa Anaerobi	Cefalosporina (cefepime o ceftazidime) o carbapenemico (imipenem o meropenem) o piperacillina/tazobactam + fluorochinolone (ciprofloxacina o levofloxacina) + aminoglicoside (amikacina o gentamicina) + vancomicina o linezolid se sospetto MRSA
Infezioni vie urinarie	Paziente di comunità Escherichia coli Enterococchi	Amoxicillina/clavulanato o ampicillina/sulbactam Fluorochinolone (ciprofloxacina o levofloxacina) Cefotaxime
	Paziente ospedalizzato Escherichia coli Pseudomonas Proteus Enterococchi	Fluorochinolone (ciprofloxacina, levofloxacina) Cefalosporina (ceftazidime, cefepime) o piperacillina/tazobactam + aminoglicoside
Infezioni intraddominali	Bacilli gram-negativi anaerobi	Betalattamico (amoxicillina/clavulanato, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam) + gentamicina Carbapenemico + gentamicina Tigeciclina
Infezioni correlate a dispositivi vascolari	Staphylococcus epidermidis Staphylococcus aureus (MRSA) Bacilli gram-negativi (Pseudomonas spp., Acinetobacter, Klebsiella, Stenotrophomonas maltophilia)	Teicoplanina o vancomicina + betalattamico ampio spettro
	Daptomicina + betalattamico ampio spettro	
Sepsi di origine ignota	Paziente di comunità Gram-negativi acquisiti in comunità Staphylococcus aureus Cocchi gram-positivi (streptococco betaemolitico gruppo A)	Betalattamico (amoxicillina/clavulanato, ampicillina/sulbactam, cefepime, cefotaxime o ceftriaxone) + gentamicina
	Paziente ospedalizzato Bacilli gram-negativi Enterobatteri Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus (MRSA) Stafilococchi coagulasi-negativi	Ceftazidime o imipenem o meropenem o piperacillina/tazobactam + amikacina o levofloxacina + vancomicina o teicoplanina

CAP = polmoniti acquisite in comunità; HAP = polmoniti acquisite in ospedale; MRSA = Staphylococcus aureus resistente alla meticillina.



**Figura 1.** Antibiotici tempo-dipendenti: l'infusione continua garantisce il mantenimento costante nel tempo di una concentrazione superiore alla minima concentrazione inibente (MIC).

da raggiungere dipendono dalla specie batterica: per i gram-positivi è sufficiente un AUC/MIC pari a 30-40, mentre per i gram-negativi è necessario raggiungere un valore di 100-125<sup>26,27</sup>. È stato stimato che un valore Cmax/MIC pari a 10-12 assicura l'efficacia clinica e previene l'insorgenza di resistenze<sup>28</sup>. Per gli antibiotici concentrazione-dipendenti il raggiungimento di livelli plasmatici inferiori alla MIC al termine dell'intervallo terapeutico non altera in genere la loro efficacia a causa del persistente effetto post-antibiotico (Figura 2). Pertanto, per questi antibiotici risulta indicata una monosomministrazione giornaliera<sup>29</sup>. Inoltre il raggiungimento precoce di un'elevata concentrazione di picco correla con la possibilità di ridurre la durata della terapia, riducendo l'esposizione all'antibiotico e l'insorgenza di effetti tossici<sup>30</sup>.

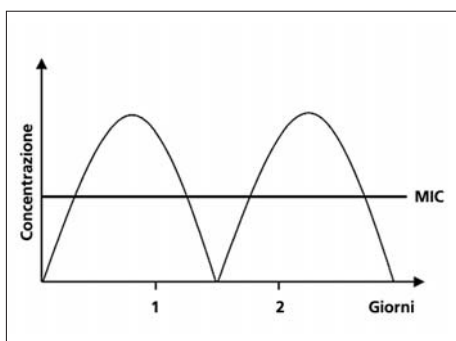


Figura 2. Antibiotici concentrazione-dipendenti: la somministrazione in dose unica giornaliera o bigiornaliera permette di raggiungere la concentrazione adeguata.

MIC = minima concentrazione inibente.

### Sede d'azione dell'antibiotico

Per esercitare la loro funzione gli antibiotici devono raggiungere una concentrazione efficace nel sito d'azione. Pertanto, la loro distribuzione, la diffusione tissutale e, per le infezioni sostenute da germi intracellulari, la capacità di penetrare nelle cellule sono tutti elementi che condizionano l'efficacia della terapia.

La penetrazione tissutale dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche delle molecole. I farmaci idrofili, come le beta-lattamine e gli aminoglicosidi, hanno un volume di distribuzione limitato e non sono in grado di attraversare le membrane cellulari. La distribuzione all'interno dei fluidi interstiziali è buona, ma minore all'interno dei tessuti. Queste molecole non andrebbero utilizzate né come prima scelta, né in monoterapia per infezioni di organi solidi (polmone, rene). Al contrario, i farmaci lipofili, come i fluorochinoloni, i macrolidi, le tetraciline e il linezolid, si caratterizzano per un grande volume di distribuzione e per la possibilità di passare liberamente attraverso le membrane cellulari e sono pertanto farmaci di scelta per le infezioni di organi solidi (polmone). Tra i glicopeptidi, farmaci idrofili, la teicoplanina ha una struttura che conferisce maggior lipofilia. Ciò determina una maggior penetrazione tissutale permettendone, ad esempio, l'utilizzo per il trattamento delle polmoniti.

Alcune molecole (macrolidi e fluorochinoloni) riescono a penetrare all'interno delle cellule attraverso un meccanismo di trasporto attivo o di diffusione. Questo le rende molecole di scelta per il trattamento delle infezioni da germi intracellulari (clamidie, micoplasmi, legionella)<sup>31</sup>.

### Malattia critica e variazioni farmacocinetiche

Per la gravità delle infezioni trattate, la via endovenosa è quella di scelta nel paziente critico<sup>32</sup>. Numerosi fattori e alterazioni fisiopatologiche sono in grado di modificare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli antibiotici<sup>15,16</sup>.

In generale, si presuppone che il volume di distribuzione nei pazienti critici sia maggiore rispetto al soggetto normale; pertanto, per una determinata dose, la concentrazione plasmatica di picco sarà minore nel paziente settico. Se la clearance del farmaco non varia, la velocità di eliminazione si riduce prolungando l'emivita. Sebbene per antibiotici tempo-dipendenti l'aumento del volume di distribuzione sia un evento favorevole perché prolunga l'emivita, per quelli concentrazione-dipendenti può risultare svantaggioso perché riduce le

concentrazioni di picco e aumenta la tossicità. Di conseguenza, il monitoraggio dei livelli terapeutici può essere di ausilio nella gestione della terapia e dovrebbe essere utilizzato di routine come guida per gli aggiustamenti posologici soprattutto per le molecole ad azione concentrazione-dipendente<sup>33</sup>.

L'interazione tra antibiotici e fegato è condizionata sia dalla capacità di questi farmaci di modulare la funzionalità epatica, sia dalla presenza delle alterazioni funzionali che si ripercuotono sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica.

Alcuni antibiotici, tra cui la rifampicina, agiscono da induttori enzimatici riducendo l'efficacia di altre terapie. Altri, come la ciprofloxacina, la claritromicina ed il fluconazolo, inibiscono l'attività enzimatica potenziando gli effetti e la tossicità di eventuali farmaci cosomministrati.

Gli effetti della disfunzione epatica sul profilo farmacologico degli antibiotici sono legati principalmente all'alterazione della sintesi proteica che si associa allo stato settico. La riduzione della sintesi e della concentrazione plasmatica dell'albumina, proteina che veicola i farmaci acidi e carichi positivamente, provoca l'aumento del livello di antibiotico libero. La quota libera è quella biologicamente attiva, cioè potenzialmente in grado di diffondere nei tessuti e nelle cellule, tra cui anche quelle batteriche. L'incremento della frazione non legata si accompagna non solo ad un aumento dell'efficacia terapeutica, ma anche degli effetti tossici<sup>34</sup>. Contemporaneamente, il processo infiammatorio induce la sintesi di proteine di fase acuta come l'alfaglicoproteina, una proteina acida che lega farmaci basici, tra cui alcuni antibiotici; ciò provoca la riduzione della quota di farmaco libero e dell'effetto terapeutico.

Nella farmacocinetica degli antibiotici il rene ricopre un ruolo di primaria importanza, dato che la maggior parte delle molecole riconosce un'eliminazione renale. Nel paziente settico è di frequente riscontro una compromissione della funzionalità renale con ritenzione di liquidi e delle sostanze fisiologicamente escrete con le urine, con una conseguente ridotta clearance plasmatica dei farmaci. Considerando l'aumentato volume di distribuzione, la posologia degli antibiotici idrofili dovrebbe prevedere una dose iniziale normale o aumentata per raggiungere gli appropriati livelli terapeutici, e dosi successive dilazionate nel tempo per compensare i deficit di escrezione renale<sup>35</sup>. Per alcune molecole, oltretutto nefrotossiche come aminoglicosidi e glicopeptidi, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche del farmaco permette il rispetto del "range terapeutico" e previene il raggiungimento di livelli tossici<sup>36</sup>. Per altre molecole il dosaggio plasmatico non è possibile: in questi casi risulta di primaria importanza la stima della clearance renale residua e la conseguente correzione delle dosi.

Nei pazienti trattati con terapia sostitutiva renale (RRT), la clearance degli antibiotici varia in funzione della tecnica utilizzata. La massima rimozione si ha con l'emodiafiltrazione veno-venosa continua, seguita dall'emodiafiltrazione veno-venosa continua e dall'emodialisi intermittente<sup>37</sup>. In corso di RRT la clearance sarà maggiore per quei farmaci che hanno una prevalente eliminazione renale (beta-lattamine, aminoglicosidi e glicopeptidi), mentre avrà un ruolo marginale per gli antimicrobici lipofili che non hanno escrezione renale (fluorochinoloni, linezolid). Esistono tuttavia alcune eccezioni: ceftriazone e oxacillina che, sebbene idrofili, hanno una prevalente eliminazione biliare, e levofloxacina e ciprofloxacina che, anche se lipofili, hanno una clearance renale. Sulla base di queste osservazioni risulta necessario adeguare la posologia degli antibiotici in corso di RRT (Tabella 7)<sup>38</sup>.



**Tabella 7.** Farmaci antimicrobici comunemente utilizzati in terapia intensiva: vengono riportate le dosi standard e le dosi utilizzabili in corso di terapia sostitutiva renale.

Farmaco	Dose standard	CVVH	CVVHDF
Acyclovir	10 mg/kg ogni 8h	5-7.5 mg/kg	5-7.5 mg/kg
Amikacina	1 g	500 mg	500 mg
Amphotericina B liposomiale	3-5 mg/kg	3-5 mg/kg	3-5 mg/kg
Ampicillina-sulbactam	2 g* + 6 g/24h i.c.	2 g* + 3 g/12h i.c.	2 g* + 3 g/8h i.c.
Aztreonam	2 g ogni 8h	1-2 g ogni 12h	2 g ogni 12h
Caspofungin	70 mg (primo giorno) 50 mg	70 mg (primo giorno) 50 mg	70 mg (primo giorno) 50 mg
Cefazolina	1 g* + 4 g/24h i.c.	1 g* + 2-4 g/24h i.c.	1 g* + 4 g/24h i.c.
Cefepime	1 g ogni 6h	1-2 g ogni 12h	2 g ogni 12h
Cefotaxime	2 g* + 6 g/24h i.c.	2 g* + 4g/24 h i.c.	2 g* + 4 g/24h i.c.
Ceftazidime	2 g* + 6 g/24h i.c.	2 g* + 4 g/24h i.c.	2 g* + 4 g/24h i.c.
Ceftriaxone	2 g ogni 12h	2 g ogni 12h	2 g ogni 12h
Ciprofloxacina	400 mg ogni 8h	200 mg ogni 12h	200-400 mg ogni 12h
Claritromicina	500 mg ogni 12h	500 mg ogni 12h	500 mg ogni 12h
Clindamicina	600 mg ogni 6h	600 mg ogni 8h	600 mg ogni 8h
Colistina	2.5-5.0 mg/kg in 2-4 dosi	2.5 mg/kg ogni 48h	2.5 mg/kg ogni 48h
Daptomicina	4-6 mg/kg	4-6 mg/kg ogni 48 h	4-6 mg/kg ogni 48 h
Fluconazolo	800 mg ogni 12h (primo giorno) 800 mg	200-400 mg	400-800 mg
Imipenem/cilastatina	1 g ogni 6h	250 mg ogni 6h 500 mg ogni 8h	250 mg ogni 6h 500 mg ogni 8h
Levofloxacina	500 mg ogni 12-24h	500 mg* + 250 mg	500 mg* + 250 mg
Linezolid	900 mg + 300 mg (primo giorno) 1200 mg/24h i.c.	900 mg + 300 mg (primo giorno) 1200 mg/24h i.c.	900 mg + 300 mg (primo giorno) 1200 mg/24h i.c.
Meropenem	1 g ogni 8h	1 g ogni 12h	1 g ogni 12h
Moxifloxacina	400 mg	400 mg	400 mg
Oxacillina	2 g* + 8 g/24h i.c.	2 g* + 8 g/24h i.c.	2 g* + 8 g/24h i.c.
Penicillina	2 milioni U ogni 4h	1 milione U ogni 4h	1 milione U ogni 4h
Piperacillina-tazobactam	4.5 g ogni 8h (in 3h)	2.25 g ogni 6h	2.25-3.375 g ogni 6h
Quinopristina/dalfopristina	500 mg ogni 8h	500 mg ogni 8h	500 mg ogni 8h
Rifampicina	600 mg	600 mg	600 mg
Teicoplanina	800 mg ogni 12h poi 800 mg	800 mg poi 800 mg ogni 48h	800 mg poi 800 mg ogni 48h
Ticarclina-clavulanato	3.1 g ogni 6h	2 g ogni 6-8h	3.1 g ogni 6h
Tobramicina	300 mg	150 mg	150 mg
Vancomicina	1 g + 2 g	500 mg ogni 24h	1 g ogni 24h
Voriconazolo	400 mg ogni 12h (primo giorno) 300 mg ogni 12h	400 mg ogni 12h (primo giorno) 300 mg ogni 12h	400 mg ogni 12h (primo giorno) 300 mg ogni 12h

CVVH = emofiltrazione veno-venosa continua; CVVHDF = emodiafiltrazione veno-venosa continua; i.c. = infusione continua.

\*prima dose.

Da Trotman et al.<sup>38</sup>, modificata.

### **Il problema della resistenza agli antibiotici in terapia intensiva cardiologica**

L'insorgenza di resistenze è una diretta conseguenza dell'uso della terapia antibiotica, e l'UTIC è il reparto ospedaliero associato al maggior utilizzo di antibiotici; inoltre i pazienti ricoverati hanno spesso una storia di recente ospedalizzazione, condizione che aumenta il rischio di infezioni da germi multi-resistenti.

La strategia di controllo delle resistenze dovrebbe basarsi, qualora siano accertati il patogeno e la sua sensibilità, sull'uso di spettri antibiotici ristretti piuttosto che allargati, associando brevi singoli cicli terapeutici (possibilmente non superiori a 5-7 giorni) e la revisione giornaliera della terapia<sup>39</sup>. Se l'antibiogramma non è ancora disponibile, la conoscenza della flora prevalente del reparto può essere di ausilio nella stima del possibile agente eziologico. A tale scopo è fondamentale l'uso di programmi di monitoraggio delle infezioni nosocomiali, dell'utilizzo degli antibiotici e della loro efficacia<sup>40</sup>.

Una delle strategie finalizzate a controllare lo sviluppo di resistenze consiste nell'uso di schemi rotazionali (*crop-cycling*): questa tecnica si basa sull'utilizzo controllato di un antibiotico empirico o di un numero limitato di essi in uno specifico reparto e per un periodo di tempo predefinito (generalmente da 3 a 6 mesi); gli antibiotici utilizzati verranno regolarmente sostituiti secondo un programma prestabilito. Lo scopo di questa strategia è quello di assicurare un ampio spettro di azione e contemporaneamente ridurre il tempo di esposizione del patogeno a ciascuna classe antibiotica in modo da mantenere la pressione selettiva al di sotto della soglia critica oltre la quale si sviluppano le resistenze, permettendo così di preservare l'efficacia degli antibiotici<sup>41</sup>. Ad esempio, nell'ambito della stessa classe (ad es. aminoglicosidi) è possibile alternare periodi in cui l'impiego di gentamicina è ristretto mentre viene utilizzata prevalentemente amikacina; questa strategia può comportare una riduzione della resistenza al primo aminoglicoside durante il periodo in cui viene impiegato il secondo. Allo stesso modo una re-

strizione nell'uso diffuso di cefalosporine di terza generazione in favore delle combinazioni betalattamina-inibitore delle betalattamasi può favorire un recupero della sensibilità antibiotica. Analoghi risultati sono stati ottenuti con programmi di restrizione dell'uso di imipenem, meropenem e vancomicina.

### **Decontaminazione del tratto gastrointestinale**

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse verso il ruolo della flora batterica dell'orofaringe e del tratto gastrointestinale superiore nell'eziologia delle infezioni nosocomiali nei pazienti in UTIC. In particolare, è stata dimostrata una riduzione delle infezioni respiratorie in pazienti sottoposti a decontaminazione selettiva del tratto digestivo (SDD) o del tratto orofaringeo (SOD). La SDD consiste nella prevenzione della colonizzazione secondaria da *S. aureus* e miceti applicando o somministrando antibiotici non assorbibili a livello orofaringeo e gastrointestinale (tobramicina, colistina, amfotericina B) e somministrando cefalosporine per i primi 4 giorni di ricovero in UTIC. L'utilizzo di antibiotici selettivi senza azione sugli anaerobi permette di conservare la normale flora intestinale.

La SOD nasce dall'osservazione della stretta dipendenza delle polmoniti associate al ventilatore dalla colonizzazione orofaringea<sup>42,43</sup>; essa si propone come metodo alternativo alla SDD e prevede l'applicazione di antimicrobici topici solo nel distretto orofaringeo. Ad oggi nessuna differenza è emersa dal confronto tra SDD e SOD<sup>44</sup>. Un recente studio condotto su pazienti critici settici ha descritto una riduzione nella mortalità in quelli sottoposti a SDD e SOD rispettivamente del 3.5% e del 2.9% verso pazienti non trattati<sup>45</sup>. Tuttavia, nonostante gli apparenti benefici delle pratiche di decontaminazione, l'efficacia clinica della procedura è ancora oggetto di discussione<sup>46,47</sup>. La SDD è risultata associata ad una riduzione significativa della mortalità in UTIC (da 24 a 15%) e intraospedaliere (da 31 a 24%); inoltre la SDD si è dimostrata efficace nella riduzione della contaminazione da gram-negativi resistenti (da 26 a 16%)<sup>47</sup>.

In contrapposizione a questi risultati, una revisione di 11 trial randomizzati controllati non ha rilevato alcun effetto delle procedure di decontaminazione sulla mortalità (rischio relativo 0.94); inoltre tale pratica non ha influenzato nemmeno la durata della ventilazione meccanica o la degenza in UTIC. Infine è descritto un effetto positivo della SOD sulla riduzione dell'incidenza di polmoniti associate alla ventilazione meccanica (rischio relativo 0.61) solo quando è associata alle pratiche di antisepsi del cavo orale (lavaggi con clorexidina)<sup>44</sup>.

Sulla base di queste osservazioni risultano necessari ulteriori studi per meglio definire gli effetti delle pratiche di decontaminazione; pertanto l'uso routinario di SDD e SOD rimane ancora controverso e non assolutamente raccomandato nelle linee guida<sup>19,48</sup>.

### **Terapia nutrizionale**

Nel paziente critico il fine della nutrizione artificiale è quello di mantenere la composizione corporea il più possibile simile a quella fisiologica, ricostituendo, tutte o in parte, le riserve dell'organismo, particolarmente quelle proteiche<sup>49</sup>. I benefici della nutrizione nei pazienti ricoverati in UTIC sono i seguenti: a) la riduzione della risposta catabolica, b) la promozione della guarigione delle ferite, c) l'ottimizzazione della struttura e del-

la funzionalità gastrointestinale, e d) il miglioramento dell'outcome clinico come descritto dalla riduzione della frequenza di complicanze, della durata delle degenze e della mortalità<sup>5</sup>.

Oltre a queste indicazioni di "supporto", la nutrizione riveste anche il ruolo di possibile modulazione della risposta infiammatoria associata alle infezioni e questa sua azione deve integrarsi in modo ottimale con la terapia antibiotica.

### **Fabbisogno nutrizionale**

La prescrizione di un adeguato supporto nutrizionale si basa sulla definizione del fabbisogno calorico misurato (calorimetria indiretta o con il principio di Fick) o stimato con formule predittive. Secondo la maggior parte degli studi metabolici la richiesta calorica del paziente critico nella prima settimana è pari a 15-25 kcal/kg/die<sup>50</sup>, mentre nei pazienti settici il fabbisogno cresce fino a 35 kcal/kg/die a partire dalla seconda settimana. Sulla base di queste osservazioni, lo schema nutrizionale proposto per la maggior parte dei pazienti prevede 20 kcal/kg/die durante la prima settimana e successivamente l'incremento fino a 30 kcal/kg/die in caso di sepsi<sup>50,51</sup>. Da evitare fenomeni di apporto calorico eccessivo, il quale può alterare i precari equilibri metabolici del paziente critico. Una nutrizione eccessivamente ricca di carboidrati, infatti, determina un aumento della produzione di CO<sub>2</sub>, con aumento del lavoro respiratorio necessario per eliminarla<sup>52</sup>. Pertanto, la somministrazione di proteine e calorie non proteiche deve essere attuata con gradualità e in modo progressivo fino al raggiungimento del fabbisogno stabilito e non deve prescindere dal supplemento di vitamine (A, C, gruppo B, K, E), oligoelementi (selenio, zinco) ed elettroliti (magnesio, fosforo).

I fabbisogni nutrizionali possono essere soddisfatti attraverso il tratto digestivo con la nutrizione enterale (EN) o, attraverso una via venosa, con la nutrizione parenterale (PN) (Tabella 8)<sup>53</sup>.

### **Nutrizione enterale**

La EN si basa sul principio che, in tutti i casi in cui la mucosa intestinale sia preservata, essa vada utilizzata per garantire un apporto più fisiologico di nutrienti. L'alimentazione enterale garantisce il normale trofismo della mucosa intestinale e del tessuto linfatico ad essa associato, nonché la produzione di mucina e IgA, e l'integrità delle giunzioni intercellulari. Il mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale della barriera enterica ridurrebbe la traslocazione batterica dal lume intestinale al torrente circolatorio<sup>54</sup>, contrastando i processi infiammatori ad essa associati<sup>55</sup>. Un'ulteriore ipotesi a favore della superiorità della EN rispetto alla PN si basa su un possibile effetto immunosoppressore della PN: i lipidi, somministrati per via endovenosa, potrebbero infatti esercitare un danno diretto sui neutrofili e sulle cellule reticolo-endoteliali<sup>56</sup>.

Molti studi hanno posto l'attenzione sull'importanza del *timing* della EN: secondo le principali evidenze cliniche, una precoce somministrazione (entro 24-48h dall'ingresso in UTIC) correla con un miglior outcome dei pazienti<sup>49</sup>.

La somministrazione avviene attraverso un sondino nasogastrico o, talvolta, nasodigiunale. Quest'ultimo è indicato in caso di pancreatite acuta o se lo svuotamento gastrico non è soddisfacente o non responsivo alla somministrazione di procinetici; tuttavia il suo utilizzo non riduce il rischio di aspirazione e il posizionamento è più complesso e richiede un controllo endoscopico o radiologico per accertare la corretta localizzazione transpilorica.

**Tabella 8.** Richieste giornaliere di nutrienti in pazienti sottoposti a nutrizione artificiale<sup>53</sup>.

Richiesta calorico-proteica			
Fabbisogno	Calorie (kcal/kg/die)	Proteine (g/kg/die)	Azoto (gN/kg/die)
Normale	20	1	0.16
Aumentato	25-30	1.2-1.8	0.2-0.3
Elevato	30-35	2-2.25	0.3-0.4
Richiesta di calorie non proteiche ed azoto (in presenza di patologie d'organo)			
Patologia d'organo	Calorie (kcal/kg/die)	Proteine (g AA/kg/die)	Azoto (gN/kg/die)
Nessuna	20-35	1-2.5	0.16-0.35
Cardiocircolatoria	10-25	1-2.5	0.16-0.35
Respiratoria	10-25	1-2.5	0.16-0.35
Epatica	20-35	0.8-1.5	0.05-0.15
Renale	20-35	0.6-1.2	0.05-0.15
Richiesta di elettroliti			
Elettrolita	EN	PN	
Sodio	22 mEq	1-2 mEq/kg	
Potassio	51 mEq	1-2 mEq/kg	
Cloro	21 mEq	secondo equilibrio acido-base	
Calcio	60 mEq	10-15 mEq	
Magnesio	35 mEq	8-20 mEq	
Fosforo	23 mEq	20-40 mmol	

EN = nutrizione enterale; PN = nutrizione parenterale.

La EN è generalmente ben tollerata, tuttavia richiede un'adeguata motilità gastrointestinale e una superficie intestinale di assorbimento sufficiente. Nel paziente critico entrambi i fattori possono essere compromessi. La somministrazione di oppioidi e l'ileo secondario ad eventuali procedure chirurgiche o a peritoniti, possono infatti ridurre la peristalsi intestinale; inoltre eventuali resezioni intestinali, l'ipoperfusione splanchnica e gli stati di acidosi possono alterare i processi di assorbimento enterico.

L'aumento del pH gastrico indotto dalla EN favorisce la colonizzazione batterica. Questo fenomeno, associato ad eventuali deficit della motilità e al decubito supino dei pazienti, facilita la microaspirazione polmonare e incrementa il rischio di polmoniti. Per evitare questa complicanza, una delle comuni pratiche di assistenza al paziente in terapia intensiva è il posizionamento del torace sollevato a 30° rispetto al piano del letto.

Ogni qual volta sia possibile, andrebbe preferita la EN, sia perché gravata da una minore incidenza di complicanze (Tabella 9), sia perché di costo inferiore. Nei pazienti traumatizzati, soprattutto se con interessamento addominale, infatti, la EN è risultata associata ad un minor numero di complicanze infettive rispetto alla PN.

Sebbene la EN costituisca la modalità di prima scelta, è necessario ricorrere alla PN in tutti i casi in cui la via enterale non sia utilizzabile. Le controindicazioni assolute alla EN sono le seguenti: a) peritoniti diffuse, b) vomito incoercibile, c) diarrea profusa, d) ileo paralitico e insufficienza intestinale (sindrome dell'intestino corto). In caso di mancato raggiungimento del target calorico è possibile integrare la EN con la PN (Figura 3)<sup>57</sup>.

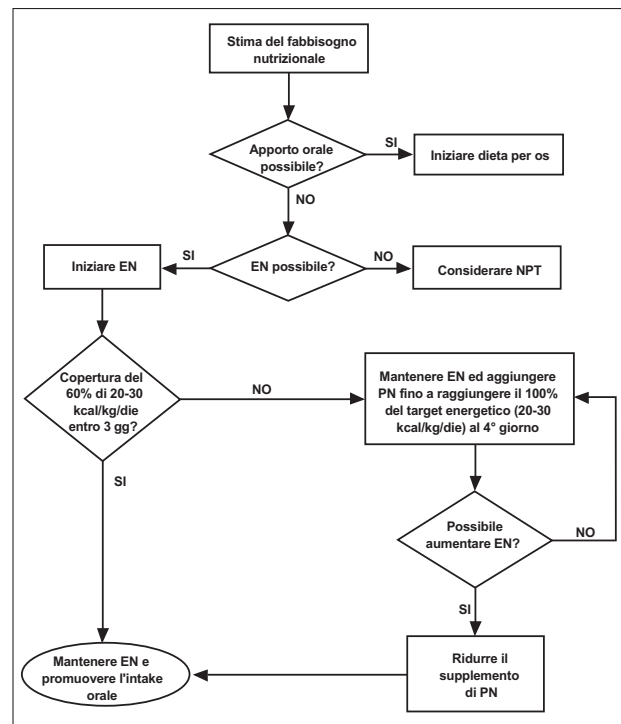
**Tabella 9.** Principali complicanze della nutrizione enterale.

Tecniche	Errato posizionamento della sonda Epistassi Rimozione involontaria della sonda Occlusione Esofagiti Gastriti Fistola tracheoesofagea Perforazione esofagea
Infettive	Polmoniti da inalazione Contaminazione delle soluzioni di nutrienti
Metaboliche	Nausea, vomito Flatulenza, meteorismo e crampi addominali, diarrea Alterazione enzimi epatici Glucosio: iperglicemia, ipoglicemia Elettroliti: deficit di potassio, deficit di magnesio

### Nutrizione parenterale

Il supporto nutrizionale parenterale è indicato quando la EN è controindicata o quando quest'ultima non sia tollerata dal paziente. Le formulazioni parenterali sono soluzioni iperosmolari contenenti aminoacidi, glucosio, lipidi a cui si aggiungono elettroliti, elementi in tracce e preparati multivitaminici. Pertanto devono essere somministrati attraverso una via venosa centrale. Sono tuttavia disponibili anche formulazioni che possono essere infuse attraverso accessi venosi periferici a media permanenza.

Le complicanze della PN possono essere legate al posizionamento della via venosa centrale, alla sua permanenza in sede (complicanze infettive) o agli squilibri metabolici determinati dalla miscela stessa (Tabella 10).



**Figura 3.** Algoritmo di integrazione della nutrizione enterale (EN) e parenterale (PN), proposto da Heidegger et al.<sup>57</sup>. NPT = nutrizione parenterale totale.



**Tabella 10.** Principali complicanze della nutrizione parenterale totale.

Tecniche	Errato posizionamento del catetere	
	Pneumotorace	
	Emotorace	
	Idrotorace	
	Lesione delle arterie carotidi e succlavia	
	Trombosi della vena succlavia o cava superiore	
	Lacerazione del dotto toracico	
	Fistola artero-venosa	
	Lesione del plesso brachiale	
	Embolia gassosa	
	Infettive	Contaminazione del catetere
		Durante l'inserimento
		Durante la terapia
Contaminazione sito inserzione		
Durante l'inserimento		
	Durante la terapia	
Metaboliche	Apporto calorico inadeguato	
	Iperidratazione, disidratazione	
	Steatosi, colestasi, litiasi colecisti	
	Glucosio: ipoglicemia, iperglicemia, innalzamento del quoziente respiratorio	
	Proteine: acidosi iperclorémica, iperazotemia, iperammoniemia, squilibrio aminoacidico	
	Lipidi: iperlipidemia, sovraccarico adiposo	
	Elettroliti: deficit di potassio, deficit di magnesio, ipernatremia	
	Vitamine: ipervitaminosi, carenze (vitamina K, acido folico, vitamine PP, ecc.)	
	Oligoelementi: deficit (ferro, rame, zinco, cromo, manganese, ecc.)	

### Immunonutrizione

L'immunonutrizione ha l'obiettivo di sfruttare l'effetto farmacologico di determinati nutrienti per modulare, promuovere o interferire con i processi fisiopatologici e con la risposta immunitaria<sup>58</sup>. Negli ultimi anni una particolare attenzione è stata rivolta a molecole specifiche come la glutamina, l'arginina, gli acidi grassi polinsaturi a catena corta (n3-PUFA) e gli antiossidanti.

In condizioni fisiologiche la glutamina è un aminoacido non essenziale. Nel paziente critico essa riveste un ruolo importante, rappresentando la fonte metabolica che sostiene il rapido *turnover* delle cellule (enterociti, linfociti). Inoltre, essa partecipa alla sintesi proteica, antagonizza la proteolisi muscolare, influenza l'equilibrio acido-base, costituisce il precursore del glutatone ed esplica effetti citoprotettivi<sup>59</sup>. I potenziali vantaggi della somministrazione di glutamina sono legati alle sue funzioni fisiologiche. Essa può stimolare la proliferazione linfocitaria e pertanto potenziare la risposta immunitaria. Inoltre, esplica effetti trofici sull'intestino promuovendo l'aumento dell'altezza dei villi e la stimolazione della proliferazione delle cellule della mucosa intestinale. Ciò contribuisce a mantenere l'integrità della barriera intestinale e a ridurre la traslocazione batterica<sup>60</sup>.

L'utilizzo della glutamina nella nutrizione artificiale, soprattutto se somministrata per via parenterale, ha permesso una riduzione delle complicanze dal 60.7 al 41.4%; tale risultato è imputabile prevalentemente alla minor incidenza di polmoniti e ad un miglior controllo glicemico<sup>61,62</sup>. Nei pazienti sottoposti a chirurgia del colon-retto per neoplasia, inoltre, l'utilizzo di glutamina ha permesso una riduzione della durata della degenza (6.0 vs 8.3 giorni) ed una riduzione dell'incidenza di infezioni (2% trattati vs 12% controlli)<sup>63</sup>.

L'arginina è un aminoacido non essenziale la cui disponibilità si riduce in maniera importante in caso di trauma o sepsi. Nel paziente critico, l'arginina partecipa alla modulazione della risposta infiammatoria e potenzia il sistema immunitario; questi effetti dipendono dalla produzione di ossido nitrico (NO) mediata dalla NO-sintetasi inducibile. La sintesi incontrollata di NO può tuttavia amplificare eccessivamente la risposta infiammatoria sistemica con ripercussioni negative nei pazienti settici. Ciò potrebbe essere legato ad un'eccessiva vasodilatazione NO-mediata, con conseguente ipoperfusione periferica, ipossia tissutale e danno d'organo<sup>64</sup>. Per tali considerazioni attualmente la somministrazione di arginina è controindicata nei pazienti con sepsi grave o shock settico.

Gli n3-PUFA costituiscono i precursori degli eicosanoidi ed influenzano il tono vascolare, lo stato immunologico e quello infiammatorio<sup>65</sup>. Gli n3-PUFA riducono l'aggregazione leucocitaria e l'adesione tissutale, due processi alla base della risposta infiammatoria e del danno d'organo mediato dall'infiammazione. Inoltre, sostengono la funzione delle cellule immunitarie indirizzando il metabolismo lipidico verso la produzione di energia, sopprimendo l'espressione dei geni per la liposintesi e promuovendo l'ossidazione lipidica e la termogenesi<sup>66</sup>. Grazie alla capacità di deprimere la risposta immunitaria, gli n3-PUFA esercitano effetti positivi sul controllo della sindrome della risposta infiammatoria sistemica e della sepsi; è descritta infatti una riduzione della mortalità fino al 19% associata all'impiego di nutrizione con n3-PUFA<sup>67</sup>.

Il metabolismo aerobio si caratterizza per la produzione fisiologica di radicali liberi, specie chimiche reattive di ossigeno (ROS) e azoto (RNOS) che rivestono un ruolo essenziale nella proliferazione, nell'apoptosi e nel danno cellulare mediato dalla flogosi. Gli antiossidanti endogeni (AOX) comprendono sistemi enzimatici (catalasi, superossido dismutasi e glutatone perossidasi) e non enzimatici (acido urico, glutatone, bilirubina, albumina, vitamine). Essi rappresentano i meccanismi di difesa dai radicali liberi, neutralizzando, inibendo o riducendo l'ossidazione dei substrati. La malattia critica altera il fisiologico equilibrio tra ROS e AOX, aumentando le molecole ossidanti e diminuendo il potere riducente. Il risultato finale è un incremento dello stress ossidativo con compromissione dell'omeostasi cellulare. Gli effetti negativi dell'eccesso di ROS sono stati ampiamente descritti nei pazienti critici e assumono un ruolo diretto nella genesi del danno d'organo in numerose condizioni patologiche (sindrome ischemia-riperfusione, sindrome da insufficienza multiorgano)<sup>68</sup>. La somministrazione con la nutrizione artificiale di antiossidanti (vitamina C, vitamina E, rame, selenio e zinco) potrebbe partecipare al potenziamento del *pool* di AOX con effetti clinici e biologici positivi. In alcuni studi clinici è descritta una riduzione della mortalità nei pazienti trattati con AOX dal 26 al 12%; tuttavia, la maggior parte degli studi condotti a riguardo è stata svolta su un numero di pazienti troppo esiguo per confermare questi importanti effetti degli AOX<sup>69,70</sup>.

### Conclusioni

La terapia antibiotica e la nutrizione artificiale rappresentano due strumenti terapeutici che devono essere messi in atto precocemente ed in modo integrato nel paziente critico ricoverato in UTIC, considerando le alterazioni fisiopatologiche che influenzano sia la distribuzione che l'eliminazione dei vari

farmaci tra cui gli antibiotici. Inoltre, lo stato di ipercatabolismo che accompagna la malattia critica determina una malnutrizione ed una progressiva immunoparalisi, che contribuiscono ad incrementare l'incidenza di infezioni nosocomiali, insufficienza d'organo e mortalità.

## Riassunto

I pazienti ricoverati in terapia intensiva cardiologica sono ad elevato rischio infettivo, in particolare per lo sviluppo di polmoniti nosocomiali, infezioni della tasca del pacemaker e della ferita sternotomica. L'insorgenza di un'infezione di questo tipo rallenta i processi di guarigione delle ferite, prolunga la durata del ricovero e della ventilazione meccanica ed aumenta la mortalità. La loro prevenzione e la terapia si basano su misure comportamentali e farmacologiche associate ad un trattamento antibiotico specifico e ad un trattamento nutrizionale adeguato.

Le alterazioni fisiopatologiche indotte dall'infezione modificano il volume di distribuzione e la clearance degli antibiotici, mentre lo stato di malnutrizione e l'immunoparalisi, indotte dall'ipercatabolismo, contribuiscono ad incrementare il rischio infettivo e a peggiorare l'outcome. Al fine di ottimizzarne il dosaggio, è necessario conoscere le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici nel malato critico, mentre una conoscenza delle varie metodiche di nutrizione artificiale e della composizione delle soluzioni utilizzate è necessaria al fine di somministrare una quantità appropriata di calorie e di modulare la risposta infiammatoria all'infezione (immunonutrizione).

Obiettivo della presente rassegna è quello di illustrare le modalità e le peculiarità della terapia antibiotica e nutrizionale nei pazienti critici cardiologici, alla luce dei più recenti dati della letteratura.

*Parole chiave:* Antibiotici; Infezione; Nutrizione enterale; Nutrizione parenterale; Terapia intensiva cardiologica.

## Bibliografia

1. Bouza E, Hortal J, Muñoz P, Pérez MJ, Riesgo MJ, Hiesmay M, for the European Study Group on Nosocomial Infections and the European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists. Infections following major heart surgery in european intensive care units: there is room for improvement (ESGNI 007 Study). *J Hosp Infect* 2006; 63: 399-405.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
3. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
4. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 226-33.
5. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient. A critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998; 14: 423-40.
6. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999; 45: 223-8.
7. Reynolds JV, O'Farrelly C, Feighery C, et al. Impaired gut barrier function in malnourished patients. *Br J Surg* 1996; 89: 1288-91.
8. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 1168-75.
9. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, et al. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 112.
10. Valla J, Corbineau H, Langanay T, et al. Mediastinitis after cardiac surgery. A 10-year evaluation (1985-1995). *Ann Cardiol Angeiol* 1996; 45: 369-76.
11. Concia E. Terapia empirica delle infezioni batteriche, profilassi antibiotica in medicina e chirurgia. Roma: Mediprint, 2008.
12. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
13. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1418-23.
14. Blot S. MRSA pneumonia: better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med* 2005; 33: 2127-8.
15. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1009-34.
16. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1764-71.  
**La rassegna descrive le complesse relazioni tra farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici nel trattamento del paziente critico; sottolinea inoltre l'importanza di considerare tutti i fattori che influenzano tali relazioni al fine di conseguire il successo terapeutico.**
17. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330-49.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-S72.
19. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
20. Gemmell GC, Edwards DI, Fraiese AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE, on behalf of the Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608.
21. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile? Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 5-15.
22. MacKenzie FM, Gould IM. The post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 519-37.
23. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501.
24. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 309-11.  
**Questo studio dimostra che l'infusione continua è la modalità di somministrazione più efficace per le betalattamine.**
25. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 357-63.
26. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2793-7.
27. Schentag JJ. Clinical pharmacology of the fluoroquinolones: studies in human dynamic/kinetic models. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (Suppl 2): S40-S44.

28. Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279: 125-9.
29. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95.
30. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9.
31. Fuentes F, Martín MM, Izquierdo J, Gomez-Lus ML, Prieto J. Pharmacodynamic effects of ciprofloxacin, fleroxacin and lomefloxacin in vivo and in vitro. *Chemotherapy* 1996; 42: 354-62.
32. Pea F, Pavan F, Furlan M. Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 449-62.
33. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2145-56.
34. Merrikin DJ, Briant J, Rolinson GN. Effect of protein binding on antibiotic activity in vivo. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11: 233-8.
35. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 755-73.
36. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between predose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835-41.
37. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 645-51.
38. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159-66.
39. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2001; 61: 763-75.
40. Marchese A, Schito GC. Role of global surveillance in combating bacterial resistance. *Drugs* 2001; 61: 167-73.
41. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001; 29 (Suppl 4): N135-N142.
42. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, De Gaudio AR. Carriage classification of pneumonia rather than time improves survival. *Chest* 2009; 136: 1188-9.
43. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1647-55.
44. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 889.
45. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20-31.
46. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1011-6.
47. de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005; 241: 424-30.
48. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia. 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-3): 1-36.
49. Zanello M, Di Mauro L, Vincenzi M. Therapeutic effects of artificial nutrition in intensive care patients: new insights. *Curr Anaesth Crit Care* 2006; 17: 375-83.
- La rassegna si focalizza sull'importanza della nutrizione artificiale come strumento terapeutico nella gestione del paziente critico, descrive le evidenze attuali e illustra le scoperte emergenti.**
50. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999; 27: 1295-302.
51. Reid CL. Nutritional requirements of surgical and critically-ill patients: do we really know what they need? *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 467-72.
52. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR. Hypercapnia during weaning. A complication of nutritional support. *Chest* 1985; 88: 141-3.
53. Commissione SINPE. Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera 2002. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2002; 20 (Suppl 5): S1-S171.
54. Koh IH, Liberatore AM, Menchaca-Diaz JL, et al. Bacterial translocation, microcirculation injury and sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6: 143-50.
55. McCole DF, Barrett KE. Varied role of the gut epithelium in mucosal homeostasis. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 647-54.
56. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997; 43: 52-8.
57. Heidegger CP, Darmon P, Pichard C. Enteral vs parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 408-14.
58. Grimm H, Calder PC. Immunonutrition. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1): S1.
59. Wischmeyer PE. Clinical applications of L-glutamine: past, present, and future. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 377-85.
60. Miller AL. Therapeutic considerations of L-glutamine: a review of the literature. *Altern Med Rev* 1999; 4: 239-48.
61. García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, García-Luna PP, et al. Clinical evidence for enteral nutrition support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 2003; 19: 805-11.
62. Biffi R, Biolo G, Bobbio Pallavicini F, et al. GlutamItaly 2003: consensus paper SINPE sull'impiego della glutamina nella nutrizione artificiale dell'adulto. *Intensive care patients. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 2004; 22: 115-33.
63. Oguz M, Kerem M, Bedirli A, et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 515-20.
64. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: result of an interim analysis of a randomised multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-40.
65. Grimm H, Mayer K, Mayer P, Eigenbrodt E. Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1): S59-S67.
66. Lapillonne A, Clarke SD, Heird WC. Polyunsaturated fatty acids and gene expression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 151-6.
67. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325-33.
68. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003703.
69. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24: 172-83.
70. **Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. Intensive Care Med 2005; 31: 327-37. Gli autori illustrano come le vitamine e gli elementi-traccia dotati di proprietà antiossidanti, somministrati da soli o in associazione, possano ridurre la mortalità dei pazienti critici.**