Le Infezioni in Medicina, n. 3, 145-159, 1997

Rassegna
Review

Le infezioni batteriche nei reparti di terapia intensiva: eziologia e patogenesi

Bacterial infections in intensive care units: etiology and pathogenesis

Silvano Esposito, Silvana Noviello
Istituto di Malattie Infettive, II Università degli Studi di Napoli

Le infezioni batteriche rappresentano la maggiore causa di morbilità e mortalità nei reparti di terapia intensiva.
Si ritiene che la percentuale di infezione sia 5-10 volte più alta di quella che invece si riscontra in altri reparti: nel loro insieme le infezioni contratte nei reparti di terapia intensiva corrispondono al 24% di tutte le infezioni nosocomiali [1, 2]. C'è tuttavia da considerare che tale frequenza di infezione è suscettibile di ampie variazioni secondo il tipo di unità di terapia considerato: un reparto di terapia intensiva cardiologica registra infatti la percentuale più bassa di infezione mentre un reparto di terapia intensiva per ustionati mostra evidentemente il tasso di infezione più elevato, come riportato in Tabella 1.
Tale variabilità riflette il diverso impatto dei fattori di rischio in rapporto alla differente tipologia del paziente ospedalizzato nei diversi reparti.
In linea generale si può affermare che ciascun reparto rappresenti di per sé un ambiente ad alto rischio per le infezioni: in esso si realizza infatti la presenza contemporanea di diversi fattori che favoriscono l'insorgenza di infezioni clinicamente evidenti e generalmente severe e che possono essere individuati in:
- presenza di malattie concomitanti severe;
- utilizzo frequente di metodiche e procedimenti diagnostici invasivi;
- elevata pressione selettiva operata da terapie antibiotiche molteplici e prolungate sulla popolazione batterica endogena ed ambientale.

Tali fattori di rischio sono direttamente responsabili della diversa distribuzione delle infezioni nei reparti di terapia intensiva e in altri reparti.
Nel 1991 Jarvis riportava, in uno studio eseguito dal NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) nel periodo 1986-1990, che le infezioni più frequentemente contratte nei reparti di terapia intensiva sono quelle localizzate al tratto respiratorio inferiore, seguite dalle batteriemie, dalle infezioni del tratto urinario e da quelle della ferita chirurgica. In altri reparti ospedalieri l'ordine di frequenza delle infezioni per sito di localizzazione risulta diverso [8].
In Figura 1 sono riportati i dati di tale studio dai quali si evince la diversa distribuzione che le infezioni nosocomiali esibiscono in rapporto ai reparti considerati.
Tale distribuzione delle infezioni nei reparti di terapia intensiva, peraltro confermata da numerosi altri studi di prevalenza e monitoraggio, dipende in maniera notevolissima dalle situazioni che eludono, superandole, le difese dell'ospite ed in particolare dall'uso intensivo della ventilazione meccanica, della cateterizzazione vescicale e dagli accessi vascolari [9]. La variabile "manovre strumentali" è così strettamente correlata alla prevalenza delle infezioni che i programmi del CDC sulle infezioni nosocomiali suggeriscono di calcolare le specifiche percen-

Tabella 1 - Variabilità del tasso di infezione in rapporto ai diversi reparti di terapia intensiva.

Tipo di Unità	*Periodo di osservazione*	*N. di infezioni per 100 pazienti*	*Bibliografia*
Cardiologica	1980-82	2	3
Medica	1980-83	35	4
Medica	1984	14	5
Medico-chirurgica	1983-84	26	6
Medico-chirurgica	1992	20	7
Ustionati	1980-82	64	3

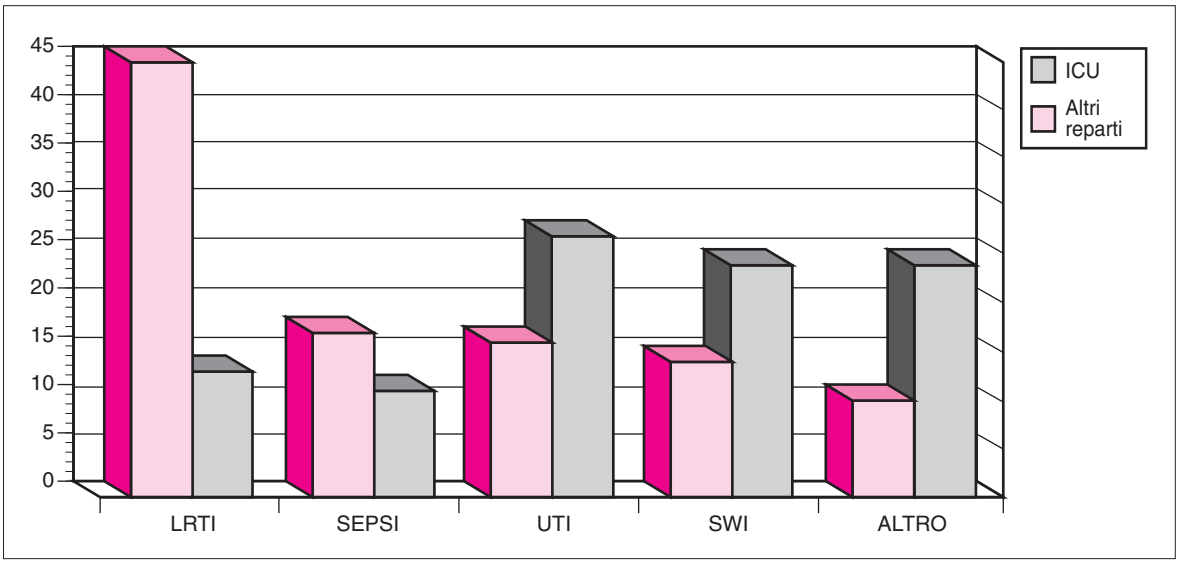

Figura 1 - Distribuzione delle infezioni nosocomiali per localizzazione.

tuali di infezione sulla base del tempo di esposizione del paziente alle strumentazioni mediche piuttosto che al numero di pazienti. La percentuale di infezione del tratto respiratorio inferiore sarà calcolata, ad esempio, per 1000 giorni di ventilazione meccanica, la batteriemia per 1000 giorni di cateterizzazione intravascolare e le infezioni del tratto urinario per 1000 giorni di cateterizzazione vescicale [10].
Il SENIC (Study for Efficacy of Nosocomial Infection Control) ritiene possibile la prevenzione di circa un terzo delle infezioni nosocomiali attraverso programmi di sorveglianza e di controllo che si avvalgono di dati epidemiologici delle infezioni nosocomiali forniti in maniera puntuale e dettagliata da varie ricerche nazionali [11].
Benché in altri paesi non sia a tutt'oggi disponibile un simile sistema d'informazione, l'EPIIC (European Prevalence Infections Intensive Care Study Group) ha condotto di recente in Europa un ampio studio sulla prevalenza delle infezioni nei reparti di terapia intensiva contribuendo a fornire al riguardo utili informazioni [7].
I risultati dello studio confermano non soltanto l'elevato tasso di infezioni contratte nei reparti di terapia intensiva, ma allo stesso tempo l'elevata variabilità che tale tasso di infezioni esprime da paese a paese e la più elevata prevalenza di infezioni legate ad un reparto di terapia intensiva allorquando confrontata con quella di infezioni contratte in comunità o in altri reparti ospedalieri.
Questi dati europei, insieme con numerosi altri della letteratura internazionale, evidenziano come, nonostante la distribuzione delle infezioni legate ai reparti di terapia intensiva differisca tra paesi, tra ospedali, tra reparti di terapia intensiva e nonostante il massimo degli sforzi sia stato rivolto ai programmi di controllo per la loro prevenzione, il tasso di incidenza delle infezioni ospedaliere, monitorate nel tempo, risulti stabile se non addirittura in aumento [7, 9, 12, 13].
L'aumento dell'antibiotico-resistenza batterica e l'emergere di nuovi patogeni rappresentano ulteriori problemi nelle terapie intensive, che necessitano di una costante osservazione e un accurato monitoraggio.
Per risultare efficace, un programma di controllo necessita della cooperazione dell'équipe del reparto, che veda coinvolti lo specialista in malattie infettive, il microbiologo e, laddove possibile, l'epidemiologo.

PATOGENESI DELLE INFEZIONI NEI REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA

Sono definite infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva quei processi infettivi non presenti all'atto dell'ammissione in reparto e che invece intervengono nel corso dell'ospedalizzazione.
In accordo con questa definizione, le infezioni contratte in un reparto di terapia intensiva sono il risultato di una complessa interazione agente patogeno-paziente, dal momento che entrambi gli organismi (microrganismo e ospite) vivono in

tale reparto una situazione ambientale particolare.
In linea generale, le infezioni nosocomiali possono essere distinte in infezioni endogene ed esogene.
La popolazione batterica endogena, ovvero quella fisiologicamente presente nei vari distretti dell'organismo (tratto gastro-intestinale, naso, cavità oro-faringea, cute e vagina), è responsabile dell'85% delle infezioni nei reparti di terapia intensiva, che possiamo pertanto definire come "autoinfezioni".
Nel contempo, la popolazione batterica endogena può in qualche modo sostenere quella esogena, rappresentata dall'ambiente, dal personale medico e dalle attrezzature sia mediche che chirurgiche.
I batteri endogeni si rendono raramente responsabili di infezioni trasmesse ad altri pazienti (infezioni crociate); quelli esogeni possono essere responsabili di infezioni trasmesse al singolo paziente e/o anche di episodi epidemici.
L'infezione può aver luogo qualora un batterio, avendo colonizzato un distretto dell'organismo ospite, in accordo ai propri fattori di virulenza e all'inoculo, riesca ad eludere i sistemi di difesa di quest'ultimo.
Le infezioni endogene nei pazienti afferenti a reparti di terapia intensiva possono essere classificate come infezioni primarie e secondarie in accordo al momento dell'insorgenza. La frequenza con la quale si verifica un'infezione primaria è del 50% ed interviene entro 3 giorni dal ricovero [14, 15]. Nella maggior parte dei casi una presentazione "precoce" dell'infezione depone a favore di un'etiologia correlabile a patogeni provenienti dall'ambiente comunitario che l'ospite porta con sé in vari distretti dell'organismo. In tal caso i microrganismi ambientali che più comunemente possono essere introdotti dal paziente all'interno di un reparto di terapia intensiva sono: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli e Candida albicans.
Le infezioni definite come secondarie insorgono in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva dopo un prolungato periodo di permanenza (più di quattro giorni) e possono essere altresì definite quali "infezioni tardive". Tali infezioni riconoscono ancora il proprio momento eziopatogenetico nella popolazione batterica endogena [16, 17].
Infatti la popolazione batterica endogena normale, fisiologica, è sottoposta a variazioni considerevoli durante il periodo di degenza poiché viene sostituita da nuovi colonizzatori definiti "microrganismi ospedalieri" e rappresentati per lo più da otto differenti generi batterici: Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Morganella, Acinetobacter, Pseudomonas e Citrobacter.
Le maggiori alterazioni che intervengono nel microbiota umano concernono principalmente quelle a carico della cute, della cavità oro-faringea e del tratto gastrointestinale.
La superficie cutanea nell'uomo è di norma colonizzata da batteri la cui concentrazione oscilla da 10^{2} CFU/cm2 a $10^{5\text{-}6}$ CFU/cm2 in rapporto al distretto corporeo considerato: la concentrazione batterica più elevata si realizza laddove la cute si presenta più umida come nel caso del perineo, delle ascelle, delle zone interdigitali; la carica batterica più bassa si riscontra invece laddove la superficie cutanea è asciutta ovvero le zone esposte all'aria.
La popolazione batterica normale è per lo più costituita da batteri gram positivi quali Staphylococcus epidermidis e Propionibacterium acne benché siano di frequente isolamento anche Staphylococcus aureus, Enterococchi e Difteroidi (in particolare la specie JK); il genere Acinetobacter è di minore riscontro; Enterobatteri e Pseudomonas sono rari.
Le variazioni batteriche a carico della cute intervengono entro pochi giorni dall'ammissione nel reparto di terapia intensiva e riguardano soprattutto lo Staphylococcus aureus e i batteri gram negativi (in particolare Pseudomonas), che divengono rapidamente i microrganismi predominanti [18].
La popolazione batterica intestinale varia considerevolmente se si considerano il tratto prossimale e quello distale: lo stomaco, a causa della sua acidità, è colonizzato da meno di 1000 batteri/ml, per lo più streptococchi alfa-emolitici, lattobacilli e pochi batteri della flora orale. Il duodeno e il digiuno sono colonizzati dagli stessi microrganismi gastrici ma in tale distretto la carica batterica varia tra 100 e 1000 CFU/ml. Nell'ileo la conta batterica totale raggiunge quote di 10^{7}-10^{8} CFU/ml, diminuendo la distanza dalla valvola ileo-cecale: lattobacilli e streptococchi sono predominanti mentre bacteroides ed enterobatteri si riscontrano in quantità considerevoli nell'ileo terminale. Nel colon sono state identificate più di 400 specie batteriche diverse. Nelle feci la conta batterica totale è superiore di 10^{12} - 10^{14} CFU/g con l'inclusione di streptococchi, enterococchi, bacilli, E. coli, bifidobatteri,

cocchi anaerobi, bacteroides e clostridi, in una proporzione anaerobi: aerobi di 1000: 1.
La permanenza in un reparto di terapia intensiva riveste un importante ruolo nelle modificazioni che intervengono a carico della flora residente gastrointestinale e questo per diversi motivi: variazioni nella peristalsi, utilizzo di H2 bloccanti che aumentano in maniera costante il pH gastrico, digiuno prolungato, alimentazione parenterale, uso di terapie immunosoppressive e somministrazione di antibiotici a scopo terapeutico o profilattico.
Una delle maggiori modificazioni del microbiota gastrointestinale riguarda il considerevole aumento della carica batterica nello stomaco che può raggiungere anche valori di 10^4 - 10^5 CFU/ml, con gli enterobatteri come microrganismi predominanti. Tali variazioni sono strettamente correlate alla possibilità di contrarre infezioni a livello del tratto respiratorio, come verrà descritto più avanti nel testo in maniera dettagliata [18, 19].
La cavità orale e il faringe albergano un microbiota notevolmente complesso, che comprende più di 300 specie diverse ad una concentrazione di 10^5 - 10^{10} CFU/ml.
Il faringe è colonizzato prevalentemente da streptococchi alfa-emolitici, Neisserie e Difteroidi, mentre Enteobacteriaceae e Pseudomonas sono di raro isolamento. La cavità orale e la placca dentaria sono caratterizzati da una flora in prevalenza anaerobia.
Durante il periodo dell'ospedalizzazione sia la flora orale che quella faringea vanno incontro a profonde modificazioni sia qualitative che quantitative. Anaerobi e streptococchi sono prontamente rimpiazzati da Staphylococcus aureus, enterobatteri e pseudomonas [19, 20, 21].
Tutte queste modificazioni della flora batterica nei vari distretti dell'organismo cui si è accennato finora possono essere considerate come il primo stadio nel processo di acquisizione di un'infezione nosocomiale. Infatti i nuovi batteri colonizzatori, che compaiono dopo alcuni giorni di ospedalizzazione, rappresenteranno quella che viene definita la "microflora nosocomiale". Essa sarà responsabile, attraverso vie e meccanismi diversi, dell'insorgenza di infezioni correlate al reparto di terapia intensiva e che consistono soprattutto in batteriemie e infezioni localizzate al tratto respiratorio e a quello urinario.
La trasmissione crociata di batteri è un'altra delle possibili cause di infezione contratte nei reparti di terapia intensiva. Essa può avvenire da paziente a paziente ma il fenomeno è stato poco studiato e sono disponibili, al riguardo, solo pochi dati epidemiologici.
In un recente studio condotto in USA in cinque diversi reparti di terapia intensiva per un periodo di sei mesi è stata analizzata la possibilità di una trasmissione crociata di batteri selezionati mediante tipizzazione a mezzo di tecniche diverse [22]. I risultati ottenuti suggeriscono che tali episodi di trasmissione crociata siano rari e comunque non correlati alle infezioni endemiche acquisite nelle unità di terapia intensiva.
Le infezioni esogene si riscontrano con una frequenza pari a circa il 15% del totale. Esse possono intervenire in qualsiasi momento nel corso del ricovero e possono trarre origine da svariate fonti.
La trasmissione diretta di batteri dall'ambiente non riveste un ruolo importante nella patogenesi delle infezioni contratte in terapia intensiva dal momento che la contaminazione ambientale e particolarmente dell'aria, pareti, pavimenti e suppellettili non è così elevata e le usuali procedure di pulizia e disinfezione contribuiscono a rendere bassa la carica batterica.
Ciononostante alcuni microrganismi quali Acinetobacter, Serratia e Pseudomonas riescono a sopravvivere nell'ambiente, eventualmente contaminando apparecchiature mediche e strumenti che a loro volta potranno rappresentare un'im-

Tabella 2 - Epidemie da "contaminazione ambientale" in ICU.

Microrganismo	*Origine*	*Infezione*	*Bibliografia*
Serratia marcescens	Trasduttori di membrana	Batteriemia	26
Serratia marcescens	Trasduttori di membrana	Batteriemia	27
Pseudomonas cepacia	Pallone intracardiaco	Batteriemia	28
Klebsiella spp	Pompa toracica	Batteriemia	29
Branhamella catarrhalis	Personale sanitario	Polmonite	30
Pseudomonas cepacia	Apparecchi di ventilazione	Polmonite	31
Xanthomonas maltophilia	Apparecchi di ventilazione	Polmonite	32

Tabella 3 - Responsabilità di diversi serbatoi come fonte di infezione nei reparti di terapia intensiva.

Fonte e trasmissione	*Incidenza %*
Flora endogena (autoinfezione)	40-60
Contaminazione di strumenti con le mani	20-40
Variazioni della flora batterica dovuta ad antibiotici	20-25
Trasmissione batterica dall'ambiente (aria, suppellettili, portatori sani)	20

portante fonte di infezione [23, 24].
Oltre l'ambiente, il personale sanitario e gli altri pazienti del reparto costituiscono un'ulteriore fonte di contagio da flora batterica esogena.
E' infatti ben noto che una percentuale variabile ma comunque elevata (25-50%) di persone sane è portatore nasale di Staphylococcus aureus che può essere disseminato nell'ambiente nosocomiale e/o contaminare strumenti medici.
La trasmissione diretta di patogeni dai portatori nasali ai pazienti è rarissima nelle terapie intensive mentre frequenti e pericolose risultano le vie indirette di trasmissione. La contaminazione di endoscopi, umidificatori, nebulizzatori, trasduttori di pressione, apparecchi per emodinamica rappresenta sicuramente la maggiore causa di infezioni esogene, rendendosi responsabile anche di epidemie.
Martin e Maloney in due differenti studi hanno rivisitato i dati disponibili in letteratura concernenti l'epidemiologia delle infezioni nosocomiali nei reparti di terapia intensiva [9, 25]. In Tabella 2 sono riportati alcuni di tali dati.
Un'ulteriore importante serbatoio di batteri esogeni, laddove sia presente un'infezione locale, è rappresentato dalla cute del personale medico ed infermieristico. In tal caso può esservi contaminazione batterica di strumenti medici quali cateteri intravascolari o vescicali che sono in grado di superare direttamente le barriere dell'ospite.
Andrebbe infine sottolineato il ruolo dei portatori sani che, in relazione al proprio stato, intermittente o cronico, possono provocare l'insorgere di fenomeni epidemici nei reparti di terapia intensiva. Sono state ben descritte in letteratura numerose infezioni da MRSA legate probabilmente ai portatori nasali. [33].
In conclusione, diverse fonti sia esogene che endogene possono in misura diversa contribuire ad una anomala colonizzazione del paziente in terapia intensiva: allorquando i meccanismi di difesa dell'ospite non riescano a contrastare una "supercrescita" dei batteri colonizzatori, questi ultimi possono diffondersi ad organi ed apparati dando luogo al processo infettivo.
In un recente lavoro Spencer ha calcolato il contributo che le differenti fonti di patogeni forniscono nell'insorgenza di infezioni (Tabella 3) [34].
Come già riportato nella Figura 1, le infezioni relative al tratto respiratorio sono le più frequenti, seguite dalle batteriemie e dalle infezioni urinarie. La patogenesi di ciascuna di esse meriterebbe di essere esaminata al fine di comprenderne la prevalenza e l'etiologia.

INFEZIONI DEL TRATTO RESPIRATORIO

Il tratto respiratorio rappresenta la sede più frequente di infezione sia nell'ambito nosocomiale in generale che nei reparti di terapia intensiva in particolare.
Cionondimeno, la stima dell'incidenza è ampiamente variabile e tali variazioni non possono trovare ragione solo nel diverso tipo di terapia intensiva e nei diversi fattori di rischio correlati. Evidentemente sono altri i fattori che andrebbero esaminati.
E' probabile che la selezione dei pazienti considerati rappresenti uno dei fattori che maggiormente influisce sull'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio nei reparti di terapia intensiva: l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica possono determinare un aumento del rischio di polmonite nosocomiale da 3 a 21 volte, in dipendenza del tempo per il quale tali procedure sono state effettuate [35].
Tuttavia un secondo e forse anche più importante fattore in grado di influenzare le stime numeriche è rappresentato dal diverso criterio che autori diversi utilizzano per porre la diagnosi stessa di polmonite. I nuovi criteri che si vanno sviluppando, più restrittivi, forniscono infatti una stima più bassa rispetto a quelli convenzionali [36].
Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica la polmonite viene di solito definita in accordo ai seguenti criteri di ordine generale:
- presenza, all'esame radiografico, di un nuovo e persistente infiltrato polmonare;
- secrezione purulenta;
- temperatura > 38 °C;
- leucocitosi (GB > 10000/mmc);
- ossigenazione scompensata;

- secrezione tracheo-bronchiale positiva all'esame colturale o al Gram.

Tutti questi segni e sintomi possono solo destare il sospetto di una polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), dal momento che una diagnosi più probabile o definita non può essere posta senza il supporto di una positività di un'emocoltura o dell'esame colturale di un liquido pleurico o di una secrezione ottenuta dal tratto respiratorio inferiore.

Naturalmente, in accordo alle diverse definizioni di VAP utilizzate per selezionare i pazienti in differenti studi, la prevalenza di polmoniti acquisite in ICU varia sensibilmente.

I criteri clinici, meno specifici, forniranno un'incidenza di polmoniti di gran lunga superiore rispetto a quella fornita adottando tests più specifici.

Andrews e coll. nel confrontare la diagnosi di polmonite effettuata sulla base dei criteri convenzionali con i reperti istologici del polmone in 14 pazienti deceduti nel corso dell'ospedalizzazione, hanno evidenziato una errata diagnosi clinica in 5 di essi (36%) [37].

Attualmente si può affermare che le tecniche diagnostiche più valide al fine di una diagnosi di polmonite nel paziente in terapia intensiva siano il PSB (Protected Specimen Brushing) e il BAL (Broncho-Alveolar Lavage): entrambe consentono di ottenere, tramite broncoscopia, un aspirato delle vie aeree profonde con contaminazione ridotta o addirittura assente, e di effettuare una coltura quantitativa.

Con la PBS si raccolgono all'incirca 0.001 ml di secrezione e quindi la presenza di più di 10^3 batteri nel campione corrisponde ad una concentrazione di 10^6 - 10^8 CFU/ml.

Il BAL rende possibile il prelievo da un larga porzione del polmone e i campioni possono essere sottoposti ad esame batterioscopico immediatamente dopo il prelievo. L'esame microscopico del liquido di lavaggio citocentrifugato consente di escludere o meno la presenza di batteri intra- e/o extracellulari.

Nella Tabella 4 sono schematizzate le maggiori differenze che sussistono fra le tre principali tecniche abitualmente impiegate per la diagnosi batteriologica di VAP.

Benché sia il BAL che il PSB risultino essere tecniche molto accurate per la diagnosi di polmonite, in particolare nei pazienti ventilati, l'esame colturale dell'aspirato endotracheale (EA) resta comunque la tecnica più semplice ed economica. Il valore predittivo di un'EA è stato di recente confrontato con quello di un BAL o di un PSB e gli autori dell'indagine hanno potuto stabilire che la coltura quantitativa di un aspirato endotracheale, benché meno sensibile e specifica rispetto a quella realizzabile con le altre due tecniche, ha comunque un valore predittivo più elevato e può essere considerato un utile approccio diagnostico qualora le procedure broncoscopiche non siano realizzabili [38, 39].

I diversi possibili approcci all'esame microbiologico forniscono una spiegazione non solo per la differente affidabilità e accuratezza della diagnosi ma anche per la diversa incidenza di batteri patogeni isolati in studi diversi.

La polmonite insorge quando il patogeno raggiunge il polmone distale, lo colonizza e supera, via via, le difese dell'ospite. Diverse sono le ragioni per le quali i meccanismi di difesa del paziente in terapia intensiva si riducono a livello del tratto respiratorio ma i fattori che in maniera diretta predispongono il paziente alla colonizzazione del polmone distale sono la ventilazione meccanica e la colonizzazione della cavità orofaringea e dello stomaco.

Come già descritto, tali pazienti sono colonizzati prevalentemente da batteri gram negativi e tale colonizzazione dipende largamente dalle condizioni generali e dal tempo di permanenza in un reparto di terapia intensiva. Un paziente in discrete condizioni generali colonizza batteri gram negativi nel 16% dei casi; un paziente in scadenti condizioni nel 57% durante i primi 2-3 giorni di permanenza e nel 73% dopo i 4 giorni [40, 41].

Tabella 4 - Principali differenze fra tecniche diverse per la diagnosi di polmonite.

	Aspirato tracheale	*BAL*	*PSB*
Secrezione	variabile	> 1 ml	0.01-0.001 ml
Contaminazione	elevata	moderata	molto bassa
Tempo di diagnosi	precoce o tardiva	precoce o tardiva	tardiva
Sensibilità	70%	87%	93%
Fattore di diluizione	-	1:100, 1:1000	1:10

Tabella 5 - Incidenza dei microrganismi responsabili di polmonite nei reparti di terapia intensiva secondo lo studio NNIS (1986-1993).

Batteri gram negativi (68.2%)	*Batteri gram positivi (24.3%)*	*Miceti (7.1%)*
P. aeruginosa (18.1%) Enterobacter spp. (11.3%) K. pneumoniae (5.9%) H. influenzae (5.4%) Acinetobacter spp. (5.0%) E. coli (4.7%) Altro (17.8%)	S. aureus (17.6%) S. pneumoniae (1.7%) Enterococchi (1.7%) Staph. coag. neg. (1.3%) Altro (2%)	Candida albicans (3.6%) Altro (3.5%)

La seconda più importante fonte di bacilli gram negativi e di Staphylococcus aureus è rappresentata dallo stomaco: la maggior parte dei pazienti vengono colonizzati in maniera massiva da tali microrganismi in seguito alla somministrazione di antiacidi e H2 bloccanti [42, 43].
Nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica il meccanismo più probabile attraverso il quale si realizza l'aspirazione batterica è rappresentata dall'aspirazione attraverso la superficie esterna del tubo endotracheale dalle fonti succitate. L'intubazione tracheale predispone infatti all'aspirazione indebolendo le naturali barriere dell'ospite, riducendo la clearance locale e danneggiando la mucosa delle vie aeree [44, 45, 46].
Che l'aspirazione batterica rappresenti il meccanismo più probabile di infezioni contratte nelle ICU, è stato però di recente posto in discussione. E' stata infatti valutata quale via patogenetica alternativa la traslocazione di batteri enterici associata al danno ischemico della mucosa intestinale [47].
Va infine sottolineato che tutti gli strumenti di supporto per la ventilazione meccanica, quali nebulizzatori, borse di ventilazione e spirometri, se contaminati, rappresentano un'importante fonte di aspirazione batterica per le vie aeree profonde rendendosi anche responsabili di epidemie di polmonite nosocomiale [48, 49].
Una grande varietà di patogeni sono responsabili di polmonite nei reparti di terapia intensiva, e, sulla base delle variabili di cui si è discusso, risultano predominanti generi batterici differenti.
Infatti, se si riconosce la maggiore responsabilità della polmonite contratta in questi reparti all'aspirazione della flora endogena orofaringea o gastrica, si comprende come, i batteri gram negativi ed in primo luogo Pseudomonas rappresentino gli agenti etiologici di più frequente riscontro in tale patologia.

Lo studio di sorveglianza NNIS è forse quello più ampio disponibile in letteratura. In tale indagine, condotta dal 1986 al 1993, sono state prese in considerazione le polmoniti insorte in pazienti ventilati e non; la diagnosi clinica è stata posta sulla base dei criteri convenzionali e la diagnosi batteriologica effettuata sull'esame colturale dell'espettorato e dell'aspirato tracheale [50].
Nella Tabella 5 sono riportati i dati emersi dalle indagini riguardanti la distribuzione dei patogeni isolati responsabili di polmonite.
Come già riportato, l'accuratezza di tali dati non è tanto elevata sia per la bassa affidabilità dell'esame colturale dell'aspirato tracheale sia per la bassa specificità della diagnosi clinica e forniscono probabilmente una sovrastima sia dell'incidenza della polmonite sia della responsabilità etiologica dei gram negativi.
La maggiore accuratezza della diagnosi batteriologica effettuata in pazienti selezionati e su materiale ottenuto mediante PSB da ragione della variabilità di risultati nella distribuzione dei patogeni. Nella Tabella 6 sono riportati i microrganismi responsabili di polmonite nosocomiale in pazienti ventilati ricoverati presso le unità di terapia intensiva [51].
Laddove venga utilizzato il PSB, si osserva un

Tabella 6 - Patogeni responsabili di polmonite nei reparti di terapia intensiva in pazienti ventilati (isolamento effettuato mediante PSB).

Bibliografia	*52*	*53*	*54*	*46*	*55*
	Percentuale di isolamento				
P. aeruginosa	19	30	19	17	18
Acinetobacter	10	26	17	21	4
S. aureus	20	4	17	13	23
Enterobatteri	19	13	19	4	9
S. pneumoniae	4	-	3	4	5
Haemophilus spp	6	-	-	21	20

Tabella 7 - Distribuzione dei patogeni responsabili di polmonite nei reparti di terapia intensiva in pazienti non selezionati.

Bibliografia	*56*	*57*	*58*	*59*	*60*
Microrganismo	Percentuale di isolamento				
S. pneumoniae	5	8	20	7	4
H. influenzae	5	1	47	12	13
S. aureus	42	16	40	19	22
E. coli	-	6	13	24	4
E. cloacae	5	1	-	19	9
S. marcescens	11	-	-	12	4
K. pneumoniae	32	6	7	17	13
P. aeruginosa	11	9	13	17	13
Altro	42	31	14	40	4
Negativi	5	25	-	-	22

maggiore isolamento di Acinetobacter ed Haemophilus rispetto agli Enterobatteri che colonizzano l'orofaringe più frequentemente delle basse vie aeree.
L'etiologia della polmonite nosocomiale sarà naturalmente differente se si considerano le polmoniti secondarie o primarie. Nel primo caso saranno compresi anche quei pazienti che, all'atto del ricovero, avevano in incubazione un processo infettivo a carico del tratto respiratorio inferiore e quindi sarà possibile l'isolamento di una quantità considerevole di microrganismi "comunitari".
Nella Tabella 7 vengono riportati dati di autori diversi circa l'etiologia delle polmoniti in pazienti non selezionati ed in terapia intensiva.
Va da ultimo sottolineato che, in accordo alla patogenesi, la polmonite nosocomiale nelle terapie intensive riconosce frequentemente una etiologia polimicrobica a causa dell'aspirazione di batteri che colonizzano il tratto respiratorio superiore e lo stomaco.

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Secondo l'indagine NNIS, riportata in Figura 1, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano le più frequenti infezioni nosocomiali in tutti i reparti e la terza più comune infezione nei reparti di terapia intensiva (15% del totale) dopo le infezioni respiratorie e le batteriemie [8].
Il catetere urinario svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi delle IVU associate a tali reparti e l'utilizzo frequente, che di tale procedura viene fatta, può spiegare l'elevata percentuale di IVU riportata nei vari studi epidemiologici.
Il catetere urinario viene di norma utilizzato nel paziente chirurgico che si sottopone a chirurgia urologica, ginecologica e addominale e in tutti quei pazienti che, per svariati motivi, soffrono di incontinenza urinaria.
In effetti, circa l'80% delle IVU nosocomiali sono strettamente correlate all'inserimento di un catetere urinario, il 10% ad altre procedure strumentali sul tratto urinario e solo il rimanente 10% trae la propria origine da vie patogenetiche convenzionali.
Una volta inserito il catetere, il rischio di batteriuria aumenta del 5-10% per ogni giorno di permanenza e dopo 30 giorni la batteriuria è reperto frequente nella quasi totalità dei pazienti [61, 62].
Più di due terzi degli episodi febbrili in pazienti cateterizzati per lunghi periodi sono causati da IVU e l'1-3% di essi evolve in una batteriemia persistente [63].
Nel 1983 Fowler e coll. hanno indagato sulla relazione esistente tra l'incidenza di IVU e la permanenza "in situ" del catetere, raccogliendo dati di studi diversi, schematizzati nella Figura 2 [64].
L'incidenza delle IVU in rapporto alla durata della cateterizzazione non sembra aver subito modificazioni nel tempo nonostante l'uso di nuovi strumenti (sistemi chiusi), nuovi materiali (teflon) e di più accurati sistemi di disinfezione e antisepsi [65].
I microrganismi vengono inoculati direttamente dal perineo o al momento dell'inserzione del catetere o in un momento successivo. In tale ultima circostanza, la colonizzazione avverrà dalla zona perineale per via ascendente intra- o extraluminale. Infatti, la riserva primaria di batteri patogeni è costituita dal tratto gastro-intestinale e, in accordo alle modificazioni precedentemente descritte del microbiota gastrointestinale, l'etiologia delle IVU acquisite nel reparto di terapia intensiva sarà evidentemente sostenuta dai cosiddetti "microrganismi residenti".
La flora gastro-intestinale, infatti, spazia dal comune E. coli ai più difficili batteri gram-negativi (Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella), ai cocchi gram-positivi (Entero- e Stafilococchi) ai miceti (Candida)]. Nella Tabella 8 sono riportati i più frequenti patogeni responsabili di IVU acquisite nelle terapie intensive in accordo ai dati del NNIS e del Royal Hallamshire Hospital [8, 66].
L'elevata incidenza di Candida nello studio NNIS non è spiegata.
La diagnosi di IVU è posta principalmente sul-

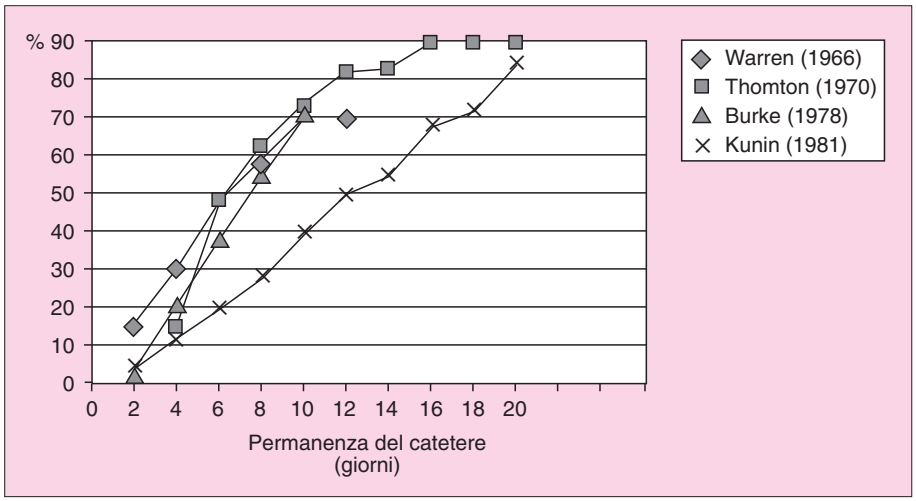

Figura 2 - Incidenza di infezioni urinarie in relazione al tempo di permanenza del catetere vescicale.

la base dei dati clinici e di laboratorio e, data la frequenza con la quale interviene una batteriuria asintomatica soprattutto nei soggetti cateterizzati, anche in assenza di segni e sintomi di infezione, andrebbe sempre eseguito, di frequente, un'esame microscopico e colturale delle urine.
I risultati di laboratorio andrebbero interpretati sulla scorta dei seguenti criteri [67]:
- considerare come contaminazione una conta leucocitaria > 10 cellule/ml e una coltura batterica quantitativa < 10^3 CFU/ml;
- considerare come colonizzazione una conta leucocitaria < 10 cellule/ml e una conta batterica compresa tra 10^3 e 10^5 CFU/ml;
- considerare come infezione una conta leucocitaria > 10 cellule/ml e una conta batterica > 10^5 CFU/ml;
- una conta leucocitaria > 20 cellule/ml e una conta batterica < 10^3 va considerata come possibile infezione, in considerazione degli aspetti clinici e della specie batterica isolata.
In accordo ai criteri appena esposti, la batteriuria, in particolar modo nell'anziano e nel paziente grave, è un sintomo da valutare accuratamente e ancor di più nei pazienti asintomatici per le possibili complicazioni che una batteriuria può determinare quali ad esempio batteriemia e pielonefriti.
D'altronde, la maggior parte degli studi clinici descrive la batteriuria asintomatica piuttosto che l'infezione clinicamente evidente come endpoint di una infezione urinaria associata al catetere vescicale. Benché i termini batteriuria ed IVU siano di frequente usati come sinonimi, in realtà sarebbe più corretto riservare la definizione di batteriuria alla sola colonizzazione asintomatica del tratto urinario, senza invasione tessutale. A tale proposito sono stati condotti numerosi studi al fine di valutare il significato della batteriuria nel paziente anziano e in quello grave.
Nicolle e Suntharalingan, riferiscono, in due diversi lavori, che la maggior parte delle donne ospedalizzate con batteriuria, specialmente se in età avanzata, hanno in realtà un'infezione localizzata al tratto urinario superiore. Queste osservazioni potrebbero suggerire un approccio terapeutico precoce con antibiotici [68, 69].

Tabella 8 - Patogeni più frequentemente responsabili di infezioni urinarie nelle terapie intensive.

Royal Hallamshire Hospital	*NNIS*
E. coli (25%)	Candida spp (25%)
Enterococchi (22%)	E. coli (17.5%)
P. aeruginosa (21%)	P. aeruginosa (11.3%)
Klebsiella (14%)	Enterobacter (6.1%)

SEPSI

Sono stati effettuati diversi tentativi per definire la sepsi in accordo a criteri standardizzati nell'intento di ottenere dati confrontabili provenienti da studi diversi, sia clinici sia epidemiologici.
La principale differenza tra i criteri più o meno restrittivi per la diagnosi di sepsi concerne la presenza o meno di un'infezione microbiologicamente documentata in aggiunta ai segni e sintomi clinici e di laboratorio più generali: febbre > 38°C o ipotermia < 36°C, tachicardia, tachi-

pnea, leucocitosi > 12.000 GB/mmc. In altri termini, la sepsi può essere definita come una batteriemia documentata qualora la diagnosi sia supportata da un'evidenza microbiologica o come presunta se invece la diagnosi si basa esclusivamente sugli aspetti clinici [70].
A prescindere dalla definizione adottata, ogni anno in USA vengono osservati 300.000-500.000 casi di batteriemia, con un tasso di mortalità che oscilla tra l'1.3% e il 14.5% per ogni 1000 ricoveri ospedalieri. Questo dato varia in relazione alla popolazione, all'ospedale, al periodo di ospedalizzazione e ai reparti considerati.
Definendo la batteriemia come infezione persistente del torrente circolatorio, è possibile avanzare una classificazione considerando come secondaria una batteriemia nella quale sia presente e documentabile una infezione pregressa e come primaria una batteriemia nella quale non sia invece riscontrabile nessun altra origine di infezione accertata. Quest'ultima è altresì associata all'uso di strumenti intravascolari.
In accordo agli studi effettuati dal NNIS e dall'EPIC, la batteriemia rappresenta rispettivamente la seconda e la terza più comune patologia nei reparti di terapia intensiva e, benché non siano disponibili molti dati epidemiologici di vecchia data, i dati che riferiscono sulle batteriemie totali nosocomiali sembrano rilevare un aumento progressivo e lineare dallo 0.6% nel 1981 all'1.8% nel 1992 [7, 8, 71].

Tabella 9 - Cause principali di sepsi nei reparti di terapia intensiva.

Causa	*Altri reparti 70*	*ICU 72*
Infezioni respiratorie	419 (40%)	11 (9.9%)
Infezioni addominali	340 (32%)	10 (9%)
Infezioni urinarie	89 (8%)	4 (3.6%)
Infezioni dei tessuti molli	48 (5%)	9 (8.1%)
Cateteri intravascolari	43 (4%)	39 (35.1%)
Batteriemie primarie	33 (3%)	
Meningiti	33 (3%)	
Infezioni delle ossa e delle articolazioni	11 (1%)	
Altro	54 (5%)	8 (7.2%)
Non definito		30 (27%)
Totale	1052	111

Tabella 10 - Uso di catetere intravascolare in un reparto di terapia intensiva in 12 mesi (totale pazienti ricoverati 592).

Tipo di accesso venoso	*N. per anno*
Catetere venoso periferico	1545
Catetere periferico arterioso	1370
Catetere venoso centrale	504
Catetere Swan Ganz	270
Totale	3598

Si può presumere che un simile trend si possa applicare anche alle batteriemie acquisite nelle unità di terapia intensiva.
Come riportato in Tabella 9, le sepsi possono trarre la propria origine da fonti diverse rappresentate per lo più dai cateteri intravascolari nelle ICU e dalle infezioni del tratto respiratorio inferiore, dalle infezioni della ferita chirurgica, e da quelle del tratto urinario negli altri reparti di degenza [70, 72].
L'incidenza stimata delle infezioni da catetere venoso centrale è infatti del 3-7% mentre quella da catetere vascolare periferico è più bassa (1-2%) [73].
D'altro canto l'uso di cateteri intravascolari è molto frequente nei reparti di terapia intensiva, dal momento che per ogni paziente vengono utilizzati in media più di sette differenti dispositivi durante il periodo di permanenza, come può essere facilmente rilevato dai dati riportati in Tabella 10 e che si riferiscono per l'appunto all'utilizzo di tali dispositivi nel Royal Hallamshire Hospital in Gran Bretagna [66].
Le percentuali di sepsi correlate a catetere intravascolare nell'ambito dei reparti di terapia intensiva è variabile in quanto la stessa diagnosi di infezione correlata al catetere è di per sé controversa e varia enormemente in funzione dei diversi criteri utilizzati per porre diagnosi.
Il metodo più ampiamente utilizzato per stabilire una diagnosi batteriologica si basa sul reperimento dei batteri patogeni in seguito ad esame colturale della punta del catetere. Maki ha descritto un metodo semi-quantitativo per migliorare la diagnosi successiva alla semina del catetere su piastre di agar sangue: una crescita batterica di più di 15 colonie indicherebbe una colonizzazione significativa correlabile con l'infezione. Tale metodica non riesce tuttavia ad evidenziare i batteri intraluminali e pertanto il suo valore predittivo è piuttosto basso [74].
Recentemente è stato sviluppato un nuovo metodo microbiologico che tiene conto dei batteri

colonizzatori sia intra- che extraluminali. Tale metodica utilizza una procedura di diluizione in brodo successiva all'ultrasonicazione della punta del catetere ed è in grado di distaccare i microrganismi aderenti alla porzione intraluminale del catetere stesso. Il reperimento di più di 10^3 CFU sembrerebbe essere associato all'infezione clinica con una sensibilità del 97.5%. [75, 76].
L'emocoltura resta comunque il principale approccio alla diagnosi di una batteriemia.
In caso di sospetta batteriemia si deve procedere al prelievo di campioni di sangue (10-20 ml) da insemenzare in brodi di coltura arricchiti ed incubati, sia in aerobiosi che in anaerobiosi, per 7 o più giorni.
La diluizione 1:10 del campione di sangue nel mezzo di coltura rimuove di solito l'effetto degli agenti antimicrobici. Ciononostante, le penicillinasi andrebbero aggiunte alle colture in caso di precedenti somministrazioni di antibiotici beta-lattamici. In alternativa, dovrebbe essere utilizzato un sistema di rimozione antimicrobico (ARD). Quest'ultimo contiene resine polimeriche in grado di inattivare penicilline ed aminoglicosidi [77].
L'etiologia della batteriemia nei pazienti dei reparti di terapia intensiva è naturalmente strettamente correlata all'origine primaria di infezione e quindi si può ipotizzare la responsabilità di quegli stessi patogeni precedentemente definiti come "microrganismi ospedalieri" e responsabili di infezioni respiratorie ed urinarie, in accordo allo schema riportato in Tabella 11.
L'aspetto etiologico merita una speciale considerazione nelle batteriemie associate all'uso di cateteri nei reparti di terapia intensiva. Sembra infatti probabile che microrganismi cutanei e soprattutto S. epidermidis, come già detto in precedenza, siano responsabili di episodi batteriemici correlati all'uso di catetere o di altri dispositivi a causa del loro contatto con la punta del catetere al momento dell'inserimento di quest'ultimo o per migrazione profonda dalla superficie del catetere ai tessuti sottostanti. Quest'ultimo tipo di contaminazione insorge abitualmente più tardi, ad opera di microrganismi provenienti, durante le manipolazioni, dalle mani del personale sanitario. In tale circostanza S. aureus è di gran lunga più frequentemente l'agente patogeno responsabile [78].
Nella Tabella 12 sono riportati i tre più comuni patogeni, isolati nei reparti di terapia intensiva in pazienti affetti da batteriemia in studi di sorveglianza effettuati negli USA e nell'UK.
Ancora una volta si evidenzia, così come già riportato per altre infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva, una significativa differenza nell'epidemiologia delle batteriemie.
Tali risultati confermano che dati provenienti da paesi diversi, da reparti di terapia intensiva diversi, da infezioni diverse possono risultare estremamente variabili, suggerendo in tal modo due ordini di considerazioni.
La prima considerazione che va fatta è che sicuramente va posto il massimo degli sforzi al fine di rendere i dati tra loro paragonabili standardizzando sia i criteri per la diagnosi clinica sia i tests per la diagnosi microbiologica; la seconda è quella che ciascun reparto di terapia intensiva dovrebbe condurre una propria sorveglianza epidemiologica rendendo quindi disponibili dati microbiologici essenziali al fine di costituire i programmi migliori per la gestione ed il controllo delle infezioni associate ai reparti di terapia intensiva.

Tabella 11 - Probabile etiologia della batteriemia nei reparti di terapia intensiva in accordo alla fonte primaria di infezione.

Sorgente di infezione	*Possibile etiologia*
Tratto respiratorio	Enterobatteri P. aeruginosa S. aureus
Tratto urinario	Enterobatteri Enterococcus P. aeruginosa
Infezioni primarie	S. aureus S. epidermidis
Infezioni intraddominali	Enterobatteri Enterococcus Anaerobi
Infezioni ferita chirurgica	S. aureus
Cateteri intravascolari	S. epidermidis

CONSIDERAZIONI GENERALI

Se l'epidemiologia batterica nei reparti di terapia intensiva denota una discreta variabilità da paese a paese e da reparto a reparto, è invece costante, in tutto il mondo, un aumento progressivo dei cocchi gram positivi aerobi.
Riferendoci ad esempio allo studio EPIC, il più ampio studio epidemiologico condotto in Europa occidentale, si osserva che lo Staphylococcus

Tabella 12 - Batteri più frequentemente responsabili di batteriemia nei reparti di terapia intensiva.

Microrganismo	*NNIS*	*Microrganismo*	*Spencer*
Staph. coag. neg.	28.2%	Staph. coag. neg.	57%
S. aureus	16.1%	Enterobatteri	16%
Enterococcus	12%	Enterococcus	10%

aureus è il patogeno di più frequente isolamento come agente responsabile di infezione nei reparti di terapia intensiva e che S. aureus insieme con stafilococchi coagulasi negativi ed enterococchi rappresentano più del 60% dei batteri isolati. E' inoltre importante sottolineare che il 51% delle infezioni osservate in tale studio sono polimicrobiche [7]. Una simile tendenza è confermata da numerosi studi epidemiologici relativi all'etiologia delle infezioni nosocomiali. Schaberg ha per esempio riportato alla Conferenza sulle Infezioni Nosocomiali nel 1991 le variazioni degli agenti etiologici responsabili di infezioni acquisite in ambito ospedaliero nel 1980 e nel 1989. Anche questi dati evidenziano una diminuzione dei batteri gram negativi ed un incremento dei cocchi gram positivi [80].
E' stato suggerito che queste variazioni siano da correlare all'uso intensivo di antibiotici ad ampio spettro che esplicano un'attività antibatterica molto potente specialmente nei confronti dei bacilli gram negativi quali ad esempio fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione. Tali classi di antibiotici sono infatti utilizzati molto di frequente non solo per la terapia delle infezioni severe ma anche in profilassi soprattutto nei pazienti immunocompromessi ed in quelli gravemente ammalati e ad elevato rischio di infezione e frequentemente ospedalizzati presso i reparti di terapia intensiva.
Un altro interessante studio epidemiologico condotto da Pittet e pubblicato nel 1995 conferma questa tendenza dell'etiologia microbica, benché tali dati siano riferiti solo ad isolati nosocomiali da emocolture [71].
Quindi, il pattern dei microrganismi responsabili delle infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva appare in evoluzione e numerosi reparti ospedalieri si trovano a dover fronteggiare attualmente le infezioni da gram positivi e miceti piuttosto che da enterobatteri e pseudomonas, predominanti in un recente passato.
Aldilà tuttavia delle variazioni che si vanno verificando nell'ambito dell'etiologia microbica nei reparti di terapia intensiva, il fenomeno più allarmante resta quello della modificazione del pattern delle resistenze batteriche nei reparti di terapia intensiva.
La resistenza multipla interessa la maggior parte dei microrganismi responsabili di infezione in tali reparti rappresentando quindi la maggiore minaccia per la sopravvivenza del paziente.
L'antibiotico resistenza interviene con meccanismi diversi, non esaminati in questa sede, in accordo alle diverse specie batteriche ed ai differenti antibiotici, ma l'origine comune della resistenza batterica risiede in qualche modo nell'uso intensivo dell'antibiotico stesso.
Le informazioni provenienti dallo studio EPIC e concernente il pattern della resistenza batterica sono ancora una volta molto utili al fine di comprendere la gravità del problema [7].
Gli autori infatti registrano su un totale di 456 infezioni sostenute da S. aureus, il 59.6% di resistenza alla meticillina, ed il 72.4% di MRSA responsabili di batteriemie. 410 dei 504 P. aeruginosa isolati esibiva una qualche resistenza; il 65.1% di essi era resistente ad uno o più dei seguenti antibiotici: gentamicina 46%, imipenem 21%, ciprofloxacina 26%, ureidopenicilline 37%; ed infine il 73.1% degli stafilococchi coagulasi negativi era resistente alla meticillina, il 66.1% lo era alla gentamicina, il 3.5% alla vancomicina, il 9.3% alla teicoplanina.
In conclusione possiamo affermare che le "maggiori minacce" per le infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva siano costituite dal fatto che:
- la maggioranza delle infezioni sono sostenute da microrganismi altamente multiresistenti;
- molto frequentemente le infezioni nei reparti di terapia intensiva sono polimicrobiche;
- batteri multiresistenti e/o microrganismi inusuali possono essere responsabili di epidemie.

Tutti i dati qui menzionati dimostrano che la microbiologia riveste un ruolo centrale in qualunque sorveglianza prospettica si voglia effettuare per le infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva.
Tutte le informazioni riguardanti la distribuzione dei patogeni ed il loro pattern di resistenza per reparto e per localizzazione di infezione ri-

sultano essenziali per un appropriata selezione degli agenti antibatterici da utilizzare e per l'identificazione dei possibili trends. E' quindi essenziale, a nostro avviso, che i dati microbiologici vengano raccolti in ciascun reparto proprio perché lo status epidemiologico, come già ribadito, può essere estremamente variabile. Sarebbe infine auspicabile che tutti i dati raccolti potessero essere disponibili per gli epidemiologi cinici e per gli specialisti infettivologi che potranno così fornire il proprio ausilio alle divisioni di terapia intensiva al fine di minimizzare la percentuale di infezioni mediante l'istituzione di efficaci programmi di prevenzione.

RIASSUNTO

Le infezioni batteriche nei reparti di terapia intensiva rappresentano la maggiore causa di morbidità e mortalità.
Le infezioni contratte in tali reparti corrispondono al 24% di tutte le infezioni nosocomiali.
La patogenesi è da ricercarsi soprattutto nella popolazione batterica endogena, responsabile dell'85% degli episodi, che in ambito ospedaliero e soprattutto a livello di cute, oro-faringe e tratto gastro-intestinale subisce, durante la degenza, profonde modificazioni ed è sostituita da microrganismi cosiddetti "ospedalieri". In seguito proprio questi patogeni nosocomiali si renderanno responsabili di batteriemie e di infezioni localizzate al tratto respiratorio ed a quello urinario. Gli autori esaminano ciascuna di queste patologie analizzandone caratteristiche epidemiologiche, patogenesi, modalità di trasmissione e criteri diagnostici.
Si ribadisce infine che la microbiologia riveste un ruolo centrale in un programma di sorveglianza prospettica per le infezioni acquisite nei reparti di terapia intensiva e si auspica che ciascun reparto proceda ad una valutazione epidemiologica mediante raccolta dei propri dati microbiologici sulla base dei quali si possano individuare, avvalendosi della collaborazione di epidemiologi clinici ed infettivologi, efficaci programmi di prevenzione.

SUMMARY

Bacterial infections represent the main cause of morbidity and mortality in Intensive Care Units (ICU). The infections developed in ICU correspond to 24% of the overall nosocomial infections. Endogenous bacterial flora sustains 85% of infectious episodes. In fact in ICU cutaneous, oro-pharyngeal and gastro-intestinal flora are substantially modified being replaced by nosocomial microrganisms which will become responsible for sepsis and infections localized at respiratory and urinary tracts.

The Authors review these main diseases acquired in ICU analyzing the epidemiologic features, pathogenesis, ways of transmission and diagnostic criteria. Finally it is underlined the importance of microbiology in any surveillance program of ICU acquired infections. It is desirable that each unit carries out an epidemiological evaluation by means of own microbiological data in order to establish, together with clinical epidemiologists and infectious diseases specialists, accurate programs of prevention.

REFERENCES

[1] Weinstein R.A. Epidemiology and control or nosocomial infections in adult intensive care units. Am. J. Med. 91 (SB) 179-184, 1991.
[2] Kappstein I., Daschner F.D. Nosocomial infections in intensive care units. Curr. Opin. Infect. Dis 3: 509-516, 1990.
[3] Wenzel R.P., Thompson R.L., Landry S.M. et al. Hospital-acquired infections in intensive care units; an overview with emphasis on epidemics. Infect. Control. 4: 371-375, 1983.
[4] Craven D.E., Kunches L.M., Lichtemberg P.A. et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care units patients. Arch. Intern. Med. 148: 1161-1168, 1988.
[5] Chandrasekar P.H., Kruse J.A., Matthews M.F. Nosocomial infections among patients in different types of intensive care units at a city hospital. Crit. Care Med. 14: 508-510, 1986.
[6] Nystrom B., Frederici M., von Euler C. Bacterial infection and colonization in an intensive care unit. Intensive Care Med. 14: 34-38, 1988.

[7] Vincent J-L, Bihari D., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA 274: 639-644, 1995.
[8] Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infection rate in adult and pediatric intensive care units in United States. Am. J. Med. 91: S3B, 185-181, 1991.
[9] Martin M.A. Nosocomial infections in intensive care units; an overview of their epidemiology, outcome and prevention. New Horizons, 1, 2: 162-171, 1893.
[10] Gaynes R.P., Culver D.H., Emore T.G. et al. The National Nosocomial Infections Surveillance System: plans for the 1990s and beyond. Am. J. Med. 91, (suppl. 3B), 116-120, 1991.
[11] Haley R.W., Culver D.H., White J.W. et al. The efficacy of infection survaillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am. J. Epidemiol. 121: 182-205, 1985.
[12] Nathens A.B., Chu P.T.J., Marshall J.C. Nosocomial infection in surgical intensive care unit. Infect. Dis. Clin. North Am. 6, 3: 657-675, 1992.
[13] Inglis T.J.J., Sproat L.J., Hawkey P.M. et al. Infection control in intensive care units: U.K. national survey. Brit. J. Anaesth. 88: 216-220, 1992.
[14] Rocha L.A., Martin M.J., Pita S. et al. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. Intensive Care Med. 18: 398-404, 1992.
[15] Rodriguez J.L., Gibbons K.J., Bitzer L.G. et al. Pneumonia: incidence, risk factors and outcome in injured patients. J. Trauma. 31: 907-914, 1991.
[16] Craven D.E., Driks M.R. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. Semin. Respir. Infect. 2: 20-33, 1988.
[17] Stoutenbeek C.P., van Saene H.K., Miranda D.R. et al. The effect of oropharyngeal decontamination using topical non absorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. J. Trauma 27: 357- 364, 1987.
[18] Tasseau F., Drugeon H.B., Baron D. Flora normale et hospitaliere. From L'infection en reanimation. Eds Regnier B and Bru-Buisson Ch, Editor. Masson 1988.
[19] Occhipinti D.J., Itokazu G., Danzinger L.H. Selective decontamination of the digestive tract as an infection-control measure in intensive care unit patients. Pharmacotherapy 12, 6: suppl., 50-63, 1992.
[20] Unertl R., Ruckdeschel G., Seibmann H.K. et al. Prevention of colonization and respiratoiy infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. Intensive Care Med. 13: 701-705, 1987.
[21] Uffeien R., van Saene H.K., Fidler V. et al. Oropharyngeal flora as a source of bacteria colonizing the lower airways in patients on artificial ventilation. Intenvive Care Med. 10: 233-237, 1984.
[22] Chetchotisakd P., Phelps C.L., Hartsein A.I. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. Clin. infect. Dis. 18: 929-937, 1994.
[23] Hartstein A.I., Rashad A.L.. Liebler J.M. et al. Multiple intensive care unit outbreaks of Acinetobacter calcoaceticus subspecies anitratus respiratory infections and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. Am. J. Med. 85: 624-631, 1988.
[24] Rutala W.A., Kennedy V.A., Loflin H.B. et al. Serratia marcescens nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measurement containers and urinemeters. Am. J. Med. 70: 659-663, 1981.
[25] Maloney S.A., Jarvis W.R. Epidemic nosocomial pneumonia in intensive care unit. Clinics in Chest Medicine 16, 1: 209-223, 1995.
[26] Donowitz L.G.. Marsik F.J., Hiyt J.W. et al. Serratia marcescens bacteremia from contaminated pressure trasducers. JAMA 242: 1749-1751, 1979.
[27] Villarino ME., Jarvis W.R., O'Hara G. et al. Epidemic of Sarretia marcescens bacteremia in a cardiac intensive care unit. J. Clin. Microbiol. 27: 2433-2436, 1989.
[28] Rutala W.A., Weber D.J., Thomann C.A. et al. An outbreak of Psaudomonas cepacia bacteremia associated with a contaminated intra-aortic balloon pump. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 96: 157-161, 1989.
[29] Donowith L.G., Marsik F.J.. Fisher K.A. et al. Contaminated breast milk: a source of Klebsiella bacteremia in a newborn intensive care unit. Rev. Infect. Dis. 3: 716-720, 1981.
[30] Patterson M.L., Patterson J.E., Masecar B.I. et al. A nosocomial outbreak of Branhamella catarrhails confirmed by restriction endonuclease analysis J. Infect. Dis. 157: 996-101, 1988.
[31] Weems J.J. Nosocomial outbraek of Pseudomones cepacia associated with contamination of reusable electronic ventilator temperature probes. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 14: 583-586, 1993.
[32] Villarino M.E., Stevens L.E., Schable B.S. et al. Risk factors for epidemics Xanthomonas meltophilia infection/colonization in intensive care unit patients. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 13: 201-206, 1992.
[33] Locksiey R.M., Cohen M.L., Quinn T.C. et al. Multiply antibiotic resistant Staphylococcus aureus: introduction, transmission and evolution of nosocomial infections. Ann. Intern. Med. 87: 317-324, 1982.
[34] Spencer R.C. Epidemiology of Infections in ICUs. Intensive Care Med. 20: S2-S6, 1894.
[35] Chevret S., Hammer M., Carlet J. et al. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Intensive Care Med. 18: 256-264, 1993.
[36] Langer M., Pifferi S., Peta M. Diagnosis of bacterial infection in the ICU: general principles. Intensive Care Med. 20: S12-S16, 1994.
[37] Andrews G.P., Coalson J.J., Smith J.D. et al. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury. Chest. 80: 254-258, 1981.
[38] Chastre J., Fagon J.Y., Lamar Ch. Procedures for the diagnosis of pneumonia in ICU patients. 18, 18: S10-S17, 1992.
[39] El-Ebiary M., Torres A., Gonzales J. et al. Quantitative cultures of andotracheal espirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis. 148: 1552-1557, 1993.
[40] Rosenthal S., Tager I.B. Prevalence of gram-negative rods in normal pharyngeal flora. Ann. Intern. Med. 83: 355-357, 1975.
[41] Valenti W.M., Trudell P.G., Bentley D.W. Factors pradisposing to oropharyngeal colonization with gram negative bacilli in the aged. N. Engl. J. Med. 288: 1108-1111, 1978.
[42] Donowitz L.G., Page M.C., Mileur G.L. et al. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving entiacid end cimetidine therapy. Infect. Control 7: 23-26, 1986.
[43] Garvey B.M., McCambley J.A., Tuxen D.V. Effect of gastric alcalinization on bacterial colonization in critically ill patients. Crit. Care Med. 17: 211-218, 1989.
[44] Comhair A., Lamy M. Contamination rate of sterili-

zed ventilators in an ICU Crit. Care Med. 9: 546-548, 1981.
[45] Craven D.E., Goularte T.A., Make B.J. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for nosocomial penumonia? Am. Rev. Respir. Dis. 129: 625-628, 1984.
[46] Dreyfuss D., Djedaini K., Weber P. et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. Am. Rev. Respir. Dis. 143: 738-743, 1991.
[47] Fiddian-Green R.G., Baker S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspitarion or translocation? Crit. Care Med. 19: 763-768, 1991.
[48] Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 93: 318-324, 1988.
[49] Gross A.S., Roup B. Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial penumonia. Am. J. Med. 70: 681-685, 1981.
[50] National Nosocomial Infections Surveillance System: Nosocomial infections rates for interhospital comparison: limitations and possible solutions. Infect. Control Hosp. epidemiol. 12: 609-612, 1991.
[51] George D.L. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Clin. Chest Med. 16: 29-44, 1995.
[52] Fagon J.Y. Ghastre J., Domart Y. et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation; prospective analysis of 52 episodes with use of protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am. Rev. Respir. Dis. 139: 877-884, 1989.
[53] Jmenez P., Torres A., Rodriguez-Roisin R. et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. Crit. Care Med. 17: 882-885, 1989.
[54] Torres A., De La Bellacasa J.P., Xaubet A. et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged cetheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. Am. Rev. Respir. Dis. 140: 306-310, 1989.
[55] Rello J., Quintana E., Ausina V. et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 100: 439-444, 1991.
[56] Berger R., Arango L., Etiologic diagnosis of bacterial nosocomial pneumonia in seriously ill patients. Crit. Care Med. 13: 833-836, 1985.
[57] Mandelli M., Mosconi P., Langer M. et al. Prevention of nosocomial pneumonia in an intensive care unit: a randomized multicenter clinical trial. Crit. Care Med. 17: 501- 505, 1989.
[58] Reusser P., Zimmerli W.. Scheldegger D. et al. Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxinemia: a prospective study in neurosurgical patients on mechanical ventilation. J. Infect. Dis. 169: 414-421, 1989.
[59] Mock C.N., Bichard K.W., Asan F. et al. Surgical intensive care unit pneumonia. Surgery 104: 494-499, 1983.
[60] Nielsen S.L., Roder B., Magnussen P. et al. Nosocomial pneumonia in an intensive care unit in a Danish University Hospital: incidence, mortality and etiology. Scand. J. Infect. Dis. 24: 65-70, 1992.
[61] Carson C.C. Nosocomial urinary tract infections. Surg. Clin. North Am. 68: 1147-1155, 1988.
[62] Cox C.E. Nosocomial urinary tract infections. Urology 32: 210-215, 1988.
[63] Warren J.W., Munccie H.L., Jr. Hall-Cragos M. Acute pyelonephritis associated with bacteruria during long-term catheterization: a prospective clinicopathological study. J. Infect. Dis. 158: 1341-1346, 1988.
[64] Fowler J.E., Marshall V.M. Nosocomial catheter-associated urinary tract infections. Infect. Surg. 2: 43-45, 1983.
[65] Ronchi F., Stagni S., Innocenti L. Le infezioni urinarie da catetere vescicale. Gerontologia. 47: 16-23, 1992.
[66] Spencer R.C., Wheat P.F., Magee J.T. et al. A three years survey of clinical isolates in the United Kingdom and their antimicrobial susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 26: 435-446, 1990.
[67] Richet H., Goldstein F.W. Infections urinaires. From l'infection en reanimation. Editors: B. Regnier and Brun-Buisson Ch. Ed Masson 1988.
[68] Suntharalingan M., Seth V. Moore-Smith B. Site of urinary tract infection in elderiy woman admitted to an acute geriatric assessment unit. Age Aging 12: 317-322, 1983.
[69] NicolIe L.E., Muir P., Harding K.M. et al. Localization of urinary tract infection in elderly, instituzionalized women with asymptomatic bacteriuria. J. Infect. Dis. 157: 65-70, 1988.
[70] Bone R.C. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. Ann. Intern. Med. 114: 332-334, 1991.
[71] Pittet D. Wenzel R.P. Nosocomial bloodstream infections. Arch. Intern. Med. 12: 27-33, 1995.
[72] Rello J., Ricart R., Mireis B. et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. Intensive Care Med. 20: 94-98, 1995.
[73] Jansen B. Vascular catheter-related infection: eatiology and prevention. Curr. Opinion Infect. Dis. 6: 526-531, 1993.
[74] Maki D.G., Weise C.E., Sarafin H.W. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. N. Engl. J. Med. 296: 1305-1309, 1977.
[75] Raad I.I., Sabbagh M.F., Rand K.H. et al. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related Infections. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 15: 13-20, 1992.
[76] Cleri D.J. Corrado M.L., Seligman S.J. Quantitative culture of intravenous catheter and other intravascular insert. J. Infect. Dis. 141: 781-874, 1980.
[77] Hahn H., Daeschleln G., Wagner J. New methods in the microbioiogical diagnosis of septicemia. From Sepsis: an interdisciplinary challange. Editors K. Reinhart and K. Eyrich. Ed. Springler-Verlag 1989.
[78] Dashnar F.D., Frank U. Intravenous catheter- and device-related infection. Curr. Opin. Infect. Dis. 2: 663-667, 1989.
[79] Schaberg D.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. Am. J. Med. 91: 72S-75S, 1991.