

ISS

Istituto Superiore Di Sanita'

Infezioni Associate Alle Ulcere da Pressione

Metodologie di Prevenzione - Diagnosi e Trattamento



Rapporto Istisan 05/41



Tutti i Diritti Riservati

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Infezioni associate alle ulcere da pressione:
metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento**

Gianfranco Donelli (a), Emilio Guaglianone (a), Massimo Antonelli (b),
Giovanni Fadda (c), Antonio Ierna (d), Antonino Salvia (d)

(a) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
(b) Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
(c) Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
(d) Fondazione Santa Lucia, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
05/41

Istituto Superiore di Sanità

Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento.

Gianfranco Donelli, Emilio Guaglianone, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda, Antonio Ierna, Antonino Salvia
2005, iii, 23 p. Rapporti ISTISAN 05/41

Le ulcere da pressione sono lesioni della pelle e dei tessuti sottocutanei, che insorgono nelle parti del corpo soggette a pressione a seguito di postura obbligata, sia a letto che in posizione seduta. I pazienti più a rischio sono quelli impossibilitati a muoversi in modo autonomo. Le localizzazioni delle ulcere, pur variando a seconda della postura, sono più ricorrenti a livello della regione sacrale e dei talloni. Nei soggetti a rischio, la tempestiva adozione di misure preventive riveste quindi notevole importanza. Le ulcere, una volta formatesi, possono aggravarsi in modo rapido, con complicanze sia infettive che non, risultando spesso difficili da trattare. Il presente rapporto ha lo scopo di fornire agli operatori sanitari un quadro aggiornato delle conoscenze attuali in tema di interventi di prevenzione, diagnosi e trattamento delle infezioni associate alle ulcere da pressione.

Parole chiave: Ulcere da pressione, Ulcere da decubito, Colonizzazione microbica, Infezioni, Protocolli, Prevenzione, Diagnosi, Trattamento, Antibiotici

Istituto Superiore di Sanità

Infections associated to pressure ulcers: methodologies for the prevention, diagnosis and treatment.

Gianfranco Donelli, Emilio Guaglianone, Massimo Antonelli, Giovanni Fadda, Antonio Ierna, Antonino Salvia
2005, iii, 23 p. Rapporti ISTISAN 05/41 (in Italian)

Pressure ulcers are lesions of the skin and subcutaneous tissues occurring in the body areas exposed to continuous pressure as a consequence of a fixed and prolonged sitting or lying in bed. Patients having limited mobility are at increased risk. Ulcers are almost located at the sacrum or at the heels even if other sites could be involved according to the patient position. Thus, a timely adoption of preventive measures play a great role in susceptible individuals. When established, ulcers could get worse very rapidly displaying both infectious and non-infectious complications and resulting difficult to treat. This report has the aim to provide health professionals with the present know-how in the fields of prevention, diagnosis and treatment of pressure ulcer associated infections.

Key words: Pressure ulcers, Decubitus ulcers, Microbial colonization, Infections, Protocols, Prevention, Diagnosis, Treatment, Antibiotics

Per informazioni su questo documento rivolgersi a: donelli@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

INDICE

Premessa	iii
Introduzione	1
Stadiazione delle ulcere da pressione e loro complicanze	3
Prevenzione e trattamento delle complicanze infettive	4
Eliminazione del tessuto necrotico	4
Medicazione delle ulcere	4
Diagnosi di laboratorio delle infezioni associate alle ulcere da pressione	6
Prelievo dei campioni dal paziente	6
Trasporto e analisi microbiologica dei campioni	7
Microrganismi implicati	7
Batteri aerobi	8
Batteri anaerobi	12
Miceti	15
Trattamento delle ulcere da pressione infette	16
Terapie antibiotiche	16
Bibliografia	18

PREMESSA

Il presente rapporto risponde all'esigenza di aggiornare gli operatori sanitari in tema di prevenzione, diagnosi e trattamento delle infezioni associate alle ulcere da pressione. La sua elaborazione è stata il frutto di una collaborazione tra microbiologi e clinici, sviluppatasi nell'ambito dell'Accordo quinquennale 2003-2008 di collaborazione scientifica tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Fondazione Santa Lucia", per lo svolgimento di ricerche sugli aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici delle infezioni nosocomiali.

Esso va inteso come proposta aperta ai contributi di tutti coloro che, operando in strutture del Servizio Sanitario Nazionale, siano interessati alle problematiche delle ulcere da pressione, sia sotto il profilo della ricerca di laboratorio che della pratica clinica. L'obiettivo è quello di pervenire, con la partecipazione e il consenso di tutti gli operatori sanitari interessati, ad una auspicabile definizione di linee guida a valenza nazionale.

INTRODUZIONE

Viene definita ulcera da pressione, una lesione a livello tissutale causata da prolungata pressione e/o ripetuta frizione tra il piano d'appoggio e la superficie ossea di un soggetto immobilizzato per età avanzata e/o grave compromissione della funzionalità neuromotoria. Il fenomeno interessa la cute, il derma e gli strati sottocutanei, fino a coinvolgere, nei casi più gravi, la muscolatura e le ossa. La compressione tissutale, indicata come principale fattore patogenetico, diventa lesiva quando supera la soglia dei 32 mmHg che rappresenta appunto il valore pressorio normale della circolazione capillare arteriosa. Lo stress meccanico e la concomitante riduzione della circolazione ematica locale, con conseguente ischemia e ipossia sono alla base dell'evoluzione necrotica delle ulcere. Il ridotto apporto di ossigeno induce infatti le cellule ad utilizzare un metabolismo anaerobio che determina acidosi locale e rilascio di sostanze tossiche cui fa seguito, a livello tissutale, la formazione di edema e la produzione di essudato. Si passa cioè da fasi di progressiva sofferenza cellulare fino all'affermarsi di processi necrotici che interessano inizialmente il solo tessuto adiposo sottocutaneo ed i dotti escretori delle ghiandole sudoripare, con la possibilità quindi di osservare l'istaurarsi di lesioni al sotto di una cute ancora integra (1, 2).

Le lesioni da pressione, che insorgono a seguito di postura obbligata, si manifestano prevalentemente in corrispondenza delle prominenze ossee, ed in particolare a livello della regione sacrale (36%) e dei talloni (30%); ne è tuttavia possibile la comparsa anche a livello di gomiti (9%), caviglie (7%), grande trocantere (6%), regioni ischiatiche (6%), ginocchia (3%), scapole (2%), spalle (1%) e regione occipitale (1%) (3).

Lo sviluppo delle ulcere da pressione viene associato a fattori di rischio sia intrinseci che estrinseci.

Tra i primi, il principale è rappresentato dell'età del soggetto; è noto infatti come, soprattutto oltre i 75 anni, i tessuti cutanei subiscano modificazioni significative, diventando ipotrofici, meno elastici e caratterizzati da maggior fragilità capillare (4). Altri fattori di rischio intrinseci sono rappresentati dalla limitata mobilità dei soggetti per cause diverse quali fratture ossee o sedazione farmacologica, e dalla presenza di malattie con compromissione neuromotoria, come diabete, sclerosi multipla, miastenia, coma, lesioni spinali (5) che, comportando ridotta o nulla sensibilità cutanea e assenza di percezione di sensazioni fastidiose o dolorose, impediscono la reazione motoria del paziente favorendo la comparsa delle lesioni cutanee.

Tra i fattori estrinseci, il più importante è rappresentato appunto dalla pressione, seguita dalle forze di frizione e di "taglio" (*shearing forces*) che agiscono quando la forza di gravità causa lo scivolamento del corpo mentre questo si trova in posizione obbligata. Tali forze, agiscono sui tessuti cutanei provocando la rimozione meccanica dello strato corneo; e ciò avviene, ad esempio, ogni qualvolta un paziente viene trasferito dal letto alla sedia a rotelle, o anche quando viene riposizionato nel suo letto. Pazienti allettati, tenuti in posizione sollevata con angolo superiore a 30°, sono particolarmente soggetti all'azione di tali forze con conseguente accelerazione del processo di formazione delle ulcere da pressione.

Un altro fattore significativo è rappresentato dall'umidità che, agendo sinergicamente con i fattori sopra descritti, ne accentua l'azione alterando il pH cutaneo e determinando condizioni di maggiore fragilità della pelle; ciò è particolarmente evidente in pazienti con abbondante sudorazione e/o incontinenti.

Anche i parametri nutrizionali dei soggetti sono stati tentativamente correlati allo sviluppo e alla cicatrizzazione delle ulcere, ma nessuno studio è riuscito finora a dimostrare che il miglioramento dello stato nutrizionale possa prevenire le ulcere da pressione (6). Alcune

evidenze sembrano tuttavia indicare come condizioni nutrizionali ottimali possano promuovere la cicatrizzazione delle ulcere (7, 8). Come nel caso delle ferite chirurgiche anche la cicatrizzazione sembra essere favorita da un'adeguata ossigenazione tissutale (9).

STADIAZIONE DELLE ULCERE DA PRESSIONE E LORO COMPLICANZE

Il sistema di classificazione delle ulcere da pressione più largamente adottato a livello internazionale è quello proposto nel 1989 dal *National Pressure Ulcer Advisory Panel* statunitense. Tale sistema rappresenta una modifica dello schema di stadiazione proposto da Shea nel 1975 (10, 11).

Primo stadio

Prevede la comparsa sulla cute di un'area eritematosa persistente e ben definita che, se confrontata con aree corporee adiacenti, presenta alterazioni di temperatura e di consistenza del tessuto e comporta sensazioni cutanee di prurito o dolore. Tale stadio viene considerato del tutto reversibile ove vengano meno i fattori causali.

Secondo stadio

È caratterizzato da assottigliamento della cute, comparsa di una lesione cutanea superficiale che può interessare la sola epidermide, il derma o ambedue e produzione di essudato. La lesione appare sotto forma di vescicola, bolla o cratere poco profondo, con margini ben definiti e colore variabile dal rosso intenso al bluastro; anche in questa fase si osservano alterazioni di temperatura e di consistenza, accompagnate da sensazioni di tensione e dolore a livello dell'area tissutale interessata. La rimozione dei fattori estrinseci determina, anche in questo stadio, la completa guarigione della lesione.

Terzo stadio

È quello in cui la lesione diventa necrotica, estendendosi a tutto lo spessore della cute e giungendo a interessare il tessuto sottocutaneo fino al confine con la fascia muscolare dando luogo a un cratere profondo.

Quarto stadio

A questo stadio vengono fatte afferire le ulcere profonde caratterizzate da estesa distruzione e necrosi dei tessuti, accompagnata da danni più o meno rilevanti a livello muscolare, osseo e/o cartilagineo, talvolta con la formazione di tasche contenenti pus.

Le ulcere da decubito, soprattutto al terzo e al quarto stadio, riconoscono complicanze sia di natura non infettiva che infettiva. Tra le prime vengono riportate con maggiore frequenza: disidratazione da perdita di fluidi; squilibri elettrolitici; ipoprotidemia da deplezione proteica; cachessia da emorragia e anemia; ipercalcemia, ipercalciuria, calcoli renali e stasi vescicale da riassorbimento osseo.

Sono invece complicanze infettive: le infezioni localizzate a livello degli strati cutanei; gli ascessi; le osteomieliti; le fistole perineo-uretrali; le fasciti necrotizzanti; le endocarditi; le batteriemie (12).

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE INFETTIVE

La prevenzione delle ulcere da pressione inizia con l'adozione di tutte le misure possibili volte a ridurre la pressione che viene esercitata nelle aree corporee a rischio (13). Devono essere inoltre adottate tempestivamente misure di prevenzione delle complicanze infettive che consistono essenzialmente nell'eliminazione del tessuto necrotico e nella medicazione della ferita (14).

Eliminazione del tessuto necrotico

Il principale obiettivo di questo approccio preventivo, con conseguenze positive anche sul processo di cicatrizzazione del tessuto (15), è quello di ridurre al minimo il rischio di colonizzazione e formazione di biofilm da parte di componenti della flora microbica residente a livello cutaneo, nonché di patogeni transienti (16-18).

Tale obiettivo può essere perseguito ricorrendo indifferentemente ad uno dei metodi di *debridement* (19), ovvero di eliminazione del tessuto necrotico, appresso descritti:

a) eliminazione per via enzimatica:

implica l'uso topico di agenti quali collagenasi, papaina/urea, clorofilla e loro combinazioni, preceduto dall'ammorbidimento dell'escara al fine di facilitare la penetrazione dell'agente enzimatico al suo interno

b) dissoluzione autolitica:

è basata sull'azione degli enzimi presenti a livello della lesione e viene realizzata usando come medicazione un idrogel o un idrocolloide.

c) rimozione meccanica:

viene ottenuta lasciando aderire sul tessuto necrotico una garza umida fino alla sua essiccazione e quindi rimuovendola: tale approccio, oltre ad essere doloroso per il paziente comporta l'asportazione di tessuto sia necrotico che vitale.

d) asportazione chirurgica:

è la procedura più indicata in caso di infezione evidente del tessuto necrotico e viene effettuata tramite bisturi e/o forbici sia al letto del paziente che in sala operatoria, a seconda dell'estensione dell'area necrotica da asportare.

Medicazione delle ulcere

Il trattamento locale delle ulcere è rivolto a creare un ambiente ottimale per la loro cicatrizzazione e ad evitarne o limitarne la contaminazione da parte di microrganismi. Fino a pochi anni fa, perfino negli USA, la medicazione più comune per le ulcere da decubito era rappresentata da garze asciutte (20) pur essendo da tempo disponibili dati che indicavano come il ricorso a tale medicazione comportasse una cicatrizzazione ritardata (21). Negli ultimi anni si sono sempre più affermate, per i migliori risultati con esse ottenibili, sia garze impregnate con una soluzione al 0,9% di cloruro di sodio che le cosiddette medicazioni occlusive, in grado di

mantenere umido l'ambiente della lesione e avendo al contempo la capacità di rilasciare progressivamente l'umidità della ferita nell'atmosfera esterna.

Per le lesioni di primo stadio, si può ricorrere all'utilizzo di prodotti topici, disponibili sotto forma di unguenti, gel e spray che creano un rivestimento protettivo sia a livello della lesione che dei tessuti circostanti.

Per le ulcere di secondo stadio, con scarsa produzione di essudato, è indicato l'utilizzo di garze impregnate con *idrogel o idrocolloidi* i quali, pur non essendo in grado di assorbire grandi quantità di essudato per il loro elevato contenuto di acqua, contribuiscono a mantenere umido l'ambiente della lesione e a promuoverne la cicatrizzazione, favorendo i processi autolitici di *debridement*. Tra gli svantaggi di queste medicazioni vi è tuttavia la possibilità che esse: a) causino la macerazione dei tessuti circostanti la lesione; b) ove non sostituite regolarmente, possano essiccarsi e aderire alla lesione; c) mantenendo l'ambiente umido, possano promuovere la colonizzazione microbica. Inoltre quelle a base di idrocolloidi non possono essere utilizzate in presenza di abbondante essudato, di escara e di esposizione osseo-tendinea.

Le medicazioni a base di *alginati* sono altamente assorbenti e quindi particolarmente adatte per ulcere profonde e fortemente essudative quali quelle di terzo e quarto stadio. Pur mantenendo umido l'ambiente della lesione, queste medicazioni possono richiedere idratazione prima della loro rimozione. Tali medicazioni non sono adatte nel caso di ulcere sanguinanti o in presenza di escara.

Le medicazioni a base di *schiume poliuretatiche*, oltre a realizzare un ambiente umido, idoneo alla cicatrizzazione, agiscono da repellenti nei riguardi di acqua, batteri e altri contaminanti. Esse sono in grado di creare una barriera isolante che, nel caso in cui vi venga integrato un filtro di carbone, risulta efficace anche per ridurre l'odore sgradevole emanato dall'ulcera stessa. Non sono tuttavia medicazioni adatte a lesioni con esposizione ossea o muscolo-tendinea, lesioni ischemiche arteriose o lesioni con scarso drenaggio.

DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLE INFEZIONI ASSOCIATE ALLE ULCERE DA PRESSIONE

È noto che, nelle lesioni acute, alla rapida colonizzazione microbica da parte della flora batterica cutanea e di microrganismi esogeni presenti nell'ambiente, fa spesso seguito un'infezione sistemica la cui diagnosi clinica è basata sulla comparsa di segni quali eritema, edema, febbre ed essudato purulento.

Nelle lesioni croniche invece, trattate o meno con medicazioni occlusive, si può avere una lunga persistenza del fenomeno della colonizzazione, con la presenza per mesi o addirittura anni di oltre 10^5 batteri/ml, senza alcuna comparsa di segni clinici di infezione (22, 23). In tali lesioni si osserva inoltre come l'iniziale colonizzazione da parte di batteri opportunisti Gram-positivi, quali *Staphylococcus epidermidis* e *Micrococcus* spp., sia seguita, entro 48 ore, da quella di batteri Gram-negativi, quali *Pseudomonas aeruginosa* e *Providencia* spp. Indagini microbiologiche accurate condotte alcuni anni or sono hanno altresì dimostrato la stretta correlazione esistente tra la flora normale dell'intestino e del cavo orale e le specie microbiche che vengono isolate dalle lesioni cutanee adiacenti (24), è ad esempio noto come le ulcere da pressione che si sviluppano nella regione sacrale siano particolarmente esposte alla contaminazione da parte di specie microbiche presenti nelle feci.

Nelle ulcere da decubito, la continua esposizione di tessuto devitalizzato per la presenza di una lesione cronica a lenta cicatrizzazione, facilita l'instaurarsi di una colonizzazione microbica da parte di un'ampia varietà di microrganismi endogeni, sia Gram-positivi che Gram-negativi. Inoltre, in tali ulcere, le condizioni di ipossia/anossia a seguito di ridotta/assente perfusione, non solo determinano morte cellulare e necrosi tissutale ma creano anche condizioni ideali per la crescita di batteri anaerobi, una volta che l'ossigeno residuo sia stato consumato dalle specie aerobie e facoltative (5). D'altronde un presumibile ruolo sinergico di specie batteriche aerobie ed anaerobie nel deterioramento di tali lesioni e nel ritardo della loro cicatrizzazione è stato ripetutamente ipotizzato (25-28).

Prelievo dei campioni dal paziente

Esiste un'ampia varietà di tecniche di campionamento disponibili, ognuna delle quali con specifici vantaggi, ma finora non si è pervenuti all'individuazione di un metodo universalmente accettato.

I prelievi tramite tamponi tradizionali in cotone o tramite quelli in alginato, che si dissolvono in appropriato diluente rilasciando la carica microbica prelevata, rappresentano infatti i metodi più frequentemente utilizzati per la raccolta dei campioni per le indagini microbiologiche. Tuttavia, se il prelievo tramite tampone viene effettuato senza essere preceduto da pulizia della ferita e rimozione del tessuto necrotico superficiale, la coltura microbica risultante potrebbe riflettere solo lo stato di contaminazione della superficie cutanea e avere quindi scarso e/o ambiguo valore diagnostico (29); la microbiologia della superficie potrebbe cioè non riflettere quella dei tessuti più profondi (30, 31). La biopsia tissutale effettuata successivamente al debridement viene quindi largamente considerata il metodo più appropriato per la determinazione della carica microbica e l'identificazione degli agenti causali di infezione (32, 33). Il tessuto, raccolto asepticamente, viene pesato, omogeneizzato, diluito serialmente e coltivato su terreni selettivi e non, sia in aerobiosi che in anaerobiosi, al fine di ottenere dati

microbiologici sia qualitativi che quantitativi. Recentemente è stata inoltre introdotta in alternativa una tecnica di dermoabrasione, meno invasiva del metodo bioptico, che consente comunque la raccolta di tessuto profondo (34).

Un metodo di campionamento ancor meno invasivo e traumatico per il paziente con ulcere da pressione è quello rappresentato dal prelievo di fluidi purulenti tramite ago aspirato, sia da tessuto subcutaneo che da tasche profonde (35).

Trasporto e analisi microbiologica dei campioni

L'immediato arrivo al laboratorio dei campioni, sia di tessuto che di fluido purulento, è di estrema importanza, soprattutto se devono essere condotte analisi microbiologiche per la ricerca di batteri anaerobi. Se analizzati tempestivamente, sia gli aspirati di fluido che i campioni di tessuto risultano più idonei rispetto ai tamponi poiché la loro intrinseca idratazione favorisce il mantenimento di condizioni idonee per la vitalità batterica (35, 36). Nei casi in cui l'analisi dei campioni non possa essere effettuata prima di 2 ore dal prelievo, è raccomandabile il ricorso a terreni di trasporto non nutrienti, preridotti, che garantiscono il mantenimento della vitalità sia dei batteri aerobi che anaerobi.

Per le procedure di isolamento, identificazione e caratterizzazione dei microrganismi si rimanda ai più diffusi e recenti manuali adottati a livello internazionale:

- Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM, and Finegold SM. 1993. *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual*, 5th ed., Star Publishing, Belmont, CA.
- Gerhardt P, Murray RGE, Wood WA, Krieg NR (Eds). 1994. *Methods for General and Molecular Bacteriology*. ASM Press, Washington, DC.
- Isenberg HD (Ed.). 2004. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2nd ed. ASM Press. Washington, DC.

Microrganismi implicati

Le ulcere da pressione con necrosi tissutale sono spesso accompagnate da colonizzazione microbica multispecie, sia aerobia che anaerobia, con concentrazioni di microrganismi superiori a 10^5 /g di tessuto. La presenza di anaerobi, appartenenti prevalentemente ai generi *Bacteroides*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e, più raramente, ai generi *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Propionibacterium*, è segnalata dall'odore sgradevole emanato dal tessuto necrotico. Tra i microrganismi aerobi, quelli di più frequente isolamento sono *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter* spp., e tra i miceti, seppur raramente, *Candida* spp. (37).

Tuttavia, nei campioni prelevati da tessuti necrotici profondi in ulcere di terzo e quarto stadio sono prevalenti *Bacteroides* e *Peptostreptococcus* tra gli anaerobi ed *E. coli*, *Enterococcus* e *Proteus* tra gli aerobi; mentre, nei campioni prelevati in ulcere in via di cicatrizzazione, gli aerobi *S. aureus* e *Ps. aeruginosa* sono i batteri di più frequente riscontro.

Le variazioni nelle percentuali di isolamento tra le diverse specie batteriche a seconda del campione prelevato, sono state oggetto di uno studio condotto su 51 pazienti, 36 dei quali con ulcere singole e 15 con ulcere multiple localizzate a livello del trocantere (n. 25), sacro (n. 34), glutei (n. 5), talloni (n. 4), coccige (n. 2), tibia (n. 1), gomito (n. 1). Mentre i tamponi hanno dato colture positive nel 96% dei casi, la percentuale di positività per le biopsie è risultata del

63% e, per gli aspirati del 43%; dei 212 isolati totali, il 17% è risultato di *Ps. aeruginosa*, rispetto al 15% di *Proteus mirabilis*, all' 8% di *E. coli* e all'8% di *S. aureus* (29). Ulteriori studi, effettuati ponendo a confronto i dati microbiologici ottenuti dall'analisi sia di tamponi superficiali e aspirati (38) che di campioni chirurgici e liquidi di drenaggio (37), pur con percentuali di isolamento diverse a secondo dei campioni di provenienza, hanno confermato sostanzialmente la prevalenza delle specie microbiche suindicate.

Un aspetto particolare della microbiologia delle ulcere che è stato oggetto di studi recenti è quello rappresentato dalla possibile contaminazione microbica dell'acqua delle piscine utilizzate per gli esercizi fisici di pazienti para- e tetraplegici con lesioni da pressione (39). Tale studio ha mostrato infatti che, campionando l'acqua prima e dopo l'esecuzione degli esercizi, si aveva un maggiore rilascio di specie batteriche di origine intestinale che di quelle provenienti dalle ulcere e che comunque la clorazione regolare dell'acqua rappresenta una misura antimicrobica appropriata e sufficiente.

Batteri aerobi

***Acinetobacter* spp.**

Acinetobacter è un batterio ubiquitario Gram-negativo, non fermentante, presente nell'ambiente, in diversi alimenti e sulla cute umana. Delle 20 specie identificate, si ritrovano nell'uomo *Acinetobacter lwoffii*, *A. johnsonii*, *A. radioresistens* e soprattutto *A. baumannii*, precedentemente denominato *A. calcoaceticus*.

Anche se la percentuale di portatori è maggiore nei pazienti ospedalizzati, è stato stimato che, circa il 25% della popolazione è portatrice di *Acinetobacter* spp. a livello cutaneo, in particolare nelle ascelle, nella regione inguinale e tra le dita dei piedi.

Le più gravi infezioni nosocomiali dovute ad *Acinetobacter* spp. sono le infezioni delle vie respiratorie e le meningiti secondarie (40), mentre nei pazienti immunocompromessi si riscontrano frequentemente batteriemie.

Un cenno particolare merita l'antibiotico-resistenza di *Acinetobacter* spp. che si manifesta sotto forma di multiresistenza dovuta alla produzione di β -lattamasi e di enzimi attivi sugli aminoglicosidi (41). Gli antibiotici ad ampio spettro quali cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni conservano ancora oggi una buona attività specifica, pur se diminuita nel corso degli ultimi anni. I più attivi sono comunque i carbapenemi anche se sono stati già descritti ceppi capaci di idrolizzare l'imipenem (42). Va inoltre sottolineato come la crescente incidenza di ceppi multiresistenti di *A. baumannii* abbia risvegliato, negli ultimi anni, l'interesse nei riguardi della colistina, data la sua elevata attività specifica; e ciò nonostante la provata nefrotossicità del farmaco che ne ha limitato l'utilizzo negli ultimi trent'anni (43, 44). L'osservata multiresistenza dei ceppi nosocomiali di *Acinetobacter* spp. richiede in definitiva un'attenta caratterizzazione degli isolati clinici che includa la verifica della loro sensibilità agli antibiotici.

***Enterococcus* spp.**

Gli enterococchi sono cocchi Gram-positivi, anaerobi facoltativi, appartenenti al genere *Enterococcus* comprendente almeno 18 specie tra le quali hanno maggiore rilevanza clinica *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, *E. gallinarum*.

Sebbene l'intestino costituisca la loro nicchia ecologica preferita, gli enterococchi sono anche presenti nell'ambiente (45); tradizionalmente considerati non patogeni, negli ultimi decenni sono emersi sempre più come patogeni opportunisti in pazienti ospedalizzati e immunocompromessi, ed attualmente sono tra i batteri di più frequente isolamento in ambito

ospedaliero. Gli enterococchi sono causa di infezioni associate a cateteri vescicali (46), a cateteri venosi centrali (47, 48) e a stent biliari (49) nonché di batteriemie, endocarditi e meningiti in pazienti immunocompromessi; essi sono stati inoltre isolati da lesioni cutanee e ulcere da decubito, sia in pazienti anziani non autosufficienti che in soggetti con lesioni spinali (5, 50, 51).

L'ampio spettro di resistenza nei confronti di numerosi farmaci antibatterici pone seri problemi alla terapia delle infezioni sostenute da questi microrganismi. Quasi tutti i ceppi di *E. faecalis* (Figura 1) producono, infatti, enzimi β -lattamici che gli conferiscono un'elevata resistenza nei riguardi delle penicilline, ad eccezione di quelle combinate con inibitori della β -lattamasi (52). Gli enterococchi mostrano inoltre una marcata abilità nell'acquisire materiale genetico capace di conferire resistenza agli antibiotici, tanto che la loro sopravvenuta resistenza ai glicopeptidi ha comportato una crescente diffusione di enterococchi vancomicina-resistenti (53).

Nonostante la loro importanza clinica, i meccanismi patogenetici non sono stati ancora del tutto chiariti. Studi su *E. faecium* hanno evidenziato che la resistenza antibiotica gioca un ruolo importante nella patogenesi delle infezioni enterococciche. Per quanto riguarda invece *E. faecalis*, il più importante fattore di virulenza identificato sembra essere la citolisina, attiva contro una vasta gamma di cellule sia procariotiche che eucariotiche. Tra gli altri fattori di virulenza studiati, che contribuiscono all'abilità di questi microrganismi ad adattarsi a diverse condizioni ambientali, nonché a causare infezioni, vi sono: gelatinasi, proteasi e sostanza di aggregazione (54).

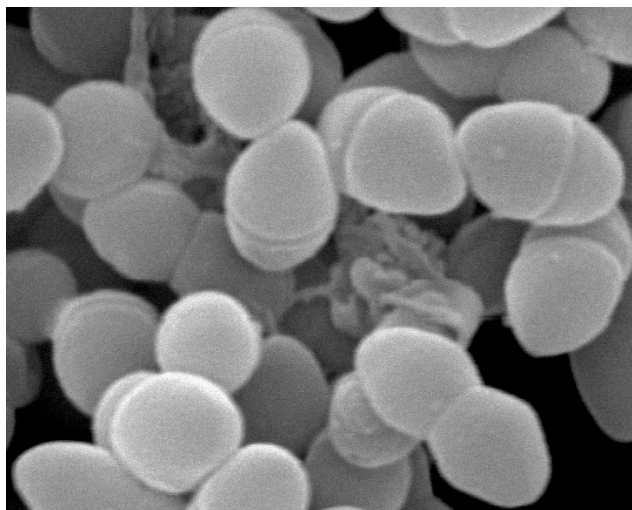


Figura 1. Ceppo clinico di *Enterococcus faecalis* osservato in microscopia elettronica a scansione (20.000X)

Escherichia coli

Escherichia coli rappresenta il microrganismo predominante della flora batterica residente del tratto intestinale umano, anche se alcuni ceppi possono esprimere tossine e altri fattori di virulenza capaci di provocare, in alcune condizioni, quadri patologici anche gravi (55). Gli stipti virulenti (Figura 2) sono in grado di colonizzare gli epiteli sia dell'apparato intestinale che urogenitale con produzione di tossine (56). *E. coli* è l'agente eziologico più importante e frequente di infezioni delle vie urinarie, venendo isolato nel 50-85% dei pazienti, in particolare di sesso femminile. Tali infezioni sembrano essere sostenute da particolari sierotipi la cui

configurazione antigene riflette la presenza di specifiche adesine, fimbrie o pili, che permettono l'adesione del batterio alla superficie delle cellule mucose delle vie urinarie, dando inizio al processo infettivo (57). Recentemente, studi *in vitro* hanno anche dimostrato che l'adesione non specifica del batterio sull'epitelio della vescica è mediata dall'acido sialico (58).

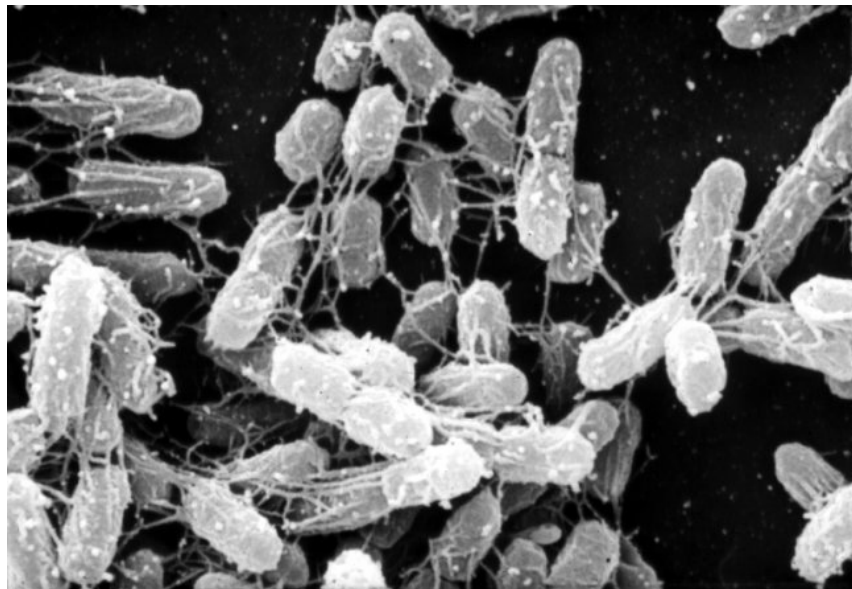


Figura 2. Ceppo adesivo di *E. coli* osservato in microscopia elettronica a scansione (12.000X)

Klebsiella pneumoniae

Le Klebsielle sono anaerobi facoltativi, provvisti di capsula ma non dotati di organi di motilità. Pur frequentemente isolate da materiale fecale umano, sono spesso associate a forme morbose diverse interessanti l'apparato respiratorio. La specie più importante è *Klebsiella pneumoniae*, comune commensale delle prime vie respiratorie dell'uomo, ma riconosciuta anche come frequente agente causale di infezioni urinarie e di setticemie in individui immunocompromessi. La maggior parte degli isolati clinici di *K. pneumoniae* presenta una capsula polisaccaridica che è considerata un importante fattore di virulenza, dal momento che studi *in vitro* hanno mostrato che essa gioca un ruolo significativo nella protezione contro la fagocitosi (59).

Proteus mirabilis

I batteri del genere *Proteus* sono microrganismi Gram-negativi, anaerobi facoltativi, presenti nel suolo e come componenti della flora intestinale dell'uomo. *Proteus mirabilis*, non produttore di indolo, è il responsabile della maggior parte delle infezioni umane e rappresenta, dopo *Escherichia coli*, il più frequente agente eziologico di infezioni urinarie, soprattutto in pazienti cateterizzati e con anomalie dell'apparato urogenitale (60). Nonostante i suoi meccanismi patogenetici non siano stati del tutto chiariti, sono stati descritti diversi caratteri e fattori di virulenza quali: produzione di ureasi(61, 62), adesione all'epitelio del tratto urinario (60), produzione di emolisina (63), "swarming" (64), invasività (65), produzione di enzimi proteolitici responsabili del cleavage delle immunoglobuline IgG ed IgA (66) e di proteine della membrana esterna (OMP) (67).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa (Figura 3) è un bacillo Gram-negativo, asporigeno, aerobio obbligato, non-fermentante ed ossidante, appartenente al genere *Pseudomonas* che comprende numerose specie comunemente presenti nel suolo, nelle acque e negli ambienti umidi, alcune delle quali interessano la patologia umana. *P. aeruginosa* è solitamente mobile per la presenza di un flagello polare, anche se sono stati identificati ceppi con più flagelli e ceppi aflagellati, privi di motilità.

La specie presenta modeste esigenze nutrizionali ed è capace di metabolizzare una vasta varietà di sorgenti di carbonio. L'opportunità di *P. aeruginosa* è in relazione alla diminuzione delle difese umorali e cellulari dell'ospite debilitato o immunocompromesso, ed è responsabile dell'insorgenza di endocarditi, infezioni urinarie, otiti, polmoniti, batteriemie, infezioni negli ustionati, ecc. Alla patogenicità di *P. aeruginosa* contribuiscono una varietà di meccanismi e fattori di virulenza: espressione di adesine, formazione di biofilm, produzione di enzimi idrolitici e di tossine (68). Le infezioni da *P. aeruginosa* sono spesso difficili da trattare poiché il batterio presenta un'elevata resistenza a molti degli antibiotici comunemente utilizzati (69), ma è solitamente sensibile ad alcune penicilline sintetiche (carbenicillina e ticarcillina), alle nuove cefalosporine (cefotaxime, ceftriaxone, ecc.), a molti aminoglicosidi (gentamicina, tobramicina, ecc.) ed alla polimixina B.

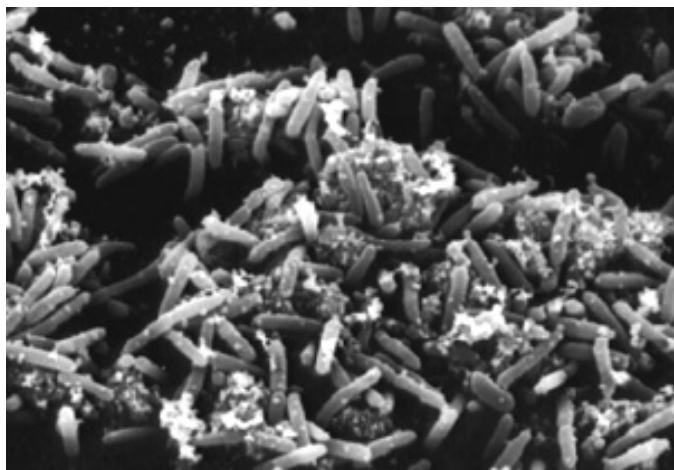


Figura 3. Ceppo di *Pseudomonas aeruginosa* osservato in microscopia elettronica a scansione (5.000X)

Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis

Gli stafilococchi sono batteri Gram-positivi di forma rotondeggiante (cocchi), con diametro di circa 1 μm , che duplicandosi assumono la caratteristica disposizione a grappolo dovuta alla modalità di divisione cellulare che avviene secondo tre piani perpendicolari (Figura 4).

Aerobi asporigeni, privi di motilità, crescono bene nei comuni terreni di coltura ma sono inibiti dai terreni che contengono cristalvioletto; sono catalasi-positivi, fermentano i carboidrati e producono pigmenti dal bianco al giallo intenso.

Il genere *Staphylococcus* comprende circa 30 specie. *S. aureus*, si distingue dalle altre specie per la produzione di coagulasi, la fermentazione del mannitolo e la produzione, in terreno solido, di un pigmento giallo-oro, da cui prende il nome. È diffuso sulla cute e a livello del naso-faringe nell'uomo, che spesso ne è portatore sano.

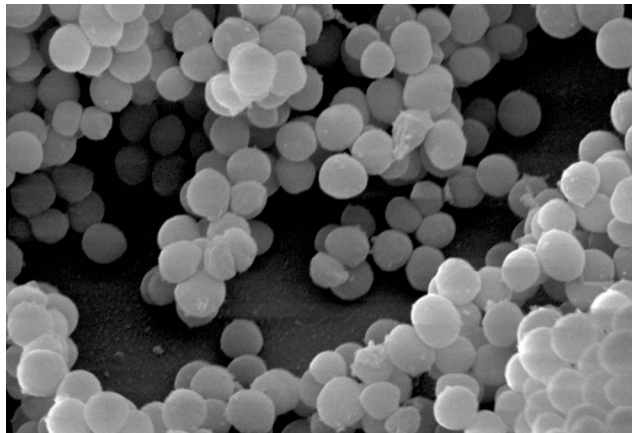


Figura 4. Biofilm di *Staphylococcus aureus* in via di formazione osservato in microscopia elettronica a scansione (10.000X)

Tra gli stafilococchi coagulasi-negativi, *S. epidermidis*, è uno dei microrganismi predominanti della flora batterica della cute ed è normalmente presente sulle mucose degli apparati respiratorio e gastrointestinale, sia nell'uomo che negli animali (Figura 5).

La virulenza degli stafilococchi, in particolare di *S. aureus* e *S. epidermidis*, è multifattoriale ed è mediata dall'azione patogena di esotossine, esoenzimi e vari metaboliti (70).

Le infezioni stafilococciche sono alla base di quadri patologici diversi, che si differenziano notevolmente a seconda della sede del processo infettivo e delle sue modalità di diffusione (per contiguità, per diffusione metastatica, per diffusione ematica, ecc.).

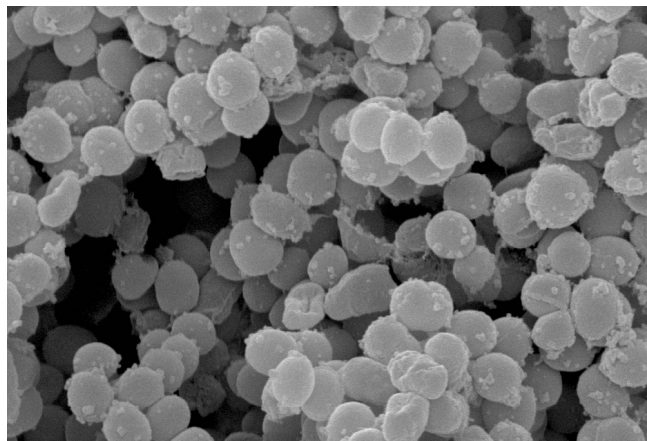


Figura 5. Ceppo di *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 osservato in microscopia elettronica a scansione; è osservabile la produzione di esopolisaccaridi sulla superficie dei batteri (10.000X)

Batteri anaerobi

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis è la specie più importante del genere *Bacteroides*, essendo il batterio Gram-negativo anaerobio più frequentemente isolato dal sangue in corso di sepsi e in diversi

processi infettivi nell'uomo, inclusi ascessi e ulcere da pressione (27). Osservato al microscopio ottico (Figura 6), appare come un piccolo cocco-bacillo di aspetto pleomorfico che si colora pallidamente alla colorazione di Gram. Le sue colonie, su piastre di agar sangue, appaiono traslucide, non emolitiche e di 1-3 mm di dimensione.

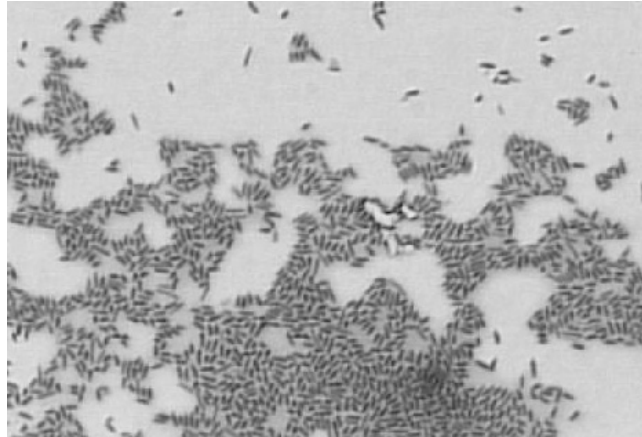


Figura 6. Isolato clinico di *Bacteroides fragilis* osservato in microscopia ottica (200X)

La sua accentuata capacità di provocare infezione è dovuta ad una parziale tolleranza all'ossigeno e all'ampia dotazione di fattori di virulenza che caratterizzano in particolare i ceppi di provenienza clinica; questi, oltre ad essere resistenti a molti antibiotici, presentano solitamente elevata capacità adesiva, sono in grado di rilasciare enzimi litici e sono forti produttori di tossine che agiscono sul citoscheletro (71-73).

***Clostridium* spp.**

I Clostridi sono bacilli Gram-positivi, di lunghezza variabile dai 3 agli 8 μm , in gran parte mobili per la presenza di flagelli peritrichi e raramente capsulati. I clostridi producono spore generalmente a localizzazione terminale o sub-terminale, le quali hanno un diametro che eccede quello dello sporangio che appare rigonfiato in corrispondenza della spora.

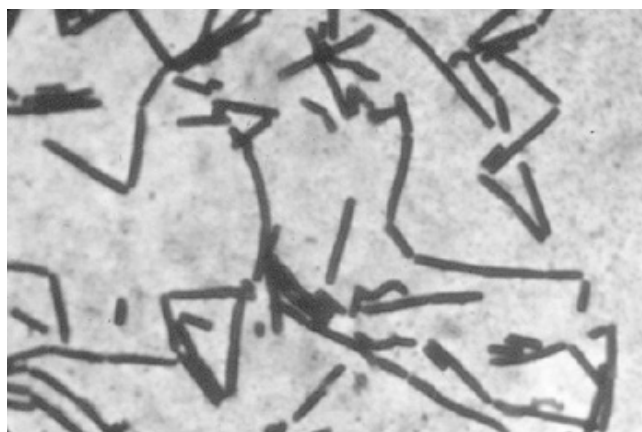


Figura 7. Isolato clinico di *Clostridium perfringens* osservato al microscopio ottico (1000X)

I clostridi sono anaerobi obbligati, mancano del sistema dei citocromi e di catalasi e producono ATP esclusivamente mediante reazioni di fosforilazione a livello del substrato fermentando diversi materiali quali zuccheri, cellulosa e, in particolare, aminoacidi. Diverse specie di clostridi fanno parte della flora residente del tratto intestinale umano. *Clostridium perfringens* (Figura 7) è la specie anaerobia più comunemente isolata da ferite e gangrene gassose, appartenendo al gruppo dei cosiddetti clostridi istotossici, insieme al *C. novyi*, al *C. septicum* (Figura 8), al *C. histolyticum*, ed al *C. bifermentans*.

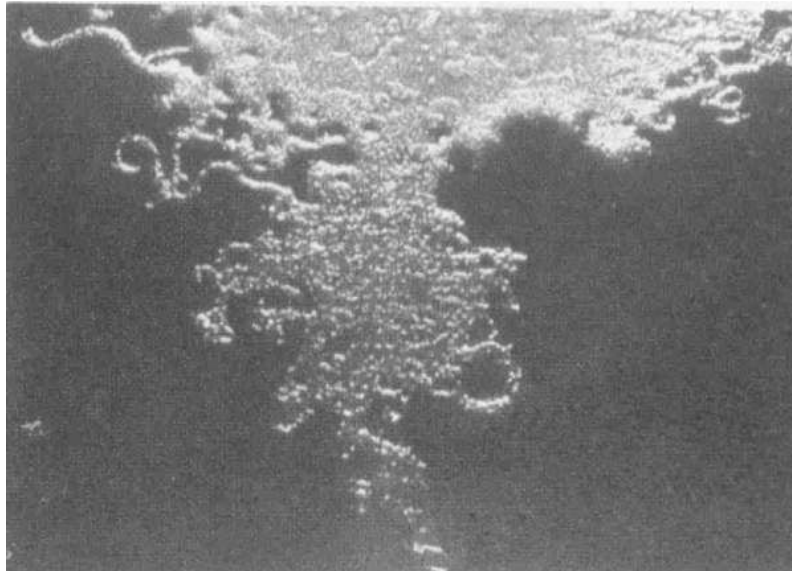


Figura 8. Colonie su agar sangue di un isolato clinico di *Clostridium septicum*

***Fusobacterium* spp.**

I batteri appartenenti al genere *Fusobacterium* sono bacilli anaerobi Gram-negativi, asporigeni, commensali del tratto gastrointestinale dell'uomo, nonché del tratto genitale femminile (74). Essi sono considerati un'importante componente nelle infezioni anaerobiche miste (74-77). *Fusobacterium nucleatum* e *Fusobacterium necrophorum* sono le specie più frequentemente isolate a livello clinico, mentre le infezioni causate da *Fusobacterium varium* sono rare; tale specie, prevalentemente isolata da infezioni intra-addominali, è stata tuttavia recentemente associata ad un caso di batteriemia in un paziente anziano con ulcere da decubito multiple (78).

***Peptococcus* spp. e *Peptostreptococcus* spp.**

I generi *Peptococcus* e *Peptostreptococcus* sono stati inizialmente descritti da Kluyver e van Niel nel 1936.

Peptococcus niger, attualmente unico rappresentante del genere *Peptococcus* (79) è un raro costituente della flora batterica normale dell'ombelico umano ma un componente della flora batterica del 20% delle donne in gravidanza (80) ed è stato talvolta isolato da campioni prelevati da soggetti con ulcere da pressione (14, 81).

Il genere *Peptostreptococcus* è geneticamente e fenotipicamente molto eterogeneo (82).

I peptostreptococchi sono cocchi Gram-positivi, anaerobi obbligati anche se sono stati descritti alcuni ceppi aerotolleranti. Le cellule batteriche appaiono al microscopio disposte in catenelle, coppie, tetradi e aggregati ed hanno una grandezza che varia dai 0,3 ai 2 μm . *Peptostreptococcus anaerobius* è il rappresentante della specie, riconosciuto come appartenente alla flora microbica gastrointestinale ed è una delle specie di più comune isolamento nelle infezioni della cavità addominale e del tratto urogenitale femminile (83-85).

Miceti

Candida spp.

Alcune specie del genere *Candida*, sono abituali commensali della cute, delle mucose e delle cavità naturali dell'uomo. *Candida* è un microrganismo dimorfico, dotato cioè di una spiccata adattabilità nei confronti dell'ambiente nel quale si riproduce ed in grado di differenziarsi in forme diverse. In condizioni di temperatura moderata, basso pH e in assenza di induttori quali siero o N-acetilglucosamina le cellule crescono in forma di lieviti (86) mentre l'aumento della temperatura e del pH e l'aggiunta di induttori stimolano la crescita filamentosa, con la formazione di pseudoife o vere e proprie ife (87). Le due forme sono antigenicamente e chimicamente diverse ma quella filamentosa, dotata di capacità invasiva, è la sola ritenuta patogena. Diversi sono i meccanismi di virulenza descritti che includono: la capacità di aderire selettivamente a vari epitelii mucosi, grazie all'azione di adesine specifiche, la produzione di proteinasi (88), la formazione di ife e pseudoife (89) e la produzione di fosfolipasi (90).

C. albicans è la specie più adesiva agli epitelii mucosi che è in grado di penetrare attivamente con l'aiuto di esoenzimi, provocando la lisi delle cellule ospiti; inoltre, è in grado di rilasciare differenti tipi di tossine che possono essere immesse in circolo raggiungendo organi ed apparati diversi. *C. albicans* è la specie più frequentemente isolata dai casi clinici, seguita da *C. parapsilosis* e da altre specie (*C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. pseudotropicalis*) di riconosciuta patogenicità anche se di sporadico riscontro. Isolati di *Candida* spp. sono stati anche riportati in casi di ulcere da pressione (37).

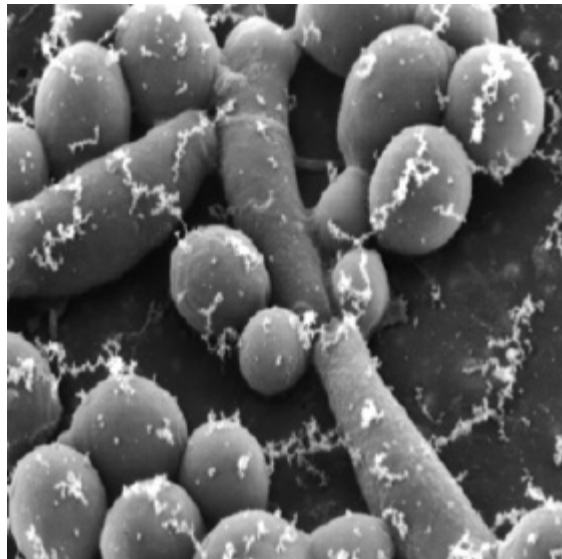


Figura 9. Pseudomicelio di *Candida parapsilosis* osservato in microscopia elettronica a scansione (6000X)

TRATTAMENTO DELLE ULCERE DA PRESSIONE INFETTE

Terapie antibiotiche

In base alle raccomandazioni contenute nelle linee guida pubblicate nel 1999 dall'European Pressure Ulcer Advisory Panel (91), la terapia antibiotica sistemica non va impiegata per le ulcere che presentino solo segni di infezione locale; in questi casi viene raccomandato il trattamento topico con antibiotici o antisettici per almeno due settimane, e solo dopo il suo fallimento l'adozione di una terapia antibiotica per via sistemica, che potrà essere opportunamente mirata sulla base dei dati microbiologici resisi nel frattempo disponibili.

Ricordando che l'eziologia delle ulcere da pressione infette è essenzialmente polimicrobica ed è rappresentata da flora batterica Gram-positiva e Gram-negativa, sia aerobia che anaerobia, la terapia antimicrobica (Tabella 1) deve essere ad ampio spettro (92).

Tabella 1. Regimi antibiotici per ulcere da pressione infette

Regime terapeutico	Posologia consigliata
Monoterapia	
Cefoxitina	1-2 g ev o im ogni 6-8 h
Ceftizoxime	1-2 g ev ogni 8-12 h
Cefotetan	1-2 g ev o im ogni 12-24 h
Ticarcillina-acido clavulanico	3.1 g ev ogni 4-6 h
Piperacillina-tazobactam	2-4 g ev ogni 6-8 h
Imipenem	0.5-1 g ev ogni 6-8 h
Meropenem	0.5-1 g ev ogni 6-8 h
Gatifloxacina	400 mg ev o per os al giorno
Terapia combinata	
Clindamicina	450-600 mg ev ogni 6-8 h o 450 mg per os q.i.d.
+ Ciprofloxacina	200-400 mg ev ogni 12 h o 500 mg per os b.i.d.
+ Ofloxacina	200-400 mg ev ogni 12-24 h o 400 mg per os b.i.d.
Metronidazolo	500 mg ev ogni 6-8 h o 500 mg per os t.i.d.
+ Ciprofloxacina	200-400 mg ev ogni 12 h o 500 mg per os b.i.d.
+ Ofloxacina	200-400 mg ev ogni 12-24 h o 400 mg per os b.i.d.
Terapia mirata per infezioni da <i>S. aureus</i> meticillino-resistente	
Vancomicina	0.5 g ev ogni 6-8 h
Quinupristin/dalfopristin	7.5 mg/kg ev ogni 8-12 h
Oxazolidinone	600 mg ev ogni 12 h

Adattata da: Livesley & Chow (92).

Per il trattamento antibiotico delle ulcere a livello topico si fa prevalentemente ricorso a gentamicina (93) oppure a bacitracina, polimixina B e neomicina in doppia o tripla combinazione e, in presenza del tipico odore sgradevole, a metronidazolo in gel o soluzione (8mg/ml) per l'eradicazione degli anaerobi (94, 95).

Una buona riduzione della carica batterica ed un miglioramento clinico può essere anche ottenuto tramite trattamento della lesione con soluzioni antisettiche di argento-sulfadiazina all'1%, povidone-iodina al 10% e/o cloruro di sodio al 0,9% (96).

Tra le combinazioni antibiotiche di più frequente impiego a livello sistemico vi sono: amoxicillina-acido clavulanico; trimetoprim-sulfametossazolo; o un chinolonico, quale la ciprofloxacina, in associazione con metronidazolo o clindamicina per la possibile componente anaerobia (97).

Va tuttavia sottolineato come la letteratura abbia ripetutamente segnalato l'isolamento di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti in campioni prelevati da pazienti con ulcere da decubito (98-101). In un ampio studio statunitense su 336 pazienti anziani ricoverati in una residenza assistita, sono stati isolati bacilli Gram-negativi resistenti alla ciprofloxacina nel 38% dei pazienti (7/18) con ulcera da decubito (102). Tali evidenze pongono l'accento sulla necessità di attivare programmi di controllo sulla diffusione di patogeni antibiotico-resistenti soprattutto nelle strutture ospedaliere per lungo-degenti e nelle residenze assistite per anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas DR. Issues and dilemmas in the prevention and treatment of pressure ulcers: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(6):M328-M340.
2. Bansal C, Scott R, Stewart D, Cockerell CJ. Decubitus ulcers: a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44(10):805-10.
3. Meehan M. National pressure ulcer prevalence survey. *Adv Wound Care* 1994;7(3):27-8.
4. Bergstrom N, Horn SD, Smout RJ, Bender SA, Ferguson ML, Taler G, Sauer AC, Sharkey SS, Voss AC. The national pressure ulcer long-term care study: outcomes of pressure ulcer treatments in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(10):1721-9.
5. Montgomerie JZ. Infections in patients with spinal cord injuries. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1285-90.
6. Thomas DR. Are all pressure ulcers avoidable? *J Am Med Dir Assoc* 2003;4(2 Suppl):S43-S48.
7. Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, Crawley B, Goldberg AP. The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(4):357-62.
8. Donini LM, De Felice MR, Tagliaccica A, De BL, Cannella C. Comorbidity, frailty, and evolution of pressure ulcers in geriatrics. *Med Sci Monit* 2005;11(7): CR326-CR336.
9. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. outcomes research group. *N Engl J Med* 2000;342(3): 161-7.
10. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clin Orthop Relat Res* 1975;(112): 89-100.
11. Kanj LF, Wilking SV, Phillips TJ. Pressure ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(4): 517-36.
12. Wall BM, Mangold T, Huch KM, Corbett C, Cooke CR. Bacteremia in the chronic spinal cord injury population: risk factors for mortality. *J Spinal Cord Med* 2003;26(3): 248-53.
13. Brem H, Lyder C. Protocol for the successful treatment of pressure ulcers. *Am J Surg* 2004;188(1A Suppl): 9-17.
14. Cannon BC, Cannon JP. Management of pressure ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(18): 1895-905.
15. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(2): 91-6.
16. Serralta VW, Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. Lifestyles of bacteria in wounds: presence of biofilms? *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice* 2001;13(1): 29-34.
17. Mertz PM. Cutaneous biofilms: friend or foe? *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice* 2003;15(5): 129-32.
18. Harrison-Balestra C, Cazzaniga AL, Davis SC, Mertz PM. A wound-isolated *Pseudomonas aeruginosa* grows a biofilm in vitro within 10 hours and is visualized by light microscopy. *Dermatol Surg* 2003;29(6): 631-5.
19. Thomas DR. Prevention and treatment of pressure ulcers: what works? What doesn't? *Cleve Clin J Med* 2001;68(8): 704-14, 717.
20. Walker D. Back to Basics: Choosing the correct wound dressing. *Am J Nurs* 1996;96(9): 35-9.
21. Ferrell BA, Stein WM, Beck JC. The geriatric pain measure: validity, reliability and factor analysis. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(12): 1669-73.

22. Hutchinson JJ, Lawrence JC. Wound infection under occlusive dressings. *J Hosp Infect* 1991;17(2): 83-94.
23. Thomson PD, Smith DJ, Jr. What is infection? *Am J Surg* 1994;167(1A): 7S-10S.
24. Brook I, Frazier EH. The aerobic and anaerobic bacteriology of perirectal abscesses. *J Clin Microbiol* 1997;35(11): 2974-6.
25. Kingston D, Seal DV. Current hypotheses on synergistic microbial gangrene. *Br J Surg* 1990;77(3): 260-4.
26. Brook I. Microbiological studies of decubitus ulcers in children. *J Pediatr Surg* 1991;26(2):207-9.
27. Sopata M, Luczak J, Ciupinska M. Effect of bacteriological status on pressure ulcer healing in patients with advanced cancer. *J Wound Care* 2002;11(3):107-10.
28. Percival SL, Bowler PG. Biofilms and their potential role in wound healing. *Wounds-A Compendium of Clinical Research and Practice* 2004;16(7):234-40.
29. Rudensky B, Lipschits M, Isaacsohn M, Sonnenblick M. Infected pressure sores: comparison of methods for bacterial identification. *South Med J* 1992;85(9):901-3.
30. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(5):745-9.
31. Gradon J, Adamson C. Infections of pressure ulcers - management and controversies. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1995;4(1):11-6.
32. Neil JA, Munro CL. A comparison of two culturing methods for chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 1997;43(3):20-2, 24, 26.
33. Fowler E. Wound infection: a nurse's perspective. *Ostomy Wound Manage* 1998;44(8):44-52.
34. Pallua N, Fuchs PC, Hafemann B, Volpel U, Noah M, Lutticken R. A new technique for quantitative bacterial assessment on burn wounds by modified dermabrasion. *J Hosp Infect* 1999;42(4):329-37.
35. Brook I. Collection and transportation of specimens in anaerobic infections. *J Fam Pract* 1982;15(4):775-9.
36. Jousimies-Somer HR, Finegold SM. Problems encountered in clinical anaerobic bacteriology. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S45-S50.
37. Heym B, Rimareix F, Lortat-Jacob A, Nicolas-Chanoine MH. Bacteriological investigation of infected pressure ulcers in spinal cord-injured patients and impact on antibiotic therapy. *Spinal Cord* 2004;42(4):230-4.
38. Nicolle LE, Orr P, Duckworth H, Brunka J, Kennedy J, Urias B, Murray D, Harding GK. Prospective study of decubitus ulcers in two long term care facilities. *Can J Infect Control* 1994;9(2):35-8.
39. Biering-Sorensen F, Schroder AK, Wilhelmsen M, Lomberg B, Nielsen H, Hoiby N. Bacterial contamination of bath-water from spinal cord lesioned patients with pressure ulcers exercising in the water. *Spinal Cord* 2000;38(2):100-5.
40. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, Richet H. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998;129(3):182-9.
41. Vila J. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Reviews in Medical Microbiology* 1998;9(2):87-97.
42. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EAG, Manrique EI, Costa SF. Intravenous Colistin As therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases* 1999;28(5):1008-11.
43. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(1):11-25.
 44. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant acinetobacter. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(6):502-6.
 45. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998;4(2):239-49.
 46. Donelli G, Di Carlo V, Guaglianone E, Francolini I, Di Rosa R, Antonelli M, Fadda G, Parisi AI, Musco S, Ierna A, Mastrilli F. *Protocollo per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle infezioni delle vie urinarie associate ai cateteri vescicali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003. (Rapporti ISTISAN 03/40) p. 43.
 47. Donelli G, Francolini I, Di Carlo V, Di Rosa R, Mastrilli F, Antonelli M, Fadda G. *Protocollo per la prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni associate a cateteri venosi centrali*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporti ISTISAN 02/34) p. 33.
 48. Donelli G, Guaglianone E. Emerging role of *Enterococcus* spp in catheter-related infections: biofilm formation and novel mechanisms of antibiotic resistance. *Journal of Vascular Access* 2004;5:3-9.
 49. Donelli G, Paoletti C, Baldassarri L, Guaglianone E, Di RR, Magi G, Spinaci C, Facinelli B. Sex pheromone response, clumping, and slime production in enterococcal strains isolated from occluded biliary stents. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3419-27.
 50. Sapico FL, Ginunas VJ, Thornhill-Joynes M, Canawati HN, Capen DA, Klein NE, Khawam S, Montgomerie JZ. Quantitative microbiology of pressure sores in different stages of healing. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5(1):31-8.
 51. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T. Isolation of enterococcus species from infectious skin lesions. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28(2-3):91-3.
 52. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(11):2355-9.
 53. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997;24(4):545-54.
 54. Coburn PS, Gilmore MS. The *Enterococcus faecalis* cytolysin: a novel toxin active against eukaryotic and prokaryotic cells. *Cell Microbiol* 2003;5(10):661-9.
 55. Donelli G, Falzano L, Fabbri A, Fiorentini C, Mastrantonio P. Enteric toxins from bacteria colonizing human gut. *Microb Ecol. Health Dis* 2000;Supplement 2:194-208.
 56. Caprioli A, Falbo V, Ruggeri FM, Baldassarri L, Bisicchia R, Ippolito G, Romoli E, Donelli G. Cytotoxic necrotizing factor production by hemolytic strains of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. *J Clin Microbiol* 1987;25(1):146-9.
 57. Connell H, Poulsen LK, Klemm P. Expression of type 1 and p fimbriae in situ and localisation of a uropathogenic *Escherichia coli* strain in the murine bladder and kidney. *Int J Med Microbiol* 2000;290(7):587-97.
 58. Sakarya S, Ertem GT, Oncu S, Kocak I, Erol N, Oncu S. *Escherichia coli* bind to urinary bladder epithelium through nonspecific sialic acid mediated adherence. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;39(1):45-50.
 59. Domenico P, Salo RJ, Cross AS, Cunha BA. Polysaccharide capsule-mediated resistance to opsonophagocytosis in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 1994;62(10):4495-9.

60. Mobley HL, Chippendale GR. Hemagglutinin, urease, and hemolysin production by proteus mirabilis from clinical sources. *J Infect Dis* 1990;161(3):525-30.
61. Mobley HL, Hausinger RP. Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization. *Microbiol Rev* 1989;53(1):85-108.
62. Jones BD, Mobley HL. Genetic and biochemical diversity of ureases of proteus, providencia, and morganella species isolated from urinary tract infection. *Infect Immun* 1987;55(9):2198-203.
63. Welch RA. Identification of two different hemolysin determinants in uropathogenic proteus isolates. *Infect Immun* 1987;55(9):2183-90.
64. Allison C, Coleman N, Jones PL, Hughes C. Ability of *Proteus mirabilis* to invade human urothelial cells is coupled to motility and swarming differentiation. *Infect Immun* 1992;60(11):4740-6.
65. Peerbooms PG, Verweij AM, MacLaren DM. Vero cell invasiveness of *Proteus mirabilis*. *Infect Immun* 1984;43(3):1068-71.
66. Loomes LM, Senior BW, Kerr MA. A proteolytic enzyme secreted by *Proteus mirabilis* Degrades immunoglobulins of the immunoglobulin A1 (IgA1), IgA2, and IgG isotypes. *Infect Immun* 1990;58(6):1979-85.
67. Moayeri N, Collins CM, O'Hanley P. Efficacy of a *Proteus mirabilis* Outer membrane protein vaccine in preventing experimental proteus pyelonephritis in a BALB/c mouse model. *Infect Immun* 1991;59(10):3778-86.
68. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warrener P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406(6799):959-64.
69. Hancock RE. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;27 Suppl 1:S93-S99.
70. Elsayed S, Laupland KB. Emerging gram-positive bacterial infections. *Clin Lab Med* 2004;24(3):587-603, v.
71. Donelli G, Fabbri A, Fiorentini C. Bacteroides fragilis enterotoxin induces cytoskeletal changes and surface blebbing in HT-29 cells. *Infect Immun* 1996;64(1):113-9.
72. Sears CL. The toxins of *Bacteroides fragilis*. *Toxicon* 2001;39(11):1737-46.
73. Franco AA. The *Bacteroides fragilis* pathogenicity island is contained in a putative novel conjugative transposon. *J Bacteriol* 2004;186(18):6077-92.
74. Brook I. Fusobacterial infections in children. *J Infect* 1994;28(2):155-65.
75. Bourgault AM, Lamothe F, Dolce P, Saint-Jean L, Saint-Antoine P. Fusobacterium bacteremia: clinical experience with 40 cases. *Clin Infect Dis* 1997;25 Suppl 2:S181-S183.
76. Brook I. Anaerobic bacterial bacteremia: 12-year experience in two military hospitals. *J Infect Dis* 1989;160(6):1071-5.
77. Citron DM. Update on the taxonomy and clinical aspects of the genus fusobacterium. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S22-S27.
78. Legaria MC, Lumelsky G, Rodriguez V, Rosetti S. Clindamycin-resistant fusobacterium varium bacteremia and decubitus ulcer infection. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):4293-5.
79. Murdoch DA. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(1):81-120.

80. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S273-S281.
81. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):244-69.
82. Collins MD, Lawson PA, Willems A, Cordoba JJ, Fernandezgarayzabal J, Garcia P, Cai J, Hippe H, Farrow JAE. The phylogeny of the genus clostridium - proposal of 5 new genera and 11 new species combinations. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1994;44(4):812-26.
83. Neut C, Lesieur V, Romond C, Beerens H. Analysis of gram-positive anaerobic cocci in oral, fecal and vaginal flora. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4(4):435-7.
84. Brook I. Anaerobic bacteria in suppurative genitourinary infections. *J Urol* 1989;141(4):889-93.
85. Murdoch DA, Mitchelmore IJ. The laboratory identification of gram-positive anaerobic cocci. *J Med Microbiol* 1991;34(5):295-308.
86. Castilla R, Passeron S, Cantore ML. N-Acetyl-D-Glucosamine induces germination in *Candida albicans* through a mechanism sensitive to inhibitors of CAMP-dependent protein kinase. *Cell Signal* 1998;10(10):713-9.
87. Mitchell AP. Dimorphism and virulence in *Candida Albicans*. *Curr Opin Microbiol* 1998;1(6):687-92.
88. Ross IK, De BF, Emerson GW, Cassone A, Sullivan PA. The secreted aspartate proteinase of *Candida albicans*: physiology of secretion and virulence of a proteinase-deficient mutant. *J Gen Microbiol* 1990;136(4):687-94.
89. Sobel JD, Muller G, Buckley HR. Critical role of germ tube formation in the pathogenesis of candidal vaginitis. *Infect Immun* 1984;44(3):576-80.
90. Ibrahim AS, Mirbod F, Filler SG, Banno Y, Cole GT, Kitajima Y, Edwards JE, Jr., Nozawa Y, Ghannoum MA. Evidence implicating phospholipase as a virulence factor of *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995;63(5):1993-8.
91. European Pressure Ulcer Advisory Panel. Guidelines on treatment of pressure ulcers. *EPUAP Rev* 1999;1:31-3.
92. Livesley NJ, Chow AW. Infected pressure ulcers in elderly individuals. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1390-6.
93. Bendy RH Jr, Nuccio PA, Wolfe E, Collins B, Tamburro C, Glass W, Martin CM. Relationship of quantitative wound bacterial counts to healing of decubiti: effect of topical gentamicin. *Antimicrobial Agents Chemother* 1964;10:147-55.
94. Gomolin IH, Brandt JL. Topical metronidazole therapy for pressure sores of geriatric patients. *J Am Geriatr Soc* 1983;31(11):710-2.
95. Witkowski JA, Parish LC. Topical metronidazole gel. The bacteriology of decubitus ulcers. *Int J Dermatol* 1991;30(9):660-1.
96. Michel D, Zach GA. Antiseptic efficacy of disinfecting solutions in suspension test *in vitro* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in pressure sore wounds after spinal cord injury. *Dermatology* 1997;195 Suppl 2:36-41.
97. Nicolle LE, Bentley D, Garibaldi R, Neuhaus E, Smith P. Antimicrobial use in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(2):119-28.
98. Thomas JC, Bridge J, Waterman S, Vogt J, Kilman L, Hancock G. Transmission and control of methicillin-resistant staphylococcus aureus in a skilled nursing facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;10(3):106-10.

99. Hsu CC. Serial survey of methicillin-resistant staphylococcus aureus nasal carriage among residents in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12(7):416-21.
100. Murphy S, Denman S, Bennett RG, Greenough WB, III, Lindsay J, Zelesnick LB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a long-term-care facility. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(3):213-7.
101. Ruiz de GE, Oliver A, Ramirez A, Gutierrez O, Andreu C, Perez JL. Epidemiological relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a tertiary hospital and a geriatric institution in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(4):339-42.
102. Lee YL, Cesario T, McCauley V, Flionis L, Pax A, Thrupp L. Low-level colonization and infection with ciprofloxacin-resistant gram-negative bacilli in a skilled nursing facility. *Am J Infect Control* 1998;26(6):552-7.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, dicembre 2005 (n. 4) 17° Suppl.

Accessi GioFil



Accesso Clienti

Accesso Aziendale

Accesso Sponsors

Accesso Libero



Copyright GioFil srl