

SEPSI E BATTERIEMIE DA DISPOSITIVI INTRAVASCOLARI

**Prof. Sergio Sandrucci
Università di Torino**

- 1. Introduzione**
- 2. Patogenesi**
- 3. Epidemiologia e microbiologia**
- 4. Fattori di rischio e prevenzione**
- 5. Diagnosi**
- 6. Terapia**
- 7. Complicanze**
- 8. Bibliografia**

1. INTRODUZIONE

La maggioranza delle infezioni gravi associate a cateteri vascolari sono legate all'uso di cateteri venosi centrali (CVC), specialmente in terapia intensiva, dove i pazienti possono essere infettati da microrganismi acquisiti in ospedale, ed i cateteri manipolati più volte al giorno per la somministrazione di liquidi, farmaci, e derivati del sangue. Inoltre, alcuni cateteri possono essere inseriti in situazioni di emergenza, evenienza nella quale può non essere prestata una ottimale attenzione alla asepsi.

Negli Stati Uniti ogni anno vi sono 15 milioni di giorni-CVC (cioè il numero totale di giorni di esposizione ai CVC nella popolazione selezionata). Se il tasso medio di infezioni del torrente circolatorio associate a CVC (Catheter Related Blood Stream Infection, CRBSI) è di 5,3 per 1000 giorni-catetere, nelle terapie intensive statunitensi ogni anno si verificano circa 80.000 CRBSI. Va ricordato che il 30% delle batteriemie che si verificano in ospedale vengono osservate in pazienti ricoverati in terapia intensiva, che rappresentano in media il 10% dei degenti. Valutando la popolazione ospedaliera nella sua globalità, al di fuori delle terapie intensive, si stima che si verifichino ogni anno negli Stati Uniti un totale di 250.000 casi di CRBSI. In questo caso la stima della mortalità attribuibile va dal 12 al 25% per ciascuna infezione, e il costo marginale per sistema sanitario è di 20.000 € per episodio. Non esistono dati recenti relativi al nostro paese.

2. PATOGENESI

La più frequente via di infezione per gli accessi venosi a breve termine è la migrazione di microrganismi dalla cute al sito di inserimento attraverso il tratto cutaneo del catetere, con la conseguente colonizzazione della punta dello stesso. Per i cateteri a lungo termine, la contaminazione del raccordo del catetere contribuisce sostanzialmente alla colonizzazione intraluminale. Occasionalmente i cateteri possono contaminarsi per via ematogena a partire da un altro focolaio di infezione. Raramente, la contaminazione di soluzioni infuse per via endovenosa porta ad una CRBSI.

Le più importanti determinanti patogenetiche delle infezioni associate a catetere sono:

1. il materiale di cui il catetere è costituito;
2. i fattori intrinseci di virulenza del microrganismo infettante.

Alcuni materiali costituenti i cateteri (sostanzialmente i poliuretani) hanno delle irregolarità della superficie che aumentano l'aderenza microbica di alcune specie (ad esempio Stafilococchi coagulasi negativi, Acinetobacter calcoaceticus, Pseudomonas aeruginosa). I cateteri composti da questi materiali sono particolarmente vulnerabili ad una colonizzazione microbica e ad una successiva infezione. Inoltre, alcuni materiali (poliuretani non alifatici di prima generazione) sono più trombogenici di altri in virtù della loro rigidità, caratteristica che predispone alla colonizzazione del catetere e alla successiva infezione. E' pertanto fondamentale la prevenzione di trombi associati al catetere come misura aggiuntiva per ridurre l'incidenza delle CRBSI.

Tra i fattori intrinseci di virulenza del microrganismo infettante vanno ricordate le proprietà adesive di alcuni microrganismi. Lo Stafilococco aureo può aderire alle proteine frequentemente presenti sulla superficie di un catetere come risultato della reazione infiammatoria cronica indotta dal cateterismo, che porta al deposito di materiale organico sul

corpo estraneo introdotto (fibrina, collagene, fibronectina, immunoglobuline). Gli Stafilococchi coagulasi negativi aderiscono alle superfici di polimeri più prontamente rispetto ad altri patogeni (*Escherichia coli*, *Stafilococco aureo*). Alcuni ceppi di Stafilococchi coagulasi negativi producono un polisaccaride extracellulare chiamato "slime" o glicocalice, che forma una pellicola denominata biofilm, dotata della capacità di potenziarne la patogenicità agendo come barriera nei confronti dell'attività "killing" dei leucociti polimorfonucleati e rendendo i microrganismi meno suscettibili ad agenti antimicrobici, formando una matrice che lega questi ultimi prima del loro contatto con la parete cellulare del microrganismo. Alcuni ceppi di *Candida spp.*, in presenza di liquidi contenenti glucosio, producono una sorta di "slime", simile a quello dei batteri; ciò permette di spiegare l'aumentata frequenza di infezioni del torrente circolatorio causate da patogeni fungini tra i pazienti che ricevono liquidi per nutrizione parenterale.

3. EPIDEMIOLOGIA E MICROBIOLOGIA

I germi più frequentemente coinvolti nelle infezioni da catetere sono gli Stafilococchi coagulasi-negativi (che includono lo *S. epidermidis* e altri), seguiti dallo *Stafilococco aureo*, dai bacilli aerobi Gram negativi, da altri cocci e bacilli Gram positivi, dalla *Candida* e altri funghi.

Gli stafilococchi coagulasi negativi determinano il 39% delle CRBSI

Lo *Stafilococco aureo* rappresenta il 26% delle CRBSI ospedaliere. Più del 50% di tutti gli Stafilococchi aurei isolati dalle terapie intensive è resistente alla oxacillina. Lo *Stafilococco aureo* e gli Stafilococchi coagulasi-negativi sono associati alle infezioni sia dei cateteri venosi centrali sia di quelli periferici.

Gli enterococchi sono responsabili del 13,5% delle CRBSI. Appare inoltre in aumento la percentuale di isolamenti di enterococco provenienti dalle terapie intensive resistenti alla vancomicina.

Candida spp. è causa del 11% delle CRBSI ospedaliere; è inoltre in aumento la resistenza agli agenti antifungini frequentemente usati. Il 10% degli isolamenti di *Candida albicans* da emocolture di pazienti ospedalizzati è resistente al fluconazolo; inoltre il 48% di CRBSI da *Candida* è causata da specie non *albicans*, incluse *C. glabrata* e da *C. krusei*, che hanno una maggiore probabilità rispetto a *Candida albicans* di essere resistente al fluconazolo e all'itraconazolo. La *Candida* si riscontra più frequentemente nelle infezioni da catetere venoso centrale e nei pazienti che ricevono una nutrizione parenterale.

I bacilli Gram negativi sono causa del 14% delle CRBSI associate a catetere. È stato osservato un aumento percentuale di isolamenti in terapia intensiva di Enterobacteriaceae che producono beta-lattamasi a spettro allargato (ESBL), specie *Klebsiella pneumoniae*. Le infezioni da Gram negativi sono associate alla contaminazione delle infusioni, ma possono anche verificarsi dopo infezione del sito cutaneo di ingresso.

4. FATTORI DI RISCHIO E PREVENZIONE

Nelle ultime due decadi è stato dimostrato in maniera inequivocabile che il rischio di infezione diminuisce in seguito alla standardizzazione delle procedure assistenziali asettiche, e che l'inserimento e la gestione di cateteri intravascolari da parte di personale senza esperienza specifica può aumentare il rischio di colonizzazione del catetere e di CRBSI. Team specializzati nella terapia endovenosa riducono efficacemente l'incidenza di infezioni associate a catetere, le complicanze associate e i costi.

SITO DI INSERIMENTO DEL CATETERE

Il sito in cui il catetere viene inserito influenza il successivo rischio di infezione del catetere e di flebite. L'influenza del sito sul rischio di infezione del catetere è associato in parte al rischio di tromboflebite e alla densità di flora cutanea locale.

Per gli adulti, i siti di inserimento alle estremità inferiori sono associati ad un rischio di tromboflebite più elevato rispetto a quelli delle estremità superiori. Inoltre, le vene delle mani hanno un minore rischio di flebite rispetto a quelle del polso o delle braccia.

La densità della flora cutanea in corrispondenza del sito di inserimento del catetere è uno dei principali fattori di CRBSI. Non esistono studi randomizzati che abbiano confrontato in maniera soddisfacente i tassi di infezione per i cateteri inseriti in succlavia, giugulare e femorale, e non esistono studi che abbiano confrontato cateteri a breve termine con cateteri a lungo termine, tunnellizzati od impiantati. I cateteri a breve termine inseriti con metodica assiale in una vena giugulare interna sono stati associati ad un rischio di infezione più elevato rispetto a quelli inseriti nella vena succlavia o femorale, forse per la medicazione più difficoltosa in questa zona e per la possibile contaminazione da parte delle secrezioni respiratorie; non esistono dati relativi all'inserimento giugulare posteroinferiore, che comporta una medicazione più simile all'approccio succlavio.

Vanno evitati gli inserimenti di cateteri in prossimità di focolai infettivi o di zone ad alta carica batterica (tracheostomie, ad esempio).

E' stato dimostrato che i cateteri femorali a breve termine hanno tassi di colonizzazione relativamente elevati quando usati negli adulti. Gli incannulamenti femorali dovrebbero quindi essere riservati alle situazioni d'emergenza, quando non sia disponibile nessun altro accesso vascolare, e rimossi appena possibile.

TIPO DI CATETERE

Alcuni cateteri e cuffie impregnati con agenti antimicrobici o antisettici possono diminuire il rischio di CRBSI ed i costi ospedalieri associati al trattamento delle stesse, nonostante il costo addizionale relativo al loro acquisto.

L'uso di cateteri impregnati con clorexidina/sulfadiazina d'argento o con minociclina/rifampicina potrebbe essere economicamente vantaggioso per i pazienti in terapia intensiva, nei centri per ustionati, nei pazienti neutropenici e in altre popolazioni di pazienti in cui il tasso di infezione supera 3,3 infezioni per 1000 giorni catetere.

La decisione di usare cateteri impregnati con clorexidina/sulfadiazina d'argento o minociclina/rifampicina si dovrebbe basare sulla necessità di incrementare la prevenzione delle CRBSI dopo che siano state attuate procedure standard (cioè educazione del personale, uso delle massime protezioni sterili di barriera, e l'uso dell'antisepsi della cute con clorexidina

al 2%), e successivamente dovrebbe essere valutata in funzione della probabilità di selezione di patogeni resistenti e dei costi relativi alla messa in atto di questa strategia.

I metallo-ioni (platino/argento) hanno un'ampia attività antimicrobica e cominciano a essere impiegati nella prevenzione delle CRBSI mediante impregnazione di cateteri e cuffie; studi su cateteri a breve termine non sono stati peraltro in grado di dimostrare l'efficacia.

GESTIONE DEL CATETERE

IGIENE DELLE MANI E TECNICHE ASETTICHE

Per i cateteri periferici, una buona igiene delle mani prima dell'inserimento e della gestione, associata ad appropriate tecniche asettiche durante la manipolazione, forniscono una adeguata protezione contro le infezioni. L'uso di prodotti alcolici senza acqua o di un sapone antibatterico ed acqua con adeguato risciacquo possono far raggiungere una adeguata igiene delle mani. Una tecnica asettica appropriata non richiede necessariamente guanti sterili; per l'inserimento di cateteri venosi periferici può essere usato un paio di guanti non sterili a perdere con una tecnica "no-touch".

I CVC sono associati ad un maggiore rischio di infezione; le massime precauzioni sterili di barriera (cappellino, maschera, guanti sterili, ampi telini) durante l'inserimento del CVC riducono in maniera significativa l'incidenza di CRBSI rispetto alle precauzioni standard (soli guanti sterili e telini piccoli).

ANTISEPSI DELLA CUTE

La tintura di clorexidina gluconato allo 0,5% non è più efficace del povidone iodico al 10% nel prevenire la CRBSI o la colonizzazione del CVC. E' stato evidenziato come la preparazione di siti arteriosi e venosi centrali con una soluzione al 2% di clorexidina gluconato sia in grado di ridurre efficacemente i tassi di CRBSI rispetto alla preparazione del sito fatta con povidone iodico al 10%

REGIMI DI MEDICAZIONE DEL SITO DEL CATETERE

Le medicazioni trasparenti assicurano in maniera efficiente il dispositivo, permettono l'ispezione visiva continua del sito del catetere, permettono al paziente di fare il bagno o la doccia senza compromettere la medicazione e richiedono cambi meno frequenti rispetto alle garze standard e alle medicazioni con cerotti. Il tasso di colonizzazione per i cateteri trattati con medicazioni trasparenti (5,7%) è confrontabile con quello di quelli medicati con garza (4,6%); non esistono differenze cliniche sostanziali sia nell'incidenza di colonizzazione del catetere che di flebite, sempre che la zona medicata sia asciutta e non presenti sanguinamento. Un presidio composto da una spugna impregnata di clorexidina (Biopatch TM) posta sul sito di emergenza di CVC e di cateteri arteriosi a breve termine è in grado di ridurre in maniera significativa il rischio di colonizzazione del catetere e di CRBSI. L'utilizzo di questo dispositivo non ha causato effetti collaterali degni di nota.

PROFILASSI ANTIBIOTICA SISTEMICA

La somministrazione profilattica di farmaci antibatterici o antifungini per via orale o parenterale non è in grado di ridurre l'incidenza di CRBSI negli adulti Poiché l'uso profilattico della vancomicina è un fattore di rischio indipendente per la selezione di Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE), il rischio di acquisire dei VRE supera probabilmente il beneficio di impiegare la vancomicina in profilassi.

POMATE ANTIBIOTICHE/ANTISETTICHE

L'uso sistematico di pomate antisettiche od antibiotiche a titolo profilattico è associato a fenomeni di resistenza ed in alcuni casi ad alterazioni dell'integrità dei cateteri in poliuretano

PROFILASSI ANTIBIOTICA ALL'INTERNO DEL CATETERE ("LOCK")

Allo scopo di prevenire le CRBSI è stata impiegata la profilassi antibiotica con la tecnica del “lock” (v. oltre), iniettando e mantenendo nel lume del catetere una soluzione antibiotica di vancomicina per un adeguato lasso di tempo. L’uso di vancomicina è un fattore di rischio indipendente per l’acquisizione di VRE, e pertanto questa pratica non è da ritenersi raccomandabile; nessuno studio controllato o randomizzato ne ha comunque dimostrato l’efficacia nella prevenzione delle CRBSI.

ANTICOAGULANTI

In pazienti con catetere a breve termine, il rischio di trombosi venosa centrale associata al catetere viene ridotto dall’impiego profilattico di eparina. Tuttavia non è stata osservata alcuna differenza sostanziale nel tasso di CRBSI.. Poiché la maggioranza di soluzioni di eparina contiene conservanti con attività antimicrobica, non è chiaro se una diminuzione del tasso di CRBSI sia il risultato della ridotta formazione di trombi, dell’azione del conservante, o di entrambi.

SOLUZIONI INFUSE

Soluzioni ipertoniche o direttamente irritanti l’endotelio vascolare (potassio, antibiotici, antineoplastici, ecc.) possono causare una lesione infiammatoria a livello dei vasi periferici di piccolo calibro con trombosi, flebite e aumento del rischio infettivo. Per somministrare queste sostanze, occorre utilizzare vasi di grosso calibro oppure aggiungere alle soluzioni eparina o idrocortisone.

Nelle soluzioni contenenti piccole quantità di glucosio proliferano facilmente alcuni bacilli aerobi Gram negativi (Enterobacter, Klebsiella, Serratia); nelle soluzioni ipertoniche utilizzate nella nutrizione parenterale si sviluppa invece facilmente la Candida spp., mentre l’aggiunta di albumina aumenta la crescita di batteri e funghi.

Le rare sepsi da contaminazione di sangue intero sono spesso associate a shock grave e ad alta mortalità per la presenza massiva di organismi quali Serratia, Pseudomonas (differenti dall’aeruginosa) e altri meno comuni bacilli Gram negativi non fermentativi, come Flavobacterium spp. Gli emoderivati dovrebbero essere trasfusi immediatamente dopo essere stati prelevati dal refrigeratore, e al termine della trasfusione l’intera linea dovrebbe essere sostituita. E’ stato proposto l’utilizzo di filtri posti lungo la linea infusoriale con l’intento di rimuovere non solo i microorganismi ma anche eventuali detriti che possano favorire la comparsa di flebite.; i filtri però si intasano frequentemente, impedendo l’infusione delle soluzioni endovenose, e devono essere sostituiti ogni 24 ore; le flebiti sembrano in parte ridotte, non così le infezioni. Il loro uso è quindi attualmente non indicato.

Cambiare i "set" per la infusione endovenosa entro 72 ore dall’inizio dell’impiego riduce l’incidenza di CRBSI ed è associato ad un favorevole rapporto costo-efficacia. Cambi più frequenti dei "set" di infusione sono indicati quando viene somministrato un liquido che aumenta la probabilità di crescita batterica (ad esempio emulsioni di lipidi e prodotti del sangue): questi prodotti sono stati indicati come fattori di rischio indipendente per CRBSI.

I tappi luer con valvole distali (clave connector, bionecteur)” rappresentano una possibile porta di ingresso per germi nei cateteri ad accesso vascolare e nei liquidi endovenosi. La contaminazione delle valvole è frequente, verificandosi nella maggioranza degli studi nel 45% e 50%. Se tale contaminazione sia un punto di ingresso importante per le CRBSI è difficile da provare. La loro sostituzione è consigliata almeno una volta al mese, ma alcuni autori suggeriscono un intervallo non superiore alla settimana in caso di manipolazione quotidiana.

SOSTITUZIONE DEL CATETERE

L'incidenza di tromboflebite e colonizzazione batterica dei cateteri periferici aumenta quando questi ultimi vengono lasciati in sito per più di 72 ore. I siti dei cateteri periferici andrebbero generalmente ruotati ad intervalli di 72-96 ore per ridurre sia il rischio di infezione che il disagio del paziente secondario alla flebite.

Esiste una correlazione tra incidenza di CRBSI e durata di permanenza in situ di un CVC. Ciononostante, il cambio programmato dei cateteri centrali come metodo per ridurre le CRBSI non appare efficace: la sostituzione di principio dei CVC su guida versus la sostituzione solo in caso di necessità non ha dimostrato alcuna riduzione dei tassi di CRBSI. Pertanto, il cambio di routine dei CVC non è utile o necessario per i cateteri funzionanti che non abbiano evidenza di complicazioni locali o sistemiche.

Il cambio di CVC a breve termine su guida in presenza di batteriemia non è una strategia accettabile, poiché la sorgente di infezione è generalmente la colonizzazione del sito di inserimento del catetere. Tuttavia, in pazienti selezionati con cateteri tunnellizzati per emodialisi e batteriemia, il cambio del catetere su guida, in aggiunta ad una terapia antibiotica, potrebbe essere una alternativa come strategia di salvataggio in pazienti con limitati accessi venosi.

Per ridurre il tasso di infezione, si dovrebbe evitare l'uso di cateteri per emodialisi in favore di fistole arteriovenose e "graft". Se è necessario un accesso temporaneo per la dialisi, è preferibile un catetere cuffiato rispetto a quello non cuffiato, anche in ambiente di terapia intensiva, se si pensa che il catetere debba restare in sito per più di 3 settimane. Il rischio relativo di infezioni con questi cateteri è simile a quello dei CVC (2,6 contro 2,3 per 1.000 giorni catetere).

DIAGNOSI

DIAGNOSI CLINICA

E' stato valutato che l'85% dei cateteri in pazienti febbrili viene rimosso inutilmente; la diagnosi clinica di CRBSI è complessa in quanto altamente aspecifica. Uno dei principali problemi è rappresentato dall'assenza di definizioni univoche di contaminazione, colonizzazione ed infezione (Tab. I). I segni clinici sono sovente inaffidabili per stabilire una diagnosi di infezione intravascolare, data la loro bassa specificità e sensibilità. Ad esempio, la febbre con brividi ha una bassa specificità, e l'infiammazione del sito di inserzione in assenza di CRBSI è un segno altamente specifico ma di bassa sensibilità. Emocolture positive per stafilococco aureo, stafilococchi coagulasi negativi, o candida in assenza di altre fonti identificabili di infezione possono incrementare il sospetto di una infezione legata al catetere endovenoso.

TECNICHE DI DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA RAPIDA

La colorazione Gram può essere utile per la diagnosi di infezione locale mediante tampone, ma è significativamente meno sensibile dei metodi quantitativi per la diagnosi di infezione catetere-correlata.

L'uso della colorazione Gram o del colorante acridina orange impiegate direttamente sul catetere espuntato per una diagnosi rapida ha dimostrato un valore predittivo positivo del 91% e un valore predittivo negativo del 97%.

COLTURE DI CAMPIONI DI CVC

Le culture **QUALITATIVE**, in cui la presenza di un singolo microorganismo o contaminante è in grado di dare una cultura positiva senza fornire informazioni sulla carica batterica, sono metodiche dotate di bassa specificità e sensibilità (rispettivamente 50 e 41,5% per campioni di emocultura da CVC; 78,9 e 77% per campioni da vena periferica). Il loro impiego dev'essere limitato alla esclusione di una diagnosi di CRBSI, dato che in questo senso il valore predittivo positivo è del 28% e quello negativo del 90%.

Le tecniche di cultura **SEMIQUANTITATIVE** (rotolamento su piastra) o **QUANTITATIVE** (metodi vortex o sonicazione) sono i metodi più affidabili di diagnosi, in quanto sono dotati di alta specificità nell'identificazione delle infezioni catetere-correlate. Il metodo più impiegato in laboratorio per la diagnosi clinica di un'infezione catetere-correlata è il metodo semiquantitativo, in cui catetere viene fatto rotolare sulla superficie di una piastra agar e le unità formanti colonia (CFU) vengono contate dopo una incubazione notturna. Le colture quantitative di segmenti di catetere richiedono sia il lavaggio del segmento con brodo di cultura o il suo passaggio, sempre in brodo, in vortex o sonicazione, seguito da diluizioni seriali e colture su piastra di agar. Un risultato di più di 15 CFU ottenuto col metodo semiquantitativo o di più di 100 CFU ottenuto col metodo quantitativo, accompagnato dalla presenza di segni di infezione locale e sistemica, è indicativo della presenza di un'infezione catetere-correlata. La sonicazione è del 20% più sensibile rispetto al rotolamento, e del 120% più sensibile rispetto al metodo di lavaggio del segmento. Considerando solo le infezioni ematiche catetere -correlate, le sensibilità dei tre metodi sono le seguenti: sonicazione 80%, rotolamento 60%, lavaggio 40-50%.

Il valore predittivo delle culture semiquantitative o quantitative varia in base al tipo e dalla sede del catetere, alla metodologia di coltura usata, e alla fonte della colonizzazione. Un catetere inserito da meno di una settimana è spesso colonizzato da un microrganismo cutaneo che migra lungo la superficie esterna del catetere; in tal caso il metodo di rotolamento su piastra è particolarmente sensibile per identificare questo tipo di colonizzazione. Per un catetere in sede da più di una settimana, in cui il meccanismo di inquinamento dominante è quello della linea di infusione, il metodo del rotolamento è meno sensibile: in tali casi è più opportuno l'impiego di sistemi di coltura che valutino sia la superficie interna che esterna del catetere.

EMOCULTURE

L'emocultura quantitativa dal sangue ottenuto dalla sola cannula venosa centrale non è sufficientemente sensibile per garantire una corretta diagnosi di infezione catetere-correlata. I pazienti con un sospetta infezione catetere-correlata dovrebbero essere sottoposti ad emocultura sia del catetere centrale sia della vena periferica. Il valore predittivo positivo della cultura da CVC e da sangue periferico è del 63% e del 73%, mentre il valore predittivo negativo è del 99% e 98% rispettivamente. Una cultura positiva da un catetere venoso richiede una interpretazione clinica, mentre un risultato negativo è fortemente indicativo dell'assenza di una infezione catetere-correlata.

Le emocolture quantitative ottenute da CVC e da sangue periferico sono state sviluppate come alternativa per la diagnostica delle infezioni catetere-correlate nei pazienti nei quali la rimozione del catetere è controindicata per la limitatezza degli accessi vascolari. Quando il sangue ottenuto dal catetere venoso centrale dimostra una conta di colonie 5-10 volte superiore a quella del sangue ottenuto da vena periferica si può diagnosticare una infezione catetere-correlata. Per quanto riguarda i cateteri tunnellizzati, per i quali la metodica è più accurata, una emocultura quantitativa del catetere venoso centrale che dimostra almeno 100 CFU/ml in assenza di crescita a livello del sangue periferico è indicativa di una infezione catetere-correlata.

Una metodica alternativa è rappresentata dalla valutazione della differenza temporale di positività tra catetere venoso centrale e colture da sangue venoso periferico (Differential Time to Positivity, DTP). Questo metodo comporta l'impiego di metodiche di monitoraggio continuo della positivizzazione dell'emocultura con mezzi radiometrici, e confronta la differenza di tempo intercorrente e tra la positivizzazione delle colture da sangue ottenuto dal catetere venoso centrale e da vena periferica. Studi condotti sui cateteri tunnellizzati hanno dimostrato come questa metodica offra un'accuratezza comparabile a quella ottenibile con le colture quantitative, con un migliore rapporto costo-efficacia. La sensibilità globale è del 91%, la specificità del 94% se la coltura da catetere venoso centrale si positivizza due ore prima della coltura da sangue periferico.

BRUSHING ENDOLUMINALE

La tecnica si avvale dell'impiego di una microspazzola solidale ad un filo guida, che viene passata all'interno del catetere per ottenere campioni di biofilm. La sensibilità e specificità della metodica nel diagnosticare infezioni catetere-correlate si attestano sul 95 ed 84% circa. Il limite della metodica risiede nel rischio dell'embolizzazione di frammenti di biofilm o nell'espulsione dei microrganismi dal catetere

COLORAZIONE CON ARANCIO ACRIDINA

Il test (Acridine Orange Leucocyte Cytospin, AOLC) consiste nell'esame sotto luce ultravioletta di un monostrato cellulare su vetrino ottenuto da un campione di 50 ul di sangue, colorato con arancio acridina, un colorante fluorescente. Il metodo si è rivelato poco sensibile ed è in grado di diagnosticare solo il 50% delle potenziali infezioni catetere-correlate. Esso appare di un qualche valore se impiegato per la colorazione del materiale ottenuto con il brushing endoluminale.

6. TERAPIA

La terapia antibiotica iniziale delle infezioni catetere-correlate è spesso empirica. La scelta dei farmaci è regolata dalla gravità del quadro clinico, dai fattori di rischio per episodi infettivi e dai patogeni più verosimilmente associati allo specifico accesso vascolare. Nonostante non vi siano dati che supportino l'impiego di uno specifico schema empirico di antibioticoterapia per il trattamento delle infezioni catetere-correlate, va ricordato che:

1. data l'attività contro gli Stafilococchi coagulasi negativi e contro lo Stafilococco aureo, l'impiego di prima scelta della vancomicina è raccomandato solo in quelle strutture in cui è documentato un significativo incremento dell'incidenza degli Stafilococchi meticillino-resistenti

2. in assenza di tale dato è consentito l'impiego di prima scelta di un antibiotico penicillinasi-resistente, come l'oxacillina o la nafcillina.

3. nei pazienti immunodepressi con sospetto di una infezione catetere-correlata può essere indicato l'impiego di cefalosporine di terza o quarta generazione, per la copertura dei Gram-negativi e Pseudomonas

4. l'impiego di fluconazolo o amfotericina è consigliabile solo in pazienti con sospetta fungemia.

La terapia antibiotica iniziale deve essere somministrata per via endovenosa; una volta che le condizioni del paziente sono stabili e sono note le sensibilità agli antibiotici, possono essere impiegati in alternativa farmaci per os quali ciprofloxacina, cotrimoxazolo o linezolid.

Non esistono dati che indichino la durata ideale del trattamento. In presenza di una batteriemia catetere-correlata non secondaria a Stafilococchi coagulasi negativi, senza malattia valvolare cardiaca associata o endoprotesi vascolare e in assenza di trombosi settica, endocardite od osteomielite, ed in cui si osservi una pronta risposta alla terapia antibiotica iniziale, la terapia deve durare 10-14 giorni. Una durata maggiore deve essere prevista per i pazienti con batteriemia persistente o se c'è evidenza di endocardite o trombosi settica (durata 4-6 settimane), mentre l'osteomielite deve prevedere una durata di terapia di 6-8 settimane.

INFEZIONE DA CATETERE PERIFERICI A BREVE TERMINE

In caso di infezione da catetere periferico a breve termine lo stesso deve essere rimosso e sottoposto ad esame culturale semiquantitativo. Prima dell'inizio della terapia antibiotica devono essere eseguite due colture separate di cui una dal catetere e una da sangue periferico.

INFEZIONE DA CATETERI VENOSI CENTRALI NON TUNNELLIZZATI

Nei pazienti con quadro clinico lieve o moderato il catetere venoso centrale non deve essere rimosso di routine; il 70% dei cateteri rimossi a pazienti con sospetta infezione catetere-correlata si rivelano sterili. Il catetere venoso centrale deve essere al contrario rimosso e sottoposto cultura se il paziente ha un quadro clinico grave o un eritema a livello del sito di emergenza del catetere, presenza di secrezione purulenta o segni clinici di sepsi non altrimenti spiegabile. Se le emocolture sono positive, o se il catetere sostituito su filo guida dimostra alle culture quantitative e semiquantitative una colonizzazione significativa deve essere rimosso e riposizionato in un nuovo sito.

Il catetere venoso centrale può essere mantenuto in sede in assenza di infezioni ematiche persistenti, o se l'organismo infettante è uno Stafilococco coagulasi negativo e non vi sono sospetti di complicazioni locali o metastatiche. In pazienti con infezione da Stafilococco aureo l'ecocardiografia transesofagea può essere impiegata per escludere la presenza di vegetazioni valvolari. In caso di batteriemia o fungemia persistente, o se dopo tre giorni dalla rimozione del catetere e dall'inizio di una appropriata terapia antimicrobica non si assiste a miglioramento del quadro clinico, è necessario adottare immediatamente un protocollo aggressivo per la diagnosi di trombosi settica, endocardite infettiva o altre infezioni metastatiche.

Non vi sono dati in letteratura che possano guidare il clinico all'impiego della terapia antibiotica per i pazienti in cui, pur in assenza di batteriemia o fungemia, la cultura della

punta del catetere risulti positiva. Un paziente febbrile con malattia valvolare o con neutropenia il cui catetere rivela una crescita significativa di *Stafilococco aureo* o di *Candida albicans* per mezzo di colture semiquantitative o quantitative deve essere attentamente monitorato relativamente alla evoluzione del quadro clinico; questi microorganismi sono infatti più spesso associati a infezioni circolatorie catetere-correlate rispetto agli *Enterococchi* o ai germi Gram-negativi.

CATETERI VENOSI CENTRALI TUNNELLIZZATI O IMPIANTATI

I pazienti con un catetere tunnellizzato ed una singola emocultura positiva per *Stafilococchi* coagulasi negativi non devono essere sottoposti a rimozione del catetere e a terapie antibiotiche empiriche prima della esecuzione di nuove emocolture di conferma, e della dimostrazione che il catetere sia il reale responsabile della stessa. Vengono considerati dati significativi per la diagnosi differenziale tra una CRBSI causata da *stafilococchi* coagulasi negativi ed una semplice contaminazione le emocolture multiple positive, le colture quantitative dal catetere con una crescita maggiore di 100 CFU/mL e l'isolamento dello stesso microorganismo dalle colture quantitative dal catetere e dalle emocolture periferiche. Un tempo di crescita differenziale inferiore a due ore per le colture di campioni ottenuti da catetere venoso centrale comparate con una emocultura ottenuta dalla periferia viene considerato predittivo di una CRBSI

Il trattamento delle infezioni di cateteri tunnellizzati è riassunto nella **Tab. II**. Pazienti con infezioni complicate del sistema di accesso venoso (infezione del tunnel o della tasca del port) richiedono la rimozione del catetere e 7-10 giorni di terapia antibiotica. Pazienti con trombosi settica o endocardite richiedono la rimozione del catetere o del dispositivo ed un trattamento antibiotico per 4-6 settimane; pazienti con osteomielite richiedono la rimozione del catetere ed un trattamento antibiotico per 6-8 settimane.

In caso di infezione non complicata da *Stafilococchi* coagulasi negativi ed in assenza di batteriemia persistente o recidiva, il catetere può essere mantenuto in sede. Per una batteriemia catetere-correlata causata da organismi diversi dagli *Stafilococchi* coagulasi negativi, alcuni ricercatori sono del parere di mantenere in sede il catetere venoso se le condizioni cliniche del paziente lo permettono, e consigliano in tali casi l'impiego di terapia antibiotica sistemica e dell'antibiotic lock (vedi oltre).

INFEZIONE CORRELATE A CATETERE PER EMODIALISI

Nel 10-55% dei cateteri da emodialisi è possibile accertare una colonizzazione del catetere non associata a manifestazioni cliniche o infezione. I cateteri da emodialisi sono spesso correlati a infezioni profonde quali endocardite, emboli polmonari settici e trombosi settica. Manca l'evidenza di una maggiore o minore incidenza di infezione a seconda del sito di inserzione del catetere, come pure dell'effetto protettivo della tunnellizzazione. In numerosi studi lo *Stafilococco aureo* si dimostra il responsabile principale delle infezioni ematiche catetere-correlate in emodialisi, contribuendo per il 33-80% degli organismi isolati in cultura. La prevalenza di portatori nasali di *Stafilococco aureo* in pazienti sottoposti ad emodialisi varia dal 30 al 60%; la bonifica nasale dei portatori ha portato una significativa riduzione delle infezioni.

ANTIBIOTIC LOCK

Studi relativi al trattamento di infezioni ematiche catetere-correlate associate al salvataggio del catetere hanno documentato una percentuale di successo del 66%. La probabilità di risposta clinica e di salvataggio del catetere varia a seconda del sito di infezione (l'infezione del sito di emergenza risponde più spesso delle infezioni di tunnel o di tasca chiusa) e del microrganismo coinvolto (gli Stafilococchi coagulasi negativi rispondono meglio rispetto allo Stafilococco aureo o allo *Pseudomonas aeruginosa*).

Microrganismi sensibili alla terapia (quali lo Stafilococco epidermidis) possono tuttavia causare batteriemie recidive entro dodici settimane nel 20% dei casi in cui il catetere non viene rimosso, in confronto al 3% delle recidive osservate dopo rimozione del catetere.

Il fallimento della terapia è legato all'impossibilità di molti antibiotici di eliminare microorganismi che crescono a livello del biofilm. Il biofilm (o glicocalice) è normalmente prodotto dai batteri patogeni per aumentare l'adesività a materiale non biologico e ridurre la sensibilità agli antibiotici circolanti. Studi recenti hanno dimostrato che la concentrazione di antibiotico necessaria per eliminare germi nel biofilm deve essere 100-1000 volte superiore a quella utile sugli stessi batteri in soluzione. Dato che la maggioranza delle colonizzazioni dei cateteri tunnellizzati origina dall'imbocco del catetere stesso per diffondersi successivamente nel lume, è apparso logico trattare la colonizzazione stessa riempiendo il lume del catetere con concentrazioni farmacologiche di antibiotici lasciando in sede tale soluzione per ore o giorni, (cosiddetto "antibiotic lock").

Numerosi studi aperti di terapia con antibiotic lock in cateteri tunnellizzati, con o senza terapia parenterale concomitante, hanno permesso di ottenere una percentuale di salvataggio del catetere pari all'82%. Le terapie che includono l'antibiotic lock si dimostrano significativamente più efficaci della sola terapia parenterale. Alcuni germi si dimostrano tuttavia più difficili da eradicare; nelle infezioni da miceti sette tentativi su dieci falliscono.

Soluzioni di antibiotico che contengono l'agente antimicrobico selezionato dall'antibiogramma in una concentrazione di 1-5 mg/ml vengono mescolate a 50-100 unità di eparina in un volume sufficiente per riempire il catetere, e vengono inserite nel lume quando lo stesso non viene impiegato per le infusioni, ad esempio di notte. La vancomicina è stata impiegata a concentrazione di 1-5mg/ml, la gentamicina e l'amikacina a 1-2 mg/ml, la ciprofloxacina a 1-2 mg/ml. Il volume di antibiotico introdotto nel catetere viene rimosso al momento della somministrazione della dose successiva.

Nonostante la durata dell'antibiotic lock sia variabile nei diversi studi, essa può essere calcolata intorno alle due settimane in media. Due settimane di terapia con il solo antibiotic lock possono essere efficaci tanto quanto lo stesso regime associato ad una terapia antibiotica sistemica. La vancomicina rimane stabile in associazione con eparina in soluzione salina a temperatura ambiente per giorni: questo permette l'impiego dell'antibiotic lock per dodici ore o durante la notte. L'incubazione con eparina per 72 ore a temperatura corporea comporta una perdita dell'attività antimicrobica di almeno sette farmaci testati, ma anche nel caso del decremento maggiore (64% per quanto riguarda il meropenem) il rapporto con la MIC è rimasto in tutti casi favorevole.

Dato che lo scopo dell'antibiotic lock è di sterilizzare il lume del catetere, i pazienti devono essere selezionati sulla base della probabilità della esistenza di una infezione intraluminale. I cateteri in sede da meno di due settimane sono più spesso contaminati per via extraluminale e solo alcuni pazienti con cateteri in sede per periodi più lunghi possono avere l'evidenza di infezione extraluminale. Con l'infezione extraluminale, l'antibiotic lock da solo non è ovviamente adeguato.

7. COMPLICANZE

Le principali complicanze legate all'infezione da catetere sono riportate nella **Tab. III**; il trattamento può richiedere una condotta aggressiva, combinando terapia antibiotica e chirurgica.

L'**ENDOCARDITE**, sebbene non frequente, è una delle complicanze più pericolose, Può comparire sia negli incannulamenti venosi centrali che periferici. Le valvole più colpite sono la mitralica e l'aortica, che possono essere normali o già danneggiate da una patologia (congenita, reumatica o degenerativa); i cateteri posizionati nell'atrio destro e che attraversano la tricuspide possono provocare un danno endoteliale e una turbolenza che, nel caso si verifichi una transitoria batteriemia o fungemia, predispongono il paziente allo sviluppo di un'endocardite destra. La persistente o intermittente batteriemia o fungemia nonostante la rimozione del catetere, associata all'evidenza di un'embolizzazione a livello polmonare, cutaneo, del SNC o viscerale, suggerisce la possibile presenza di un'endocardite; in questo caso un'ecocardiografia permette di valutare il coinvolgimento valvolare, la dimensione delle vegetazioni e la presenza di ascessi miocardici; l'ecocardiografia transesofagea ha notevolmente migliorato la ricerca delle vegetazioni valvolari specialmente nelle localizzazioni destre. Nella maggior parte dei casi per la diagnosi di endocardite ci si basa comunque su una persistente positività delle emocolture. Il trattamento dell'endocardite può anche richiedere un intervento chirurgico.

Anche in assenza di un'endocardite, **FOCI METASTATICI** (alle ossa e ad altri organi) possono verificarsi come conseguenza di una batteriemia da *S. aureo*; la morbilità e la mortalità sono rilevanti.

L'infezione da catetere è una delle cause più comuni di **TROMBOFLEBITE SETTICA**, particolarmente frequente nei pazienti sottoposti a nutrizione parenterale e negli ustionati. Il paziente solitamente è febbrile e l'emocoltura è persistentemente positiva, ma i segni obiettivi (dolore, rossore e tumefazione) possono essere assenti; se si sospetta la presenza di una flebite suppurativa, anche in assenza di segni obiettivi, può essere necessaria l'esplorazione del sito cutaneo con un'agoaspirazione o un'incisione chirurgica; talvolta è sufficiente la pressione in corrispondenza della vena per provocare la fuoriuscita di materiale purulento. Se il pus è abbondante, o se la sepsi persiste nonostante un'adeguata terapia antibiotica, l'interruzione della vena o la semplice asportazione del trombo non sono sufficienti, in quanto non viene trattata l'infezione posta più prossimalmente; è dunque necessaria l'escissione della vena. Le complicanze suppurative a livello delle vene centrali (in particolare succlavia e vena cava superiore) sono aumentate parallelamente all'utilizzo dei cateteri venosi centrali. La diagnosi può essere sospettata in caso di emocolture persistentemente positiva nonostante la rimozione del catetere e la terapia antibiotica mirata; sulla terapia ottimale di questa complicanza non vi è un consenso tra gli Autori, in quanto le procedure chirurgiche indicate per il trattamento delle tromboflebiti periferiche sono in questo caso rischiose.

8. BIBLIOGRAFIA

1. O' Grady N. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002, 51:1-36.
2. Fatkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. Clin Microbiol Infect 2002;8:545-50.
3. Polderman KH, Girbes ARJ. Central venous catheter use - Part : infectious complications. Intensive Care Med 2002;28:18-28.
4. Mermel LA, Farr BM, RJ Sherertz, et al. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. Clin Infect Dis 2001;32:1249-72.
5. Worthington T, Elliott TSJ. Diagnosis of central venous catheter related infection in adult patients. J Infect 2005;51:267-80.
6. Centres for disease control and prevention, www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.html
7. Infectious Diseases Society of America, IDSA www.idsociety.org/
8. Gruppo aperto per lo studio degli Accessi Venosi Centrali a Lungo Termine GAVECELT, www.gavecelt.org

Tab. I**Definizioni relative alle infezioni dei dispositivi intravascolari****Contaminazione**

Accidentale inquinamento del materiale prelevato per coltura (sangue o catetere)

Colonizzazione

Crescita non significativa sulla punta del catetere o a livello dell'imbocco del catetere di un microorganismo in coltura quantitativa (< 100 ufc) o semiquantitativa (< 15 ufc)

Infezione del sito di ingresso

- Clinica: eritema, tumefazione ed edema entro due centimetri dal sito di uscita del catetere, associati o meno ad altri segni o sintomi di infezione con o senza concomitante infezione ematica;
- Microbiologica: culturale positivo sull'essudato all'uscita del catetere, senza o con una concomitante infezione ematica (v.)

Infezione del tunnel

Eritema, tumefazione ed edema oltre due centimetri dal sito di uscita del catetere lungo il tratto della tunnellizzazione associato o meno ad altri segni o sintomi di infezione con o senza concomitante infezione ematica (v.)

Infezione di tasca

Presenza di liquido infetto nella tasca del sistema impiantato, spesso associata con edema ed eritema con o senza concomitante infezione ematica (v.)

Infezione ematica

- Correlata alla infusione: crescita concordante dello stesso microorganismo dalla emocoltura e dal liquido di infusione senza altre fonti identificabili di infezione
- Correlata al catetere: batteriemia o fungemia in un paziente portatore di accesso venoso centrale e più di una coltura positiva di campioni ottenuti da vena periferica, manifestazione clinica di infezione e non altre apparenti fonti di infezione; deve essere presente uno dei seguenti segni:
 - a. risultato positivo di una coltura semiquantitativa del catetere (> 15 ufc) o quantitativa (>100 ufc), concomitante isolamento dello stesso germe da campioni ottenuti dal catetere centrale e dalla vena periferica;
 - b. emocoltura quantitativa simultanea di campioni ematici ottenuti dal catetere venoso e dalla periferia con un rapporto > 5:1;
 - c. tempo differenziale di positività (risultato positivo di una emocoltura dal catetere osservato due ore prima della positivizzazione del campione ottenuto da vena periferica)

Tab. II

Raccomandazioni relative alla diagnosi e trattamento delle infezioni catetere-correlate

RACCOMANDAZIONI GENERALI

Cultura del catetere:

- Il catetere deve essere messo in cultura solo quando si sospetta un'infezione catetere-correlata
- Sono raccomandate le culture quantitative semiquantitative
- Le culture qualitative su un brodo sono sconsigliate
- La cultura del catetere deve essere ottenuta dalla punta e da un segmento sottocutaneo

RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE

Cateteri periferici

Nel sospetto di un'infezione catetere-correlata il catetere dev'essere rimosso, la punta sottoposta a cultura e devono essere ottenuti almeno due campioni ematici per la cultura prima dell'inizio della terapia antibiotica, come pure campioni del punto di introduzione in caso di presenza di essudato

Catetere centrale non tunnellizzato

- In presenza di febbre e quadro clinico lieve o moderato il catetere non dev'essere rimosso di routine
- Il catetere deve essere rimosso in presenza di eritema o secrezione purulenta o di segni clinici di sepsi
- Se l'emocultura è positiva o se il catetere cambiato su filo guida dimostra una colonizzazione significativa con cultura quantitative o semiquantitative, il catetere va rimosso ed impiantato in altro sito
- In assenza di infezione ematica persistente, o in caso di Stafilococco coagulasi negativo come organismo infettante ed in assenza di complicazioni locali metastatiche il catetere venoso può essere lasciato in sede
- In pazienti con infezioni da Stafilococco aureo, in assenza di controindicazioni, appare indicato l'impiego dell'ecografia transesofagea per escludere vegetazioni valvolari; l'ecocardiografia transtoracica appare di seconda scelta e non condiziona la durata del trattamento antibiotico
- Dopo rimozione di un catetere colonizzato associato ad una infezione ematica, se c'è batteriemia persistente o non si osserva miglioramento clinico dopo tre giorni dalla rimozione e dall'inizio di una appropriata terapia antibiotica, si deve procedere alla esclusione della presenza di trombosi settica, endocardite infettiva ed altre infezioni metastatiche
- Pazienti febbrili con malattia valvolare o con neutropenia cui l'esame culturale della punta del catetere riveli una crescita significativa di Stafilococco aureo o Candida in assenza di infezione ematica devono essere sottoposti a stretto follow-up medianteemocultura
- Dopo rimozione del catetere infetto con associata infezione ematica, un nuovo catetere può essere inserito dopo l'inizio di una appropriata terapia antibiotica sistemica

Cateteri centrali tunnellizzati e sistemi impiantabili

- In caso di infezioni complicate i cateteri centrali tunnellizzati e i sistemi impiantabili vanno rimossi;
- In caso di infezione non complicate e in assenza di infezione di tunnel e della tasca può essere impiegato l'antibiotic lock per due settimane, associato a terapie sistemica per il trattamento di infezione da Stafilococco aureo, Stafilococco coagulasi negativo e germi Gram negativi

- L'infezione di tasca o del tunnel richiedono rimozione del catetere e 7-10 giorni di terapia appropriata
- Il nuovo posizionamento di un catetere centrale tunnellizzato o di un sistema impiantabile può essere eseguito solo al termine di una adeguata terapia antibiotica, dopo aver ottenuto ripetute emocolture negative a 5-10 giorni di distanza

Cateteri da Dialisi

- L'impiego di vancomicina per Stafilococchi meticillino sensibili non è raccomandato per il rischio di selezione di ceppi resistenti; preferibile l'impiego di betalattamici penicillinasi resistenti, più efficaci in questi casi dei glicopeptidi
- L'antibiotic lock è raccomandato se il catetere rimane in sede
- una infezione ematica da Stafilococchi coagulasi negativi può essere trattata lasciando il catetere in sede; tale trattamento può richiedere una durata maggiore della terapia
- In caso di infezione da Stafilococco aureo, oltre alle emocolture e alla rimozione del catetere è importante ottenere una cultura delle cavità nasali per impostare l'eventuale trattamento di bonifica

Tab. III

Trattamento delle complicanze da infezione catetere-correlata

TROMBOSI SETTICA

- È indicata la rimozione del catetere venoso in tutti i casi
- È consigliabile l'incisione e drenaggio della vena periferica infetta, soprattutto in caso di suppurazione o persistente batteriemia o fungemia associata ad appropriata terapia antibiotica
- L'esplorazione chirurgica è obbligatoria in caso di infezione che si estende ai tessuti circostanti la vena interessata
- In caso di infezione arteriosa e formazione di pseudoaneurisma è indicato il trattamento chirurgico
- L'impiego di eparina è giustificato nelle trombosi settiche dei grossi tronchi venosi ed arteriosi, mentre non appare utile nel trattamento di routine delle infezioni delle vene periferiche
- La durata del trattamento antibiotico nelle trombosi settiche è equivalente a quello proposto per le endocarditi (4-6 settimane)
- In caso di trombosi settica da *Candida* sp., è indicato un ciclo terapeutico con amfotericina e, nei casi di accertata sensibilità, con fluconazolo
- L'impiego di agenti trombolitici associati alla terapia antibiotica non appare indicato

SETTICEMIA PERSISTENTE E ENDOCARDITE SETTICA

- È indicata in questi casi la rimozione del catetere
- Pazienti con emocultura positiva e segni persistenti di infezioni a tre giorni dalla rimozione del catetere devono essere considerati affetti da infezione endovascolare e trattati di conseguenza, ovvero con terapia antibiotica per almeno o più di 4 settimane
- La terapia empirica in queste situazioni deve prevedere una copertura per gli Stafilococchi
- Per una endocardite della tricuspide non complicata secondaria ad una infezione da Stafilococchi appare indicata la terapia con antibiotici penicillino resistenti con o senza gentamicina per almeno due settimane
- Salvo rare eccezioni, l'endocardite da *Candida* richiede un intervento chirurgico associato a terapia antimicrobica