

LE 5 COSE CHE TUTTI I CARDIOLOGI DEVONO SAPERE SU:

“COME PREVENIRE, RICONOSCERE E TRATTARE LE INFEZIONI DEI DISPOSITIVI IMPIANTABILI (D.I.): PACEMAKER, AICD, STIMOLATORI BIVENTRICOLARI”

A cura di Achille Giardina

1. Le infezioni (I) dei D.I. sono un grave problema sanitario in termini di morbilità, di mortalità e di costi.

2. Le I dei D.I. sono prevalentemente causate dagli stafilococchi, germi Gram positivi. Tra questi vengono isolati più frequentemente i coagulasi negativi (CoNS) tra i quali prevale nettamente lo *Staphylococcus epidermidis*. Un'altra importante causa di infezione è lo *Staphylococcus Aureus*. *S. Epidermidis* vive stabilmente nella profondità degli annessi cutanei. *S. Aureus* tende a colonizzare il vestibulum nasi e non è un saprofita cutaneo; la sua presenza sulla cute è solo transitoria essendo dovuta alla dispersione dal serbatoio nasale.

3. Due pericolosi invasori:

- *S. Aureus* esercita la sua azione patogena attraverso numerosi fattori di virulenza: le proteine di superficie che promuovono la colonizzazione dei tessuti, le invasive (per es. la ialuronidasi) che favoriscono la diffusione nei tessuti, dei fattori che inibiscono la fagocitosi, le caratteristiche biochimiche favorevoli la sopravvivenza in ambiente ostile, le tossine (come l'emolisina), le esotossine e la resistenza agli antibiotici. Non forma un vero biofilm ed è altamente e rapidamente invasivo.

- *S. Epidermidis* non possiede i fattori di virulenza e le tossine di *S. Aureus* ma esibisce una diabolica abilità nel colonizzare le superfici degli hardware protesici mediante la produzione di una matrice polimerica extracellulare adesiva (slime) fino alla costruzione di una comunità (biofilm) batterica. Questa ancestrale modalità di colonizzazione costituisce il più importante fattore di virulenza dello *S. Epidermidis*.

4. La diagnosi di infezione dei D.I. si basa su tre cardini:

A) Pronto riconoscimento dei segni di decubito dello stimolatore: dolore spontaneo, aderenza ai tessuti circostanti, colorazione cutanea anomala e migrazione;

B) se si sospetta una infezione è tassativo eseguire l'ecocardiogramma transesofageo dato che, anche in assenza di segni e sintomi di infezione generalizzata, i cateteri del D.I. possono presentare vegetazioni;

C) In caso di sepsi un ecocardiogramma transesofageo negativo non consente di escludere l'infezione del D.I.

5. Il trattamento delle infezioni dei D.I. è radicale. Non esiste alcuna alternativa alla rimozione completa del materiale infetto: cateteri, generatore d'impulsi, fili di sutura, manicotti, capsula connettiva della tasca chirurgica sottocutanea e quant'altro in situ. La terapia antibiotica pre e post estrazione deve essere guidata dai risultati delle analisi batteriologiche (emoculture, colture dei tessuti e dei cateteri) volte all'identificazione della specie batterica in causa e delle sue sensibilità antibiotiche.

1. Dati epidemiologici

I primi impianti di pacemaker sono stati eseguiti nel 1958. Dopo gli eroici inizi (grazie anche all'invenzione del catetere endocavitario transvenoso che ne semplificò notevolmente la tecnica) il loro utilizzo si è diffuso in tutto il mondo. Il primo impianto di defibrillatore automatico (AICD) risale al 1980 e la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) ha fatto la sua apparizione nel 1998. Oggi AICD e CRT sono routine. Per fare un esempio sulla grande diffusione dei D.I. basterà ricordare che negli USA, secondo il database Nationwide Inpatients sample discharge records (NIS), ne sono stati impiantati 4.2 milioni nel periodo compreso tra il 1993 ed il 2008.

Fin dall'inizio le infezioni hanno funestato l'esito di questi interventi, ma negli ultimi anni questa complicanza ha presentato un rapido e preoccupante incremento. Sempre negli USA (sempre dati NIS) la percentuale delle infezioni è rimasta stabile (1.53%) fino al 2004 per poi velocemente raggiungere i valori (2.41%) del 2008. La mortalità è passata dal 2.91% del 1993 al 4.96% del 2008. Secondo l'ampia (46.299 pazienti) casistica Danese, comprendente tutti gli impianti di D.I. effettuati dal 1992 al 2007, le sostituzioni sono state gravate da una percentuale di infezioni (12.12/1000 PM-anno) tre volte superiori a quelle dei primi impianti (4.82/1000 PM-anno). Tale rapporto rimaneva invariato nelle infezioni tardive (>365 giorni) che si verificavano in numero minore ma non trascurabile. Gli interventi ripetuti espongono ad un aumentato rischio di infezione.

A questi dati è necessario aggiungere che le infezioni dei D.I. causano il 10% di tutte le endocarditi infettive (E I) nel mondo.

2. Conosci il tuo nemico

Ovvero quali sono i microbi più comunemente causa di infezioni dei D.I. e quali sono le loro strategie di aggressione.

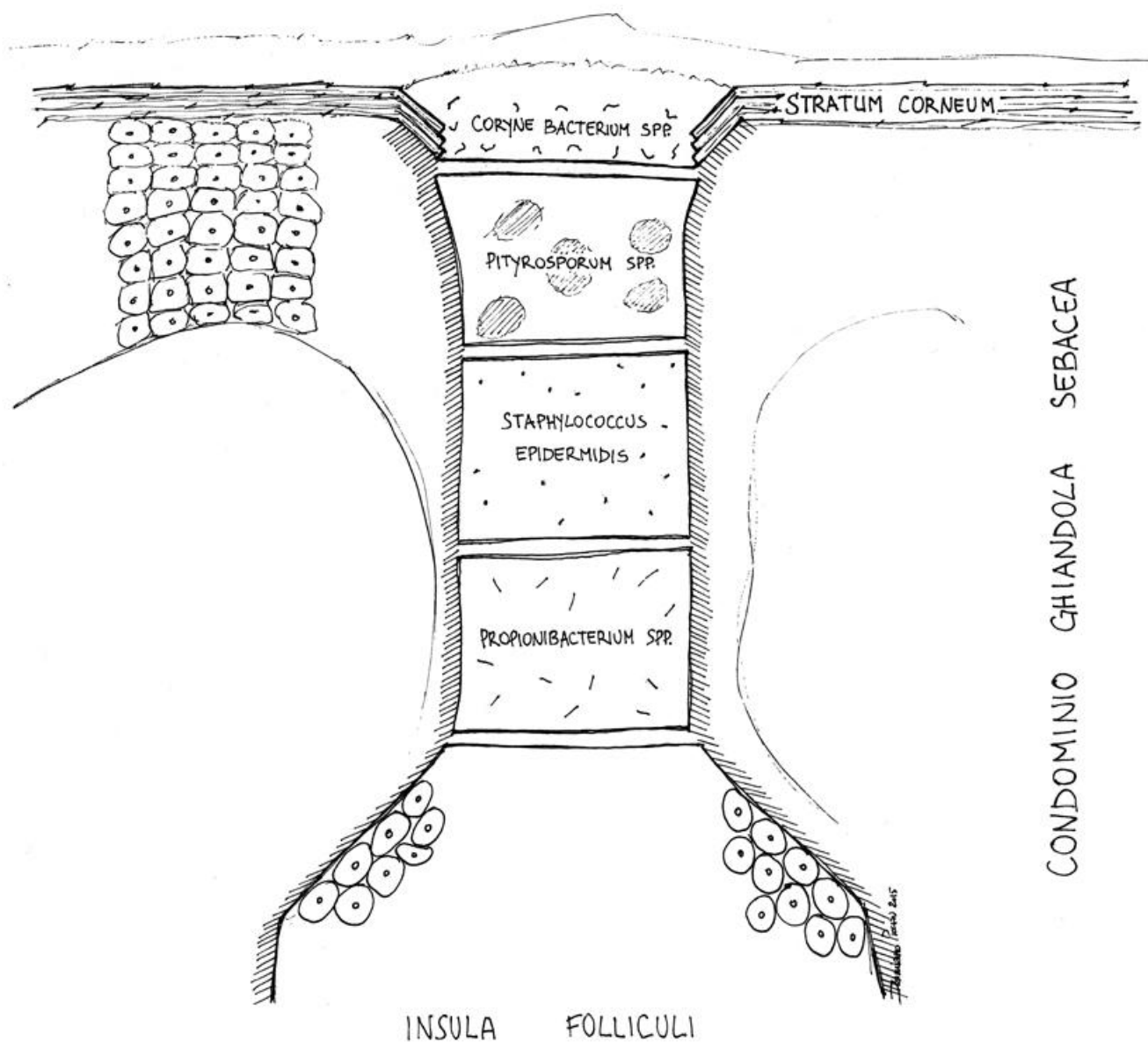
Le I sono prevalentemente causate dagli stafilococchi. Tra questi vengono isolati più frequentemente i coagulasi negativi (CoNS) tra i quali prevalgono gli *epidermidis*. Nella ampia casistica della Dott.ssa Bongiorno, l'analisi microbiologica dei cateteri rimossi (1.024 pazienti) per infezione ha confermato la netta prevalenza percentuale (92.5) dei Gram positivi con il 69% di CoNS ed il 13.8 % di *Staphylococcus Aureus*. Tra i CoNS gli *staphylococcus epidermidis* sono stati isolati nel 67% dei casi. Lo Stafilococco

aureo è responsabile delle forme più precoci, con setticemia e disseminazione metastatica, dovute alla sua capacità di esprimere diversi fattori di virulenza che consentono invasione, diffusione ed aderenza; esso si lega con avidità alla fibronectina ed il suo impianto alla superficie del catetere è mediata da questa sostanza. Produce inoltre l'enzima coagulasi avvantaggiandosi dal processo di formazione della fibrina sulla superficie del catetere per aderirvi saldamente. Produce fattori che ostacolano la fagocitosi ed è anche in grado di attivare la fibrinolisi.

Le infezioni da *Stafilococcus epidermidis* sono lentamente ma inesorabilmente evolutive. Infatti i CoNS non posseggono i fattori di virulenza e le tossine prodotte dall'Aureo ma agiscono da colonizzatori. La loro abilità risiede nell'aderire alle superfici protesiche e produrre una matrice extracellulare (slime) fino a realizzare una comunità inattaccabile (il biofilm) alle difese dell'organismo ed agli antibiotici.

S. Aureus vive nelle narici e da lì si diffonde alla cute. I CoNS vivono nella profondità degli annessi cutanei.

L'invasione inizia con il taglio della cute: la mancata profilassi antibiotica aumenta il rischio infettivo. Data la prevalente presenza dei CoNS (*la vischiosa fanteria*) sarà più spesso un lento processo. I portatori nasali di *S. Aureus* (*il cavaliere dell'apocalisse*) sono esposti al rischio di una rapida e devastante infezione. Condizioni locali favorevoli all'infezione comprendono l'ematoma post-operatorio ed i re-interventi.



VEDI ELSMER KARGER 2006

3. Prevenzione

Dato che le I. dei D.I. sono così gravi (potenzialmente letali), tali da obbligare alla completa rimozione dei D.I., deve essere fatto sempre il massimo sforzo per prevenirle.

La strategia preventiva deve comprendere:

- I) Le valutazioni e le procedure che vengono messe in atto in previsione dello intervento (impianto);
- II) I comportamenti peri-operatori per la più rigorosa applicazione dei principi di asepsi, di antisepsi e la cura del teatro operatorio;
- III) La gestioni dei Pazienti ad alto rischio.

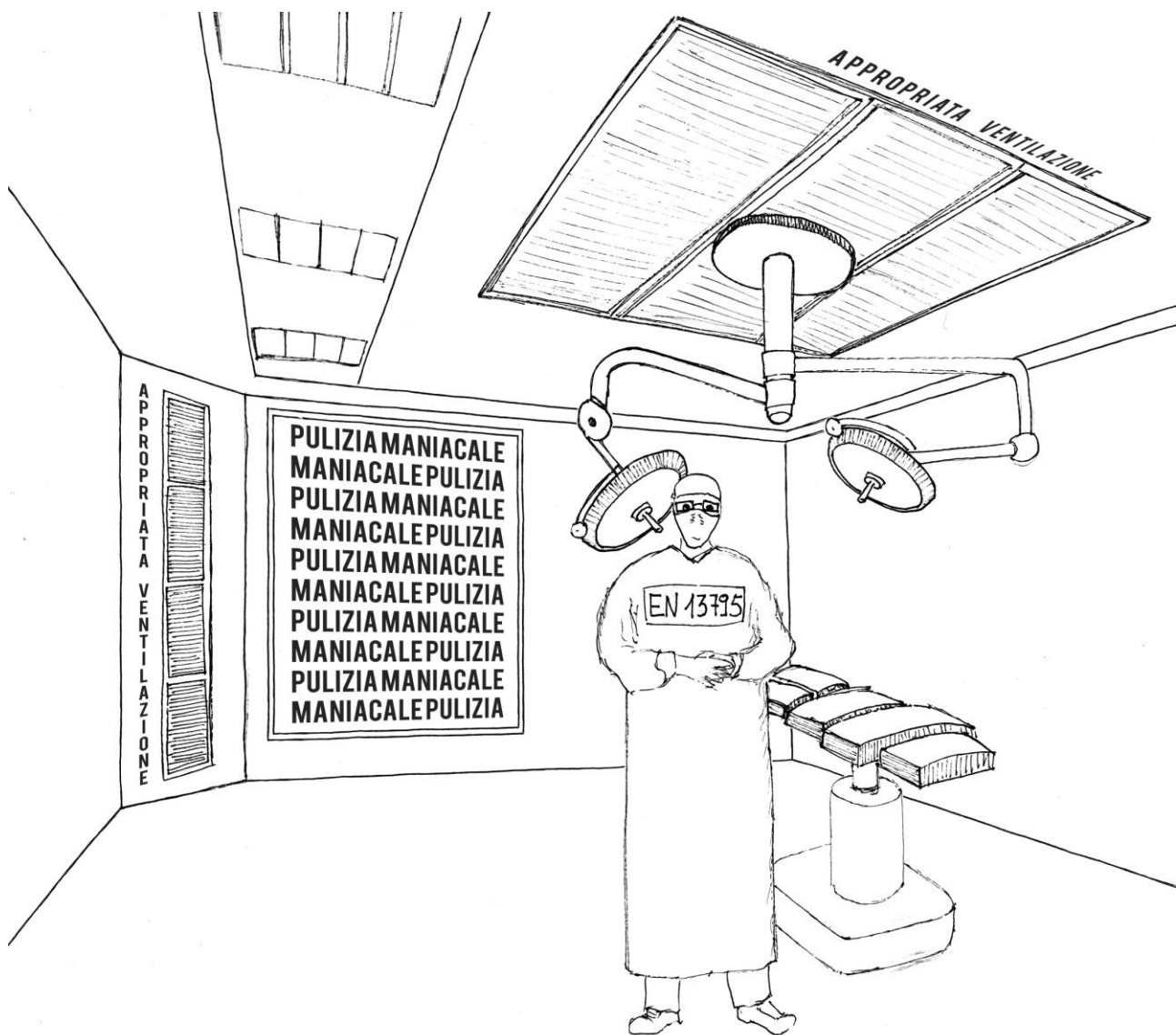
I) Prudente valutazione dell'indicazione, bilanciamento dei rischi e dei benefici, adozione di strategie pro-attive* nella scelta dei D.I., scrupolosa valutazione delle condizioni pre-operatorie** ed attenta pianificazione*** dell'intervento.

* Scegliere il D.I. meno complesso (compatibilmente con l'indicazione) per ridurre i tempi d'intervento, porre la massima attenzione alla longevità del D.I. allo scopo di ridurre il numero delle sostituzioni, limitare gli interventi di up grade solo a quelli indispensabili e porre le condizioni per una più agevole rimozione dei cateteri preferendo quelli a fissazione attiva. Vista l'ampia diffusione degli impianti di defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa, l'uso di cateteri single coil potrebbe ridurre il rischio di complicazioni in caso di estrazione. L'uso del defibrillatore sottocutaneo consente di evitare il rischio infettivo legato al posizionamento del catetere endocavitario.

** Condizioni cliniche di aumentato rischio infettivo sono il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, la dialisi, la BPCO, l'uso di steroidi, lo scompenso cardiaco, la febbre prima dell'impianto, la terapia con anticoagulanti orali, le neoplasie maligne ed una pregressa infezione del D.I.

*** La necessità di posizionare un pacemaker temporaneo aumenta il rischio infettivo. Altre situazioni che vanno attentamente considerate sono la presenza di cateteri venosi centrali, tubi di drenaggio ed elettrodi di monitoraggio posizionati dove si effettuerà l'impianto. Anche l'inesperienza dell'operatore è stato riconosciuto tra i fattori di aumentato rischio infettivo. Al fine di garantire la migliore igiene pre operatoria non bisogna dimenticare il lavaggio della cute del torace del paziente con sapone disinfettante a base di clorexidina. I pazienti portatori nasali di *S. Aureus* presentano un aumentato rischio infettivo e il trattamento locale con mupirocina è risultato efficace nel ridurre le infezioni del sito chirurgico in chirurgia generale.

II) Adozione delle raccomandazioni generali sulla prevenzione delle infezioni del sito chirurgico. La profilassi antibiotica pre-operatoria è tassativa. La disinfezione della cute si ottiene efficacemente con lo iodo-povidone sia in soluzione alcolica che in soluzione acquosa. L'utilizzo di teli, camici e mascherine chirurgiche monouso secondo lo standard europeo EN 13795 per una reale barriera ai germi. La corretta tecnica chirurgica riduce il danno dei tessuti ed i sanguinamenti. La delicata e precisa manipolazione dei cateteri riduce il rischio di re-interventi a causa di una loro dislocazione o di un loro danneggiamento. Sono in aumento le evidenze in favore della efficacia di un rivestimento antibatterico riassorbibile (a rilascio controllato di minociclina-rifampicina) del D.I. per l'immediata eliminazione delle specie stafilococciche penetrate con l'atto chirurgico. La sala utilizzata per gli impianti dei D.I. deve essere considerata a tutti gli effetti una sala operatoria con tutto quello che ne consegue in termini di maniacale applicazione dei principi della sterilità in chirurgia.



III) Secondo i dati NIS, negli USA, a partire dal 2004, si è verificato un rapido incremento della presenza di comorbidità (IRC, diabete, insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca) nei pazienti con infezioni dei D.I. Invecchiamento e progressiva diffusione delle comorbidità nella popolazione generale obbligano ad una cura ottimale dei pazienti per contenere al massimo l'aumento del rischio infettivo.

Diagnosi

La diagnosi di infezione dei D.I. si basa sul riconoscimento delle alterazioni locali della tasca chirurgica e sulle manifestazioni sistemiche.

Il precoce riconoscimento dei segni di infezione della tasca chirurgica è di capitale importanza: essi sono come la punta visibile di un iceberg. Le infezioni dei D.I., spesso causate da *S. Epidermidis*, tendono ad assumere un andamento cronico (a

basso grado d'intensità) rendendosi manifeste tardivamente per complicazioni cardiache e sistemiche. La tasca chirurgica sottocutanea del D.I. inizialmente presenterà sintomi sfumati come il dolore di nuova insorgenza. Fondamentale il rilievo della fissazione dello stimolatore rispetto ai tessuti circostanti e la sua migrazione. Non bisogna aspettare che la tasca sia calda e rossa per fare diagnosi di infezione del D.I. L'ulcerazione cutanea è sinonimo di infezione. A segni sistemici sfumati possono corrispondere estese vegetazioni dei cateteri: conseguenza delle lente e progressive colonizzazioni da parte degli *S. Epidermidis* produttori di biofilm. Nel caso di una sepsi da *S. Aureus* l'assenza di vegetazioni non esclude il coinvolgimento del D.I.

La sorveglianza clinica post dimissione (medicazione e controllo ad un mese) è di fondamentale importanza per il riconoscimento delle I precoci. Non bisogna dimenticare che il decubito si può verificare anche anni dopo l'impianto. Dopo ogni sostituzione bisogna "drizzare le antenne", pronti a cogliere quei segni di I che non vorremmo vedere ma che significano soltanto che dobbiamo avviare il paziente alla rimozione totale del D.I.

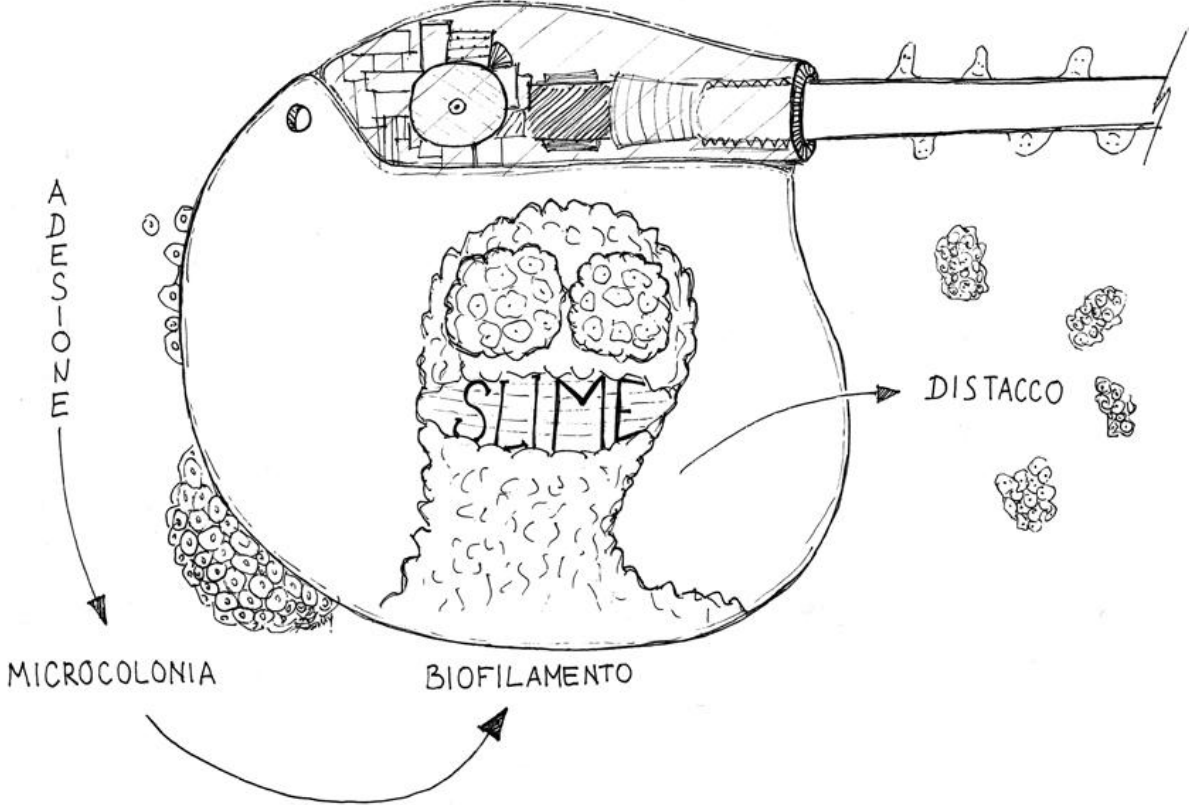
La positività delle emocolture va sempre ricercata ed è particolarmente frequente nelle sepsi da *S. Aureus*, nei pazienti con insufficienza renale terminale ed in quelli in dialisi. Tra gli esami strumentali il più importante è l'ecocardiogramma transesofageo (inderogabile!) che consente l'accurata visualizzazione dei cateteri e delle valvole cardiache. Il reperto ecocardiografico di vegetazioni può variabilmente associarsi a segni e sintomi locali, sistemici o criteri batteriologici (Duke) maggiori.

Principi di terapia

L'inesorabile sviluppo del biofilm sulle superfici (cateteri e generatori d'impulsi) dei D.I. rende l'infezione invulnerabile alle difese dell'organismo ed agli antibiotici. L'unica possibilità di eradicare l'infezione consiste nella completa rimozione del materiale contaminato. Reiterare i tentativi di terapia antibiotica non solo è inutile ma anche dannoso: possono essere selezionati ceppi resistenti agli antibiotici ma soprattutto si favorisce la progressione della malattia.

Citando J.W. Costerton, Il biofilm costituisce una modalità protetta di crescita che consente la sopravvivenza in un ambiente ostile. L'architettura del biofilm contiene canali in cui i nutrienti possono circolare e le cellule nelle differenti regioni esibiscono diversi pattern di espressione genica. La complessità della struttura e del metabolismo del biofilm ha portato all'analogia con i tessuti degli organismi superiori. Queste comunità sessili possono liberare batteri planctonici che si disperdono e si moltiplicano rapidamente. La terapia antibiotica potrà agire solo sui batteri circolanti e dovrà basarsi, una volta identificati, sulla loro sensibilità agli antibiotici. La durata della terapia sarà commisurata al grado di estensione dell'infezione. In caso di diagnosi di endocardite infettiva la durata raccomandata della terapia antibiotica (mirata e di associazione), dopo la completa rimozione del D.I., va dalle 4 alle 6 settimane.

ORRORE IL BIOFILM



Bibliografia essenziale

[Eur Heart J](#). 2015 Oct 1;36(37):2484-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehv060. Epub 2015 Mar 5.

Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment.

[Nielsen JC](#)¹, [Gerdes JC](#)², [Varma N](#)³.

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25749852>

[Science](#). 1999 May 21;284(5418):1318-22.

Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections.

[Costerton JW](#)¹, [Stewart PS](#), [Greenberg EP](#).

<http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=10334980>

[Circ Arrhythm Electrophysiol](#). 2012 Apr;5(2):433-41. doi:

10.1161/CIRCEP.111.962753. *Microbiology and pathogenesis of cardiovascular implantable electronic device infections.*

[Nagpal A](#)¹, [Baddour LM](#), [Sohail MR](#).

<http://circep.ahajournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=22511660>

Consulenza grafica: Damiano Picciau