



Accademia Italiana Medici Specializzandi

MI

Manuale di

**MALATTIE INFETTIVE e
MICROBIOLOGIA**



10^a EDIZIONE
SSM 2024

www.accademiamedici.it

Manuale di Malattie Infettive e Microbiologia
Decima edizione - Concorso Nazionale SSM 2024

ISBN

9788833412207

DEPOSITO LEGALE

Come per Legge

ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR, S.L.

www.academiamir.com

info@academiamir.com

ACCADEMIA ITALIANA MEDICI SPECIALIZZANDI S.R.L.

Via Ettore Carafa, 57

70124 - Bari (Ba) - Italia

P.IVA: 07625410720

www.accademiamedici.it

GRAFICA, IMPAGINAZIONE ED ILLUSTRAZIONI

Iceberg Visual Diseño, S.L.N.E., Marika Perazzetti

STAMPA

Finito di stampare ad Ottobre 2023 da Imedisa

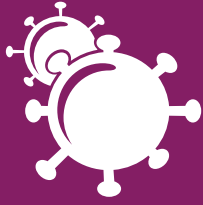
È vietata qualsiasi riproduzione, anche parziale, di quest'opera.
Qualsiasi copia o riproduzione effettuata con qualsiasi procedimento (fotografia, microfilm, nastro magnetico, disco o altro) costituisce una contraffazione passibile delle pene previste dalla legge sulla tutela dei diritti d'autore.

La protezione dei diritti d'autore si estende sia ai contenuti redazionali della pubblicazione sia alla grafica, alle illustrazioni ed alle fotografie della stessa: ne è, pertanto, vietata la riproduzione totale o parziale senza il consenso del titolare dei diritti d'autore.

La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm, i film, le fotocopie, etc.), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i paesi.



Questo manuale è stato stampato con carta ecologica, sostenibile e senza cloro, ed è stato certificato secondo gli standard di FSC (Forest Stewardship Council).



MI

MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA



MI

MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

AUTORI

Direzione editoriale

MANCINI ANTONIO (87)
MAGGIORE MARIA ELENA (87)
MELE ALFONSO (25)
MASTROLEO FEDERICO (21)

Autori

BINELLO NICOLÒ (90)
AIROLA CARLO (70)
VITALE CAROLINA (71)
STELLA LEONARDO (70)
VENUTI FRANCESCO (91)
MASTROLEO FEDERICO (21)
GUIDA ILARIA (64)

CAPITOLO 1	INFORMAZIONI GENERALI	9
1.1.	Principi di microbiologia.....	9
1.2.	Antibiotici	11
1.3.	Principi diagnostici in patologia infettiva.....	18
CAPITOLO 2	SINDROMI CLINICHE	21
2.1.	Endocardite infettiva (EI)	21
2.2.	Infezioni del sistema nervoso centrale I: meningite.....	25
2.3.	Infezioni del sistema nervoso centrale II: altre infezioni	32
2.4.	Polmonite.....	37
2.5.	Infezioni addominali e intestinali	41
2.6.	Infezioni delle vie urinarie	45
2.7.	Malattie sessualmente trasmissibili	47
2.8.	Infezioni di cute e dei tessuti molli	48
2.9.	Osteomieliti	50
2.10.	Sepsi	52
2.11.	Linfoistocitosi emofagocitica.....	54
2.12.	Infezioni nosocomiali	55
2.13.	Infezioni in pazienti immunodepressi e trapiantati.....	57
2.14.	Febbre di origine sconosciuta.....	59
CAPITOLO 3	INFEZIONI BATTERICHE	62
3.1.	Cocchi gram-positivi	62
3.2.	Bacilli gram-positivi.....	72
3.3.	Cocchi gram-negativi (<i>Neisseria</i>).....	80
3.4.	Bacilli e coccobacilli gram-negativi	83
3.5.	Bacilli gram-negativi enterici.....	84
3.6.	Altri bacilli gram-negativi	93
3.7.	Altre infezioni batteriche	95
3.8.	Spirochete	98
3.9.	Infezioni da <i>Rickettsiaceae</i>	102
3.10.	Infezioni da <i>Mycoplasma</i>	106
3.11.	Infezioni da clamidie	108
CAPITOLO 4	TUBERCOLOSI E ALTRE MALATTIE DA MICOBATTERI	111
4.1.	Tubercolosi	111
4.2.	Micobatteriosi non tubercolari	122
4.3.	Lebbra	124
CAPITOLO 5	VIRUS.....	126
5.1.	Classificazione, struttura e replicazione dei virus.....	126
5.2.	Virus dell' <i>Herpes simplex</i>	127
5.3.	Virus varicella-Zoster (VZV)	130
5.4.	Virus Epstein-Barr (EBV).....	132
5.5.	Citomegalovirus	133
5.6.	Herpesvirus umano 6	136
5.7.	Herpesvirus umano 7	136
5.8.	Herpesvirus umano 8	136
5.9.	Vaiolo delle scimmie.....	138
5.10.	Virus del mollusco contagioso.....	140
5.11.	Parvovirus B19	140
5.12.	Papillomavirus (HPV)	142
5.13.	Gastroenterite virale.....	144
5.14.	Enterovirus	145
5.15.	Zoonosi virali	148
5.16.	Infezioni da filovirus.....	152
5.17.	Virus influenzale	153
5.18.	Virus respiratorio sinciziale.....	155
5.19.	Coronavirus	156
CAPITOLO 6	COVID-19.....	158
6.1.	Eziologia.....	158
6.2.	Epidemiologia	159
6.3.	Manifestazioni cliniche.....	161
6.4.	Diagnosi.....	162
6.5.	Terapia	163
6.6.	Prevenzione	166

CAPITOLO 7	INFEZIONE DA HIV	170
CAPITOLO 8	INFEZIONI FUNGINE	188
8.1.	Principi di micologia.....	188
8.2.	Infezioni da <i>Candida</i>	188
8.3.	Infezioni da <i>Aspergillus</i>	192
8.4.	Criptococchi	194
8.5.	Pneumocistosi	195
8.6.	Altre infezioni fungine	196
CAPITOLO 9	MALATTIE DA PROTOZOI.....	198
9.1.	Malaria.....	198
9.2.	Leishmaniosi	206
9.3.	Tripanosomiasi	210
9.4.	Amebiasi intestinale e amebe a vita libera.....	211
9.5.	Giardiasi	212
9.6.	Criptosporidiosi	213
9.7.	Toxoplasmosi	213
CAPITOLO 10	INFEZIONI DA ELMINTI.....	217
10.1.	Nematodi intestinali.....	217
10.2.	Malattie da filarie	218
10.3.	Infezioni da cestodi	222
10.4.	Infezioni da trematodi	224
BIBLIOGRAFIA	228
INDICE DEGLI ACRONIMI	229



MI

MALATTIE INFETTIVE E MICROBIOLOGIA

Curiosità

Circa 2 miliardi di persone presentano infezione da *M. tuberculosis*. Le stime del 2012 parlano di 8,6 milioni di nuovi casi nel mondo (dei quali il 15% presentava coinfezione da HIV) e 1,3 milioni di morti per tubercolosi, seconda causa di mortalità da eziologia infettiva (superata solo dall'HIV).

CAPITOLO 1 INFORMAZIONI GENERALI

1.1. Principi di microbiologia

Struttura batterica

Elementi costanti

- Parete cellulare

Presente in tutti i batteri, fatta eccezione per quelli appartenenti al genere *Mycoplasma*, la parete cellulare è responsabile delle caratteristiche tintoriali, consentendone la classificazione come gram-positivi o gram-negativi. (SSM16, G, 1)

Il **peptidoglicano** (PC), anche detto mureina, svolge un ruolo fondamentale nella parete cellulare batterica, conferendo forza strutturale alla cellula e contrastando la pressione osmotica del citoplasma. Il peptidoglicano è un polimero costituito da una porzione aminoacidica e una porzione glucidica. La componente polisaccaridica è costituita dall'alternanza di N-acetilglucosamina (NAG) e acido N-acetilmuramico (NAM), uniti tra loro da legami β (1,4) glicosidici. All'acido N-acetilmuramico è covalentemente legata una catena penta-peptidica, che forma legami crociati, o interpeptidici, con la catena adiacente contribuendo alla formazione di una struttura bidimensionale, come una rete, intorno alla cellula. Questi legami crociati si verificano per opera di una reazione di transpeptidazione, attraverso l'attività delle *penicillin binding proteins* (PBP).

Le pareti dei **batteri gram-positivi** sono formate da uno spesso strato di peptidoglicano e da una membrana plasmatica interna. Inoltre, possono includere altri componenti, tra i quali gli acidi teicoici e lipoteicoici e polisaccaridi complessi (talora chiamati polisaccaridi C). Gli *acidi teicoici* sono polimeri di polioli-fosfato (ribitol-fosfato o glicerol-fosfato), solubili in acqua, legati in modo covalente al peptidoglicano, ed essenziali per la vitalità cellulare. Gli *acidi lipoteicoici* sono costituiti da una molecola di acido teicoico legata a un lipide della membrana plasmatica. Queste molecole sono antigeni comuni di superficie che caratterizzano i ceppi batterici e promuovono l'aderenza alla superficie di cellule animali.

Le pareti dei **batteri gram-negativi** sono più sottili e presentano una composizione chimica più complessa. La parete cellulare dei batteri gram-negativi è composta da due strati distinti, una sottile guaina di peptidoglicano (o mureina) e, più esternamente, una membrana esterna, dalla composizione molto articolata. La *membrana esterna* è composta da tre strutture principali: le *lipoproteine* (molecole che possiedono una componente lipidica, con la quale sono ancorate sul lato interno della membrana, composto prevalentemente da fosfolipidi, ed una componente proteica che sporge sul lato periplasmatico legandosi al peptidoglicano), le *porine* (proteine che formano canali, regolando il passaggio di molecole dall'interno verso l'esterno della cellula e viceversa) e i *lipopolisaccaridi* (LPS). Ogni lipopolisaccaride, detto anche endotossina, è costituito a sua volta da tre elementi: lipide A, core e antigene O. Il lipide A è inserito tra i fosfolipidi che compongono lo strato esterno

della membrana esterna, è costituito da acidi grassi legati ad un dimero di glucosamina e rappresenta la porzione tossica del LPS. Ancorato al lipide A tramite un "ponte" di molecole di KDO (keto-deossi-ottionato) si trova la subunità centrale, o core, il quale è formato da una catena polisaccaridica genere-specifica. La terza subunità ancorata al core e protesa verso l'esterno della cellula è l'antigene O, un polisaccaride complesso specie-specifico, che contiene ripetizioni di tre o sei residui di zuccheri. La composizione e la lunghezza dell'antigene O si associano alla capacità di adesione del microorganismo e alla sua virulenza, giocando un ruolo importante nella patogenesi del processo infettivo e nell'evasione della risposta immunitaria (SSM14, M, 9). Lo spazio delimitato dalle due membrane (plasmatica ed esterna) costituisce lo **spazio periplasmatico**.

- Membrana plasmatica

La membrana plasmatica costituisce un'importante barriera di permeabilità, e al suo interno avvengono diversi processi metabolici biosintetici mediati da enzimi, nonché il trasporto degli elettroni e la fosforilazione ossidativa. I mesosomi sono invaginazioni della membrana plasmatica dei batteri prodotti dalle tecniche di fissazione impiegate per preparare i campioni per la microscopia elettronica.

- Ribosomi

I ribosomi sono strutture intracitoplasmatiche, composti da proteine e RNA (rRNA), in cui avviene la sintesi proteica. Sono più piccoli dei ribosomi delle cellule eucariotiche (70S, con due subunità, una da 50S e un'altra da 30S).

- Nucleo batterico = nucleotide = cromosoma

Si tratta di un'unica molecola circolare di DNA bicatenario, ricoperto da RNA e proteine (polimerasi, non istoniche). La membrana nucleare è assente.

Elementi facoltativi

- Capsula

La capsula batterica è una struttura cellulare che ricopre esternamente la parete batterica, generalmente costituita da polisaccaridi (fatta eccezione per *Bacillus anthracis*, in cui è di natura poli-peptidica). La sua presenza può essere rilevata mediante colorazione negativa con inchiostro di china. La capsula non è strettamente necessaria per la crescita dei batteri, ma è molto importante per la sopravvivenza nell'ospite. In particolare, essa esercita un'azione anti-fagocitica ed è uno dei maggiori fattori di virulenza (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Le caratteristiche antigeniche hanno consentito lo sviluppo di vaccini composti da polisaccaridi capsulari, così come la messa a punto di test di laboratorio che rilevano antigeni capsulari.

- Organuli esterni

• Flagelli

Il flagello è un'appendice cellulare che si dirama dal corpo di alcune cellule batteriche, la cui funzione principale è garantire la motilità del microorganismo. In microbiologia, a seconda del numero e della distribuzione dei flagelli, i batteri possono essere classificati come segue:

1) Monotrichi (un solo flagello, ad una estremità); 2) Anfotrichi (due flagelli, alle estremità); 3) Lofotrichi (più flagelli ad un'estremità); 4) Peritrichi (più flagelli sparsi su tutta la superficie). Le spirochete si distinguono dagli altri *phyla* batterici per la posizione dei loro flagelli, talora chiamati filamenti assiali, che decorrono longitudinalmente tra la parete batterica e la membrana esterna, nello spazio periplasmatico.

• Fimbrie (pili)

Le fimbrie si trovano principalmente nei batteri gram-negativi, e ne esistono due tipi:

- Pili sessuali

Presenti in quantità esigue, 1-4 per batterio, intervengono nel trasferimento del materiale genetico fra batteri mediante coniugazione.

- Pili comuni

Abbondanti (fino a 200 per batterio), distribuiti regolarmente sulla superficie cellulare, permettono l'adesività alle superfici mucose dell'ospite.

- Spore (endospore)

Una endospora è una struttura batterica dormiente, molto resistente e incapace di riprodursi, prodotta da alcuni microrganismi appartenenti al *phylum* dei *Firmicutes*. Il nome "endospora" è parzialmente inappropriato, in quanto non si tratta di una vera spora (non costituisce la progenie), ma piuttosto di una forma batterica ridotta, in stato di quiescenza, in cui il microrganismo è in grado di trasformarsi. La formazione di endospore è solitamente innescata da una carenza di nutrienti e si verifica in alcuni batteri gram-positivi (generi *Bacillus* e *Clostridium*). L'endospora è formata da DNA batterico, ribosomi e grandi quantità di acido dipicolinico (dipicolinato di calcio). L'acido dipicolinico, in particolare, è una molecola specifica delle spore, che sembra essere di fondamentale importanza per la loro capacità di mantenere lo stato di quiescenza. Le endospore sono in grado di sopravvivere in assenza di sostanze nutritive, e sono resistenti alle radiazioni ultraviolette, all'essiccazione, alle alte temperature, al congelamento e ai disinfettanti.

Un singolo microrganismo è in grado di produrre una e una sola endospora. Le spore sono circondate da uno strato sottile, noto come *exosporium*, che sovrasta il rivestimento, ed è costituito da peptidi antigenici. Il *rivestimento*, o *tunica*, che agisce da setaccio nei confronti di molecole di grandi dimensioni, è resistente a molte sostanze tossiche e può contenere enzimi coinvolti nel processo di germinazione. È composto da cheratina e altre proteine specifiche, che rendono l'endospora estremamente resistente. La *corteccia*, o *cortex*, si trova al di sotto del rivestimento ed è formata da molecole di peptidoglicano. Infine, circondato da un'ulteriore parete, si trova il core, che contiene il DNA cromosomico racchiuso in proteine simili alla cromatina note come SASP (piccole proteine solubili in acido), in grado di proteggerlo dalle radiazioni ultraviolette e dal calore. Il core contiene anche altre strutture cellulari, quali ribosomi e altri enzimi, ma non è metabolicamente attivo. La riattivazione della spora avviene quando le condizioni ambientali lo consentono (presenza di nutrienti, temperatura ottimale). La riattivazione si divide in tre fasi: l'attivazione (dei processi metabolici), la germinazione (in cui viene riassorbita la tunica) e infine l'esocrescita (in cui ha luogo lo sviluppo definitivo del batterio). (SSM16, G, 21)

- DNA extracromosomico = plasmidi

Il plasmide è una molecola di DNA circolare a doppio filamento, presente nel citoplasma dei batteri e capace di replicarsi indipendentemente dal cromosoma. I plasmidi contengono le informazioni genetiche che codificano per alcune caratteristiche specifiche, come la resistenza dei batteri agli antibiotici, e

trovano largo impiego nella biologia molecolare per riprodurre frammenti di DNA e per inserire in un batterio uno o più geni estranei. In particolare, i *plasmidi F* (fertilità) rendono possibile la coniugazione tramite l'espressione di pili coniugativi (o pili sessuali). I *plasmidi R*, o di resistenza, contengono geni la cui espressione conferisce resistenza agli antibiotici. I *plasmidi COL*, infine, contengono geni che codificano per batteriocine, proteine in grado di uccidere altri batteri.

Ricorda...

La **coniugazione** consiste nel processo di trasferimento unidirezionale di materiale genetico, mediato da un plasmide, che richiede contatto "fisico" tra due cellule batteriche

La **trasduzione** si definisce come il trasferimento di frammenti di DNA tra due cellule batteriche mediante un virus batteriofago

La **trasformazione** consiste nell'acquisizione di frammenti di DNA solubile dall'ambiente circostante da parte di cellule batteriche "competenti" (*Bacillus*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *S. pneumoniae*)

La **trasfezione** consiste nel trasferimento di materiale biologico (ad esempio, DNA) in cellule eucariote, (ad esempio, di mammifero) per lo studio della funzione e dei meccanismi di controllo dei geni

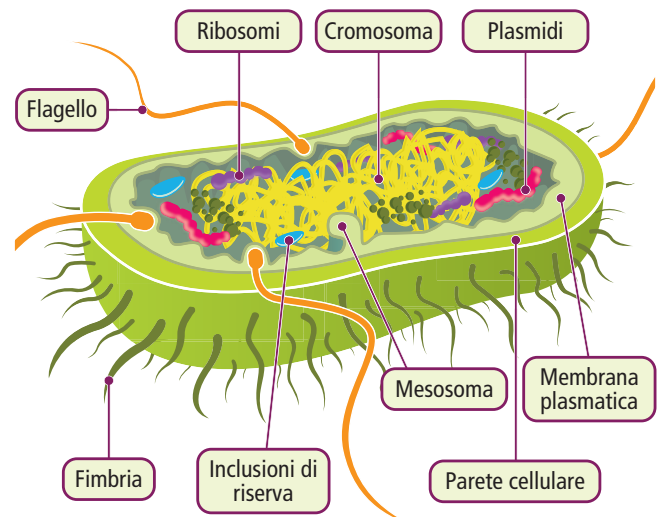


Figura 1.1: Struttura batterica.

I batteri possono essere infettati da virus specifici dei batteri denominati batteriofagi.

Meccanismi di danno tissutale e malattia

Tossine batteriche

Alcuni batteri causano malattia grazie alla loro capacità di produrre tossine, di cui si riconoscono due categorie: le esotossine e le endotossine. Le **esotossine**, di natura proteica, sono secrete nell'ambiente extracellulare sia da batteri gram-positivi sia da gram-negativi. Tra queste vanno annoverate le *enterotossine*, che identificano un gruppo eterogeneo di esotossine con un tropismo selettivo per la mucosa intestinale. Al contrario, le **endotossine**, di natura polisaccaridica (lipopolisaccaride e lipo-oligosaccaride), non sono secrete al di fuori della cellula, ma costituiscono parte integrante della parete dei batteri gram-negativi e sono responsabili della loro tossicità sistemica.

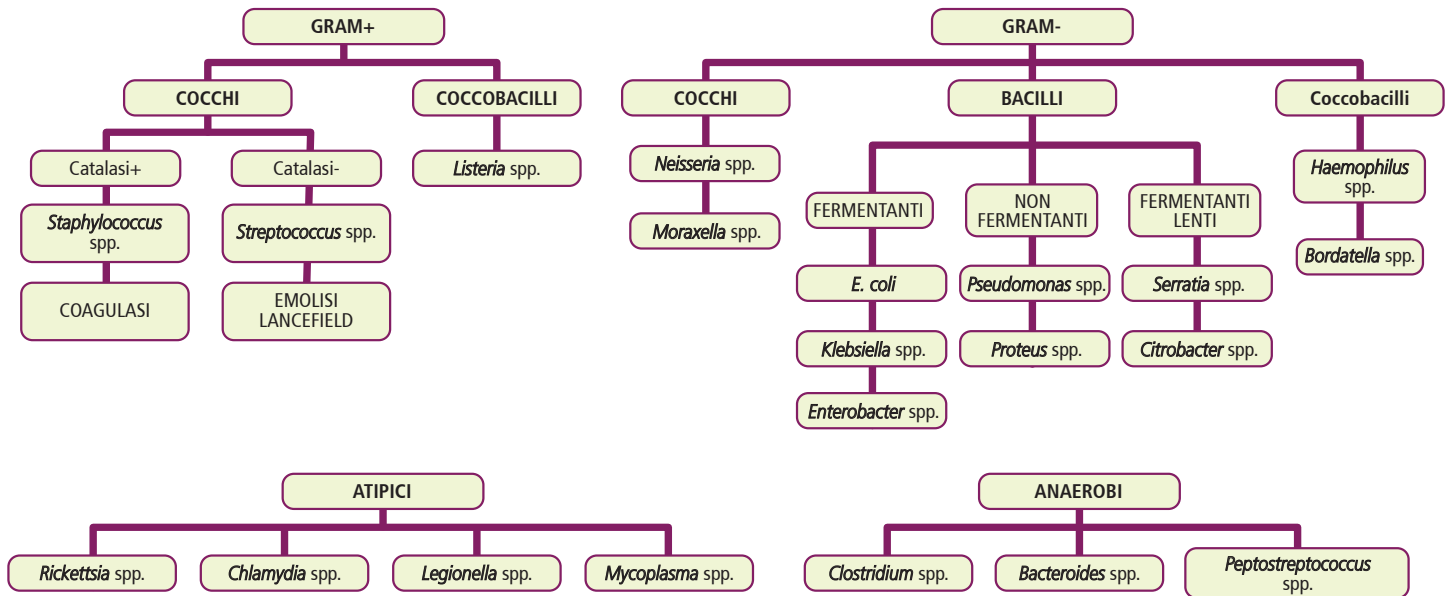


Figura 1.2: Classificazione dei batteri.

Invasione

Molti batteri hanno la capacità d’invadere in profondità i tessuti e di moltiplicarsi al loro interno come si verifica, ad esempio, nelle infezioni da pneumococco, meningococco, *H. influenzae* B, *E. coli* K1 (in questi casi l’invasività è in relazione con la capsula antifagocitaria caratteristica di questi batteri).

Risposta infiammatoria

Contribuisce in misura maggiore o minore alla distruzione tissutale e alla comparsa di segni e sintomi della malattia infettiva, mediante produzione di citochine e rilascio di prodotti tossici dalle cellule infiammatorie attivate, capaci di danneggiare cellule e tessuti.

1.2. Antibiotici

Classificazione

Una delle principali classificazioni degli antibiotici è quella che prevede la loro suddivisione in base al meccanismo di azione. Secondo questa classificazione, tutti gli antibiotici possono appartenere a una delle seguenti classi:

- **inibitori della sintesi della parete cellulare**, i quali agiscono inibendo il processo di biosintesi del peptidoglicano (beta-lattamici, glicopeptidi);
- **inibitori della sintesi proteica**, i quali agiscono a livello della subunità ribosomiale batterica 30S (aminoglicosidi, tetracicline, glicilcicline) o 50S (macrolidi, lincosamidi, oxazolidinoni, cloramfenicolo);
- **inibitori del metabolismo cellulare**, ed in particolare della produzione di acido folico (sulfamidici, come il sulfametossazolo; trimetoprim); N.B.: le due molecole comprese nella associazione cotrimossazolo (TMP-SMX, Bactrim ®) – ossia il trimetoprim (TMP) e il sulfametossazolo (SMX) – prese separatamente hanno un effetto batteriostatico, mentre associate diventano rapidamente battericide;
- **inibitori della sintesi di acidi nucleici** (chinoloni, rifamicine, metronidazolo, nitrofurantoina);
- **farmaci che alterano la permeabilità di membrana** (polimixine, lipopeptidi).

Ricorda...

Sulfametossazolo e trimetoprim sono usati insieme e la loro associazione prende il nome di **cotrimossazolo**

Gli antibiotici che inibiscono la sintesi proteica (ad eccezione degli aminoglicosidi) sono farmaci **batteriostatici**, ovvero in grado di inibire temporaneamente la proliferazione batterica. Al contrario, gli antibiotici appartenenti a tutti gli altri gruppi e gli aminoglicosidi sono farmaci **battericidi**, capaci cioè di provocare la lisi della cellula batterica. A volte, tuttavia, questa distinzione perde di significato, poiché l’attività batteriostatica o battericida di un antibiotico può dipendere dalla suscettibilità del microorganismo al farmaco e dalle concentrazioni di farmaco raggiunte nel sito di infezione.

Elementi di farmacodinamica

Dal punto di vista farmacodinamico gli antibiotici vengono suddivisi in farmaci tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti. Gli antibiotici **tempo-dipendenti** esercitano l’attività anti-batterica in funzione del tempo: la loro concentrazione plasmatica deve risultare costantemente superiore alla MIC (*minimal inhibitory concentration*), ovvero la più bassa concentrazione di antibiotico in grado di inibire la crescita in vitro di un microorganismo. A questo gruppo appartengono i beta-lattamici e i glicopeptidi. Gli antibiotici **concentrazione-dipendenti** esercitano, invece, un effetto anti-batterico tanto maggiore quanto più grande è il picco di concentrazione plasmatico raggiunto, e non richiedono generalmente la ripetizione della dose giornaliera a seconda dell’emivita plasmatica. A questo gruppo appartengono aminoglicosidi e fluorochinoloni. In conclusione, mentre l’attività degli antibiotici tempo-dipendenti è ottimale dopo infusione continua o a seguito di dosi frazionate, l’attività degli antibiotici concentrazione-dipendenti viene massimizzata con dosi più elevate di farmaco in intervalli di tempo più distanziati.

Elementi di farmacocinetica

Gli antibiotici che agiscono a livello intracellulare (nucleo, ribosomi) sono molecole liposolubili, capaci di attraversare la membrana cellulare: hanno buona biodisponibilità per via orale (eccetto gli aminoglicosidi) e il loro metabolismo è principalmente epatico. Gli antibiotici che agiscono a livello della parete cellulare (beta-lattamici e glicopeptidi) e gli aminoglicosidi sono molecole

idrosolubili, che non attraversano la membrana plasmatica. Di conseguenza la via di somministrazione preferita, spesso, è endovenosa e quella di eliminazione renale.

(Vedere le Tabelle 1.1 e 1.2 alla pagina successiva)

Resistenza agli antibiotici

La resistenza antibiotica di un microrganismo indica la sua capacità di resistere all'azione di uno o più agenti antibiotici. La resistenza può variare enormemente tra specie batteriche diverse, ma anche all'interno della stessa specie, questo perché i meccanismi di resistenza agli antibiotici possono essere intrinseci a una specie batterica (**resistenza primaria**), oppure acquisiti. La resistenza primaria può essere sostenuta da differenti meccanismi, i principali includono: inattivazione dell'antibiotico (dovuta a geni cromosomici che codificano per enzimi idrolitici), efflusso attivo (mediante pompe di efflusso), ridotta captazione dell'antibiotico (ne è un esempio la ridotta permeabilità della membrana esterna dei batteri gram-negativi per alcune classi di antibiotici). La **resistenza acquisita** invece riguarda lo sviluppo di resistenza a un antibiotico in una popolazione batterica originariamente sensibile. Questo tipo di resistenza può essere sostenuta sia da geni localizzati nel cromosoma batterico sia di origine plasmidica. Nel primo caso (meno frequente) è dovuta a mutazioni de novo nei geni cromosomici. Nel secondo caso (più frequente) la resistenza è determinata dall'acquisizione di geni da altri batteri mediante coniugazione, trasformazione o trasduzione. I meccanismi più frequentemente coinvolti sono la modificazione del target di azione del farmaco, l'inattivazione enzimatica dell'antibiotico e l'efflusso attivo. Inoltre i meccanismi di resistenza possono essere espressi costantemente nel tempo (**resistenza costitutiva**) oppure la loro espressione può essere indotta dall'esposizione all'agente specifico.

Antibiotici β -lattamici

Tutti gli antibiotici beta-lattamici agiscono attraverso il legame con le transpeptidasi batteriche, anche dette PBP, penicillin-binding-proteins, inibendo la sintesi dei legami peptidici crociati tra le catene del peptidoglicano (**SSM14, M, 10**). Hanno attività battericida in quanto inibiscono la sintesi della parete cellulare. I beta-lattamici includono le penicilline, le cefamicine, le cefalosporine, i carbapenemi e i monobattamici.

Penicilline

Le penicilline sono caratterizzate da un punto di vista chimico dalla presenza del nucleo centrale penamico (acido 6-amminopenicillanico, o *penam*) e sono classificate a seconda dello spettro di azione in penicilline naturali, penicilline anti-stafilococchi, penicilline ad ampio spettro e penicilline *anti-Pseudomonas*.

- Penicilline naturali e derivati

La *penicillina G* (o benzil-penicillina) costituisce la principale penicillina naturale, e deriva direttamente dalla fermentazione del fungo *Penicillium chrysogenum*. Il suo spettro di azione comprende cocci gram-positivi (in particolare streptococchi), bacilli gram-positivi anaerobi (in particolare clostridi e actinomiceti), alcuni batteri gram-negativi (*N. meningitidis*) e spirochete (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*). La penicillina G, tuttavia, rimane l'antibiotico di prima scelta solo in un numero limitato di infezioni, tra cui si annoverano la sifilide, le infezioni da clostridi e l'actinomicosi. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa (multiple somministrazioni giornaliere) o per via intramuscolare (preferibilmente in formulazione depot: procaina o benzatina). La *penicillina V*, che con la penicillina G condivide lo spettro antibatterico, è disponibile nella sola formulazione orale ed è in effetti stabile a pH acido (a differenza della penicillina G).

- Penicilline anti-stafilococciche

Appartengono a questo gruppo *oxacillina*, (*flu*)*cloxacillina*, *meticillina* e *nafcillina*, accomunate dall'eccellente attività contro gli stafilococchi coagulasi-positivi (*S. aureus*) e coagulasi-negativi, ivi inclusi i ceppi produttori di penicillinasi. Quando *S. aureus* risulta sensibile a questi farmaci prende il nome di MSSA (stafilococco aureo meticillino-sensibile).

- Penicilline ad ampio spettro

Le penicilline appartenenti a questo gruppo (*amoxicillina*, *ampicillina*) sono molecole di semisintesi, stabili a pH acido e dotate di spettro di azione più ampio rispetto alle penicilline sopra descritte. L'*amoxicillina* ha un'eccellente biodisponibilità se somministrata per via orale, e rappresenta il farmaco di scelta per numerose infezioni. L'*ampicillina*, invece, deve essere somministrata per via parenterale e costituisce la terapia di prima linea nelle infezioni da *Listeria monocytogenes* ed *Enterococcus faecalis* (entrambi resistenti intrinsecamente alle cefalosporine). Al fine di allargare ulteriormente lo spettro di azione antimicrobica, includendo ceppi produttori di beta-lattamasi (gram-

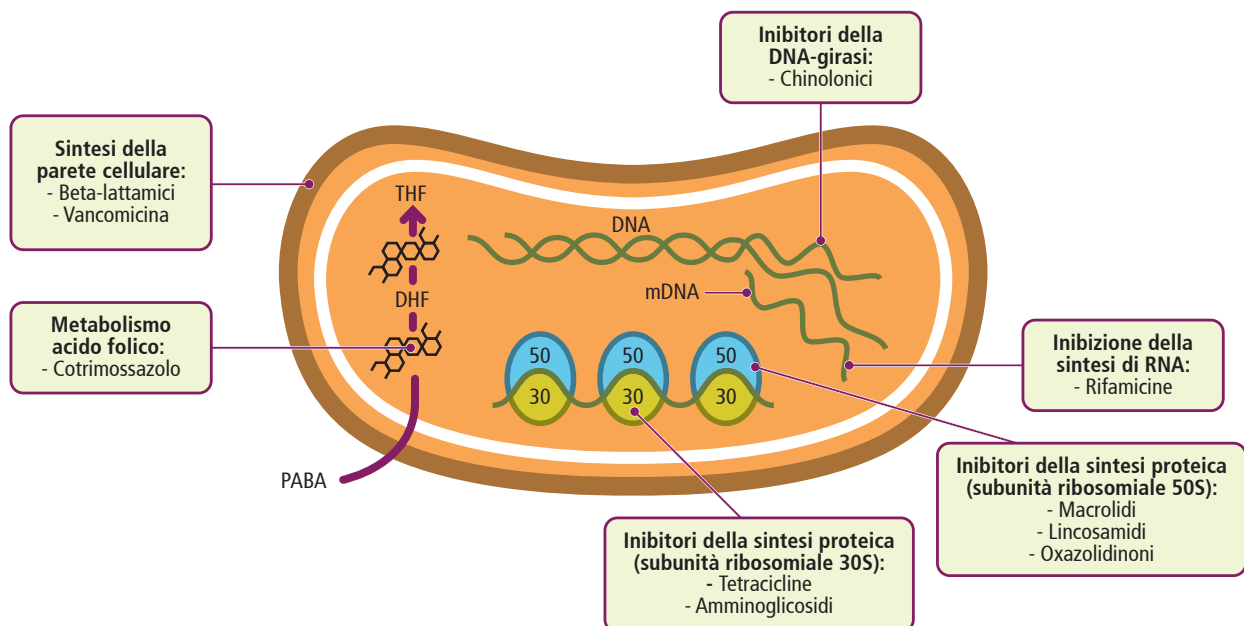


Figura 1.3: Meccanismo di azione delle principali classi di antibiotici.

ADEGUAMENTO DOSE	ANTIBIOTICO
Non necessaria	Linezolid Clindamicina Metronidazolo Azitromicina Ceftriaxone
Adeguamento richiesto solo nell'insufficienza renale grave (ClCr <30)	Ciprofloxacina Daptomicina TMP/STX
Adeguamento richiesto nell'insufficienza renale moderata (ClCr <50)	Penicillina Amoxicillina Piperacillina Cefepime Cefazolina Ceftazidima Levofloxacina Imipenem Meropenem
Evitare nell'insufficienza renale e monitorare funzionalità renale e dosaggio plasmatico anche nei soggetti non nefropatici	Gentamicina Amikacina Tobramicina Vancomicina

Tabella 1.1: Adeguamento della dose di antibiotico alla funzione renale.

ANTIBIOTICI BATTERICIDI	ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI
Aminoglicosidi Beta-lattamici Fluoroquinolonici Fosfomicina Glicopeptidi Lipopeptidi Metronidazolo Rifampicina	Cloramfenicolo Macrolidi Lincosamidi (clindamicina) Oxazolidinoni (linezolid) Sulfamidici Tetracicline e glicilcicline Trimetoprim

Tabella 1.2: Attività antibiotica (alcuni farmaci possono espletare azione battericida nei confronti di alcuni microrganismi e batteriostatica nei confronti di altri o rientrare nell'una o nell'altra classe a seconda della dose somministrata).

positivi e negativi, aerobi e anaerobi), frequentemente queste penicilline vengono somministrate in associazione a inibitori delle beta-lattamasi, in grado di legarsi irreversibilmente ad esse ed inattivandole (acido clavulanico con amoxicillina, sulbactam con ampicillina). **(SSM16, G, 14)**

Penicilline anti-Pseudomonas

Si tratta di antibiotici a largo spettro di azione, che include cocchi gram-positivi, bacilli enterici gram-negativi, anaerobi stretti (*Bacteroides* spp.) e soprattutto *Pseudomonas aeruginosa*, caratteristica quest'ultima che condividono con alcune cefalosporine di III o IV generazione (ceftazidime e cefepime) e gran parte dei carbapenemi (meropenem ed imipenem/cilastatina). Appartengono a questo gruppo la *piperacillina* e la *ticarcillina*, somministrate per via parenterale e per lo più in combinazione con inibitori delle beta-lattamasi (piperacillina/tazobactam, ticarcillina/acido clavulanico).

Cefalosporine

Le cefalosporine esplicano un'azione battericida e, sulla base dello spettro di attività antimicrobica e delle caratteristiche farmacocinetiche, possono essere distinte in preparati di prima, seconda, terza, quarta, quinta e ultima generazione. In generale, mentre le prime cefalosporine hanno un'ottima azione contro

i gram-positivi (rappresentano un'alternativa alle penicilline), le cefalosporine di III e IV generazione si caratterizzano per la loro elettiva attività contro i gram-negativi.

- Cefalosporine di 1ª generazione

Sono dotate di ottima attività contro i gram-positivi. Appartengono a questo gruppo la cefazolina e la cefalexina. Cefazolina si utilizza per le infezioni da *S. aureus* meticillino-sensibile e nella profilassi pre-operatoria.

- Cefalosporine di 2ª generazione

Hanno una buona attività contro i gram-positivi e una debole attività contro i gram-negativi (superiore rispetto alle cefalosporine di I generazione). Appartengono a questo gruppo il cefuroxime e la cefoxitina. Ricordare che la cefoxitina è la cefalosporina con maggiore attività anaerobicida.

- Cefalosporine di 3ª generazione

Hanno una ottima attività contro la maggior parte dei batteri gram-negativi (bacilli enterici, neisserie) e conservano una discreta attività contro alcuni gram-positivi (pneumococco). Appartengono a questa categoria il ceftriaxone e il ceftazidime, che si possono distinguere poiché il secondo, a differenza del primo, ha attività *anti-Pseudomonas*. Recentemente è stato introdotto sul mercato ceftazidime-avibactam che possiede un'ottima attività contro i bacilli gram-negativi MDR, produttori di beta-lattamasi (compresa KPC).

- Cefalosporine di 4ª generazione

Il cefepime, che costituisce il principale antibiotico appartenente a questo gruppo, è dotato di ottima attività contro i gram-negativi, compreso *Pseudomonas*, e conserva una buona attività contro i gram-positivi.

- Cefalosporine di 5ª generazione

Ceftarolina: attività nei confronti dei cocchi gram-positivi resistenti (MRSA, stafilococchi coagulasi-negativi, *E. faecium*). Cefetoprol: attività contro MRSA ed enterobatteri. Ceflozaxone: attività contro enterobatteri MDR e anaerobi.

- Altre cefalosporine

Cefiderocol: è una cefalosporina di ultima generazione, recentemente approvata in Italia, con attività contro organismi aerobi gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o carbapenemasi (ad esempio *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*).

Carbapenemi

Imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem sono β -lattamici il cui spettro d'azione è piuttosto ampio e comprende gran parte dei batteri gram-negativi, gram-positivi e anaerobi. Sono efficaci anche contro i microrganismi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Tuttavia, non sono efficaci contro micoplasmici, *Stenotrophomonas*, stafilococchi meticillino-resistenti ed *E. faecium*.

Come nel caso delle altre classi di antibiotici beta-lattamici, anche i carbapenemi possono essere utilizzati in associazione con inibitore delle carbapenemasi. Ne è un esempio l'associazione di meropenem e vaborbactam utilizzato in caso di infezioni delle vie urinarie e polmoniti nosocomiali sostenute da *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi.

Ertapenem è l'unico carbapenem che non copre *Pseudomonas*, e non viene pertanto generalmente impiegato per le infezioni acquisite in ambito ospedaliero.

Monobattami

Aztreonam presenta uno spettro simile a quello della ceftazidima ed è altrettanto efficace contro *Pseudomonas*. Offre il vantaggio di rispettare la flora gram-positiva e non produce reazioni allergiche crociate con gli altri β -lattamici.