

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

Polmoniti associate a ventilazione meccanica: aspetti etiopatogenetici e terapia empirica



Now free on-line
www.actabiomedica.it

Listed in: Index Medicus / Medline, Excerpta Medica / Embase

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Cesare Bordi - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela
Judy Aschner - Nashville, TN, USA
Michael Aschner - Nashville, TN, USA
Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy
Salvatore Bacciu - Parma, Italy
Cesare Beghi - Parma, Italy
Sergio Bernasconi - Parma, Italy
Stefano Bettati - Parma, Italy
Corrado Betterle - Padova, Italy
Saverio Bettuzzi - Parma, Italy
Giulio Bevilacqua - Parma, Italy
Roberto Bolognesi - Parma, Italy
Mauro Bonanini - Parma, Italy
Antonio Bonati - Parma, Italy
Antonio Bonetti - Parma, Italy
Loris Borghi - Parma, Italy
David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA
Carlo Buzio - Parma, Italy
Ardeville Cabassi - Parma, Italy
Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA
Francesco Ceccarelli - Parma, Italy
Gian Paolo Ceda - Parma, Italy
Franco Chiarelli - Chieti, Italy
Giorgio Cocconi - Parma, Italy
Marco Colonna - St. Louis, MO, USA
Paolo Coruzzi - Parma, Italy
Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy
Massimo De Filippo - Parma, Italy
Filippo De Luca - Messina, Italy
Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - Parma, Italy
Guido Fanelli - Parma, Italy
Vittorio Gallese - Parma, Italy
Livio Garattini - Milano, Italy
Mario J. Garcia - New York, NY, USA
Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy
Dominique Gendrel - Paris, France
Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA
Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA
Rick Hippakka - Chicago, IL, USA
Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA
Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany
Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany
Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA
Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA
Wanyun Ma - Beijing, China
Carlo Maggini - Parma, Italy
Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy
Norman Maitland - York, United Kingdom
Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy
James A. McCubrey - Greenville, NC, USA
Mark Molitch - Chicago, IL, USA
Antonio Mutti - Parma, Italy
Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy
Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy
Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA
Dario Olivieri - Parma, Italy
Donald Orlic - Bethesda, MD, USA
Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy
Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy
Silvia Pizzi - Parma, Italy
Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA
Vittorio Rizzoli - Parma, Italy
Luigi Roncoroni - Parma, Italy
Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA
Leopoldo Sarli - Parma, Italy
Mario Savi - Parma, Italy
Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA
Anthony Seaton - Edinburgh,
United Kingdom
Mario Sianesi - Parma, Italy
Carlo Signorelli - Parma, Italy
Giovanni Soncini - Parma, Italy
Nino Stocchetti - Milano, Italy
Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA
Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy
Maurizio Tonato - Perugia, Italy
Roberto Toni - Parma, Italy
Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,
The Netherlands
Vincenzo Violi - Parma, Italy
Raffaele Viridis - Parma, Italy
Marco Vitale - Parma, Italy
Pietro Vitali - Parma, Italy
Richard Wallensten - Solna, Sweden
Maurizio Zompatori - Parma, Italy
Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
E-mail: edit@mattioli1885.com



Mattioli 1885

spa - via Coduro 1/b
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/84547
fax 0524/84751
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Presidente
Paolo Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Editing Staff
Valeria Ceci
Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli
Direttore Generale e del Personale
Antonio Messa
Marketing Manager
Luca Ranzato
Segreteria Marketing
Martine Brusini
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



EXECUTIVE COMMITTEE OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

PRESIDENT

Maria Luisa Tanzi

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Giorgio Valenti

GENERAL SECRETARY

Almerico Novarini

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDEX

Volume 79 / Quaderno 4

-
- 2 *F. Cioni*
Presentazione
- 3 *P. Perna, M. Marracino, M.T. De Donato, D. Caputo,
G. Perillo*
Polmoniti associate a ventilazione meccanica:
aspetti etiopatogenetici e terapia empirica

Presentazione

F. Cioni

Direttore Scientifico Mattioli 1885

Questo Quaderno di Acta Biomedica è interamente dedicato alla pubblicazione di un interessante lavoro di ricerca sulle polmoniti associate a ventilazione meccanica.

Tali forme di polmonite si riscontrano in una elevata percentuale dei pazienti sottoposti a intubazione oro-tracheale, con un rischio di insorgenza che raggiunge il massimo nei primi 5 giorni di ventilazione assistita.

Le linee guida internazionali dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'Infectious Disease Society of America (IDSA) sono concordi nel sottolineare l'importanza di instaurare un trattamento empirico delle polmoniti associate a ventilazione meccanica in-

vasiva non appena se ne abbia il sospetto clinico. La tendenza attuale è quella di ricorrere a cicli di trattamento antibiotico combinato a rotazione, per ridurre i rischi di resistenze oltre al rischio di tossicità dei singoli chemioterapici antiinfettivi.

Purtroppo le diverse tipologie e le condizioni cliniche spesso critiche dei pazienti trattati, oltre alla specificità della nicchia batterica a seconda delle singole unità di osservazione, rendono non sempre agevole la scelta antibiotica.

Ci auguriamo che questo lavoro di P. Perna et al. possa fornire utili spunti di riflessione a coloro che contro queste sfide terapeutiche si trovano a combattere quotidianamente.

Polmoniti associate a ventilazione meccanica: aspetti etiopatogenetici e terapia empirica

P. Perna¹, M. Marracino¹, M.T. De Donato¹, D. Caputo¹, G. Perillo²

Azienda Ospedaliera Universitaria di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno. Dipartimento Area Critica e Dipartimento delle Specialità Mediche.

¹Struttura Complessa di Medicina Interna

²Struttura Complessa di Malattie dell'Apparato Respiratorio

Abstract. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a serious problem in Intensive Care Units (ICU). It contributes both to an increase of morbidity and mortality in these patients, also in relation to concurrent illnesses, and to prolonged hospitalization with greater costs. The etiology, very often polymicrobial, is greatly influenced by diagnostic procedures, by antibiotic pressure capable of selecting pluri-resistant bacterial strains, as well as by the specific infectious habitat. In this study, what is especially emphasized is the need to promptly isolate the bacterial strains involved (blood culture, expectoration culture, bronchio-alveolar secretion culture) through selective procedures of investigation. Also stressed is the principle of beginning empirical antibiotic treatment. In the patients involved in this study, the bacterial strains most often isolated were *Pseudomonas aeruginosa* (44%) and *Staphylococcus aureus* (41%), which showed a strong sensibility to combination therapy with ciprofloxacin and imipenem.

Key words: VAP, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, Empiric therapy, Ciprofloxacin, Imipenem

Riassunto. Le infezioni polmonari associate a ventilazione meccanica (VAP) costituiscono un serio problema nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI), contribuendo sia ad un aumento della morbilità e della mortalità dei pazienti, anche in relazione a patologie sottostanti concomitanti, sia ad un prolungamento della degenza e dei costi di gestione. L'etiologia, molto spesso polimicrobica, risente molto delle influenze delle procedure diagnostiche, della pressione antibiotica in grado di selezionare ceppi microbici pluriresistenti nonché delle particolari specifiche nicchie infettive. Nel presente lavoro, viene ribadita la necessità di isolare tempestivamente i ceppi batterici implicati con procedure selettive di indagine (emocultura, coltura dell'espettorato, coltura del broncoaspirato) così come è sottolineato il principio di instaurare una terapia antibiotica empirica. Nei pazienti arruolati nel presente studio, i ceppi microbici, maggiormente isolati, sono stati *Pseudomonas aeruginosa* (44%) e *Staphylococcus aureus* (41%), che hanno dimostrato una spiccata sensibilità verso i regimi di associazione antibiotica con ciprofloxacin ed imipenem.

Parole chiave: VAP, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, Terapia empirica, Ciprofloxacin, Imipenem

Introduzione

I pazienti, ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (U.T.I.), presentano maggiori probabilità di sviluppare un'infezione nosocomiale rispetto ai pazienti de-

genti in altri reparti ed il verificarsi di tale evenienza è stimata come un rischio da 5 a 10 volte superiore (1).

Tale possibilità, in parte, risulta ascrivibile all'utilizzo di procedure diagnostiche e di tecniche invasive ed, in parte, alla presenza di microrganismi che colo-

nizzano lo strumentario, utilizzato per tali procedure, lo stesso personale sanitario e gli altri pazienti. Tutto ciò, inoltre, conduce ad un incremento del rischio di infezioni crociate (2). È noto che, ad esempio, la polmonite associata a ventilazione meccanica viene riscontrata nel 47% dei casi delle infezioni riscontrate nelle U.T.I. (3). Tale incidenza si attesta tra il 17% ed il 20% nelle U.T.I. neurochirurgiche e traumatologiche. Ciò implica un aumento della morbilità e della mortalità nonché un prolungamento della durata della ventilazione meccanica e della stessa permanenza in U.T.I.

L'etiologia di tali infezioni è generalmente batterica, ma virus, protozoi e miceti costituiscono gli agenti etiopatogenetici delle infezioni nei pazienti immunocompromessi (4).

Bisogna ricordare come l'etiologia ha subito dei cambiamenti nel tempo, sia per l'adozione di procedure diagnostiche invasive sia per la crescente pressione antibiotica, destinata a selezionare ceppi microbici pluriresistenti. Altro concetto fondamentale è relativo al fatto che ciascuna U.T.I. ha la propria nicchia ecologica infettiva, che presenta anche una differente suscettibilità agli antibiotici (5).

Epidemiologia

I dati del National Nosocomial Infections Surveillance documentano come l'etiologia di tali infezioni varia nei diversi paesi, nelle singole strutture ospedaliere e nelle specifiche strutture di terapia intensiva e si modifica con il passare del tempo (6).

Nelle U.T.I. delle Unità Coronariche (U.T.I.C.), ad esempio, *S. aureus* è responsabile del 20.2% delle infezioni, mentre i diversi ceppi di *Pseudomonas* incidono nel 15% dei casi. Percentuali del 22% per le infezioni sostenute da *S. aureus* e del 12% per quelle riconducibili a *Pseudomonas* sono state osservate nelle U.T.I. di neurochirurgia.

I dati complessivi europei discordano per piccole differenze con percentuali di circa il 32% per l'etiologia sostenuta da *S. aureus* e del 30% per quella ascrivibile a *Pseudomonas* (7). In alcuni paesi europei, come la Spagna, è stata osservata una marcata riduzione delle infezioni sostenute da *Pseudomonas* rispetto a quelle ri-

conducibili a *S. aureus*. Ceppi di *S. aureus*, meticillinosensibili (MS) si riscontrano in pazienti con traumi cranici ed affezioni neurologiche; mentre uno spiccato polimicrobismo si osserva nei pazienti con ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome).

Infine, infezioni micotiche, sostenute da *Aspergillus* o da *Pneumocystis carinii* si osservano nei pazienti sottoposti a trapianti d'organo (8).

Negli U.S.A., è stato osservato un incremento progressivo dell'incidenza dei ceppi di MRSA (54.5%) e di *Pseudomonas*, resistente alla ciprofloxacina (23%) e all'imipenem (18.5%). Anche se, in Europa, l'andamento etiologico presenta un quadro quasi sovrapponibile, in Spagna, si è osservata una suscettibilità pressoché invariata dello *Pseudomonas* nei confronti dell'imipenem e della ciprofloxacina (9).

Clinicamente, vengono distinte polmoniti precoci e tardive; le prime tendono a svilupparsi nelle prime 72 ore di ventilazione meccanica e sono riconducibili ad una etiologia sostenuta da *S. aureus*, da *Haemophilus influenzae* e da *S. pneumoniae*, con progressivo aumento delle infezioni dovute a germi Gram negativi e a MRSA (10). Le forme di tipo tardivo sono dovute spesso a germi che colonizzano l'orofaringe durante la permanenza in U.T.I.

Scopo del presente lavoro è quello di effettuare un'analisi epidemiologica, mirata nelle nostre Strutture Dipartimentali (Medicina Interna e Malattie dell'Apparato Respiratorio), con verifica della suscettibilità allo specifico trattamento antibiotico delle diverse specie batteriche riscontrate al fine di ottimizzare il trattamento delle differenti manifestazioni cliniche, ridurre i costi ospedalieri, la morbilità e la mortalità, determinate dalle patologie in causa, la permanenza nelle U.T.I. ed impedire l'ulteriore, esasperata pressione antibiotica in grado di selezionare nuovi ceppi microbici resistenti.

Background

I pazienti arruolati erano quelli che giungevano, dopo la stabilizzazione della fase acuta, che ne aveva determinato il ricovero, nelle Strutture Complesse (S.C.) di Medicina Interna o di Malattie dell'Appara-

to Respiratorio della nostra Azienda Ospedaliera (A.O.), nel periodo di tempo da febbraio a giugno 2007. La stratificazione dei pazienti con polmonite nosocomiale, successiva alla ventilazione assistita, è stata effettuata in base alla presenza di fattori di rischio per specifici patogeni, allo sviluppo precoce o tardivo dell'infezione rispetto alla durata dell'ospedalizzazione (sviluppo precoce <5 giorni; tardivo >5 giorni), allo sviluppo, in particolare, della polmonite rispetto all'inizio della ventilazione meccanica (precoce <7 giorni; tardivo >7 giorni). La diagnosi veniva formulata su dati clinici, radiologici e laboratoristici. Al momento del ricovero, i pazienti, che dovevano essere sottoposti ad un intervento chirurgico, specialmente se di tipo cardiocirurgico, erano preventivamente sottoposti all'esecuzione del tampone nasale e alla coltura dell'espettorato. Durante la degenza, non appena, si verificava il sospetto clinico dello sviluppo di una sepsi, oltre all'esecuzione della radiografia del torace, si procedeva all'identificazione dei patogeni tramite coltura di materiale biologico, ottenuto con varie procedure (brushing, BAL, broncoaspirato, emocoltura, urino-coltura, coltura di punta di catetere, tampone da ferita). Era effettuato, inoltre il dosaggio della PCR, quale marcatore di risposta infiammatoria.

I pazienti selezionati, durante tale periodo, sono stati 36 (18 maschi e 18 femmine), con un'età mediana di 67 anni (range 19-81). Di essi, il 22% era stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico (4 a sostituzione valvolare; 2 a by-pass aorto-coronarico; 1 ad angioplastica (P.T.C.A.) ed 1 ad intervento per dissezione aortica), mentre il 19% proveniva da altre S.C. della stessa A.O. o da altri ospedali regionali e tutti erano stati sottoposti a ventilazione meccanica invasiva per lo sviluppo intercorrente di insufficienza respiratoria acuta nel corso della degenza.

Nel campione studiato, i pazienti presentavano patologie associate quali: diabete mellito (28%), epatite cronica HCV-correlata (14%); bronchite cronica riacutizzata (8%); colelitiasi (3%); gastropatia (6%); miscelanea (11%).

Nel 67% dei casi dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, la profilassi preoperatoria era stata effettuata con amoxicillina-clavulanato + netilmicina; nel 3% dei casi soltanto con amoxicillina-cla-

vulanato ed in un altro 3% dei casi con amoxicillina-clavulanato + ciprofloxacina, mentre un rimanente 3% dei casi era stato trattato con aztreonam+teicoplanina. La profilassi preoperatoria nel 44% dei casi era stata protratta per 48 ore.

Risultati

I 36 pazienti studiati hanno sviluppato un'infezione polmonare, diagnosticata sulla scorta di criteri clinici, radiologici e laboratoristici. In tutti i casi, è stato possibile isolare, tramite broncoaspirato o con le altre procedure diagnostiche, il patogeno responsabile e caratterizzarne la suscettibilità al trattamento antibiotico. Nel 47% dei casi, l'etiologia è risultata polimicrobica. Dall'analisi dei germi isolati, è risultato come le infezioni sostenute da ceppi di *Pseudomonas* incidono nell'ordine del 44% mentre quelle ascrivibili a *S. aureus* si riscontrano nel 41% dei casi. Seguono le infezioni sostenute da *E. coli* (2%), da *Candida* (3%) e da *S. epidermidis* (1%) (Tabella 1).

I ceppi di *Pseudomonas* isolati hanno mostrato tutti sensibilità verso ciprofloxacina ed imipenem. Nel 17% dei casi, vi è stata resistenza verso piperacillina-tazobactam. I ceppi di *S. aureus* sono, nel 75% dei casi, meticillino-resistenti, con sensibilità alla teicoplanina, pressoché totale. I ceppi di *E. coli* mostrano tutti spiccata sensibilità verso l'imipenem e nel 75% dei casi verso la ciprofloxacina. Le infezioni sostenute dai ceppi M.R.S.A. incidono in misura del 9% con sufficiente sensibilità verso la teicoplanina. Rispetto ai da-

Tabella 1. Ceppi microbici isolati nei pazienti con polmonite

<i>Pseudomonas</i>	44 %
<i>S.epidermidis</i>	1 %
<i>S. aureus</i>	41%
<i>E. coli</i>	2%
<i>Candida</i>	3%
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	1%
<i>S. haemolyticus</i>	1%
<i>Klebsiella</i>	1%
<i>Serratia</i>	1%
<i>S. pneumoniae</i>	1%
<i>S. capitis</i>	1%
<i>Haemophilus</i>	1%
<i>Citrobacter</i>	1%

ti della letteratura internazionale, le infezioni da *Pseudomonas* incidono in misura superiore rispetto ai dati europei (44% vs. 29.8%), e a quelli forniti dal National Nosocomial Infection Surveillance ed analogo osservazione è possibile evidenziare per le infezioni sostenute da *S. aureus* (41% vs. 32%).

Inoltre, i nostri dati mostrano, al momento, una vantaggiosa sensibilità dei ceppi isolati verso la cipro-

floxacin e l'imipenem, giustificando pertanto il trattamento empirico della polmonite con tali antibiotici.

Nella Tabella 2, vengono riportati i dati relativi alle patologie eventualmente associate e presentate dai pazienti colpiti da polmonite, unitamente alle indagini di laboratorio essenziali, praticate per l'isolamento dei microrganismi.

Nella Tabella 3 vengono riportati i dati relativi al

Tabella 2. Pazienti affetti da polmonite, patologie associate ed indagini praticate

N.	Pazienti	Sesso	Età	Patologie associate	Indagini di laboratorio essenziali
1	L.L.	F	78	BPCO, NIDDM	TF, TN
2	D.F.C.	M	68	ECA C, FA, NIDDM, SV	BS, EMC, URC
3	F.P.	F	72	FA, Gs	TF, TN
4	D.A.D.	M	52	CMPD	BS, ES, URC
5	G.R.	F	59		ES
6	S.R.	F	60	SV pregressa	ES
7	I.L.	M	41	SV pregressa	BS, EMC, URC
8	D.M.C.	M	62	NIDDM	EMC
9	F.M.	F	69	BP pregresso, Gs, NIDDM	BS, ES
10	G.A.	M	59	BPCO	EMC, ES
11	C.C.	F	72	IMA pregresso, BPCO	ES, EMC
12	A.A.	F	48	END	EMC
13	A.M.R.	F	57		ES
14	M.R.	M	68	BPCO	ES, BS
15	D.F.M.	F	68		ES, TN
16	D.L.R.	M	63		TF, TN
17	G.L.	M	81	ECA C, BPCO, Sv aortica	EMC
18	V.N.	F	63	PTCA pregressa, IPT	EMC
19	S.A.	F	77	EPA, IPT, ICT pregresso	ES, EMC
20	T.C.	M	46	AI, DSL	TF, TN
21	L.S.	M	57		TN, ES
22	F.F.	M	44	CMPD	EMC, BS, URC
23	B.G.	M	72	CI	EMC
24	D.L.R.	F	69	CI, DM, Gs, St aortica	BS, URC
25	A.U.	M	72	CMPD, St aortica	BS
26	P.A.	M	70	ECA C, CI, In aortica	EMC
27	D.S.V.	M	52	D.A.	EMC
28	P.A.	F	61	DSL	URC
29	G.M.	F	67	DM, IPT, DSL	URC
30	C.M.	F	64	ECA C, IPT, CC	EMC, BS
31	DM.M	F	76	IPT, D.M.	TF
32	I.E.	F	76	IMA pregresso, D.M., IPT	BS
33	G.B.	M	71	IMA pregresso, D.M., IPT	ES
34	M.S.	M	19	M.A.	EMC
35	L.A.	M	68	ECA C, BPCO, IPT, D.M.	EMC
36	V.S.	F	61	CI, D.M.	BS

Legenda: TF=Tampone Faringeo; TN=Tampone Nasale; EMC=Emocoltura; URC=Urinocoltura; ES=Escreato; BS=Broncoaspirato; Sv=Sostituzione valvolare; IMA=Infarto miocardico; D.M.=Diabete mellito; NIDDM=Diabete mellito non insulino-dipendente; BPCO=Broncopneumopatia cronica ostruttiva; ECA C: Epatite cronica HCV correlata; IPT=Ipertensione arteriosa; CMPD=Cardiomiopatia dilatativa; St=stenosi valvolare; In=insufficienza valvolare; AI=Angina instabile; FA=Fibrillazione atriale; DSL=Dislipidemia; CI=Cardiopatía ipertensiva; DA=Dissezione aortica; Gs=Gastropatia; CC=Calcolosi colecisti; BP=By-pass aorto-coronario; PTCA=angioplastica

Tabella 3. Trattamento antibiotico praticato nei pazienti con polmonite e sue eventuali modifiche

Trattamento iniziale	Modifica 1	Modifica 2	Flora batterica isolata	Radiologia	Picco G.B.	PCR
Ciprofloxacina, Netilmicina	Ampicillina+sulbactam	Imipenem+cilastatina Teicoplanina, Fluconazolo	<i>S. aureus</i> + <i>Candida</i>	Infiltrato bilaterale	13.960	3.01
Imipenem+cilastatina, Teicoplanina			<i>S. aureus</i>	Interstiziopatia	14.280	6
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Interstiziopatia	6.180	0.01
Imipenem+cilastatina	+Ciprofloxacina	+ Teicoplanina e Fluconazolo	<i>S. aureus</i> + <i>Candida</i> + <i>Stern. Malthophila</i>	Infiltrato monolaterale	11.050	1
Imipenem+cilastatina, Teicoplanina			<i>S. aureus</i>	Infiltrato monolaterale	16790	19.50
Imipenem+cilastatina Teicoplanina			<i>S. aureus</i>	Infiltrato monolaterale	12.710	5.06
Tazocin Teicoplanina	Ciprofloxacina		<i>E. coli</i> + <i>Haemophilus</i>	Interstiziopatia	9.510	3.02
Imipenem+cilastatina, Teicoplanina, Fluconazolo			<i>P. aeruginosa</i> + <i>Citr. Freundii</i> + <i>S. epidermidis</i>	Acute Respiratory Distress	3.960	20
Cefotaxime		Vancomicina, Nebicina	<i>S. aureus</i>	Versamento Pleurico	10.400	7.4
Ciprofloxacina, Teicoplanina, Fluconazolo			<i>S. aureus</i> + <i>Candida</i>	Versamento Pleurico	8.900	5.4
Imipenem+cilastatina, Teicoplanina, Fluconazolo			<i>S. haemoliticus</i>	Infiltrato bilaterale con versamento bibasale	11.710	17.06
Ampicillina+sulbactam Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Infiltrato monolaterale	14.350	5.04
Imipenem+cilastatina, Teicoplanina, Ciprofloxacina, Fluconazolo			<i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas</i> + <i>Candida</i>	Infiltrato bilaterale	13.590	18.02
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i> + <i>Serratia marcescens</i>	Infiltrato monolaterale	11.050	3,2
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Infiltrato monolaterale	9.870	2,8

(segue a pagina successiva)

Tabella 3. segue da pagina precedente

Trattamento iniziale	Modifica 1	Modifica 2	Flora batterica isolata	Radiologia	Picco G.B.	PCR
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Interstiziopatia	11.437	4.6
Ampicillina +sulbactam	Ciprofloxacina, Imipenem cilastatina, Fluconazolo		<i>Pseudomonas</i> + <i>Candida</i>	Infiltrato monolaterale	7.660	1.1
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Infiltrato monolaterale	12.572	2.2
Imipenem +cilastatina, Teicoplanina			<i>S. aureus</i>	Infiltrato monolaterale	8.110	15.3
Ampicillina +sulbactam			<i>S. pneumoniae</i>	Interstiziopatia	14.590	19
Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Interstiziopatia	9.877	7.3
Ampicillina +sulbactam Levofloxacina, Fluconazolo			<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>Stern. Maltophila</i>	Infiltrato monolaterale	21.240	15
Meropenem, Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Infiltrato bilaterale	7.850	11
Teicoplanina, Imipenem +cilastatina, Fluconazolo	Ciprofloxacina	Ciprofloxacina, Fluconazolo	<i>Pseudomonas</i> + <i>S. aureus</i>	Infiltrato monolaterale	6.260	7.9
Ampicillina +sulbactam Ciprofloxacina			<i>S. epidermidis</i> + <i>Candida</i>	Interstiziopatia	9.310	5.4
Ciprofloxacina			<i>E. coli</i>	Infiltrato monolaterale	7.310	3.7
Meropenem, Teicoplanina, Fluconazolo			<i>S. aureus</i>	Infiltrato bilaterale	6.220	4.1
Ampicillina +sulbactam Ciprofloxacina			<i>Pseudomonas</i>	Doppio infiltrato destro	9.950	7.2
Vancomicina			<i>S. aureus</i>	Interstiziopatia	16.010	13
Imipenem +cilastatina, Ciprofloxacina			<i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas</i> + <i>Candida</i>	Interstiziopatia	9.930	10.5
Imipenem +cilastatina, Ciprofloxacina			<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas</i>	Infiltrato destro	12.060	11
Imipenem +cilastatina, Ciprofloxacina			<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	Interstiziopatia	17.150	16.7

(segue a pagina successiva)

Tabella 3. segue da pagina precedente

Trattamento iniziale	Modifica 1	Modifica 2	Flora batterica isolata	Radiologia	Picco G.B.	PCR
Ciprofloxacina			<i>Klebsiella + E. coli</i>	Interstiziopatia	19.990	4
Imipenem +cilastatina, Ciprofloxacina			<i>S. epidermidis + S. haemolyticus + S. capitis + Candida</i>	Infiltrato monolaterale	22.590	7.89
Imipenem +cilastatina, Teicoplanina	Fluconazolo	Meropenem, Teicoplanina	<i>S. aureus + Candida</i>	Interstiziopatia	11.300	6.5
Imipenem +cilastatina, Ciprofloxacina, Teicoplanina			<i>S. aureus</i>		12.060	11

trattamento antibiotico iniziale per ciascun paziente e le successive modifiche, correlato al reperto radiografico, al picco dei globuli bianchi e ai valori della PCR.

Discussione

Le linee guida, recentemente formulate dall'American Thoracic Society (ATS) e dall'Infectious Disease Society of America (IDSA), sottolineano come sia necessario iniziare un trattamento empirico delle polmoniti associate a ventilazione meccanica invasiva (VAP), non appena se ne abbia il sospetto clinico (11). Tali forme di polmonite si riscontrano dal 9 al 27% dei casi di tutti i pazienti che sono stati sottoposti ad intubazione oro-tracheale (12) ed il rischio d'insorgenza delle V.A.P. è stimato pari al 3% durante i primi cinque giorni di ventilazione, riducendosi progressivamente al 2% dai cinque ai dieci giorni di ventilazione assistita, per raggiungere il valore dell'1% dopo tale periodo (13). In genere, gli episodi di sviluppare una V.A.P. si realizzano al nadir dei primi 4 giorni di ventilazione meccanica. È altresì noto che sia l'intubazione che la ventilazione meccanica determinano un rischio di sviluppare una polmonite da 6 a 21 volte maggiore (14) e, d'altronde, le procedure di ventilazione, non invasiva, a pressione positiva si stanno dimostrando estremamente efficaci per ridurre tale rischio nei pazienti con esacerbazioni acute di malattia polmona-

re cronica ostruttiva o portatori di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica o, infine, nei pazienti, immunosoppressi, in cui vi sia evidenza radiologica di infiltrati polmonari e, clinicamente, d'insufficienza respiratoria (15). Anche la reintubazione del paziente, dopo una prima estubazione, dovrebbe essere evitata per non favorire il rischio d'insorgenza di una VAP (16).

Nella nostra osservazione, i ceppi di *P. aeruginosa*, responsabili di VAP, si sono dimostrati sensibili a regimi terapeutici di associazione di imipenem e ciprofloxacina e ciò è in accordo con le segnalazioni internazionali, che suggeriscono come *P. aeruginosa*, essendo in grado di sviluppare resistenza nei confronti di tutte le classi conosciute di antibiotici nel 30-50% dei pazienti che ricevono soltanto una monoterapia, vedono drasticamente abbattersi tale percentuale dai regimi terapeutici di associazione (17, 18).

Analogo discorso può essere fatto per le infezioni polmonari sostenute da ceppi di *S. aureus*, responsabili nella nostra osservazione del 41% dei casi di VAP, dove i ceppi meticillino-resistenti hanno, invece, dimostrato una sensibile suscettibilità alla teicoplanina. Tale dato sembra discostarsi, almeno in parte, dalle segnalazioni internazionali, che sottolineano come la vancomicina, sebbene sia stata indicata come il gold standard della terapia per le forme sostenute dai ceppi MRSA, pur tuttavia in alcuni trials, ha dimostrato degli insuccessi pari anche al 40% nei casi di VAP sostenute dai MRSA (19).

Le linee guida dell'American Thoracic Society hanno posto in evidenza come il trattamento empirico delle VAP con cicli di antibiotici a rotazione si sia dimostrato una strategia vincente per ridurre la resistenza antibiotica. Inoltre, lo spettro delle resistenze varia a secondo della tipologia delle singole Unità di Terapia Intensiva. Pertanto, è necessario un trattamento combinato per ridurre la tossicità dei singoli farmaci, ottenere eventuali sinergismi e diminuire la possibilità di induzione delle resistenze (20). Ciò che importa è che il trattamento andrà modificato se si evidenziasse tale necessità in rapporto ai risultati delle colture. Il trattamento andrà effettuato nelle forme precoci per almeno 7 giorni e protratto per 14 giorni minimo, valutandone l'efficacia sulla scorta del miglioramento dei dati clinici, radiografici e laboratoristici; in ogni caso, non andrà interrotto se non dopo 48 ore di assenza di febbre (21). Il dato, che emerge nella nostra casistica e contrariamente all'andamento percentuale riportato in altre osservazioni, evidenzia come l'etiologia batterica delle VAP sia ascrivibile in gran parte a ceppi di *aeruginosa* (44%) e di *S. aureus* (41%) con spiccata sensibilità verso la ciprofloxacina e l'imipenem. Tale elemento, oltre a sottolineare il concetto fondamentale della specificità della nicchia batterica a secondo delle singole unità di osservazione e della tipologia del paziente, pone in risalto come l'associazione dei due antibiotici indicati possa essere risolutiva come trattamento empirico di tali infezioni.

Conclusioni

Le resistenze batteriche spesso rendono inappropriate o inadeguate le attuali terapie, determinando fallimenti nel trattamento con conseguente aumento dei costi, della morbilità e della mortalità. Particolare preoccupazione deriva dai ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA), di *S. aureus* a resistenza intermedia verso i glicopeptidi (GISA) e di Enterococco vancomicina-resistente. Inoltre, stanno emergendo resistenze tra i Gram-negativi nei confronti di tutti gli agenti antimicrobici approvati. In Europa, si è verificato un incremento degli organismi patogeni resisten-

ti; molti di questi, come ad esempio l'MRSA, hanno sviluppato una resistenza a diversi antibiotici (22). I pazienti ospedalizzati, come risultato di un sistema immunitario spesso indebolito, sono particolarmente vulnerabili nei confronti di questi ceppi resistenti (23), sviluppando infezioni che, in combinazione con le patologie preesistenti, possono rivelarsi fatali o portare a prolungate degenze in ospedale, richiedendo di conseguenza ulteriori cure sanitarie (24).

Una terapia antibiotica inappropriata dovuta alla resistenza all'antibiotico porta ad un incremento dei costi sanitari, associati ad un prolungamento della malattia, ad una maggiore frequenza dei ricoveri ospedalieri e ad un prolungamento del periodo di ospedalizzazione. Pazienti che sperimentano insuccessi della terapia iniziale, richiedono infatti una maggiore durata del trattamento antibiotico parenterale od interventi medico-chirurgici addizionali, il che spesso comporta un prolungamento dell'ospedalizzazione o un trasferimento in reparti di terapia intensiva, con conseguente incremento dei costi in termini di risorse umane e finanziarie (25).

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano la Dott.ssa Valeria De Simone della Bayer Health Care e la Dott.ssa Fabrizia Perna per l'assistenza tecnica nella stesura delle bozze e del summary del presente lavoro.

Bibliografia

1. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
2. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-6.
3. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, center for Disease Control and prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003; recommendations of the CDC and the Health-Care Infection Control Practices Advisory Committee, *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-3): 1-36.
4. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Monserrat V, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122-2121.

5. Eggimann P, Hugonnet S, Sax H, et al. Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2086-9.
6. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Care Med* 2005; 171: 388-416.
7. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, et al. ARDS Study Group. Multicenter prospective study of ventilator associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1942-8.
8. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, et al. blaVIM-7, an evolutionarily distinct metallo-beta-lactamase gene in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 329-32.
9. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545-9.
10. Kollef MH, Fraser V. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *American College of Physician-American Society of Internal Medicine* 2001. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 298-314.
11. Tarsia P, Aliberti S, Pappalettera M, et al. Mixed Community-acquired Lower Respiratory Tract Infections. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 14-20.
12. Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-5.
13. El Solh AA, Aquilina AT, Dhilon RS, et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1038-43.
14. Heyland DK, Cook DJ, Keenan SP, Brun-Buisson C, Canadian Critical Trials Group. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56.
15. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998, 339: 429-35.
16. Torres A, Gatell JM, Aznar E, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137-41.
17. Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 347-52.
18. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-40.
19. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus* containing the van A resistance gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1342-7.
20. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27-72.
21. Kirkpatrick MB. Polmonite batterica. In: Rakek RE and Bope ET (eds). *Conn's Current Therapy* 54° Edizione 2004; 199-202.
22. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, Daum SRHK. Novel Type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1147-52.
23. Fridkin SK, Hageman J, Mc Dougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, Tenover FC. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 429-39.
24. Goossens H, Ferech M, Stichele RV, et al and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance, a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
25. Shalae DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 584-99.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Pasquale Perna

S.C. di Medicina Interna

Azienda Ospedaliera Universitaria

"S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"

Salerno

E-mail: pasqualeperna52@tiscali.it; www.actabiomedica.it

Acta BioMedica is the official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma. The Journal publishes Original Articles, Commentaries, Review Articles, Case Reports of experimental and general medicine. The manuscript must be sent by e-mail to: submission@actabiomedica.it

The Editorial Office will forward the text to the Editor-in-Chief, Prof. Maurizio Vanelli (University of Parma).

For any information please refer to:

Acta BioMedica – Editorial Office

Dr. Natalie Cerioli

Mattioli 1885 S.p.A.

Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR) – Italy

E-mail: contact@actabiomedica.it - Fax: 0039-(0)524-84751

The Journal does not hold itself responsible for statements made by contributors or for loss or damage of mailed manuscripts. They should be accompanied by an undertaking that they are submitted to this Journal only. Papers must be submitted in English. Papers are accepted on the understanding that they may be subject to editorial revision.

All Original Articles are subject to review and authors are urged to be brief. Long papers with many tables and figures may require shortening if they are to be accepted for publication. All manuscripts should include a total text word count and an abstract word count on the cover page. Total text word count does not include title page, figure legends, references, or tables. Only under exceptional circumstances will Original Articles longer than 5500 words be considered, and under no circumstances will abstracts greater than 250 words be published. Editorials and Reviews are normally invited contributions but suitable papers may be submitted to the Editor for consideration for this purpose. The presentation of Case Reports should be as short as possible. Reports of co-existence of two diseases or conditions without proof of causal relationship are discouraged. Letters to the Editor should not exceed 600 words of text, one figure or table and up to six references. Because space limitation, publication of submitted Letters will depend on priority rating.

TITLE PAGE must contain:

- a concise informative title
- author(s) names
- department or institution where work was done
- name and address of author to whom correspondence about the manuscript and request for reprints should be referred, as well as fax, E-mail and telephone number
- a running title of no more than 40 characters.

Be certain to list the FAX number and E-mail of the corresponding author on the title page. **All correspondence will be by E-mail only.**

MANUSCRIPT should be typed in 12-point type and double spacing should be used throughout. It should carry an abstract of not more than 250 words including 4 paragraphs labeled: Background and aim of the work, Methods, Results, and Conclusions. Below the abstract provide 3-10 key words that will assist indexers in cross-indexing the article. Paragraphs to be set in a smaller type should be marked with an "s" (small) in the left hand margin. Avoid footnotes; when essential they are numbered consecutively and typed at the foot of the appropriate page.

ILLUSTRATIONS. It is the authors' responsibility to obtain permission (from the author and copyright holder) to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications. Photographs and graphics should be sent as high resolution files: not less than 300 d.p.i. and with a base of the same size as a column of the Journal (8 cm). A letter of permission must accompany all photographs when there is a possibility of identification. Authors will pay for colour illustrations. Present rate for a full page colour illustration is about \$ 600-1200.

Final quotation will be given by the publisher. Legends should be typed on a separate "word" document.

TABLES should be numbered consecutively with Arabic numerals. Type each table on a separate document, together with a brief caption. We do not welcome large tables of unanalysed data.

REFERENCES should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. References cited only in tables or in legends to figures should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text. The list of references should be typed in numerical order and indicate: authors' names (all authors when six or less; when seven or more list only the first three and add "et al."); article title, name of the Journal (abbreviated as in Index Medicus), publication year, volume and first and last page numbers. Example:

Rizzato G, Marazzini L. Thoracoabdominal mechanics in elderly men. *J Appl Physiol* 1970; 28: 457-60.

If the reference is concerning a book, give authors' names, full title, name and address of publisher and publication year. Personal communications should not be included in the references, but may be cited in the text in parentheses.

COPYRIGHT. Please include a signed release of copyright to ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA with your text. Include the title of the article being submitted, as well as the date. Include the signature of coauthors.

The corresponding author must certify that the submitted manuscript is an original article and that he is able to prove this originality if required from the Referees. Without this declaration the manuscript will not be considered.

GALLEY PROOF. Unless indicated otherwise, galley proofs are sent to the first author and should be returned without delay. Alterations to galley proofs, other than those due to printer's error, are charged to the author. Accepted and rejected manuscripts are retained for six months after publication or rejection, then destroyed.

REPRINTS. Reprints are available at cost if they are ordered when the proof is returned. Order form and a price list are sent with the galley proofs; payment must be made with the order.

NOTICE TO SUBSCRIBERS

ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA is published four-monthly. Individual annual subscription for 2008 is 20,00 Euro in Italy, 30,00 Euro in Europe, 40,00 Euro outside Europe. Institutional subscription is 40,00 Euro in Europe, 50,00 Euro outside Europe. The publisher accepts no responsibility for replacing Journal issues unless notified of non-receipt within 5 months of issue date. Payment should be made to the publisher: Mattioli 1885 SpA, Via Coduro 1/b, 43036 Fidenza (PR), Italy, Tel. 0039-(0)524-84547, Fax 0039-(0)524-84751, E-mail: subscribe@mattioli1885.com

COPYRIGHT

© 2008 ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA. All rights reserved. Accepted papers become the permanent property of ACTA BIO MEDICA SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA and no part may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without the prior permission of both the author and the publisher.

Editor-in-Chief: M. Vanelli

Finito di stampare: Dicembre 2008

Registrazione del Tribunale di Parma n° 253 del 21/7/1955