

volume 12

ISSUE 7

2024 dicembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

**La medicina perioperatoria e il co-management
medico-chirurgico: position paper FADOI-ACOI**

In collaborazione con Siset, Simit, Sin, Sinpe

Guest Editors: Davide Carrara, Francesco Dentali

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Azienda USL Modena, Italy

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Modena, Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomerio, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola

Nicola Mumoli

Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Risicato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni

Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo

Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi

Pierpaolo Di Micco

Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)

Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi

Claudia Tieri

Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana

Salvatore Di Rosa

Ido Iori

Antonino Mazzone

Carlo Nozzoli

Mauro Campanini

Andrea Fontanella

Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI
FONDAZIONE FADOI**

Stefano Alvergnà

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

Non-commercial use only

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

LA MEDICINA PERIOPERATORIA E IL CO-MANAGEMENT MEDICO-CHIRURGICO: POSITION PAPER FADOI-ACOI

In collaborazione con SISET, SIMIT, SIN, SINPE

Guest Editors: Davide Carrara, Francesco Dentali

RASSEGNE

Il ruolo dell'internista nel <i>co-management</i> perioperatorio	1
D. Carrara, A. Azzinnaro, M. Scatizzi, V. Bottino, F. Dentali	
Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica: uno sguardo condiviso tra specialisti	3
A. Abenante, M. Guarascio, A. Giordano, L. Campiglia, V. Pavoni, R. Re, D. Imberti <i>In collaborazione con SISET (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)</i>	
Febbre e terapia antibiotica nel periodo post-operatorio	12
N. Osti, M. Bertoldi, M. Cuoghi, S. Meini, A. Perrella <i>In collaborazione con SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali)</i>	
La fluidoterapia perioperatoria	20
G. Ricchiuti, L. Sacchetta, P. Ossola, M. Meschi <i>In collaborazione con SIN (Società Italiana Nefrologia)</i>	
Nutrizione perioperatoria nella chirurgia digestiva maggiore	27
M. Guadagni, C. Fiorindi, A. Sagnotta, G. Lamacchia, M. Ossola, C. Belcari <i>In collaborazione con SINPE (Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo)</i>	

Il ruolo dell'internista nel *co-management* perioperatorio

Davide Carrara,¹ Antonio Azzinnaro,² Marco Scatizzi,³ Vincenzo Bottino,⁴ Francesco Dentali⁵

¹Medicina Interna, Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana nord ovest, Lido di Camaiore (LU); ²Chirurgia Generale ad Indirizzo Epatobiliopancreatico, Ospedali Galliera, Genova; ³Chirurgia Generale, Ospedale Santa Maria Annunziata, Azienda USL Toscana Centro, Firenze; ⁴Chirurgia Generale d'Urgenza, Ospedale Evangelico Villa Betania, Napoli; ⁵Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, ASST Sette Laghi, Varese, Italia

La chirurgia rappresenta da sempre un elemento essenziale dell'assistenza sanitaria. L'aumento dell'età media della popolazione, assieme al miglioramento delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche ha permesso di sottoporre ad intervento pazienti sempre più anziani, fragili ed affetti da comorbidità.

Questa crescente complessità medica dei pazienti chirurgici ha fatto sì che il periodo perioperatorio sia caratterizzato da una serie di sfide cliniche, che richiedono una valutazione accurata e una gestione ottimale delle condizioni preesistenti del paziente, al fine di minimizzare i rischi associati all'intervento chirurgico e migliorare gli esiti postoperatori.

La medicina perioperatoria, definita come l'insieme delle attività sanitarie volte a garantire il miglior decorso clinico possibile al paziente chirurgico,¹ si configura quindi come uno strumento indispensabile per accompagnare il paziente lungo tutto il percorso chirurgico. In tale contesto, il medico internista risulta essere una figura adatta a svolgere un ruolo chiave nella medicina perioperatoria, in quanto ha un approccio olistico alle cure ed alla gestione dei pazienti complessi con fragilità; inoltre, ha competenze riguardo i rischi legati all'assunzione di farmaci (ad esempio, anticoagulanti, ipoglicemizzanti, diuretici, *etc.*) e ai disturbi idro-elettrolitici o nutrizionali, che tipicamente complicano il periodo perioperatorio. Il valore dell'internista in tale contesto è ulteriormente sottolineato dalla sua capacità di coordinare l'assistenza multidisciplinare. Spesso, infatti, i pazienti complessi

richiedono l'intervento di diversi specialisti, e l'internista funge da mediatore tra le diverse discipline, garantendo che tutte le decisioni cliniche siano integrate e coerenti con l'obiettivo di ottimizzare la cura del paziente. Altro aspetto da non trascurare nel contesto del nostro Sistema Sanitario Nazionale è il ruolo nella pianificazione delle dimissioni e nel follow-up delle complicanze postoperatorie di natura medica.

Ad oggi tuttavia, la figura dell'internista, così come quella di altri specialisti, risulta essere coinvolta nel periodo perioperatorio prevalentemente secondo il modello tradizionale di consulenza, ovvero su chiamata dello specialista chirurgo, in relazione ad un determinato problema contingente. Alcune società scientifiche, fra cui la Federazione Europea di Medicina Interna, auspicano la transizione dal modello di consulenza ad un nuovo modello basato sul *co-management*, in cui la responsabilità della cura del paziente sia condivisa tra chirurgo ed internista e nel quale quest'ultimo svolge un ruolo attivo nella gestione delle comorbidità e delle complicanze postoperatorie di natura medica, migliorando la prevenzione e l'ottimizzazione delle condizioni cliniche pre- e post-intervento.²

Vi sono ad oggi evidenze di letteratura che mostrano come questo modello abbia influenzato positivamente la prognosi dei pazienti. Ad esempio, in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare, il *co-management* ha ridotto la mortalità, migliorato la sicurezza del paziente, ridotto i punteggi del dolore ed abbassato i costi delle cure.³

Un recente studio retrospettivo statunitense ha confrontato i tassi di mortalità a 30 giorni tra i pazienti oncologici che hanno ricevuto una valutazione preoperatoria da parte di un internista [gruppo *Internal Medicine Perioperative Assessment Center* (IMPAC)] con quelli che sono stati sottoposti direttamente all'intervento chirurgico senza tale valutazione (gruppo di controllo). Sono stati inclusi 11.577 pazienti sottoposti a intervento chirurgico, di cui 3589 hanno ricevuto una valutazione preoperatoria dall'IMPAC. Dopo correzione con propensity score match la probabilità di morte entro 30 giorni era inferiore tra i pazienti del gruppo IMPAC rispetto al gruppo di controllo (rapporto di probabilità 0,39, intervallo di confidenza 95%=0,18-0,84; $p<0,001$).⁴

Nonostante i numerosi vantaggi documentati, altri studi osservazionali non hanno mostrato un impatto significativo del modello di *co-management* in termini di mortalità. Ad esempio, in pazienti anziani con fratture dell'anca, la gestione condivisa non ha evidenziato differenze sostanziali nella sopravvivenza rispetto ai modelli di cura tradizionali, pur mostrando una riduzione dei tempi di intervento e della durata

Corrispondente: Davide Carrara, Medicina Interna, Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana nord ovest, Lido di Camaiore (LU), Italia.
E-mail: davide.carrara@uslnordovest.toscana.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(7):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

della degenza ospedaliera.⁵ Allo stesso modo, uno studio prospettico randomizzato su pazienti sottoposti a protesi articolare ha rilevato una diminuzione delle complicanze minori, come infezioni urinarie, febbre e iponatriemia, senza però un impatto significativo sulle complicanze maggiori, sui costi del trattamento o sulla mortalità.⁶

Un recente studio italiano osservazionale retrospettivo ha valutato 551 pazienti che hanno subito un intervento neurochirurgico, confrontando i risultati tra un gruppo di pazienti pre-intervento (gestiti con il modello tradizionale) e un gruppo post-intervento (gestiti con il modello di *co-management*). L'analisi si è concentrata sulle complicanze mediche, i tassi di riammissione e la mortalità intraospedaliera e a 30 giorni. I risultati hanno mostrato che, sebbene vi sia stata una significativa riduzione delle complicanze mediche come ipertensione, iperglicemia e disturbi elettrolitici, nonché delle riammissioni per cause mediche a 30 giorni, non ci sono stati miglioramenti rilevanti nella mortalità intraospedaliera e a 30 giorni.⁷

Il *co-management* presenta anche alcune potenziali criticità. L'aumento del numero di professionisti coinvolti rischia di determinare una frammentazione delle responsabilità tra internisti e chirurghi che, in assenza di una chiara definizione dei ruoli, può portare a sovrapposizioni o omissioni nella gestione del paziente.² La comunicazione tra i vari membri del team deve pertanto essere fluida e continua, poiché eventuali discrepanze o mancate comunicazioni possono compromettere la qualità delle cure e aumentare il rischio di errori.

In conclusione, l'evoluzione della medicina perioperatoria richiede una maggiore integrazione tra chirurghi e internisti. Il modello di *co-management*, grazie alla sua capacità di migliorare i risultati clinici dei pazienti chirurgici attraverso un approccio multidisciplinare e proattivo, offre una soluzione promettente per affrontare le sfide cliniche che ci attendono.

Dall'analisi di tutte le problematiche e le possibili opportunità di collaborazione per il bene del paziente, nasce questo progetto di FADOI ed ACOI, che mira ad analizzare quali sono gli aspetti in cui la collaborazione tra chirurghi ed internisti può essere centrale per migliorare la preparazione e i risultati in termini di complicazioni e mortalità dei nostri pazienti.

È ormai indubbio che la preparazione in termini di idratazione e nutrizione, la gestione delle terapie farmacologiche (soprattutto anticoagulanti ed antiaggreganti) e l'integrazione delle competenze, hanno un ruolo fondamentale nella buona riuscita di un intervento chirurgico, che sempre più non si limita al semplice gesto tecnico intraoperatorio.

Il nostro obiettivo è quello di far sì che il *co-management* del paziente chirurgico diventi in futuro il modello da seguire in tutti i reparti di chirurgia, con una integrazione vincente tra chirurghi ed internisti per gestire al meglio tutte le problematiche di pazienti che oggi, grazie al progresso scientifico ed alla innovazione tecnologica, arrivano comunque ad intervento chirurgico nonostante l'età e le comorbidità.

Bibliografia

1. Udeh C, Brennan TJ. Perioperative Medicine in the United States. *Periop Med* 2009;1:211-7.
2. Fierbințeanu-Braticevici C, Raspe M, Preda AL, et al. Medical and surgical co-management - a strategy of improving the quality and outcomes of perioperative care. *Eur J Int Med* 2019;61:44-7.
3. Tadros RO, Faries PL, Malik R, et al. The effect of a hospitalist comanagement service on vascular surgery inpatients. *J Vasc Surg* 2015;61:1550-5.
4. Soones TN, Guo A, Foreman JT, et al. Preoperative internal medicine evaluation is associated with a reduction in 30-day postoperative mortality risk in patients with cancer. *Periop Care Oper Room Manag* 2022;26:100240.
5. Batsis JA, Phy MP, Melton LJ 3rd, et al. Effects of hospitalist care model on mortality of elderly patients with hip fractures. *J Hosp Med* 2007;2:219-25.
6. Huddleston JM, Hall Long K, Naessens JM, et al. Medical and surgical comanagement after elective hip and knee arthroplasty: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:28-38.
7. Para O, Valuparampil JB, Parenti A, et al. Co-management hospitalist services for neurosurgery. Where are we? *Eur J Intern Med* 2024;S0953-6205(24)00403-5.

Gestione perioperatoria della terapia antitrombotica: uno sguardo condiviso tra specialisti

Alessia Abenante,¹ Matteo Guarascio,² Alessio Giordano,³ Laura Campiglia,⁴ Vittorio Pavoni,⁴ Roberta Re,⁵ Davide Imberti⁶

¹UO Medicina Interna, Ospedale di Circolo, ASST dei Sette Laghi, Varese; ²UO Medicina Interna, Ospedale Vito Fazzi, Lecce; ³SODc Chirurgia d'Urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ⁴SOC Anestesia e Rianimazione Nuovo Ospedale Santo Stefano, Prato; ⁵UO Medicina Interna, Ospedale S. Andrea, ASL Vercelli; ⁶UO Medicina Interna, Centro Emostasi e Trombosi, Ospedale Civile di Piacenza, Italia

In collaborazione con Siset (Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi)

Introduzione

L'obiettivo di questo lavoro è quello di fornire uno strumento di introduzione ed interpretazione delle attuali linee guida sulla gestione della terapia antitrombotica nel periodo perioperatorio, senza volersi in alcun modo sostituire ad esse o al fondamentale confronto che avviene, caso per caso, tra gli specialisti coinvolti in questo delicato setting.

Epidemiologia

La popolazione italiana in terapia anticoagulante è in costante aumento. I dati del 2022 dell'Agenzia Italiana del Farmaco mostrano 1.797.440 pazienti in terapia anticoagulante per fibrillazione atriale (FA), di cui l'80,4% con anticoagulanti orali diretti (DOAC) e il 19,6% con antagonisti della vitamina K (AVK). Secondo i dati del 2022 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), risulta in terapia anticoagulante il 5,8% della popolazione.¹ Di questi, si stima che ogni anno il 15-20% vada incontro ad un intervento o ad una procedura chirurgica che necessiti la gestione della terapia in atto.² Invece, per quanto concerne la terapia antiaggregante, secondo i dati ISS 2022 viene assunta dal 9,1% della popolazione ita-

liana.³ A livello globale si stima che circa 2 milioni di pazienti/anno siano sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI), di cui almeno il 90% con stenting, con la necessità di assumere poi almeno una terapia antiaggregante. Di questi, più del 5% necessiterà di un intervento chirurgico non cardiaco già nel primo anno.⁴

Valutazione rischio emorragico e trombotico

Il paziente che assume una terapia antitrombotica e deve essere sottoposto ad una procedura chirurgica necessita di una valutazione del rischio emorragico e trombotico al fine di scegliere la migliore gestione perioperatoria della terapia. Le caratteristiche cliniche di questi pazienti non sono mai omogenee, sia per la tipologia di terapia assunta, sia per le comorbidità relate. È importante conoscere anche le tempistiche delle possibili complicanze post-chirurgiche: il rischio di sanguinamento è superiore nelle prime ore del post-intervento (24-48 h), mentre il rischio trombotico aumenta nella prima settimana e resta elevato nel tempo, anche oltre le 3 settimane.⁵ D'altro canto, la presenza di un'emorragia in sede chirurgica aumenta la probabilità di re-intervento e ritarda così la ripresa stessa della terapia anticoagulante, accrescendo di conseguenza anche il rischio di trombotico. Seguire uno schema su tre livelli in base al rischio di sanguinamento maggiore previsto a 30 giorni, come descritto dal position paper della *International Society of Thrombosis and Hemostasis* e applicato già negli studi BRIDGE e PAUSE, sembra la strategia migliore.⁶⁻⁸ Riguardo la stima del rischio emorragico relato al paziente, invece, non è possibile usare gli score più usati per FA o tromboembolismo venoso (TEV) in quanto non sono validati per i setting chirurgici e non prevedono item utili quali il pregresso sanguinamento peri-operatorio. Infine, è necessaria un'accorta analisi del rischio trombotico, sia esso di embolia sistemica, in caso di FA o di valvola cardiaca meccanica (VM), sia esso di recidiva trombotica, in caso di pregresso TEV. La stima del rischio di stroke o embolia sistemica in caso di FA è valutato basandosi su specifici fattori di rischio, aiutati da score come il CHA2DS2VASc score, recentemente ridimensionato a CHA2DS2VA score.⁹ Questo è utilizzato con una stratificazione riadattata: se il CHA2DS2VASc score risulta ≥ 7

Corrispondente: Alessia Abenante, UO Medicina Interna, Ospedale di Circolo, ASST dei Sette Laghi, Varese, Italia.
E-mail: alessia.abenante@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(7):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

è stimato un alto rischio cardioembolico, se il CHA2DS2VASC score è 5-6 è stimato a rischio moderato.^{2,8} Se la VM mitralica è di vecchia generazione e/o vi è una VM aortica con FA o una recente ischemia cerebrale, il rischio viene stimato automaticamente come elevato.^{10,11} Il rischio di recidiva trombotica venosa, invece, è indicato come elevato se l'episodio sia avvenuto entro i 3 mesi precedenti, sia presente una trombofilia maggiore, una patologia oncologica attiva o questo sia già recidivato (Tabella 1).

Invece, per quanto riguarda il rischio di recidiva ischemica cardiaca o di trombosi di stent coronarico, questo risulta maggiore nei primi giorni successivi l'intervento chirurgico. Sono pertanto da considerare il ruolo protettivo della terapia antiaggregante nella fase perioperatoria, il tempo intercorso tra PCI e chirurgia, il rischio dell'intervento e quello individuale di trombosi di stent.¹²

Procedure chirurgiche ed anestesilogiche: quali ad alto rischio emorragico?

Il punto di vista dell'anestesista

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un aumento della complessità clinica dei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico, per l'aumento dell'età media e delle comorbidità.¹³ La decisione della sospensione di anti-coagulanti ed antiaggreganti deve essere condivisa da figure professionali con competenze cliniche diverse come chirurgo, anestesista, cardiologo, l'esperto di trombosi ed emostasi e/o l'internista, indicando anche il timing di ripresa della terapia, sulla scorta del rischio trombotico ed emorragico del paziente ed il rischio emorragico dell'intervento chirurgico da eseguire (Tabella 2).¹⁴

Per quanto riguarda i pazienti in terapia antitrombotica che vengono sottoposti ad anestesia neuroassiale e a blocchi periferici profondi a scopo antalgico, si devono osservare tempi di sospensione che dipendono dal tipo di farmaco, dalla procedura da eseguire, dalla funzionalità renale e dai fattori di rischio propri del paziente (ad esempio, malattie ematologiche, epatopatia). Le procedure neuroassiali ed i

blocchi di fascia profonda, dove non è possibile procedere a compressione manuale in caso di sanguinamento (ad esempio, anestesia epidurale, spinale, lombare paravertebrale, cervicale paravetebrale, del plesso cervicale, infraclavicolare, del plesso lombare, del muscolo quadrato dei lombi), devono osservare gli stessi tempi di sospensione e di reintroduzione della chirurgia ad elevato rischio di sanguinamento in caso di utilizzo dei dicumarolici e delle eparine a basso peso molecolare.

Per quanto concerne i DOAC, la sospensione è raccomandata 72 ore prima della procedura neuroassiale/blocchi profondi in caso si utilizzino un anti-Xa, mentre con dabigatran la tempistica di sospensione varia con i valori di filtrato glomerulare (eGFR) del paziente (72 ore se eGFR >80 mL/min, 96 ore se eGFR 50-79 mL/min, 120 ore se eGFR 30-49 mL/min). In caso di utilizzo di fondaparinux a dosi superiori a 2,5 mg, non è raccomandata l'esecuzione di blocchi profondi. La presenza di catetere peridurale in sede controindicata qualsiasi terapia anticoagulante, mentre consente l'utilizzo di eparine a basso peso molecolare (EBPM) a dosi profilattiche; il catetere può essere rimosso 12 ore dopo l'ultima somministrazione di EBPM profilattica e la dose successiva può essere somministrata 4-6 ore dopo la rimozione dello stesso. I blocchi periferici più superficiali, invece, (ad esempio, anestesia occipitale, peribulbare, intercostale, ileoiogastrico, ileoinguinale, femorale, piano trasversale addominale o TAP block), eseguiti in punti comprimibili in caso di sanguinamento, vengono considerati a basso rischio emorragico.¹⁵

Il punto di vista del chirurgo

La scelta del tipo di accesso chirurgico è fondamentale sia in caso di interventi chirurgici in urgenza che elettivi, se pur prevalentemente connessa alle condizioni cliniche generali del paziente. La chirurgia mininvasiva (robotica, laparoscopica) ha rivoluzionato il mondo chirurgico. Tra i parametri di miglioramento che la rendono superiore e in alcuni casi il gold standard rispetto ai corrispettivi tradizionali open (ad esempio, la colecistectomia o la surrenectomia laparoscopiche) vi sono una riduzione delle perdite ematiche

Tabella 1. Stratificazione del rischio tromboembolico e trombotico per patologia, dati tratti da *American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline 2022*.

Rischio trombotico	Evento embolico arterioso per FA e/o VM	Recidiva trombotica venosa
Alto >10%/anno (FA/VM) >10%/mese (TEV)	CHA2DS2VASC score risulta ≥ 7 VM mitralica con FDR per ictus* VM caged ball o tilting-disc Recente ictus/TIA (<3 mesi) Valvulopatia cardiaca reumatica	Recente TEV <3 mesi Trombofilia maggiore** Sindrome da anticorpi antifosfolipidi Cancro attivo ad alto rischio TEV
Intermedio 4-10%/anno (FA/VM) 4-10%/mese (TEV)	CHA2DS2VASC score è 5-6 VM mitralica senza FDR per ictus VM aortica bileaflet con FDR per ictus*	TEV nei 3-12 mesi precedenti Già nota recidiva di TEV Trombofilia non severa Cancro attivo non ad alto rischio TEV Cancro pregresso recente
Basso <4%/anno (FA/VM) <2%/mese (TEV)	CHA2DS2VASC score ≤ 4 VM aortica bileaflet senza FDR per ictus*	TEV >12 mesi precedenti

FA, fibrillazione atriale; VM, valvola meccanica; TEV, tromboembolismo venoso; FDR, fattori di rischio; CHA2DS2VASC score, scompenso cardiaco, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio, pregressa patologia vascolare, età ≥ 65 anni, sesso femminile; TIA, attacco ischemico transitorio; *FA, precedente ictus/TIA, precedente trombosi valvolare, cardiopatia reumatica, ipertensione, diabete, insufficienza cardiaca congestizia, età ≥ 75 anni; **carezza di proteina C, proteina S, antitrombina, omozigote per il fattore V Leiden o per il gene della protrombina G20210A o doppio eterozigote per ciascuna mutazione, trombofilia multipla.

intraoperatorie ed un minor traumatismo sugli organi e sulla parete addominale, consentendo quindi di ridurre il rischio di sanguinamento.¹⁶ Il setting cambia in caso di condizioni di urgenza/emergenza e di interventi chirurgici non procrastinabili. In questo caso, l'uso di agenti anticoagulanti o antiaggreganti può influenzare il timing chirurgico, il rischio di eventi avversi intraoperatori e anche la scelta della tecnica chirurgica. L'utilizzo, anche in questa circostanza, della chirurgia mininvasiva nel paziente emodinamicamente stabile può essere associato ad una riduzione dei rischi di sanguinamento intraoperatori e postoperatori.¹⁷

La terapia bridging

Se, come, e quando impostare una terapia bridging

Si definisce "terapia bridging" la somministrazione di un anticoagulante a breve durata d'azione a dosaggio terapeutico, in genere una EBPM o un'eparina non frazionata (ENF), durante l'interruzione dell'anticoagulazione orale nel periodo perioperatorio. Il "periodo perioperatorio" è l'intervallo di tempo che va da 1 settimana prima a 4 settimane dopo una procedura chirurgica. In questo periodo, la presenza di un evento trombotico o emorragico è correlabile alla gestione della terapia.² L'EBPM è la terapia più usata, che sia a dose

piena (ad esempio, enoxaparina 100 UI/kg in bi-somministrazione giornaliera) se la funzione renale e il rischio emorragico lo permettono, o a dose ridotta se eGFR tra 15 e 30 mL/min (ad esempio, enoxaparina 100 UI/kg in mono-somministrazione giornaliera). Inoltre, per quanto riguarda i pazienti ad alto rischio trombotico, alcuni studi hanno dimostrato una buona efficacia e sicurezza nell'utilizzo di una dose sub-terapeutica di enoxaparina (70 UI/kg × 2).^{18,19} Stante la breve durata d'azione delle EBPM, con un'emivita di circa 3-5 ore ed un picco d'azione a 3-4 ore, è sufficiente la sua sospensione da 12 ore (se somministrata a dose profilattica, con funzione renale conservata) a 24 ore prima della procedura (se somministrata a dose terapeutica e con funzione renale conservata). L'ENF, invece, ha un'emivita di circa 60-90 minuti che risulta variabile dal livello di anticoagulazione ottenuto al momento della sospensione, monitorato in base al tempo di tromboplastina parziale (aPTT), permettendo una miglior gestione in situazioni ad elevatissimo rischio emorragico. Generalmente, se l'aPTT risulta in range, può essere sufficiente sospendere l'ENF tra 4 e 6 ore prima della procedura. Nel post-operatorio la terapia dovrebbe essere iniziata quando vi sia un'adeguata emostasi del sito chirurgico e il paziente sia a rischio relativamente basso di emorragia. Sebbene questo sia da valutare in base al tipo di intervento e ai fattori di rischio del paziente, può essere d'aiuto considerare quantità, tipo (sieroso, siero-ematico, ematico) e andamento delle raccolte provenienti dalle bende

Tabella 2. Elenco delle classi di rischio emorragico per il tipo di procedura chirurgica, dati tratti dall'*International Society of Thrombosis and Hemostasis' Guidance Statement 2019, BRIDGE Trial* e consenso di esperti.

Minimo rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none"> - Impianto di device cardiaco: pacemaker o ICD - Coronarografia con accesso per via radiale - Procedure dermatologiche ambulatoriali (escissione di carcinoma basale e squamoso, cheratosi attinica, o asportazione di nevi) - Procedure locali di terapia del dolore - Procedure oftalmiche (cataratta) - Procedure dentali minori
Basso-moderato rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none"> - Colectomia laparoscopica - Appendicectomia laparoscopica - Chirurgia della parete addominale - Isterectomia - Biopsia linfonodale - Chirurgia della mano e del piede - Coronarografia con accesso femorale - Endoscopia digestiva con biopsia - Emorroidectomia - Broncoscopia con biopsia - Artroscopia
Alto rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none"> - Intervento chirurgici con anestesia subaracnoidea o peridurale - Chirurgia maggiore: polmone, esofago, stomaco, colon, rene, vie biliari e pancreas - Chirurgia ortopedica maggiore: protesi di ginocchio e anca - Chirurgia plastica ricostruttiva - Biopsia e chirurgia prostata e vescica - Resezione di polipi colici - ERCP - Chirurgia cardiaca - Chirurgia testa-collo - Neurochirurgia - Procedure analgiche di blocchi profondi - Anestesia neuroassiale - Interventi chirurgici >45 minuti

ICD, cardioverter-defibrillator device; ERCP, colangio-pancreatografia endoscopica retrograda.

della ferita o dai drenaggi chirurgici, oltre che l'emocromo post-operatorio. La somministrazione di eparina come ponte, in particolare se usata in fase preoperatoria a dose piena o sub-terapeutica, non preclude la somministrazione di eparina a dosaggio profilattico nel post-operatorio, con successiva eventuale titolazione a dosaggio pieno.² Non ci sono studi che valutino la tempistica di interruzione dell'EBPM prima di un intervento chirurgico e il suo effetto sul sanguinamento. Negli studi osservazionali che ne hanno valutato l'interruzione non sono stati riscontrati tassi di emorragia apparentemente più elevati rispetto ai controlli di altri studi, se l'ultima dose di EBPM fosse stata somministrata tra le 12 ore (se a dosaggio di profilassi) e le 24 ore (se a dose terapeutica) prima di una procedura.⁴ La strategia di bridging trova maggiore applicazione durante la sospensione degli AVK in pazienti ad elevato rischio trombotico, mentre nei pazienti a rischio moderato o basso può essere prevista la sola sospensione della terapia o la sola profilassi eparinica post-operatoria.^{2,20} Nello specifico, lo studio BRIDGE ha confrontato l'utilizzo della terapia a ponte con dalteparina *versus* nessuna terapia in pazienti con FA che richiedevano l'interruzione del warfarin per un intervento elettivo, dimostrando come l'assenza di una terapia bridging non fosse inferiore all'avvio della stessa rispetto al numero di eventi trombotici (0,3% *versus* 0,4%; *odds ratio* (OR) 0,80; 95% intervallo di confidenza (CI): 0,42-1,54), conferendo invece un rischio tre volte maggiore di emorragie maggiori (3,2% *versus* 1,3%; OR 3,60; 95% CI: 1,52-8,50).⁷ Invece, per quanto concerne i DOAC, l'effetto anticoagulante diminuisce più rapidamente dopo l'interruzione e viene ristabilito più prontamente dopo la ripresa, evitando così la necessità di una terapia bridging perioperatoria, indipendentemente dalla classe di rischio. Le linee guida dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) sconsigliano la bridging con eparina durante l'interruzione perioperatoria della terapia con DOAC.² In particolare, il suo utilizzo è stato associato ad un aumento del rischio di emorragia rispetto all'assenza di bridging (6,8% *versus* 1,8%; $p < 0,001$) senza ridurre il rischio di tromboembolismo (0,5% *versus* 0,3%; $p = 0,46$).^{10,11}

Profilassi perioperatoria del tromboembolismo venoso

I pazienti in trattamento cronico con anticoagulanti orali rientrano generalmente in una categoria di rischio trombotico maggiore rispetto alla popolazione generale per quanto riguarda la profilassi del TEV. Durante l'interruzione perioperatoria di un anticoagulante orale in condizioni che siano considerate ad alto rischio trombotico post-operatorio, può essere indicato l'avvio di una EBPM a basso dosaggio (ad esempio, enoxaparina 4000 UI/die se il filtrato glomerulare è nei limiti e 2000 UI/die se eGFR è tra 15 e 30 mL/min, oppure eparina calcica 5000 UI ogni 8-12 ore in base al rischio del paziente, quest'ultima utile soprattutto in caso di grave insufficienza renale) o di fondaparinux (al dosaggio di 2,5 mg/die se funzione renale nei limiti, 1,5 mg/die se eGFR tra 20 e 50 mL/min). In genere, la terapia viene avviata a partire da 6-8 ore a 24 ore dopo l'intervento e mantenuta fino alla ripresa dell'anticoagulante orale. Nei casi in cui l'intervento chirurgico sia stato giudicato ad alto rischio emorragico in concomitanza elevato rischio trombotico venoso (ad esempio,

chirurgia oncologica maggiore o chirurgia sostitutiva di anca/ginocchio), una EBPM a dosaggio di profilassi andrebbe iniziata entro 24 ore dall'intervento.⁵ Nei casi in cui il rischio emorragico sia stimato estremamente alto (ad esempio, interventi neurochirurgici maggiori) rispetto al rischio trombotico, le linee guida suggeriscono l'utilizzo, almeno per il primissimo post-operatorio, di una profilassi meccanica del TEV, preferendo i dispositivi a compressione pneumatica intermittente rispetto all'elastocompressione che può essere sufficiente solo nei pazienti a basso rischio.⁵ Nei pazienti che riprendono o proseguono la propria terapia antiaggregante dopo un intervento chirurgico, l'aggiunta di una EBPM a basso dosaggio è possibile tenendo conto dell'aumentato rischio complessivo di sanguinamento.²

Quando, se e come sospendere la terapia antitrombotica: cenni pratici

Eparina a basso peso molecolare

L'EBPM agisce legandosi all'antitrombina, accelerandone la fisiologica inibizione del fattore X attivato (FXa). Ha un'emivita di 3-5 ore ed un picco d'azione a 3-4 ore. Pertanto, risulta essere una classe di farmaci maneggevole nel perioperatorio.^{2,21} Non ci sono studi che ne valutino la tempistica di interruzione prima di un intervento chirurgico ed il rischio di sanguinamento. I dati sulla gestione della terapia con EBPM nel peri-procedurale derivano da studi condotti sulla terapia di bridging in corso di terapia con AVK. Le linee guida ACCP consigliano una sua sospensione a 24 ore dall'intervento chirurgico, somministrandone una dose dimezzata il giorno precedente l'intervento. Non è necessario, invece, eseguire routinariamente il dosaggio dell'attività anti-Xa per decidere la strategia di sospensione, a meno che si tratti di un intervento in cui sia necessaria un'assenza completa di attività anticoagulante (es. neurochirurgia, in cui è inoltre mandatorio l'inizio post-operatorio delle EBPM).²

Fondaparinux

Il fondaparinux è un pentasaccaride sintetico che inibisce l'attività del FXa selettivamente. Presenta un'emivita di 17 ore, per cui la sua attività persiste per circa 2-4 giorni dall'ultima somministrazione nei pazienti con normale funzionalità renale.²² Se assunto a dosaggio terapeutico, dovrebbe essere sospeso 4 giorni prima dell'intervento, circa 40 ore prima se assunto a dosaggio profilattico, o ancora prima in caso di insufficienza renale intercorrente (4-6 giorni): in questo caso è da valutare il dosaggio dell'attività anti-Xa calibrata per il fondaparinux.²³ Tali caratteristiche rendono fondaparinux non indicato come terapia bridging, mentre rimane utile nella profilassi post-operatoria del TEV.

Antagonisti della vitamina K

Gli AVK producono il loro effetto anticoagulante inibendo la γ -carbossilazione vitamina K-dipendente e così la produzione epatica dei fattori II, VII, IX e X della coagulazione e le proteine C ed S.²⁴ La tempistica dell'interruzione degli AVK prima di un intervento chirurgico elettivo, con l'intento di ottenere un *International Normalized Ratio* (INR) normale o quasi normale al momento dell'intervento chirurgico, si basa sull'emivita di eliminazione degli AVK

e sul tempo di sintesi dei fattori della coagulazione, osservata in assenza di comorbidità importanti come una funzionalità epatica compromessa, di polimorfismi genetici o interazioni farmaco-farmaco che potrebbero influenzarne il metabolismo. L'emivita è di 36-42 ore per la warfarina e di 8-11 ore per l'acenocumarolo.²⁴⁻²⁶ Nei pazienti che necessitano la sospensione degli AVK in previsione di un intervento chirurgico, le raccomandazioni internazionali ne consigliano l'interruzione almeno 5 giorni prima della procedura. L'obiettivo è quello di raggiungere un INR che sia <1,5. Se tale target non dovesse essere raggiunto, in casi selezionati, potrebbe essere indicato somministrare vitamina K1.² Contrariamente a quanto spesso si osserva, l'indicazione ad una terapia bridging alla sospensione di AVK non riguardano tutti i pazienti (Figura 1).

Anticoagulanti orali diretti

I DOAC esercitano il loro effetto anticoagulante attraverso l'inibizione del fattore Xa (apixaban, rivaroxaban e edoxaban) o del fattore IIa (dabigatran). Essi hanno un'azione farmacocinetica e farmacodinamica prevedibile, con effetti di picco che si verificano da 2 a 3 ore dopo l'assunzione del farmaco.²⁷ Data l'emivita dei DOAC di circa 9-14 ore, una loro sospensione 48 ore prima dell'intervento chirurgico (circa 4-5 emivite) in pazienti con normale funzione renale, dovrebbe determinare un effetto anticoagulante residuo minimo o nullo al momento dell'intervento. Questo approccio può essere utilizzato per coloro che devono sottoporsi ad un intervento ad alto rischio emorragico, mentre per chi deve sottoporsi ad una procedura a rischio emorra-

gico basso/moderato, la sospensione dei DOAC per 24 ore dovrebbe essere sufficiente a determinare un effetto anticoagulante residuo accettabile. Per le procedure a rischio emorragico minimo, è comunque consigliata la sospensione del DOAC il giorno stesso dell'intervento. Esistono delle differenze farmacocinetiche tra i vari tipi di DOAC. Nello specifico, dabigatran presenta un'escrezione renale di circa l'80%, pertanto nei pazienti con insufficienza renale con un eGFR<80 mL/min è necessario sospendere la terapia anticoagulante per più giorni a seconda del eGFR.²⁸ Inoltre, in caso di funzione renale gravemente compromessa (eGFR<30 mL/min) o insufficienza epatica ed in coloro che assumono farmaci inibitori delle vie del CYP3A4 o della glicoproteina P, la sospensione degli DOAC dovrebbe essere anticipata.²⁹ L'utilità del dosaggio dei livelli plasmatici prima di un intervento chirurgico rimane invece ancora molto dibattuta. Le più recenti raccomandazioni internazionali ne sconsigliano il dosaggio routinario in questo setting, suggerendone un potenziale utilizzo nelle procedure eseguite in regime d'urgenza o in procedure ad elevatissimo rischio emorragico (Figura 1).²

Antiaggreganti piastrinici

Sia l'acido acetilsalicilico (ASA) che gli inibitori del P2Y₁₂ clopidogrel e prasugrel inibiscono la funzione piastrinica in maniera irreversibile e pertanto necessitano di 7-10 giorni per ripristinare un'adeguata funzione piastrinica.³⁰ Ticagrelor, invece, inibisce in modo reversibile il recettore piastrinico P2Y₁₂, pertanto sono necessari circa 2-3 giorni di interruzione per ripristinare in maniera adeguata la funzione

ANTICOAGULANTI ORALI	RISCHIO EMORRAGICO DELLA PROCEDURA	GIORNI DI SOSPENSIONE PRE-INTERVENTO					GIORNO INTERVENTO	GIORNI DI RIPRESA POST-INTERVENTO				
		-5	-4	-3	-2	-1		+1	+2	+3	+4	+5
WARFARIN	BASSO/MODERATO				*	*		*	*	*	*	**
	ALTO				*	*		*	*	*	**	
ANTI-Xa (APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXYBAN)	BASSO/MODERATO											
	ALTO											
DABIGATRAN (eGFR>50 mL/min)	BASSO/MODERATO											
	ALTO											
DABIGATRAN (eGFR<50 mL/min)	BASSO/MODERATO											
	ALTO											

*Uso della bridging nei pazienti ad alto rischio trombotico; **eventuale sospensione della bridging sec. *International Normalized Ratio*; eGFR, filtrato glomerulare.

Figura 1. Gestione della terapia anticoagulante orale nel periodo perioperatorio. In rosso i giorni di sospensione della terapia anticoagulante orale

piastrinica.³¹ Tra gli inibitori reversibili della funzione piastrinica meno comunemente utilizzati vi sono il cilostazolo, il dipiridamolo e la pentossifillina, con emivita da 2 a 10 ore ed il vorapaxar, che ha un effetto antiaggregante prolungato che dura dai 3 ai 15 giorni.³² In accordo con le linee guida ACCP 2022, nei pazienti sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca, la terapia con ASA dovrebbe essere proseguita, mentre la terapia con gli inibitori di P2Y₁₂ clopidogrel, ticagrelor e prasugrel dovrebbe essere sospesa rispettivamente a 5, tra i 3 ed i 5 giorni ed a 7 giorni dall'intervento.² Anche nei pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico (BPAC) la terapia con ASA dovrebbe essere proseguita, mentre quella con gli inibitori di P2Y₁₂ andrebbe sospesa. Questa indicazione deriva da sottoanalisi di grandi studi che hanno evidenziato un incremento del 50% nei sanguinamenti e necessità di trasfusione del 70% nei pazienti sottoposti a BPAC in terapia con clopidogrel.² Infine, i pazienti recentemente sottoposti a stenting coronarico e quindi in doppia terapia antiaggregante (DAPT) con ASA ed un inibitore di P2Y₁₂ che necessitino di un intervento chirurgico elettivo dovrebbero proseguire entrambi gli antiaggreganti almeno nei primi 3 mesi dal posizionamento degli stent coronarici. Nei pazienti sottoposti a posizionamento di uno stent coronarico recente (<3 mesi) è possibile una terapia ponte con gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa o con l'antagonista diretto di P2Y₁₂ cangrelor in caso di intervento chirurgico in elezione: tale approccio è riservato a casi selezionati ad elevato rischio trombotico e/o con stent posizionato in una sede critica. Non vi è indicazione ad una terapia bridging con EBPM nei pazienti in terapia antiaggregante.² Inoltre, in questi pazienti andrebbe rimandato l'intervento chirurgico, se non strettamente necessario, in modo da completare almeno 3-6 mesi di DAPT. Nei pazienti in terapia con farmaci antiaggreganti che si sottopongono ad una procedura elettiva, non è indicato l'utilizzo routinario dei test di funzionalità piastrinica per guidare la gestione della terapia antiaggregante in fase perioperatoria.²

Rivaroxaban 2,5 + acido acetilsalicilico

Il regime terapeutico studiato nello studio COMPASS prevede la somministrazione di rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno associato ad ASA 100 mg per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti con coronaropatia o arteriopatia periferica sintomatica.^{33,34} Una sottoanalisi dello studio ha valutato la gestione perioperatoria e gli esiti clinici nei pazienti che hanno richiesto un intervento chirurgico o una procedura invasiva durante lo studio. L'analisi non ha riscontrato alcuna differenza significativa negli outcome avversi perioperatori (sia trombotici che emorragici) tra i pazienti che hanno ricevuto rivaroxaban 2,5 due volte al giorno più ASA 100 mg ed in quelli che hanno ricevuto solo ASA. L'outcome trombotico maggiormente riscontrato è stato l'infarto miocardico (occorso dal 12,7% al 15,3% nei gruppi di trattamento), mentre i sanguinamenti maggiori sono risultati un evento raro (0,1-0,2%).³⁵ Non vi sono al momento protocolli standardizzati per la sua gestione perioperatoria, sebbene sia probabile che un'interruzione di 48 ore ristabilisca la completa attività del fattore Xa, data l'emivita di rivaroxaban di 10-12 ore, mentre un'interruzione di 5 giorni dell'ASA potrebbe essere sufficiente per ripristinare un'adeguata funzione piastrinica.³⁵ Come consigliato dalle linee guida per la gestione perioperatoria dei pazienti in

DAPT, una strategia potrebbe prevedere la sospensione del solo rivaroxaban, proseguendo la terapia con ASA. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi che affrontino nello specifico la gestione perioperatoria di questo specifico regime terapeutico.

Quando e come riprendere la terapia anticoagulante nel post-operatorio

La terapia antitrombotica nel post-operatorio dovrebbe essere ripristinata solo dopo il raggiungimento di un'emostasi efficace nel sito chirurgico e quando il paziente presenti un basso rischio emorragico residuo. A tal proposito, è importante considerare come nelle prime 24-48 ore dall'intervento sussista il maggior rischio di sanguinamento, da relazionare al rischio specifico dell'intervento appena concluso. In accordo con le linee guida ACCP 2022, i pazienti in trattamento anticoagulante con EBPM o ENF (sia somministrata in cronico che come bridging), dovrebbero riprendere tale terapia almeno a 24 ore dall'intervento chirurgico. Fondaparinux, a dosaggio di profilassi, andrebbe somministrato ad almeno 6-8 ore dal termine dell'intervento chirurgico, come dopo interventi di chirurgia ortopedica e addominale.²³ Nei pazienti in terapia con AVK che non necessitano di un bridging con EBPM o ENF, il ripristino della terapia dovrebbe avvenire 24 ore dopo l'intervento chirurgico, e la dose iniziale dovrebbe essere quella abitualmente assunta dal paziente (e non una dose doppia, per ridurre il rischio emorragico nel post-operatorio).² Anche per quanto riguarda i DOAC la tempistica della ripresa nel postoperatorio si basa sul rischio di sanguinamento associato alla procedura e sulla valutazione dell'emostasi del sito chirurgico.³⁶ Nello studio PAUSE, i DOAC sono stati ripristinati non prima di 24 ore dopo una procedura a rischio basso-moderato e a 48-72 ore dopo una procedura ad alto rischio emorragico, con la possibilità di un ritardo prolungato nella ripresa di 2 o 3 giorni per alcuni pazienti.³⁷ Le linee guida ACCP 2022 confermano queste tempistiche. I DOAC hanno una più rapida insorgenza d'azione, con un effetto di picco già a 1-3 ore, necessitando quindi una ripresa più cauta.²

La reintroduzione della terapia antiaggregante, invece, dovrebbe avvenire entro le prime 24 ore dall'intervento chirurgico, sia esso non cardiaco o sia il confezionamento di un BPAC. Ripristino da posticipare in caso di severa piastrinopenia (<50.000/mmc), evenienza non infrequente soprattutto dopo un intervento cardiocirurgico.²

Per quanto concerne la terapia con rivaroxaban 2,5 mg associata ad ASA, nel post-operatorio non vi sono dati specifici sulla strategia di ripristino. Tuttavia, sarebbe ragionevole riprendere la terapia con ASA entro le 24 ore dall'intervento chirurgico, mentre rivaroxaban andrebbe ripreso ad almeno 24 ore in caso di interventi a basso-moderato rischio emorragico e 48-72 ore in quelli ad elevato rischio di sanguinamento.

Quando la procedura chirurgica non può attendere: l'uso dei reversal

La gestione dei pazienti che assumono terapia antitrombotica e necessitano di procedure chirurgiche urgenti/emergenti coinvolge molteplici fattori legati sia al paziente che alla procedura, con scelte che dipendono dalla necessità di intervenire il prima possibile per migliorare l'outcome pro-

gnostico del paziente.³⁸ Per quanto riguarda i pazienti in terapia con AVK, è possibile verificare l'effetto terapeutico tramite il valore di INR. Il primo e più duraturo intervento reversal è la somministrazione di vitamina K1 che determina l'attivazione enzimatica dei fattori della coagulazione già sintetizzati, consentendo un inizio d'azione relativamente rapido, soprattutto se somministrata per via endovenosa. Sebbene la sua azione sull'INR possa essere osservata già a due ore, l'effetto massimo viene generalmente raggiunto a 24 ore. Ne è raccomandata una somministrazione endovenosa lenta, in quanto sono stati segnalati casi di anafilassi in letteratura. Nel frattempo, andrà attuata un'azione pro-emoragica efficace e rapida per compensare il deficit coagulativo iatrogeno, utilizzando il complesso di concentrati protrombinici (PCC) preferibilmente al plasma fresco congelato (FFP).³⁹ I PCC sono un concentrato altamente purificato di fattori della coagulazione, la cui presenza è 25 volte superiore a quella disponibile nel plasma, consentendone la somministrazione in piccoli volumi. Tutti i PCC includono i fattori II, IX e X, altri comprendono anche il fattore VII, determinando una correzione più rapida dell'INR. La durata dell'effetto dei PCC è di circa solo 6 ore, motivo per cui è necessario averli somministrati insieme alla vitamina K1. Le linee guida prevedono un dosaggio definito in base all'INR e al peso corporeo (Tabella 3). Per ottenere un'emostasi sufficiente non è necessario che i fattori della coagulazione siano completamente corretti: ottenere dei valori INR target <1,5 può essere appropriato a seconda della situazione clinica. Il primo controllo dell'INR può essere eseguito 10-30 minuti dopo il completamento dell'infusione. Va ricordato che gli studi in letteratura utilizzano per lo più PCC a quattro fattori, mentre spesso in Italia sono disponibili PCC a tre fattori. Inoltre, trattandosi di un emoderivato, la sua infusione può comportare reazioni allergiche o immunomediate.⁴⁰ In assenza dei PCC, può essere utilizzato il FFP il cui dosaggio deve essere intorno ai 10-20 mL/kg (4-6 unità in un adulto) per aumentare di circa il 20% i fattori della coagulazione circolanti. Ogni unità di contiene circa 250 mL di FFP, pertanto, oltre ai potenziali rischi immunomediati legati alla somministrazione di un emocomponente, vi è il rischio di sovraccarico volemico.^{40,41} In questo setting, il FFP è da considerarsi come seconda scelta rispetto ai PCC: la sua indicazione principale è nella gestione delle coagulopatie da diluizione in corso di massive trasfusioni. Riguardo i DOAC, gli agenti reversal comprendono: idarucizumab, un frammento di anticorpo monoclonale che agisce come antidoto specifico per dabigatran, i PCC, validi per tutti i DOAC, ed andexanet- α , forma ricombinante del FXa che lega e sequestra l'inibitore.⁴² Il dosaggio plasmatico dell'at-

tività del farmaco avviene tramite assay DOAC-specifici che ne misurano l'attività. La valutazione del dosaggio plasmatico, associato al giudizio clinico con informazioni quali l'orario dell'ultima assunzione del farmaco e la funzione renale del paziente, guida la scelta sulla strategia da attuare. Il riscontro di un dosaggio plasmatico pari o superiore a 50 ng/mL può richiedere l'uso di un reversal se l'intervento non può attendere. Un livello plasmatico inferiore a 50 ng/mL è indicato come clinicamente poco rilevante, mentre un livello inferiore a 30 ng/mL può concedere una ragionevole certezza di una quasi assente attività anticoagulante. Nel caso non sia possibile un rapido riscontro del dosaggio plasmatico dei DOAC è di vitale importanza conoscere l'orario di assunzione dell'ultima dose di farmaco. Se questo risale a meno di 48 ore prima, va valutato l'utilizzo di una terapia di reversal. Gli interventi chirurgici definiti "semi-urgenti" andrebbero posticipati fino a quando non siano trascorse almeno 48 ore dall'ultima dose di DOAC o non si raggiungano valori plasmatici <30 ng/mL.^{36,43} Idarucizumab è l'unico agente reversal valutato e approvato nel paziente anticoagulato che debba essere sottoposto ad intervento chirurgico urgente.⁴⁴ Il suo dosaggio è standard: due boli endovenosi da 2,5 mg somministrati a distanza di 5-10 minuti. Invece, andexanet- α è stato studiato solo in caso di sanguinamento acuto maggiore, in particolare di emorragie cerebrali, ed è registrato ed approvato come reversal in questi setting per apixaban e rivaroxaban; il suo uso per edoxaban è tuttora off-label.^{45,46} È attualmente in corso uno studio randomizzato, prospettico e multicentrico (ANNEXA-RS) che include pazienti in terapia con DOAC anti-FXa che necessitano di un intervento chirurgico urgente e che confronta l'azione di andexanet- α con la cura abituale. Infine, per quanto riguarda i PCC, gli studi nel setting perioperatorio hanno indicato come validi o un dosaggio fisso di 2000 UI o secondo il peso (dai 25 ai 50 UI/kg).^{46,47} In conclusione, nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico/manovra invasiva urgente i PCC vanno impiegati come seconda scelta laddove non disponibile l'idarucizumab nei pazienti in terapia con dabigatran, mentre ad oggi rimangono l'unica opzione disponibile per il reversal dei pazienti in trattamento con inibitori del fattore Xa. Per quanto riguarda gli antiaggreganti piastrietrici, i dati sono ancora più limitati e controversi. L'uso di reversal in corso di terapia antiaggregante è legato a setting di emorragie maggiori e comprende l'uso di desmopressina, terapia antifibrinolitica (ad esempio, acido tranexamico) e trasfusioni piastrietriche.⁴⁸ L'acido tranexamico è tra questi il farmaco più utilizzato, sebbene i setting di utilizzo più validati siano le emorragie da trauma e relate al parto. Qualche evidenza in più è pre-

Tabella 3. Possibili strategie di reversal perioperatorio, dati da Curtis *et al.* (2015), Levy *et al.* (2024) and Aldhaeefi *et al.* (2023).

Terapia	AVK	Dabigatran	Inibitori Xa	Antiaggregante
Possibili strategie	1) vitamina K1 10 mg ev 2) PCC:- INR 1,5-2,20 UI/kg - INR 2-4, 30 UI/kg - INR 4-6, 40 UI/kg - INR > 6, 50 UI/kg 3) se PCC non disponibili, FFP 10-20 mL/kg	1) idarucizumab 2,5 mg + 2,5 mg ev 2) se idarucizumab non disponibile, utilizzabile PCC (2000 UI o 25-50 UI/kg)	1) PCC (2000 UI o 25-50 UI/kg)	Utilizzo controverso. 1) trasfusione piastrietrica 2) acido tranexamico 1 gr ev di carico e a seguire un mantenimento con 15-30 mg/kg 3) desmopressina 0,3-0,4 mcg/kg

AVK, antagonisti della vitamina K; ev, endovenosa; PCC, complessi concentrati protrombinici; INR, *International Normalized Ratio*; FFP, plasma fresco congelato.

sette per quanto riguarda interventi cardiocirurgici che comportano un'elevata distruzione piastrinica ed attività fibrinolitica, sebbene, a fronte di un miglior controllo dell'emostasi, sia segnalato un numero di crisi epilettiche post-operatorie dose-relato.^{49,50}

Bibliografia

1. AIFA. Report sulle prescrizioni dei farmaci con nota 97 effettuate tramite il sistema TS nel 2022. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/-/report-sulle-prescrizioni-dei-farmaci-con-nota-97-effettuate-tramite-il-sistema-ts-n-el-2022>.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical practice guideline. *Chest* 2022;162:e207-43.
3. AIFA. Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/uso-dei-farmaci-in-italia>.
4. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:37-57.
5. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019;3:3898-944.
6. Douketis JD, Spyropoulos AC, Anderson JM, et al. The perioperative anticoagulant use for surgery evaluation (PAUSE) study for patients on a direct oral anticoagulant who need an elective surgery or procedure: design and rationale. *Thromb Haemost* 2017;117:2415-24.
7. Clark NP, Douketis JD, Hasselblad V, et al. Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: analysis of the BRIDGE trial. *Am Heart J* 2018;195:108-14.
8. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.
9. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-414.
10. Pearce LA, Hart RG, Halperin JL. Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45-51.
11. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German experience with low-intensity anticoagulation study. *Chest* 2005;127:53-9.
12. Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, et al. Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol* 2012;13:528-51.
13. Sheikh MA, Kong X, Haymart B, et al. Comparison of temporary interruption with continuation of direct oral anticoagulants for low bleeding risk procedures. *Thromb Res* 2021;203:27-32.
14. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the perendoscopic period. *Am J Gastroenterol* 2022;117:542-58.
15. Kietai S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022;39:100-32.
16. Giordano A, Feroci F, Podda M, et al. Minimally invasive versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: the keys surgical factors influencing the outcomes-a collective overview. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408:256.
17. Giordano A, Bergamini C, Martellucci J, et al. Futility and life expectancy: an increasing ethical and clinical challenge in emergency surgery. *Minerva Surg* 2024;79:354-5.
18. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920-7.
19. Denas G, Testa S, Quintavalla R, et al. A bridging protocol in high-thrombotic risk mechanical valve bearers undergoing surgery or invasive procedures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2714-5.
20. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. Scientific and standardization committee communication: guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2019;17:1966-72.
21. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004;126:188S-203S.
22. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: a review of the pharmacology, dosing, and complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2013;1:83-97.
23. Yin Q, Han L, Wang Y, et al. Unlocking the potential of fondaparinux: guideline for optimal usage and clinical suggestions (2023). *Front Pharmacol* 2024;15:1352982.
24. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2008;133:160S-98S.
25. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:300-13.
26. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1227-46.
27. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16:3436-41.
28. Schulman S, Carrier M, Lee AYY, et al. Perioperative management of dabigatran. *Circulation* 2015;132:167-73.
29. Li A, Li MK, Crowther M, Vazquez SR. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: a systematic review. *Thromb Res* 2020;194:240-5.

30. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy. *Clin Pharmacokinet* 2004;43: 963-81.
31. Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:1125-38.
32. Perez-Rivera J-A, Monedero-Campo J, Cieza-Borrella C, Ruiz-Perez P. Pharmacokinetic drug evaluation of vorapaxar for secondary prevention after acute coronary syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:339-50.
33. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
34. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, et al. Rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:21-9.
35. Douketis JD, Yi Q, Bhatt DL, et al. Perioperative management and outcomes in patients receiving low-dose rivaroxaban and/or aspirin: a subanalysis of the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *J Thromb Haemost* 2024;22: 2227-33.
36. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative management of patients taking direct oral anticoagulants: a review. *JAMA* 2024;332:825-34.
37. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-78.
38. Baugh CW, Levine M, Cornutt D, et al. Anticoagulant reversal strategies in the emergency department setting: recommendations of a multidisciplinary expert panel. *Ann Emerg Med* 2020;76:470-85.
39. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-88S.
40. Curtis R, Schweitzer A, van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures. *Can J Anaesth* 2015;62:634-49.
41. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management—fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24:51-64.
42. Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:273-81.
43. Levy JH, Shaw JR, Castellucci LA, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2024;22:2889-99.
44. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
45. Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;390:1745-55.
46. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-35.
47. Schulman S, Bhagirath V, Chan N, et al. Prothrombin complex concentrate for emergency surgery in patients on oral Xa-inhibitors. *J Thromb Haemost* 2024;22: 2761-6.
48. Aldhaeefi M, Badreldin HA, Alsuwayyid F, et al. Practical guide for anticoagulant and antiplatelet reversal in clinical practice. *Pharmacy* 2023;11:34.
49. Colomina MJ, Contreras L, Guilabert P, et al. Clinical use of tranexamic acid: evidences and controversies. *Braz J Anesthesiol* 2022;72:795-812.
50. Sharma V, Katznelson R, Jerath A, et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia* 2014;69:124-30.

Febbre e terapia antibiotica nel periodo post-operatorio

Nicola Osti,¹ Marco Bertoldi,² Manuela Cuoghi,³ Simone Meini,⁴ Alessandro Perrella⁵

¹UO Medicina Interna, Ospedale Valli del Noce, Cles (TN); ²UO Medicina Interna, Ospedale Santa Maria del Carmine, Rovereto (TN); ³UO Chirurgia Generale, Ospedale Civile “A. Costa”, Porretta Terme (BO); ⁴UO Medicina Interna, Ospedale “Felice Lotti”, Pontedera (PI); ⁵UO Malattie Infettive, Ospedale Cotugno, Napoli (NA), Italia

In collaborazione con SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali)

Introduzione

Nonostante il miglioramento delle conoscenze scientifiche in termini sia di prevenzione che di trattamento delle ultime decadi, le infezioni nel periodo post-operatorio rappresentano ancora oggi una problematica estremamente rilevante.

Le infezioni del sito chirurgico rappresentano in Europa la terza causa di infezione nosocomiale, ed hanno un impatto estremamente negativo su molteplici outcome sia clinici (tempi di degenza, tassi di riammissione, qualità della vita e mortalità) sia economici, visti gli aumentati costi di gestione che ne derivano.¹

La febbre nel post-operatorio può sottendere numerose condizioni patologiche, sia infettive che non infettive. Come ulteriore complessità, non tutte le infezioni nel post-operatorio si manifestano con una febbre, come tipicamente può accadere nei pazienti anziani, cachettici, diabetici, immunocompromessi o in alcuni specifici setting le infezioni disseminate da *Candida*.²

Il presente lavoro avrà come focus quello del paziente che sviluppa febbre in seguito ad un intervento chirurgico addominale, con particolare attenzione per alcuni concetti di metodo da seguire al fine di instaurare il corretto trattamento medico e/o chirurgico e contemporaneamente evitare le conseguenze negative dell'*overdiagnosis* e

overtreatment.

Febbre nel post-operatorio

Definizioni

Febbre post-operatoria

Secondo una recente consensus dell'iniziativa StEP (*Standardized Endpoints in Perioperative Medicine*), si definisce febbre la presenza di una temperatura corporea $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ rilevata in due diverse occasioni nell'arco di 12 ore.³ La definizione di febbre è diversa da quella di iperpiressia, condizione caratterizzata da una temperatura corporea $>41^{\circ}\text{C}$, superando quindi il set-point e della regolazione ipotalamica.

Batteriemia

Si definisce batteriemia la presenza di batteri nel torrente ematico; non necessariamente si associa a segni/sintomi sistemici di infezione

Sepsi, Systemic Inflammatory Response Syndrome e Sequential Organ Failure Assessment

Il concetto di sepsi introdotto in occasione della *Consensus Conference ACCP/SCCM* del 1992 (definizione “sepsis-1”) ruotava intorno al soddisfacimento, in un contesto di infezione, dei criteri di *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), definiti come la presenza di due o più dei seguenti: i) temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; ii) frequenza cardiaca >90 b.p.m.; iii) frequenza respiratoria >20 atti/minuti o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg; iv) conta leucocitaria $>12.000/\text{mmc}$ o $<4000/\text{mmc}$ o presenza di forme immature circolanti $>10\%$.

La sepsi era definita grave in presenza di danno d'organo.⁴ Nella suddetta definizione vi era però una criticità di natura concettuale e fisiopatologica, poiché in corso di infezione l'alterazione dei criteri sopra riportati rappresenta una risposta dell'ospite fisiologica e appropriata, e non necessariamente patologica; questo fatto ha portato alla rimozione dei criteri di SIRS dalla moderna diagnosi di sepsi.

La sepsi viene infatti attualmente definita dai criteri sepsis-3 del 2016 come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'organismo nei confronti di un'infezione.

Il fatto che la disfunzione d'organo sia per “minacciosa per la vita” (per definizione $>10\%$) ha reso l'aggettivo “grave” pleonastico alla definizione di sepsi, termine che è quindi stato abbandonato.

Corrispondente: Nicola Osti, UO Medicina Interna, Ospedale Valli del Noce, Cles (TN), Italia.
E-mail: nicola.osti@apss.tn.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(7):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

La disfunzione d'organo viene definita come una variazione acuta in senso positivo ≥ 2 punti del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score come diretta conseguenza di un'infezione.⁵

Il SOFA score attribuisce un punteggio crescente alla compromissione di sei diversi sistemi: cardiocircolatorio, respiratorio, funzionalità epatica, coagulazione, funzionalità renale e stato neurologico. Qualora non fosse noto il SOFA score basale del paziente, lo si può considerare pari a zero in assenza di disfunzioni d'organo preesistenti.

Non si deve confondere il ruolo del SOFA, necessario per la diagnosi e definizione di sepsi, con quello del quick SOFA (qSOFA), uno strumento proposto per lo screening precoce del rischio di un eventuale stato settico.⁵ Il qSOFA viene considerato positivo in presenza di uno o più dei seguenti parametri: i) ipotensione: pressione arteriosa sistolica < 100 mmHg; ii) tachipnea: frequenza respiratoria ≥ 22 atti/minuto; iii) alterato stato mentale: Glasgow Coma Scale < 13 .

Il reale ruolo e utilità del qSOFA è tuttavia ad oggi molto dibattuto.⁶

Shock settico

Lo shock settico viene definito come un quadro clinico di sepsi caratterizzato da ipotensione persistente con necessità di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media ≥ 65 mmHg associata ad un rialzo dei lattati sierici > 2 mmol/L nonostante un'adeguata correzione dello stato volêmico.⁵

Lo shock settico rappresenta quindi il sottogruppo dei pazienti settici con gravi alterazioni metaboliche, e che secondo tale definizione si associa ad una mortalità $> 40\%$.

Approccio clinico alla febbre nel post-operatorio

La febbre è un sintomo molto comune nel post-operatorio; escludendo gli interventi classificati come "sporchi" secondo la classificazione dell'*American Collage of Surgeons*, la febbre nel post-operatorio compare in circa il 15% degli interventi di chirurgia generale.⁷

Il timing di comparsa della febbre è un fattore chiave da considerare nella sua diagnosi differenziale; a tal scopo viene proposta in letteratura la seguente classificazione: i) immediata (*immediate*): nell'arco di alcune ore dal temine dell'intervento; ii) post-operatoria precoce (*early postoperative*): dal giorno 0 al giorno 3; iii) post-operatoria tardiva (*late post-operative*): dal giorno 4 al giorno 30; iv) ritardata (*delayed*): dopo il giorno 30.

Nelle prime 48 ore del post-operatorio la febbre è spesso sostenuta dallo stimolo infiammatorio innescato dal danno tissutale e dall'esposizione a materiali esogeni, e presenta una risoluzione spontanea nel giro di pochi giorni.⁸

La *surgical induced inflammation* rappresenta la base fisiopatologica della febbre immediata negli interventi di chirurgia maggiore, ed è dovuta ad un fisiologico rialzo della temperatura legato al rilascio di pirogeni endogeni come conseguenza dello stress chirurgico.⁸ La febbre immediata-precoce è quindi un fenomeno che si autolimita nelle prime giornate del post-operatorio, ma non va tuttavia sottovalutata perché potrebbe essere il sintomo di infezioni preesistenti all'intervento chirurgico (in particolare negli interventi sporchi), reazioni avverse a farmaci utilizzati nell'anestesia quali l'ipertermia maligna, reazioni immunomediate a derivati

ematici o antibiotici somministrati durante l'intervento, infarto del miocardio, pancreatite.

Dopo le 48 ore, tuttavia, le infezioni diventano una comune causa di febbre.

Nella valutazione della febbre nel periodo post-operatorio, viene spesso riconosciuta la regola delle "W" come strumento mnemonico per una corretta diagnosi differenziale:⁹ i) *Wind*: atelettasie polmonari e polmoniti; ii) *Water*: infezioni delle vie urinarie; iii) *Wound*: infezioni del sito chirurgico; iv) *Walking*: trombosi venosa profonda e tromboflebiti; v) *What drug*: reazioni avverse da farmaci.

Una corretta anamnesi ed esame obiettivo sono di fondamentale importanza nel guidare il clinico sulla scelta degli esami microbiologici e strumentali da richiedere di fronte ad una sospetta febbre di origine infettiva nel post-operatorio. Sarà infatti verosimile che un paziente con tosse, dispnea e/o secrezioni catarrali possa aver sviluppato un'atelettasia e/o una polmonite nosocomiale, così come la presenza di una stranguria in seguito ad un cateterismo vescicale possa suggerire la presenza di un'infezione delle vie urinarie, o così come la presenza di dolore addominale possa suggerire la presenza di una raccolta intraddominale. In presenza di diarrea non va infine dimenticata la possibilità di una colite da *Clostridioides difficile*, specie se accompagnata da febbre elevata e utilizzo di antibiotici.

Nel periodo post-operatorio, i comuni biomarcatori di infezione come proteina C reattiva (PCR) e leucocitosi presentano un significativo overlap con i marker di infiammazione, fatto che riduce nettamente la loro specificità per l'identificazione precoce delle complicanze infettive.³ Piastrinopenia, iperbilirubinemia e iperlattacidemia rappresentano invece segni di disfunzione d'organo che compaiono in fasi troppo avanzate per instaurare efficaci trattamenti salva-vita.¹⁰

La procalcitonina (PCT) è il precursore biologico della calcitonina, peptide che in assenza di stimoli infiammatori viene prodotto esclusivamente dalle cellule midollari della tiroide, circolando quindi nel plasma solo in livelli traccia. In presenza di stimoli infiammatori batterici, in primis il lipopolisaccaride dei batteri Gram-, vi è un'importante produzione di fattore di necrosi tumorale- α , interleuchina-1 e interleuchina-6 che stimolano la produzione di PCT in pressoché tutti i tessuti dell'organismo, aumentando quindi notevolmente i suoi livelli plasmatici.¹¹ Ciò non accade invece nella maggior parte delle infezioni virali ove invece la flogosi è mediata dal sistema dell'interferone.

In virtù della sua specificità, rapida cinetica, lunga emivita e ampio range di concentrazioni plasmatiche, la PCT rappresenta ancora oggi il miglior biomarcatore per distinguere fra risposte infiammatorie sistemiche di origine infettiva e non infettiva, e secondo alcuni autori l'accuratezza diagnostica nel paziente chirurgico potrebbe essere superiore rispetto a quella del paziente medico,¹⁰ anche se i dati sono ancora contraddittori.^{12,13} Si tenga conto che in presenza di infezioni saccate, ascessuali, infezioni di cute e tessuti molli, infezioni da batteri Gram+ e infezioni da funghi, la PCT mostra spesso solo un incremento marginale, e in questi casi la PCR può ancora rappresentare un utile biomarcatore. Si segnala infine che la PCT potrebbe dimostrare diverse cinetiche a seconda anche del tipo di intervento chirurgico; Perrella *et al.* hanno dimostrato che nei pazienti sottoposti a chirurgia epatica mostrano nel post-operatorio valori di PCT aumentati rispetto ad interventi chirurgici eseguiti su altri distretti.¹³

Raccolta campioni biologici

Seguendo quindi sempre un approccio ragionato, gli esami microbiologici più comunemente richiesti per orientare la diagnosi differenziale della febbre di origine infettiva nel post-operatorio sono: i) emocolture; ii) esame colturale su materiale chirurgico (liquido di drenaggio, colturale diretto di raccolte); iii) escreato-coltura ed eventuale lavaggio bronco-alveolare; iv) urinocoltura; v) coprocolture; vi) ricerca *C. difficile*; vii) tampone rettale (la presenza di una nota colonizzazione da un germe difficile potrà orientare le scelte di terapia antibiotica empirica).

Liquidi di drenaggio

L'utilizzo di drenaggi terapeutici nel trattamento delle infezioni intra-addominali è parte costituente del *source control* ed è oggi in continua crescita. Parallelamente è quindi in crescita l'utilizzo di informazioni derivate esami colturali sul liquido di drenaggio nella scelta delle terapie antimicrobiche, che sebbene forniscano spesso risultati positivi, rimane ad oggi poco chiaro il valore predittivo di tali indagini microbiologiche.

La via di colonizzazione di un drenaggio è duplice, andando sia in senso discendente dall'addome immediatamente dopo il posizionamento del drenaggio, sia in senso ascendente, specie quando eseguite le manovre di lavaggio e riposizionamento.¹⁴

Oltre al dato che l'eziologia delle infezioni intra-addominali è generalmente polimicrobica (anaerobi, aerobi Gram+ e Gram-), alla base della difficoltà di interpretare il risultato di un esame colturale derivato da un drenaggio addominale vi è il fatto che i batteri si dispongono sulla superficie dei dispositivi in biofilm, e i bias analitici che ne conseguono nel laboratorio di microbiologia sono innumerevoli e complessi.

Tanto più un tempo un drenaggio resta in sede, tanto più i dati microbiologici che se ne ricavano sono scarsamente interpretabili; è dimostrato come nelle colture eseguite su liquido intraddominale vi sia una netta prevalenza di batteri Gram-, che vengono invece sostituiti da una prevalenza di batteri Gram+ all'aumentare del tempo di posizionamento del drenaggio, in particolare *Staphylococcus epidermidis*.¹⁵

Da quanto detto emerge come dal punto di vista microbiologico, differenziare fra un'infezione e una colonizzazione di un drenaggio è pressoché impossibile, per cui in una recente revisione della letteratura di De Waele *et al.* vengono proposte le seguenti regole per limitare la difficoltà nell'interpretazione dei dati colturali in questo setting:¹⁴ i) raccogliere i campioni se possibile al tempo intraoperatorio; ii) non raccogliere fluidi da drenaggi in sede >24 ore; iii) evitare gli esami colturali sul drenaggio o parti del drenaggio; iv) raccogliere solo fluido fresco direttamente dal drenaggio e mai dalla sacca di drenaggio.

Infezioni intra-addominali complicate

Si definisce infezione intra-addominale complicata (*complicated intra-abdominal infection*, cIAI) un'infezione che si estende oltre il viscere di origine, andando a coinvolgere il cavo peritoneale o un'altra regione altrimenti sterile dell'addome, con o senza la formazione di un ascesso.¹⁶

L'imaging riveste un ruolo di grande importanza nella diagnosi delle cIAI. In un setting di emergenza-urgenza, ecografia e tomografia computerizzata (TC) sono le metodiche di comune utilizzo; qualora inconclusive non di rado si ricorre a studi in risonanza magnetica nucleare.

Secondo un recente update delle linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sulla diagnosi delle cIAI, l'ecografia viene raccomandata come diagnostica di prima linea in caso di sospetta infezione delle vie biliari e in caso di sospetta appendicite o diverticolite in pazienti pediatrici o gravide; per appendicite o diverticolite in soggetti adulti viene invece raccomandata in prima linea la TC con mezzo di contrasto endovenoso.¹⁶ La TC con contrasto endovenoso offre un dettaglio anatomico superiore all'ecografia, e facilita il trattamento di raccolte addominali suscettibili di drenaggio percutaneo.¹⁷

Source control

Il *source control* è l'insieme di tutte le misure fisiologiche, farmacologiche e interventistiche adottate per controllare un focolaio di infezione. L'identificazione rapida e accurata della fonte di infezione è cruciale nella gestione dei pazienti con infezioni addominali post-chirurgiche. Ritardi diagnostici e inadeguati controlli della fonte infettiva si associano a tassi di complicanze e mortalità fino anche a 10 volte superiori, specie in presenza di sepsi.¹⁸

Gli obiettivi del *source control* nelle cIAI sono la rimozione dei tessuti infetti devitalizzati, l'evacuazione di materiale purulento o altri fluidi e il lavaggio della cavità addominale. Ogni procedura chirurgica deve essere basata sulle caratteristiche dell'infezione e del paziente, nonché sulla disponibilità di competenze e tecniche adeguate. Sempre più spesso oggi il *source control* viene ottenuto con tecniche conservativa come drenaggi eco-guidati o TC-guidati.¹⁹ Il drenaggio percutaneo è una procedura sicura ed efficace nella maggior parte dei casi e consente un'evacuazione minimamente invasiva di ascessi e raccolte fluide addomino-pelviche, con una ridotta morbilità e mortalità, quando anatomicamente appropriato e tecnicamente fattibile. Merita una menzione particolare in tal senso il drenaggio biliare percutaneo nel caso di colecistite acuta, che rappresenta una soluzione temporanea di *source control* in attesa di colecistectomia e non una valida alternativa ad essa, come ben dimostrato dallo studio CHOCOLATE condotto su pazienti con colecistite acuta ad alto rischio (tasso di complicanze infettive e/o cardiopolmonari ad un mese pari a 12% nel gruppo sottoposto a colecistectomia e 65% nel gruppo trattato con solo drenaggio percutaneo; rischio relativo 0,19, intervallo di confidenza 95% 0,10-0,37).²⁰

Per i pazienti emodinamicamente instabili può essere raccomandata un'esplorazione precoce anche se la fonte dell'infezione rimane incerta nonostante l'imaging.²¹

Nella maggior parte degli studi, il controllo della fonte è raggiunto in oltre l'80% dei casi. Il drenaggio curativo è definito come una risoluzione completa e definitiva dell'infezione mediante una procedura primaria che non richiede ulteriori interventi. Il successo parziale è definito invece come un drenaggio temporaneo adeguato a stabilizzare il paziente, seguito da un trattamento chirurgico definitivo.²²

Un adeguato controllo della fonte si associa inoltre a terapie antibiotiche di durata più breve.²¹

Terapia antibiotica

Nell'era della resistenza antibiotica un'accurata stratificazione dei pazienti è fondamentale per ottimizzare la terapia antibiotica empirica.

La scelta della terapia antibiotica si basa essenzialmente su due criteri: la presentazione clinica del paziente e i fattori di rischio per resistenze microbiologiche, per le quali è di fondamentale importanza la conoscenza dell'epidemiologia locale. Recenti e ripetuti cicli di terapia antibiotica e recenti ospedalizzazioni, sono inoltre nel singolo paziente importantissimi fattori di rischio per la presenza di resistenze microbiologiche. Il termine "terapia antibiotica ragionata" racchiude quindi tutte le considerazioni che il clinico deve effettuare per instaurare la più corretta terapia antibiotica empirica.

La somministrazione tempestiva di antibiotici nei pazienti emodinamicamente instabili è fondamentale, data l'elevata mortalità degli stati settici e la forte associazione fra il ritardo nell'avvio della terapia antibiotica e la mortalità stessa. In assenza di shock l'associazione tra tempo di somministrazione degli antibiotici e mortalità è meno pronunciata.^{23,24} In assenza di spesi e shock settico e in presenza di un adeguato *source control*, è pertanto possibile talvolta ritardare l'avvio della terapia antibiotica fino all'arrivo dei risultati delle indagini microbiologiche.

La terapia antibiotica iniziale per le cIAI è generalmente di natura empirica perché i dati microbiologici standard e i risultati di suscettibilità sono disponibili non prima di 24-72 ore dalla raccolta del campione microbiologico.

Pazienti che hanno di recente ricevuto una terapia antimicrobica ad ampio spettro con cefalosporine e fluorochinoloni, recente ospedalizzazione o intervento chirurgico, o che sono noti per essere stati colonizzati o infettati da organismi *multidrug-resistant* (MDR), devono essere considerati a rischio di infezione da un patogeno MDR.²⁵ In setting ad alta prevalenza di ceppi *Enterobacterales* produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), come l'Italia, le terapie empiriche dovrebbero essere attive nei loro confronti.

Paziente emodinamicamente stabile

Nelle infezioni addominali post-chirurgiche i β -lattamici giocano un ruolo di primo piano. Nel paziente emodinamicamente stabile, in assenza di fattori di rischio per ESBL, viene comunemente utilizzata come prima linea di terapia empirica la piperacillina/tazobactam alla posologia di 4,5 grammi ogni 6-8 ore in infusione prolungata (almeno 3 ore per ciascuna dose). L'attività battericida degli antibiotici β -lattamici è ottimale quando le concentrazioni dell'antibiotico vengono mantenute sopra la concentrazione minima inibente (MIC) del patogeno per almeno il 70% dell'intervallo di somministrazione ($ft \geq 70\%$).²⁶ Per i β -lattamici, infusioni prolungate o continue ottimizzano il tempo in cui la concentrazione dell'antibiotico rimane sopra la MIC ($ft > MIC$).

Un'alternativa alla piperacillina/tazobactam (che, si ricorda, garantisce attività anche contro *Enterococcus faecalis* e contro gli anaerobi) è la combinazione cefepime (infusione prolungata di 2 g ogni 8 ore) + metronidazolo (500 mg ogni 6-8 ore). Il rationale di tale associazione è che il cefepime, cefalosporina di IV generazione, presenta un'ottima attività contro germi produttori di β -lattamasi AmpC (prodotte da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Enterobacterales*, tra cui da ricordare *E. cloacae* e *K. aerogenes*), mentre il metronida-

zolo garantisce copertura contro i batteri anaerobi (tra cui da ricordare *Bacteroides fragilis*) contro i quali le cefalosporine non hanno attività.²⁷ Questa associazione non ha però attività anti-enterococcica.

Nei pazienti con pregressa reazione allergica maggiore ai β -lattamici viene consigliata l'associazione di ciprofloxacina (400 mg ev ogni 8-12 ore) + metronidazolo (500 mg ogni 6-8 ore).

I fluorochinoloni sono stati storicamente ed ampiamente prescritti per il trattamento delle cIAI. Tuttavia, l'aumento delle resistenze tra gli *Enterobacterales* ed i richiami di AIFA ad un loro limitato utilizzo per evitare effetti collaterali invalidanti hanno relegato l'utilizzo di tali antibiotici ad un ruolo secondario.^{19,27,28}

In presenza di una nota colonizzazione da *Stafilococcus aureus meticillino resistente* (MRSA) o in assenza di un miglioramento clinico a 72 ore dall'avvio della prima linea antibiotica, è raccomandato aggiungere alla terapia una molecola con copertura anti-MRSA (quale linezolid o vancomicina).

Nel paziente stabile non è indicato iniziare empiricamente un antifungino, a meno di una determinazione positiva del β -D-glucano, per la quale si raccomanda comunque di porre particolare attenzione in virtù dello scarso valore predittivo positivo. Le linee guida internazionali raccomandano invece l'utilizzo di echinocandine nel caso di confermata candidiasi invasiva.^{29,30}

Paziente emodinamicamente instabile

Nei pazienti con infezioni post-chirurgiche in stato di shock settico la terapia empirica dovrebbe di regola comprendere una copertura per MRSA e per *Candida* spp. (echinocandine).²⁹

In presenza di fattori di rischio per ESBL i carbapenemi rappresentano la prima opzione terapeutica (es. meropenem 2 g dose di carico e a seguire 1 g ogni 8 ore). Nei pazienti con fattori di rischio per *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi le molecole di scelta sono oggi ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam in caso di germi *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase produttori, mentre in caso di germi New Delhi Metallo β -lactamase produttori va aggiunto anche aztreonam. Nel caso di uso di ceftazidime/avibactam (diversamente da meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam) va associato metronidazolo per copertura anti-anaerobia. Altri approcci basati su immunoglobuline IgM pentameriche/IgG sono attualmente controversi.^{31,32}

Durata della terapia

La durata della terapia antibiotica nella cIAI dipende dalla severità di presentazione clinica e dall'efficacia del *source control*. In una recente revisione sistematica e meta-analisi dell'*Eastern Association for the Surgery of Trauma*, in presenza di efficace *source control*, nessuna complicanza è stata dimostrata riducendo la durata della terapia da 8 o più giorni a 4 giorni.³³

Una terapia antibiotica di congrua breve durata rispetta i principi di una gestione responsabile degli antimicrobici (antimicrobial stewardship), andando a diminuire effetti collaterali dannosi per i pazienti (fra cui le infezioni da *C. difficile*) e riducendo l'insorgenza di antibiotico-resistenze.

Infezione del sito chirurgico

Definizione e classificazione

Ogni anno in tutto il mondo vengono eseguiti milioni di interventi chirurgici e la maggior parte di queste procedure esitano in ferite chirurgiche che guariscono per “prima intenzione”, ovvero quella condizione in cui i bordi della ferita sono approssimati utilizzando suture, clip o colla. Talvolta la sintesi della ferita chirurgica non è indicata a causa della presenza di contaminazione microbica della ferita, all’impossibilità fisica di unire i due lembi o per permettere il passaggio di un drenaggio chirurgico e pertanto vengono lasciate guarire dal basso verso l’alto ovvero “per seconda intenzione”. Tuttavia, anche le ferite chirurgiche chiuse in prima intenzione possono essere a rischio di contaminazione microbica, che può provenire dalla flora cutanea oppure dall’ambiente circostante quale la sala operatoria, l’ambiente nosocomiale o l’ambiente domestico.³⁴

Seppur non esista ad oggi una definizione unica ed univoca di infezione del sito chirurgico (*surgical site infection*, SSI), la più utilizzata è quella fornita dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) nel 1992,³⁵ che suddivide le SSI in superficiali o profonde.

Una SSI superficiale è definita come un’infezione che si verifica entro 30 giorni dalla procedura chirurgica che coinvolge solo pelle e tessuto sottocutaneo, e che si associa ad almeno uno dei seguenti: i) drenaggio purulento, con o senza colturale positivo; ii) organismi isolati da una coltura asettica di fluido o tessuto dal sito chirurgico; iii) presenza di sintomi indicativi quali dolore, gonfiore localizzato, arrossamento, calore oppure un’incisione superficiale viene che aperta dal chirurgo con colturale positivo (un risultato colturale negativo non soddisfa questo criterio); iv) diagnosi da parte del medico specialista.

Una SSI profonda è definita invece come un’infezione che si verifica entro 30 giorni dalla procedura chirurgica se nessuna protesi viene lasciata a dimora o entro un anno se vi è il posizionamento di una protesi, che coinvolge tessuti molli profondi (tessuti connettivi e strati muscolari) e che si associa ad almeno uno dei seguenti: i) drenaggio purulento con materiale proveniente dalla ferita, ma non dalla componente organo/spazio del sito chirurgico; ii) incisione profonda spontaneamente deiscende o deliberatamente aperta dal chirurgo con colturale positivo oppure non sottoposta a coltura con almeno uno dei seguenti segni/sintomi: febbre, dolore localizzato o gonfiore; iii) presenza di un ascesso (o altra evidenza di infezione) che coinvolge i tessuti profondi documentato all’esame diretto, durante un re-intervento, in corso di esame istopatologico/citologico o radiologico; iv) diagnosi da parte del medico specialista.

Per quanto riguarda invece la classificazione delle ferite, il sistema più comunemente utilizzato è quello proposto dall’HIPCAC nel 1999:³⁶

- pulita: ferite a seguito di intervento chirurgico elettivo con sintesi dei lembi per prima intenzione non infette in cui non si trova alcuna infiammazione ed in cui non si ha contaminazione da parte del tratto respiratorio, alimentare, genito-urinario o della cavità orofaringea. Le ferite vengono drenate con sistemi di drenaggio chiusi quando necessario.
- pulita/contaminata: ferite in cui è presente una contaminazione preventivata da parte del tratto respiratorio, digerente, genitale o urinario, a condizione che non vi

siano prove di infezione o si riscontri una grave infrazione della sterilità chirurgica.

- contaminata: ferite accidentali, procedure con grave infrazione della sterilità chirurgica, contaminazione grossolana con materiale dal tratto gastrointestinale e condizioni in cui si riscontra un’infiammazione acuta non purulenta.
- sporca: ferite traumatiche non recenti con necrosi oppure che coinvolgono un visceri perforato o una infezione preesistente.

Epidemiologia e fattori di rischio

Nonostante i miglioramenti nella prevenzione delle SSI queste rimangono un problema clinico significativo in quanto sono associate a una notevole mortalità e morbilità e di conseguenza impongono forti richieste alle risorse sanitarie.³⁷ I dati relativi all’incidenza delle SSI disponibili in letteratura sono quanto mai variabili, oscillando dallo 0,1% al 50% a seconda delle diverse procedure chirurgiche, delle specialità e delle condizioni del paziente.³⁸ In Italia, secondo il programma nazionale di sorveglianza dell’infezione del sito chirurgico, l’incidenza di SSI è del 2,6%, delle quali il 60% è stato diagnosticato nei primi 30 giorni di sorveglianza post dimissione.³⁹ Anche gli agenti patogeni responsabili sono molto variabili, e si tratta in genere di microrganismi propri della flora batterica endogena del paziente, differenti principalmente in base al tipo e al sito dell’intervento chirurgico. Gli organismi più comunemente isolati sono *S. aureus* (in circa il 30% dei casi resistente alla meticillina/oxacillina), stafilococchi coagulasi-negativi, *Enterococcus* spp. ed *Escherichia coli*.³⁷

I fattori di rischio relativi alle SSI sono molteplici e vengono schematizzati nella Tabella 1.⁴⁰

Secondo i dati del programma nazionale di sorveglianza dell’infezione del sito chirurgico, i fattori di rischio identificati sono: i) intervento di lunga durata; ii) *American Society of Anesthesiologists (ASA) score* ≥ 3 ; iii) ricovero in ambiente ospedaliero almeno due giorni prima dell’intervento chirurgico.

Nelle procedure videoscopiche la percentuale di SSI è inferiore rispetto a quelle laparotomiche.³⁹

Management

La prevenzione è l’elemento cardine nella gestione delle infezioni del sito chirurgico. Nonostante la letteratura sul tema sia molto estesa, una Cochrane Review del 2018 ha evidenziato come vi sia ad oggi una sostanziale mancanza di evidenze di elevata qualità, e suggerisce quindi di attenersi alle linee guida locali in attesa di una letteratura più solida.³⁴

La Figura 1 riassume gli aspetti clinici di maggiore rilevanza in termini di prevenzione delle SSI secondo le linee-guida cliniche dell’Organizzazione Mondiale della Sanità,⁴¹ dei CDC,⁴² e della *Society for Healthcare Epidemiology of America/IDSA/Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology*.⁴³

Per quanto riguarda la terapia antibiotica, mentre è nota l’indicazione alla profilassi antibiotica pre-operatoria in presenza di intervento chirurgico non pulito o con posizionamento di protesi, i vantaggi relativi alla prosecuzione della terapia dopo il completamento della procedura non sono chiari. Diverse linee guida suggeriscono una durata massima della profilassi antibiotica di 24 ore dopo l’intervento,^{44,45} ma sempre più la letteratura pone in evidenza come possa essere sufficiente una singola dose preoperatoria con eventuale supplementazione intraoperatoria.⁴⁶⁻⁴⁸

Tabella 1. Fattori di rischio per infezione del sito chirurgico.

Fattori di rischio correlati al paziente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infezione pre-esistente 2. Ipoalbuminemia 3. Età avanzata 4. Obesità 5. Fumo 6. Diabete mellito o iperglicemia 7. Ischemia dei tessuti secondari a patologia vascolare o post-attinica
Fattori di rischio relativi alla procedura chirurgica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Durata dell'intervento chirurgico 2. Inadeguatezza della preparazione antisettica pre-operatoria degli operatori 3. Chirurgia addominale 4. Campo operatorio contaminato
Condizioni cliniche che aumentano il rischio di infezione del sito chirurgico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trauma 2. Shock 3. Trasfusione di sangue 4. Ipotermia/possia

	Profassi antimicrobica pre-operatoria	Preparazione del paziente	Profassi antisettica pre-operatoria	Gestione dei parametri vitali e monitoraggio del paziente	Paienti con drenaggio chirurgico	Medicazioni
OMS	Si raccomanda la somministrazione della profilassi antibiotica prima dell'incisione chirurgica quando indicato (a seconda del tipo di procedura) entro 120 minuti prima dell'incisione tenendo in considerazione l'emivita dell'antibiotico. Consigliata la profilassi con antibiotici orali associati alla preparazione meccanica dell'intestino in pazienti sottoposti a chirurgia coloretale elettiva. Si consiglia di prolungare la profilassi antibiotica oltre la durata dell'intervento.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Evitare la tricotomia 2) Considerare la somministrazione di supplementi nutrizionali (qualiasi combinazione di arginina, glutammina, acidi grassi omega-3 e nucleotidi) in pazienti sottoposti a chirurgia maggiore 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Consigliato ai pazienti la doccia o il bagno con sapone o con un agente antisettico prima dell'intervento 2) Eseguire una preparazione pre-operatoria della cute con un antisettico a base alcolica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) I pazienti sottoposti ad anestesia generale con intubazione orotracheale dovrebbero ricevere una O₂ terapia FIO₂ del 80% durante l'intervento e nel post-operatorio per 2-6 ore 2) Mantenere la normotermia perioperatoria 3) Si suggerisce l'uso di protocolli per il controllo intensivo perioperatorio della glicemia sia per i pazienti diabetici che non diabetici 4) Si suggerisce di utilizzare una fluidoterapia intraoperatoria mirata 	La profilassi antibiotica non dovrebbe essere continuata in presenza di drenaggio, che è indicato rimuovere quando clinicamente appropriato.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Si suggerisce l'uso della terapia profilattica a pressione negativa su incisioni chirurgiche ad alto rischio 2) Si suggerisce di non utilizzare alcun tipo di medicazione avanzata quali idrocolloidi, idrofibre contenenti argento e polissimetilene biguanide (PHMB) su ferite chirurgiche chiuse
CDC	Somministrazione antimicrobici pre-operatori solo se indicato dalle linee guida, con un timing che consenta di raggiungere una concentrazione battericida sierica e tissutale al momento dell'incisione. Non sono state identificate prove di efficacia sufficienti per valutare i danni ed i benefici della dose aggiuntiva intraoperatoria di antimicrobici in profassi parenterale durante l'intervento chirurgico.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Evitare la tricotomia 2) Identificazione e trattamento di tutte le infezioni pre-esistenti del sito chirurgico prima di interventi in elezione 3) Incoraggiare la cessazione dell'abitudine tabagica almeno 30 giorni prima di un intervento in elezione 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Consigliato ai pazienti la doccia o il bagno con sapone o con un agente antisettico almeno la sera che precede il giorno dell'intervento. 2) Eseguire una preparazione pre-operatoria della cute con un antisettico a base alcolica 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Eseguire il controllo perioperatorio della glicemia con target di glicemia inferiori a 200 mg/dL in pazienti con e senza diabete mellito 2) Mantenere la normotermia perioperatoria 3) Per pazienti con normofunzionalità polmonare sottoposti ad anestesia generale con intubazione orotracheale somministrare una O₂ terapia con aumentata FIO₂ durante la procedura e dopo l'estubazione nell'immediato periodo post-operatorio 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Nelle procedure pulite e pulito-contaminate evitare dosi aggiuntive di antibiotici in profassi dopo la chiusura dell'incisione, anche in presenza di drenaggio. 2) Si raccomanda il posizionamento di drenaggio attraverso una incisione dedicata lontana dall'incisione operatoria, il quale deve essere rimosso il prima possibile 	Proteggere la ferita chirurgica chiusa in prima intenzione con una medicazione sterile nelle prime 24-48 ore
SHEA/IDSA/APIC	Si raccomanda la somministrare della profilassi antibiotica peri-operatoria secondo lo standard e linee guida basate sull'evidenza. Utilizzare combinazione di profassi antimicrobica parenterale e orale prima di interventi elettivi di chirurgia coloretale.	Evitare la tricotomia	Eseguire una preparazione pre-operatoria della cute con un antisettico a base alcolica	<ol style="list-style-type: none"> 1) Evitare l'iperglicemia nel perioperatorio. 2) Mantenere la normotermia perioperatoria 	/	Considerare l'utilizzo di terapia a pressione negativa in pazienti che potrebbero averne beneficio.

Figura 1. Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dei Centri per il Controllo e Prevenzione delle malattie (CDC) e delle linee guida della Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)/Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC).

Bibliografia

1. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, et al. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect* 2017;96:1-15.
2. Tascini C, Falcone M, Bassetti M, et al. Candidemia in patients with body temperature below 37°C and admitted

to internal medicine wards: assessment of risk factors. *Am J Med* 2016;129:1330.e1-e6.

3. Barnes J, Hunter J, Harris S, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: infection and sepsis. *Br J Anaesth* 2019;122:500-8.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ

- failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
 6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
 7. Galicier C, Richet H. A prospective study of postoperative fever in a general surgery department. *Infect Control* 1985;6:487-90.
 8. Narayan M, Medinilla SP. Fever in the postoperative patient. *Emerg Med Clin North Am* 2013;31:1045-58.
 9. Hyder JA, Wakeam E, Arora V, et al. Investigating the "Rule of W" a mnemonic for teaching on postoperative complications. *J Surg Educ* 2015;72:430-7.
 10. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.
 11. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1512-25.
 12. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003.
 13. Perrella A, Giuliani A, De Palma M, et al. C-reactive protein but not procalcitonin may predict antibiotic response and outcome in infections following major abdominal surgery. *Updates Surg* 2022;74:765-71.
 14. De Waele JJ, Boelens J, Van De Putte D, et al. The role of abdominal drain cultures in managing abdominal infections. *Antibiotics* 2022;11:697.
 15. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, et al. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection* 2009;37:522-7.
 16. Bonomo RA, Chow AW, Edwards MS, et al. 2024 Clinical practice guideline update by the Infectious Diseases Society of America on complicated intra-abdominal infections: risk assessment, diagnostic imaging, and microbiological evaluation in adults, children, and pregnant people. *Clin Infect Dis* 2024;ciae351.
 17. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, et al. Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg* 2022;157:817-26.
 18. Cocolini F, Sartelli M, Kirkpatrick AW. What do we mean by source control and what are we trying to accomplish with an open abdomen in severe complicated intra-abdominal sepsis? *J Trauma Acute Care Surg* 2024;96:e39-40.
 19. Sartelli M, Cocolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2021;16:49.
 20. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ* 2018;363:k3965.
 21. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg* 2014;9:22.
 22. Dariushnia SR, Mitchell JW, Chaudry G, Hogan MJ. Society of Interventional Radiology Quality Improvement Standards for image-guided percutaneous drainage and aspiration of abscesses and fluid collections. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:662-6.e4.
 23. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:774-80.
 24. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-44.
 25. Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals* 2013;6:1335-46.
 26. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged infusion piperacillin-tazobactam decreases mortality and improves outcomes in severely ill patients: results of a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46:236-43.
 27. Sartelli M, Cristini F, Cocolini F, et al. A proposal for a classification guiding the selection of appropriate antibiotic therapy for intra-abdominal infections. *Antibiotics* 2022;11:1394.
 28. AIFA. Antibiotici fluorochinolonici: richiamo alle misure per ridurre il rischio di effetti collaterali di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/antibiotici-fluorochinolonici-richiamo-alle-misure-per-ridurre-il-rischio-di-effetti-collaterali-di-lunga-durata-invalidanti-e-potenzialmente-irreversibili_
 29. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2019;45:789-805.
 30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
 31. Perrella A, Rinaldi L, Guarino I, et al. Sepsis outcome after major abdominal surgery does not seem to be improved by the use of pentameric immunoglobulin IgM: a single-center retrospective analysis. *J Clin Med* 2023;12:6887.
 32. Nierhaus A, Berlot G, Kindgen-Milles D, et al. Best-practice IgM- and IgA-enriched immunoglobulin use in patients with sepsis. *Ann Intensive Care* 2020;10:132.
 33. Ra JH, Rattan R, Patel NJ, et al. Duration of antimicrobial treatment for complicated intra-abdominal infections after definitive source control: a systematic review, meta-analysis, and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2023;95:603-12.
 34. Liu Z, Dumville JC, Norman G, et al. Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an

- overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012653.
35. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
 36. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of surgical site infection 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:259.
 37. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70:3-10.
 38. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, et al. Prolonged operative duration increases risk of surgical site infections: a systematic review. *Surg Infect* 2017;18:722-35.
 39. Marchi M, Pan A, Gagliotti C, et al. The Italian national surgical site infection surveillance programme and its positive impact, 2009 to 2011. *Euro Surveill* 2014;19:20815.
 40. Cheadle WG. Risk factors for surgical site infection. *Surg Infect* 2006;7:S7-11.
 41. WHO. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Disponibile online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475>.
 42. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152:784-91. Erratum in: *JAMA Surg* 2017;152:803.
 43. Calderwood MS, Anderson DJ, Bratzler DW, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023;44:695-720.
 44. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:195-283.
 45. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:605-27.
 46. Leaper D, Burman-Roy S, Palanca A, et al. Prevention and treatment of surgical site infection: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1924.
 47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN; 2008. July 2008, updated April 2014. Disponibile online: <http://www.sign.ac.uk>
 48. High impact intervention; care bundle to prevent surgical site infection.

La fluidoterapia perioperatoria

Guido Ricchiuti,¹ Luca Sacchetta,² Paolo Ossola,³ Michele Meschi⁴

¹UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore, Lucca; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³Dipartimento di Chirurgia generale, Ospedale Cardinal Massaia di Asti; ⁴UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Azienda USL Modena, Italia

In collaborazione con SIN (Società Italiana Nefrologia)

Introduzione

L'obiettivo della somministrazione endovenosa (e.v.) di fluidi in ambito perioperatorio dovrebbe essere quello di favorire l'omeostasi elettrolitica e l'euvoemia, mantenendo un'adeguata perfusione e ossigenazione tissutale. Perseguire tale scopo migliora l'esito chirurgico riducendo l'incidenza di complicanze peri- e post-operatorie e abbattendo i tempi di degenza e, perciò, la fluidoterapia ricopre un ruolo fondamentale nella medicina perioperatoria ed è trattata in molteplici linee guida specifiche.^{1,2}

La fluidoterapia e.v., come qualsiasi altra terapia, dovrebbe essere somministrata con un razionale e, se possibile, all'interno di un protocollo che può essere adattato alle singole esigenze.³ Negli ultimi 20 anni, i numerosi studi che hanno esplorato differenti approcci volti a ottenere l'ottimizzazione emodinamica in corso di chirurgia, hanno determinato risultati contrastanti, spesso viziati dalla esigua numerosità dei casi osservati.^{4,5} Di recente sono emerse evidenze ben più robuste che hanno influenzato significativamente la pratica clinica.⁶⁻⁸ Per esempio, anche brevi periodi di pressione arteriosa (PA) media inferiore a 65 mmHg possono indurre danno renale e miocardico,⁸ potenzialmente prevenibile attraverso il raggiungimento di un'adeguata volemia perioperatoria e il corretto utilizzo di vasocostrittori e/o inotropi. Ancora, lo stress correlato a interventi di chirurgia maggiore rappresenta un fattore patogenetico chiave della morbilità/mortalità post-operatoria, aumentando la ri-

chiesta di ossigeno fino al 40%.⁹ Ciò determina, in più del 30% dei pazienti, la comparsa di complicanze post-operatorie, con conseguente aumento dei giorni di degenza e della spesa sanitaria.¹⁰ Queste osservazioni hanno portato allo sviluppo di approcci specifici di ottimizzazione emodinamica che regolano la necessità o meno di fluidoterapia e.v., la scelta del fluido da infondere, la strategia di utilizzo e il monitoraggio, con il fine di prevenire o compensare nel minor tempo possibile l'eventuale debito di ossigeno. Analogamente, lo sviluppo di nuove tecnologie applicate al monitoraggio emodinamico perioperatorio ci permette oggi di individuare in tempo reale le alterazioni fisiologiche, e di adattare gli approcci terapeutici che consentono di migliorare gli *outcomes*, superando quindi la rilevazione della sola frequenza cardiaca (FC) e la PA, non sufficienti a rispondere, da sole, a queste necessità.

L'intento di questo lavoro è quello di affrontare, senza pretesa di piena esaustività, le più recenti evidenze sulla gestione della fluidoterapia perioperatoria nell'ambito della chirurgia maggiore non cardiaca, focalizzandosi sul tipo e sul volume dei fluidi da utilizzare e sul monitoraggio del loro effetto, suddivisi tra fase pre-, intra-, e post-operatoria.

Scelta dei fluidi

La prima considerazione riguarda la scelta appropriata del fluido da infondere. Attualmente vi sono le seguenti possibilità nella infusione e.v. di fluidi, ovviamente non tutte equivalenti in base alle evidenze.

- Cristalloidi: si tratta di soluzioni di elettroliti e acqua sterile e possono essere ipo-, iso- e ipertonici rispetto al plasma. Le soluzioni isotoniche bilanciate sono le più utilizzate, con una concentrazione elettrolitica simile al plasma e l'aggiunta di un *buffer* (es. Ringer Lattato).¹¹ Negli ultimi anni vi è sempre maggior consapevolezza che le soluzioni bilanciate dovrebbero essere preferite, durante la chirurgia maggiore, alla soluzione "fisiologica" (cloruro di sodio 0.9%) poiché quest'ultima si associa significativamente a un maggior rischio di acidosi metabolica ipercloremica e a insufficienza renale acuta.^{7,12}
- Colloidi: si tratta di soluzioni derivate dal plasma umano (es. albumina, plasma fresco congelato - FFP) o semi-sintetiche (es. gli amidi idrossietilici - HES) diluite all'interno di soluzioni bilanciate.¹³ In teoria i colloidi dovrebbero garantire l'espansione volemica desiderata con il minimo *leakage* capillare, minimizzando i volumi infusi e riducendo lo sviluppo di edemi. Ad esem-

Corrispondente: Guido Ricchiuti, UOC Nefrologia e Dialisi, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore, Lucca, Italia.
E-mail: guido.ricchiuti@uslnordovest.toscana.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(7):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

pio, in caso di emorragia, dovrebbero permettere un rimpiazzo volumico 1:1 fino al limite della necessità di trasfusione di emazie. In ogni caso, le evidenze di una chiara superiorità dei colloidi rispetto ai cristalloidi sono scarse, e in particolare, sebbene alcuni studi riportino un miglioramento della morbilità post-operatoria e del fabbisogno di vasopressori, attualmente non sono una prima scelta.¹⁴⁻¹⁶ L'albumina è particolarmente costosa rispetto ai cristalloidi e all'HES e non ha dimostrato una chiara superiorità in termini di sicurezza o efficacia.¹⁷ Gli amidi idrossietilici sono colloidi semisintetici identificati da tre valori numerici corrispondenti rispettivamente a concentrazione, peso molecolare e sostituzione molare (numero medio di gruppi idrossietilici $-CH_2CH_2OH$ introdotti per ogni unità di glucosio nell'amido di partenza), direttamente connessi a viscosità, solubilità e velocità di degradazione, la cui diffusione è limitata dal rischio di insufficienza renale acuta e coagulopatia.¹⁸

- Gelatine: le gelatine (es. Emagel) sono meno costose dei precedenti, presentano un alto effetto volumico (pari al 70-80%), ma non vengono usate in alcuni Paesi (es. USA) per la bassa emivita (3-4 ore), la possibile coagulopatia e il rischio di anafilassi più alto dei precedenti.^{19,20}
- Emoderivati: le trasfusioni di emazie sono correlate alla concentrazione minima di emoglobina accettata (in genere <8 g/dL). Le trasfusioni di FFP sono basate sulla stima e sull'effettiva valutazione delle perdite ematiche e sul riscontro di emorragie correlate a coagulopatia da diluizione, idealmente confermata da test di laboratorio, e sono mandatorie in alcuni contesti clinici come la coagulazione intravascolare disseminata.²¹

La prima scelta nella somministrazione di fluidi e.v. in tutti gli scenari di chirurgia maggiore è rappresentata dai cristalloidi isotonici bilanciati.²² Nella Tabella 1 sono riassunte le caratteristiche salienti delle principali e più diffuse formulazioni di fluidi disponibili e utilizzate nella pratica clinica.

Fase pre-operatoria

Le strategie di gestione pre-operatoria mirano a garantire che il paziente non giunga in sala disidratato o francamente ipovolemico. La ricostruzione di una accurata anamnesi, rivolta in particolare a cardio-, nefro- ed epatopatie, unitamente all'esame obiettivo e a semplici valutazioni *bedside* rimangono la base per predire ragionevolmente la necessità e la risposta del paziente al carico volumico.

I punti salienti, in questa fase, riguardano il digiuno pre-operatorio e la preparazione intestinale.

Digiuno pre-operatorio

Tradizionalmente, i pazienti venivano istruiti a rimanere digiuni dalla mezzanotte del giorno dell'intervento come pratica standard per ridurre l'eventuale aspirazione di ingestioni. Questo ha comportato per lungo tempo la ridotta idratazione per os nel pre-operatorio, esponendo gli operandi al rischio di ipovolemia intra-operatoria.

In realtà, numerose metanalisi di trial randomizzati hanno di recente evidenziato che la somministrazione di liquidi per os fino a 2 ore prima dell'intervento non incrementa il rischio di aspirazione.⁸ Basti pensare che dopo 8 ore di digiuno, nello stomaco si accumulano comunque 500-1250 mL di materiale liquido derivante dalla produzione di saliva e dalle secrezioni gastriche. L'idratazione per os fino a 2 ore prima dell'intervento, di contro, consente di diluire il contenuto gastrico riducendo il disagio del paziente e al contempo l'acidità intragastrica.²³

Attualmente diverse linee guida internazionali, come quelle dell'*American Society of Anesthesiologists*, del *National Institute for Health and Care Excellence* e le *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) raccomandano il digiuno da cibi solidi a sole 8 ore prima dell'anestesia e consentono l'ingestione di liquidi fino a 2 ore dall'induzione della stessa.^{22,24,25} Questo non determina incremento del rischio di aspirazione o altre morbilità rispetto al digiuno "standard", che, al contrario, è associato a ipovolemia sub-clinica e temporanea insulino-resistenza, direttamente correlata all'incremento di complicanze maggiori perioperatorie (infezioni, complicanze cardiovascolari, dialisi o morte).²⁶

Tra i liquidi permessi nel pre-operatorio troviamo l'acqua, i succhi di frutta senza polpa, le bevande arricchite in carboidrati e il the. In particolare, l'introduzione di carboidrati (es. bevande arricchite di maltodestrine) per os mitiga lo sviluppo di insulino-resistenza, e si associa a riduzione dei tempi di degenza della chirurgia maggiore. Alcuni centri pediatrici permettono libero accesso ai liquidi fino alla sala operatoria, senza che vi siano complicanze significative: tale esperienza non è tuttavia sostenuta da evidenze derivanti da trial clinici randomizzati, e pertanto non rientra nelle attuali raccomandazioni.

Preparazione intestinale

L'utilizzo di purganti, al fine di svuotare l'intestino il più possibile prima di un intervento, risale agli anni '40, nell'aspettativa teorica di ridurre il rischio infettivo locale, le deiscenze anastomotiche e la carica batterica colica. Gran parte di queste ipotesi sono state ridiscusse. In particolare, la preparazione intestinale non sembra ridurre la carica batterica colica,

Tabella 1. Composizione, osmolalità e pH delle formulazioni di fluidi principalmente utilizzate in pratica clinica.

	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	Mg ²⁺ (mmol/L)	Lattato (mEq/L)	Osmolarità (mOsm/L)	pH
Soluzione fisiologica	154	0	154	0	0	0	308	4.5-7
Ringer lattato	132	5	109	1.5	0	28	280	5.5-7
Soluzione glucosata 5%	0	0	0	0	0	0	278	3.5-5.5
S.E.B.	141	5	98	0	3	27	295	5.5-7.4
Plasma	135-145	3.5-5	95-105	2-2.5	0.8-1	0.8-1	275-295	7.35-7.45

S.E.B., soluzione elettrolitica bilanciata.

né il rischio di contaminazione peritoneale, né il rischio infettivo in generale.²⁷ Inoltre, l'assenza di preparazione intestinale non incrementa il rischio di deiscenza anastomotica né di complicanze settiche.²⁸ Di contro, la preparazione intestinale sembra essere associata ad un incrementato rischio di infezioni intraddominali in pazienti candidati a chirurgia per cancro del colon, ritardo di canalizzazione, e infezioni della ferita chirurgica, oltre che tendenza a ipovolemia.^{29,30} Sebbene la maggior parte della letteratura non avalli in maniera incondizionata l'uso della preparazione intestinale, questa continua a essere largamente utilizzata e l'*American Society of Colon and Rectal Surgeons*, l'*Association of Gastrointestinal Endoscopy*, la *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons* e l'ERAS attualmente raccomandano un approccio individualizzato sulla necessità e sul tipo di preparazione, evitando se possibile composti a base di sodio fosfato negli anziani, a causa delle alterazioni elettrolitiche e renali associate.³¹

Fase intraoperatoria

Evitare sia l'ipo- che l'ipervolemia è determinante in questo *setting*, in quanto causa di complicazioni potenzialmente fatali.³²

Tra le cause più importanti di ipovolemia, fattore determinante di ipoperfusione tissutale fino allo shock e all'insufficienza multi-organo, troviamo:

- fattori pre-operatori: si associano ad alto rischio di ipotensione all'induzione dell'anestesia: i) prolungato digiuno pre-operatorio; ii) ostruzione/perforazione intestinale o pancreatici con conseguente marcata deplezione volumica tramite sequestro e flogosi; iii) emorragie interne/esterne.
- fattori correlati all'intervento: i) emorragia intra-operatoria, eventualmente aggravata da coagulopatia da emodiluizione o da ipotermia; ii) diminuzione del ritorno venoso, es. da pneumoperitoneo indotto o da compressione cavale/portale; iii) pressioni di ventilazione meccanica marcatamente positive; iv) perdita "insensibile" per evaporazione durante interventi di lunga durata, in particolare con esposizione dei visceri addominali;³³ tale fattore è invece trascurabile in quelli di breve durata.³⁴ L'ipervolemia in questo *setting* è generalmente causata

da un'eccessiva infusione di fluidi e.v., con conseguente edema tissutale fino a una paradossale riduzione della perfusione, edema polmonare con insufficienza respiratoria e shock cardiogeno, edema gastrointestinale con riduzione della motilità fino alla paresi, tensione sulla ferita chirurgica addominale fino alla deiscenza e coagulopatia da diluizione, con conseguente incremento del rischio emorragico.^{35,36}

Fra le cause più importanti di ipervolemia troviamo: i) fattori anestesiológicos – ran parte degli anestetici e.v. ed inalatori determinano vasodilatazione e depressione della funzione cardiaca con conseguente ipotensione, trattata con infusione di ampi volumi di liquidi; al netto delle perdite chirurgiche e di altre cause di ipotensione, vi è indicazione a riduzione della profondità di anestesia e all'eventuale introduzione di vasopressori piuttosto che alla sola replezione volumica e.v.;³⁷ ii) fattori chirurgici – il trattamento delle emorragie con ampie quantità di cristalloidi e/o colloidali e le trasfusioni di emazie possono condurre a coagulopatia da diluizione con esacerbazione della stessa emorragia e conseguente nuovo carico volumico fino all'ipervolemia; iii) fattori correlati al paziente – disfunzione cardiaca da varie cause e insufficienza renale, specie nel paziente anurico.

Monitoraggio intraoperatorio

Già nel 1928 Jarish affermava che "...alcuni organi richiedono flusso (sanguigno, n.d.r.) piuttosto che pressione...".³⁸ In realtà gli organi richiedono entrambe, ma questa considerazione pone l'accento sulla difficoltà di valutare un'adeguata perfusione tissutale esclusivamente con la semplice misurazione della PA, quando è fisiologicamente noto che anche in caso di riduzioni della volemia fino al 30%, la PA sistemica viene mantenuta, tra l'altro, anche riducendo il flusso ematico agli organi splancnici.³⁹ In tal senso, negli anni, la misurazione non invasiva della PA è stata affiancata da metodi più complessi, e talvolta, cruenti, al fine di ricercare con maggior precisione l'euovolemia, intesa come il volume ematico atto a garantire la migliore perfusione tissutale.

Il monitoraggio intraoperatorio si avvale di tecniche standard oppure, in casi selezionati, invasive, atte a fornire quanto più puntualmente possibile il quadro volumico, indice di adeguata perfusione tissutale (Tabella 2).

Tabella 2. Principali parametri utilizzati per la stima della volemia.

Categoria	Parametri
Parametri vitali	Pressione arteriosa Frequenza cardiaca
Clinica	Stato di coscienza Refill capillare Temperatura delle estremità Perfusione cutanea Output urinario
Test di laboratorio	Lattati ematici Saturazione venosa dell'ossigeno
Monitoraggio cruento intravascolare	Pressione venosa centrale Pressione di incuneamento polmonare Variazioni dello stroke volume
Monitoraggio doppler	Volume telediastolico del ventricolo sinistro Stroke volume Output cardiaco/Indice cardiaco

Ciascuna delle metodiche considerate risente comunque di alcune criticità in parte correlate all'atto chirurgico in sé: i) difficoltà a stabilire una volemia pre-operatoria ottimale; ii) perdite di fluidi con notevoli cambiamenti intra-operatori; iii) esami ematochimici che non riflettono in maniera puntuale i cambiamenti volemicici (es. lattati); iv) effetto dell'anestesia sui parametri emodinamici.

Tra le tecniche standard, la misurazione della PA non invasiva, della FC e della diuresi oraria sono sicuramente utili, ma risentono di variazioni non necessariamente correlate alla sola volemia, ad esempio normali adattamenti fisiologici (specie in soggetti giovani), l'anestesia generale, terapie in atto (es. β -bloccanti, ACE-i/ARB).^{37,40,41}

Le tecniche dinamiche di monitoraggio sono sicuramente più affidabili rispetto ai parametri classici e, in particolare, per interventi maggiori con previsione di grosse perdite ematiche o traslocazione di fluidi tra compartimenti differenti.⁴²⁻⁴⁴ Tra queste troviamo:

- monitoraggio della pressione venosa centrale (PVC). L'utilizzo di un catetere in arteria polmonare permette la misurazione della PVC e della pressione arteriosa polmonare di occlusione (PAPO). PVC e PAPO guidano con precisione la fluido terapia solo nel 50% dei pazienti.^{45,46} Le recenti linee guida europee sulla gestione dell'emorragia perioperatoria raccomandano di evitare l'uso esclusivo di queste metodiche per guidare la fluidoterapia durante le emorragie gravi, favorendo la valutazione dinamica della reattività dei fluidi e la misurazione non invasiva della gittata cardiaca.⁴⁷
- monitoraggio invasivo della PA. La valutazione morfologica dell'onda pressoria durante gli atti ventilatori e la variazione della stessa al carico volemico permettono di modificare l'infusione di fluidi: sono considerate normali le variazioni <10%, al di sopra è richiesta una infusione supplementare. Tra le criticità della metodica citiamo comunque la chirurgia toracica, il ricorso a ventilazione meccanica con PEEP>15 cm/h2o, elevata pressione intra-addominale, tamponamento cardiaco, scompenso cardiaco destro, aritmie, auto-PEEP significative, o ricorso ad alte dosi di vasoattivi.
- metodiche ecografiche. Il doppler tran-esofageo (TE) a livello dell'aorta discendente e l'ecocardio intraoperatorio, sia TE che trans-toracico, permettono una valutazione puntuale di volumi, pressioni e velocità di flusso cardiovascolare da correlare a volemia e quadro clinico, tuttavia

richiedono esperienza e sono operatore-dipendenti.^{48,49}

Nonostante sia poco diffusa nella pratica clinica, attualmente la metodica più validata negli studi è il doppler TE; tuttavia, metodiche ancora meno invasive e più precise potrebbero essere di grande utilità.²²

Strategie infusive

Mantenere l'euvolemia è l'obiettivo delle strategie infusive intra-operatorie (Tabella 3). In generale gli interventi addominali maggiori sono caratterizzati da una maggiore dispersione di fluidi per l'eventuale digiuno pre-operatorio e la preparazione intestinale nonché per le perdite correlate a emorragie e sequestro nel "terzo spazio". Tradizionalmente questi pazienti hanno ricevuto, negli anni passati, un range di fluidi e.v. "liberale" anche superiore a 6 L/24 ore nel giorno dell'intervento; tuttavia, un'ampia replezione volemica è stata chiaramente associata a maggiori tassi di complicanze imponendo di considerare un approccio infusionale più restrittivo nei limiti, però, di una marcata eterogeneità di definizione (liberale *versus* restrittivo) da studio a studio.^{36,50-52}

Negli ultimi 20 anni quindi, le strategie infusive hanno subito una revisione profonda e rigorosa, concomitante all'evoluzione delle tecniche chirurgiche. In particolare le metodiche di chirurgia mini-invasiva e robotica hanno ridotto considerevolmente la quota di fluidi dispersi durante l'intervento e si è passati dal largo apporto di liquidi della chirurgia maggiore addominale a una maggiore attenzione infusiva.⁵³

Già 15 anni fa è stato dimostrato che un approccio infusivo liberale (>6 L nel giorno dell'intervento), determinava una ritenzione idrosalina significativa, oggettivabile con l'incremento del peso corporeo post-operatorio, e ciò era associato a un maggior numero di complicanze.⁵¹ D'altra parte, diverse metanalisi hanno evidenziato come un approccio bilanciato (arbitrariamente definito come compreso tra 1.75 e 2.75 L/24 ore) determinava una riduzione marcata delle complicanze (fino al 59%) e dei giorni di degenza (fino a 4) rispetto a un approccio "sbilanciato", in eccesso o in difetto.⁵

Negli anni quindi, la definizione "gestione restrittiva dei fluidi" ha guadagnato popolarità con progressive riduzioni dell'infusione fino all'introduzione della definizione *zero balance* (ZB),² a indicare un approccio mirato a evitare la ritenzione idrosalina, confermato da un incremento ponderale post-operatorio vicino allo zero.^{5,54}

Tabella 3. Schema delle principali indicazioni delle linee guida.

Raccomandazioni di fluidoterapia in chirurgia maggiore⁵⁸

1. Minimizzare il digiuno pre-operatorio. Libera assunzione di fluidi fino a 2 ore prima dell'intervento.
2. Lo Stroke Volume rappresenta uno dei test più attendibili per predire la risposta emodinamica al carico volemico in corso di instabilità emodinamica.
3. Preferire un regime di infusione con un bilancio positivo di 1-2 L al termine dell'atto operatorio. Per la chirurgia addominale maggiore, dovrebbe essere applicata un'infusione di 10-12 mL*kg⁻¹*h⁻¹ durante l'intervento e 1,5 mL*kg⁻¹*h⁻¹ nelle prime 24 ore del post-operatorio.
4. Prima di introdurre vasopressori, accertarsi che la volemia sia ottimizzata con adeguata fluidoterapia.
5. Preferire sistemi di monitoraggio emodinamico avanzati nei pazienti ad alto rischio.
6. Una strategia di fluidoterapia mirata (GDFT) è più efficace se lo stato volemico è ottimizzato tramite la adeguata infusione di fluidi e, ove necessario, l'uso di vasopressori/inotropi.
7. Non esistono dati chiari sulla superiorità di colloidali o cristalloidi nel rimpiazzo volemico durante il perioperatorio.
8. Preferire una conversione precoce alla somministrazione orale di fluidi nel post-operatorio (preferibilmente nelle 24 ore).

Attualmente i regimi più utilizzati sono principalmente due: la fluidoterapia mirata (*goal-directed fluid therapy* – GDFT) e il bilancio zero (ZB).

Il principio fondamentale della GDFT è costituito dal raggiungimento di obiettivi emodinamici come, per esempio, determinati volumi di eiezione/gittata cardiaca e/o parametri di reattività ai fluidi e/o parametri di ossigenazione quali la saturazione venosa centrale di ossigeno, solitamente perseguiti all'avvio dell'intervento chirurgico e mantenuti nel periodo post-operatorio sulla base delle condizioni cliniche del paziente.^{43,48,55}

L'approccio ZB, spesso definito "restrittivo" mira a ridurre al minimo l'infusione di fluidi rimpiazzando pressoché solo le perdite misurate, eccetto nel "terzo spazio", e mantenendo parametri emodinamici accettabili con l'utilizzo di vasopressori.⁵⁶

Mentre in passato il GDFT ha condotto sicuramente a una minore infusione di fluidi rispetto agli approcci tradizionali, più recenti confronti con il ZB hanno evidenziato come il primo gruppo riceva volumi marcatamente più ampi, rispetto al secondo, pur non essendoci significativamente più complicanze.⁵⁶ Sebbene alcuni studi di comparazione tra le due strategie non abbiano effettivamente dimostrato differenze in termini di ospedalizzazione, necessità di vasopressori e complicanze varie,^{6,54,57} un ampio trial, il RELIEF,⁶ ha evidenziato come un approccio estremamente restrittivo (strettamente ZB – 1.7 L *versus* 3 L) si associ a un incremento del rischio di insufficienza renale acuta. Questo suggerisce che un bilancio positivo 1-2 L alla fine dell'intervento dovrebbe essere sicuro e consigliato ed equivale, in caso di chirurgia addominale maggiore, a circa 10-15 mL/kg/h durante l'intervento, e 1.5 mL/kg/h nelle 24 ore successive. Per interventi minori naturalmente l'apporto è sensibilmente inferiore.

Le evidenze disponibili oggi sottolineano l'importanza di un'attenta selezione del paziente nell'utilizzo delle strategie infusive, preferendo un bilancio di fluidi positivo per 1-2 L al termine della procedura con approccio GDFT negli interventi "open", o ad alto rischio e ZB in day-surgery o laparoscopici, o a basso rischio.^{22,58}

Fluidoterapia post-operatoria

Il periodo post-operatorio si caratterizza per l'attivazione di meccanismi fisiologici atti a contrastare lo stress subito durante l'atto chirurgico, per definizione traumatico, ed inoltre è il momento in cui si manifestano le complicanze acute e sub-acute post-chirurgiche. Pertanto, durante questa fase è comune assistere ad alterazioni della volemia determinate da catabolismo, perdite idriche insensibili, perdite ematiche occulte, infezioni, che determinano variazioni nel bilancio elettrolitico e dell'equilibrio acido-base. Questi fattori possono alterare la perfusione tissutale, favorendo la comparsa di complicanze come l'ipossia tissutale e l'insufficienza renale acuta.⁵⁹

Perdita dei fluidi

Le principali fonti di perdita volemica nella fase post-operatoria sono rappresentate da:

- sistemi di drenaggio, necessari a drenare l'essudato dei tessuti limitrofi al campo operatorio e sottoposti al trauma della chirurgia al fine di prevenire complicanze infettive;

- sondino naso-gastrico, utile a detendere le anastomosi nella chirurgia del tratto gastro-intestinale alto, drenando i prodotti della secrezione gastrica, ricchi in elettroliti e anioni;
- *perspiratio insensibilis*, influenzata dalla temperatura corporea, dall'esposizione dei visceri all'aria, dall'estensione di eventuali ustioni o soluzioni di continuo. In genere si può quantificare con la formula: 0.5 ml/kg/ora a riposo, 1 ml/kg/ora durante un intervento chirurgico maggiore;³⁴
- accumulo nel "terzo spazio" determinato dal *leakage capillare*, conseguenza del trauma prodotto dall'atto chirurgico. Tale danno determina, in genere nelle prime 72 ore post-operatorie, l'essudazione di fluidi ricchi in proteine ed elettroliti che tendono ad accumularsi nei tessuti molli, nelle cavità libere, negli spazi anatomici virtuali, negli spazi creati durante le manovre di dissezione;⁶⁰
- emesi, nelle ore successive al risveglio dall'anestesia, di solito determinata dai farmaci utilizzati nell'induzione e nel mantenimento della sedazione profonda;
- emorragie post-operatorie.

Monitoraggio

Il monitoraggio post-operatorio del bilancio dei fluidi si basa fondamentalmente sulla valutazione dell'introito di liquidi, della diuresi oraria, dei parametri emodinamici, della funzione renale e del dosaggio degli elettroliti, dell'equilibrio acido-base e dei lattati. Le infusioni devono essere regolate in base alla risposta del paziente.

Terapia di mantenimento

Le indicazioni generali in letteratura suggeriscono, nella immediata fase post-operatoria, di mantenere nel paziente stazionario una infusione e.v. giornaliera di 1.5 mL/kg/h costituita da soluzioni bilanciate.⁶¹ Queste indicazioni generali trovano ovviamente alcune eccezioni: è possibile adattare protocolli infusivi meno aggressivi nei pazienti sottoposti a resezie epatiche o polmonari o nel trauma emodinamicamente stabile.^{62,63} Tali protocolli mirano a ridurre gli effetti collaterali dell'eccessiva idratazione (edema polmonare, scompenso cardiaco, accumulo di liquidi nello spazio extracellulare), ma di contro espongono il paziente al rischio di ipotensione e insufficienza renale acuta. Per tale ragione attualmente i risultati della letteratura non sono univoci.⁶⁴ Ad ogni modo, è condivisa in letteratura l'indicazione a convertire nelle prime 24 ore dopo l'intervento la somministrazione di fluidi dalla via e.v. a quella orale.⁵⁸

Tali regole generali, inoltre devono essere adattate al quadro clinico specifico. Nella fase post-operatoria la fluidoterapia deve essere corretta considerando: i) la quota di fluidi assunti per os; ii) eventuali schemi specifici di nutrizione, ad esempio la nutrizione artificiale per via enterale o parenterale che influenzano inevitabilmente la volemia del paziente; iii) sviluppo di complicanze infettive, che richiedono incremento del supporto volemico per prevenire l'ipoperfusione correlata alle alterazioni emodinamiche in corso di risposta infiammatoria/settica; iv) eventuali squilibri elettrolitici, da correggere adeguando la quantità di fluidi somministrati e soprattutto influenzando la scelta del fluido da infondere (Tabella 1); iii) comorbidità cardiache, polmonari o renali che richiedono adeguamento della quota di fluidi infusi.

Bibliografia

- Thiele RH, Raghunathan K, Brudney CS, et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on perioperative fluid management within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery. *Perioper Med* 2016;5:24.
- Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:289-334.
- Myles PS, Andrews S, Nicholson J, et al. Contemporary approaches to perioperative IV fluid therapy. *World J Surg* 2017;41:2457-63.
- Boland MR, Noorani A, Varty K, et al. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg* 2013;37:1193-202.
- Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010;69:488-98.
- Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med* 2018;378:2263-74.
- Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E, et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004089.
- Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, et al. Relationship between Intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017;126: 47-65.
- Older P, Smith R. Experience with the preoperative invasive measurement of haemodynamic, respiratory and renal function in 100 elderly patients scheduled for major abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 1988;16:389-95.
- Landais A, Morel M, Goldstein J, et al. Evaluation of financial burden following complications after major surgery in France: potential return after perioperative goal-directed therapy. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:151-5.
- Morgan TJ. The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care* 2013;19:299-307.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9.
- Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:193-212.
- Heming N, Lamothe L, Jaber S, et al. Morbidity and mortality of crystalloids compared to colloids in critically ill surgical patients: a subgroup analysis of a randomized trial. *Anesthesiology* 2018;129:1149-58.
- Joosten A, Delaporte A, Ickx B, et al. Crystalloid versus colloid for intraoperative goal-directed fluid therapy using a closed-loop system: a randomized, double-blinded, controlled trial in major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2018;128:55-66.
- Reiterer C, Kabon B, Halvorson S, et al. Hemodynamic responses to crystalloid and colloid fluid boluses during noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2022;136:127-37.
- Opperer M, Poeran J, Rasul R, et al. Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis. *BMJ* 2015;350: h1567.
- Tobey R, Cheng H, Gao M, et al. Postoperative acute kidney injury and blood product transfusion after synthetic colloid use during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vascular Anesth* 2017;31:853-62.
- Koponen T, Musialowicz T, Lahtinen P. Gelatin and the risk of bleeding after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;64:1438-45.
- Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012;38: 1134-42.
- Warkentin TE, Ning S, Lim W. Colloid transfusion, natural anticoagulant depletion, and symmetric peripheral gangrene. *N Engl J Med* 2020;383:1592-4.
- Zhu AC, Agarwala A, Bao X. Perioperative fluid management in the enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway. *Clin Colon Rectal Surg* 2019;32:114-20.
- Calbet JA, MacLean DA. Role of caloric content on gastric emptying in humans. *J Physiol* 1997;498:553-9.
- Joshi GP, Abdelmalak BB, Weigel WA, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice guidelines for preoperative fasting: carbohydrate-containing clear liquids with or without protein, chewing gum, and pediatric fasting duration—a modular update of the 2017 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for preoperative fasting. *Anesthesiology* 2023; 138:132-51.
- National Guideline Centre. Evidence review for intravenous fluid management strategy: perioperative care in adults. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020.
- Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4338-44.
- Fa-Si-Oen PR, Verwaest C, Buitenweg J, et al. Effect of mechanical bowel preparation with polyethyleneglycol on bacterial contamination and wound infection in patients undergoing elective open colon surgery. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:158-60.
- Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:2112-7.
- Hu YJ, Li K, Li L, et al. Early outcomes of elective surgery for colon cancer with preoperative mechanical bowel preparation: a randomized clinical trial. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2017;37:13-7. [Article in Chinese].
- Junghans T, Neuss H, Strohauser M, et al. Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:693-7.
- Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: pre-

- pared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006;63:894-909.
32. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006;97:755-7.
 33. Jacob M, Chappell D, Conzen P, et al. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:522-9.
 34. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand* 1977;143:279-84.
 35. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622-32.
 36. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32.
 37. Connolly CM, Kramer GC, Hahn RG, et al. Isoflurane but not mechanical ventilation promotes extravascular fluid accumulation during crystalloid volume loading. *Anesthesiology* 2003;98:670-81.
 38. Prys-Roberts C. The measurement of cardiac output. *Br J Anaesth* 1969;41:751-60.
 39. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, et al. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997;23:276-81.
 40. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.
 41. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005;101:601-5.
 42. Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ. Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. *Anesth Analg* 2009;108:887-97.
 43. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:290-5.
 44. Perel A. Using dynamic variables to guide perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2020;133:929-35.
 45. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691-9.
 46. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
 47. Kietaibl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40:226-304.
 48. Renner J, Grünewald M, Bein B. Monitoring high-risk patients: minimally invasive and non-invasive possibilities. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016;30:201-16.
 49. Schober P, Loer SA, Schwarte LA. Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology. *Anesth Analg* 2009;109:340-53.
 50. González-Fajardo JA, Mengibar L, Brizuela JA, et al. Effect of postoperative restrictive fluid therapy in the recovery of patients with abdominal vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:538-43.
 51. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-8.
 52. McArdle GT, McAuley DF, McKinley A, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg* 2009;250: 28-34.
 53. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space'—fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23: 145-57.
 54. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth* 2012; 109:191-9.
 55. Molnar Z, Umgelter A, Toth I, et al. Continuous monitoring of ScvO₂ by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study. *Intensive Care Med* 2007;33:1767-70.
 56. Phan TD, D'Souza B, Rattray MJ, et al. A randomised controlled trial of fluid restriction compared to oesophageal Doppler-guided goal-directed fluid therapy in elective major colorectal surgery within an Enhanced Recovery After Surgery program. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:752-60.
 57. Srinivasa S, Taylor MH, Singh PP, et al. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *Br J Surg* 2013;100:66-74.
 58. Miller TE, Myles PS. Perioperative fluid therapy for major surgery. *Anesthesiology* 2019;130:825-32.
 59. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, et al. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:21s-9s.
 60. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care* 2011;1:2.
 61. Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can J Anaesth* 2015;62:158-68.
 62. Irani JL, Hedrick TL, Miller TE, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2023;66: 15-40.
 63. Barmparas G, Ko A, Harada MY, et al. Decreasing maintenance fluids in normotensive trauma patients may reduce intensive care unit stay and ventilator days. *J Crit Care* 2016;31:201-5.
 64. Bosboom JJ, Wijnberge M, Geerts BF, et al. Restrictive versus conventional ward fluid therapy in non-cardiac surgery patients and the effect on postoperative complications: a meta-analysis. *Perioper Med* 2023; 12:52.

Nutrizione perioperatoria nella chirurgia digestiva maggiore

Martina Guadagni,¹ Camilla Fiorindi,² Andrea Sagnotta,³ Giuseppe Lamacchia,⁴ Marta Ossola,⁵ Claudio Belcari⁶

¹UOC Clinica Medica, Medicina Interna ed Epatologia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, plesso "Ruggi", Salerno; ²Dipartimento delle Professioni Tecniche Sanitarie AOU Careggi, Firenze; ³Chirurgia Generale e Oncologica, PO San Filippo Neri - ASL Roma 1; ⁴UOC Chirurgia Generale, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma; ⁵SC Dietetica e Nutrizione Clinica, Città della Salute e della Scienza, presidio Molinette, Torino; ⁶UOS Endoscopia Digestiva-Gastroenterologia Nutrizione Clinica, Area Pisana, Ospedale di Pontedera e Volterra, Dipartimento Area Medica, ASL Toscana Nord Ovest, Pisa, Italia

In collaborazione con SINPE (Società Italiana di Nutrizione Artificiale e Metabolismo)

Introduzione

Nei reparti chirurgici tra il 40 e il 50% dei pazienti presenta un certo grado di malnutrizione e la prevalenza è maggiore nei pazienti che si sottopongono a interventi in urgenza rispetto a quelli in elezione e nei soggetti con patologie oncologiche o malattie infiammatorie croniche.^{1,2} Nonostante l'impatto della malnutrizione sulla prognosi dei pazienti ospedalizzati sia riconosciuto da tempo, la valutazione dello stato di nutrizione e del rischio di malnutrizione e il successivo intervento nutrizionale sono ancora troppo spesso trascurati nei reparti ospedalieri.³ Lo stato nutrizionale ha un forte impatto sulla prognosi dei pazienti chirurgici e sulla ripresa post-intervento. Infatti, la malnutrizione determina un incremento della mortalità e della morbilità nei pazienti chirurgici, aumentando il rischio di deiscenza delle ferite e il rischio di complicanze infettive, rallentando il recupero funzionale e peggiorando anche il tono dell'umore. Tutto ciò si traduce in un aumento dei tempi di degenza e della spesa sanitaria. Particolare attenzione va posta nei confronti di quelle categorie di pazienti ad alto rischio di malnutrizione come gli anziani, i pazienti oncologici e quelli affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Troppo spesso lo

stato nutrizionale dei pazienti peggiora durante la degenza. Le cause della malnutrizione ospedaliera sono molte (e prevenibili): digiuno prolungato nel periodo pre- e post-operatorio e per l'esecuzione di esami, prescrizioni dietetiche non appropriate, cibo poco palatabile, spesso scelto dal personale e non dal paziente, fattori psicologici, ritardato inizio della nutrizione artificiale (NA), mancato monitoraggio nutrizionale, dimissioni senza un supporto di NA domiciliare ma soprattutto mancato rilevamento del rischio nutrizionale da parte di tutti i sanitari (60-70% dei casi). Nel paziente chirurgico, ma non solo, l'alimentazione è poi spesso ostacolata da dolore addominale, nausea, vomito e alterazioni dell'alvo. L'introduzione dei protocolli *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) ha dimostrato che il supporto nutrizionale perioperatorio è un elemento chiave e critico per ottenere risultati chirurgici migliori.⁴

Screening e valutazione dello stato nutrizionale preoperatorio

Lo screening è un sistema semplificato di primo orientamento per il riconoscimento precoce dei pazienti a rischio di malnutrizione, che necessitano di una valutazione e di un intervento nutrizionale tempestivo.² I test di screening validati scientificamente più utilizzati sono il *Malnutrition Universal Screening Tool*, il *Malnutrition Screening Tool*, il *Canadian Nutrition Screening Tool* e il *Nutrition Risk Screening 2002* (NRS-2002).^{5,6} In ambito chirurgico è raccomandato il NRS-2002. Anche la valutazione della massa e forza muscolare dovrebbe essere parte integrante del processo di cura della nutrizione e prevedere quindi uno screening specifico. Gli strumenti SARC-F e SARC-CalF possono essere utilizzati per lo screening della sarcopenia negli anziani come indicato dal *Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2).^{6,7} In caso di punteggio del SARC-F ≥ 4 si procede con la valutazione della forza muscolare per verificare la probabile presenza di sarcopenia. Il rischio nutrizionale e la ridotta massa e forza muscolare possono essere non sempre clinicamente evidenti in caso di soggetti obesi. La diagnosi di obesità sarcopenica richiede parametri di funzione muscolare scheletrica alterati e un'alterazione della composizione corporea con aumento della massa grassa e riduzione della massa muscolare.^{8,9}

Allo screening, segue la valutazione nutrizionale. Recen-

Corrispondente: Martina Guadagni, UOC Clinica Medica, Medicina Interna ed Epatologia, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, plesso "Ruggi", Salerno, Italia.
E-mail: martimela@gmail.com

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(7):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

temente sono stati proposti per la diagnosi della malnutrizione i criteri della *Global Leadership Initiative for Malnutrition* (GLIM).¹⁰ Essi prevedono la valutazione di criteri fenotipici quali la perdita involontaria di peso corporeo, la diminuzione dell'indice di massa corporea (IMC) e la ridotta massa muscolare e di criteri eziologici come l'insufficiente assunzione di alimenti o di assorbimento di nutrienti e la presenza di infiammazione acuta o cronica. La diagnosi di malnutrizione viene eseguita se presente almeno 1 criterio fenotipico e uno eziologico.

Un altro metodo validato per la valutazione dello stato nutrizionale nel paziente oncologico è il *Subjective Global Assessment* (SGA) o *Patient Generated SGA* (PG-SGA).^{11,12} Il metodo discrimina i pazienti ben nutriti, da quelli moderatamente malnutriti, o severamente malnutriti a seconda del punteggio finale ottenuto. I parametri inclusi nei metodi di valutazione dello stato nutrizionale sono riportati nella Tabella 1.

A completamento della valutazione nutrizionale devono essere considerati anche gli esami biochimici e strumentali.¹³ La valutazione biochimica dello stato nutrizionale è frequentemente aspecifica e dovrebbe essere utilizzata come complemento di un esame approfondito. L'albuminemia, non sempre riflette la malnutrizione, poiché può diminuire in risposta a infiammazioni o malattie croniche. Inoltre, la sua emivita lunga la rende un indicatore poco sensibile a cambiamenti acuti dello stato nutrizionale, mentre la prealbumina avendo un'emivita più breve, potrebbe essere un indicatore più affidabile dello stato nutrizionale nei pazienti senza infiammazione (ad es., elevata proteina C-reattiva).¹⁴ L'albumina sierica, tuttavia, potrebbe avere un valore prognostico nella valutazione del rischio di complicanze postoperatorie.¹⁵ Le linee guida della *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) sulla nutrizione clinica in chirurgia riportano che un'albumina preoperatoria inferiore a 30 g/L è un fattore predittivo per le complicanze postoperatorie se è associata alla presenza di fattori che indicano un alterato stato nutrizionale come perdita di peso > del 10-15% in 6 mesi, punteggio SGA di grado C o NRS \geq 5, IMC<18,5 kg/m².

Preparazione del paziente 3.0: protocollo *Enhanced Recovery After Surgery*

ERAS[®] rappresenta un percorso di cura/protocollo multimodale perioperatorio rivolto a pazienti sottoposti a chirurgia maggiore e disegnato per ottenere una guarigione quanto più precoce possibile. Il protocollo ERAS possiede quattro caratteristiche intrinseche, ovvero porre al centro dell'attenzione il paziente, essere multimodale, coinvolgere più discipline e basarsi sulle evidenze scientifiche.

I vari protocolli sviluppati nel corso degli anni coinvolgono numerose discipline, tra queste: chirurgia colo-rettale, chirurgia bariatrica, senologia, anestesia, infermieristica, dietistica, chirurgia gastrointestinale, chirurgia esofagea e altre.

Enhanced Recovery After Surgery in chirurgia colo-rettale

L'ERAS applicato nella chirurgia colo-rettale ha rappresentato un cambiamento di rotta nella gestione perioperatoria

del paziente a livello globale, diffondendosi in particolar modo in Europa e successivamente negli altri continenti. Dall'analisi delle evidenze scientifiche sono stati prodotte delle linee guida internazionali per l'applicazione del protocollo ERAS in chirurgia colo-rettale.^{16,17}

Multimodalità

La multimodalità rappresenta uno dei concetti fondamentali del protocollo, infatti, esso si compone di 24 items che possono essere suddivisi in quattro periodi del percorso di cura del paziente: prericovery, preoperatorio; intraoperatorio; postoperatorio (Tabella 2).

L'utilizzo di tale approccio multimodale ha ripetutamente dimostrato che si può ottenere una riduzione del tasso di morbidità, un migliore decorso postoperatorio e una ridotta degenza dopo interventi di chirurgia colo-rettale maggiore.^{18,19}

Preabilitazione

Il termine preabilitazione è definito come un "processo di cura che intercorre tra il momento della diagnosi e l'inizio del trattamento acuto (chirurgia, chemioterapia o radioterapia)". Esso include una valutazione fisica, nutrizionale e fisiologica con un conseguente programma di cura personalizzato.²⁰ Gli obiettivi sono quelli di stabilire un livello funzionale basale, identificare gli ostacoli e attuare gli interventi che promuovano la salute fisiologica allo scopo di ridurre l'incidenza e la severità di futuri problemi.

Il digiuno preoperatorio: un mito da sfatare

Quando l'anestesia era agli inizi della sua pratica a metà del 19esimo secolo, il digiuno preoperatorio era raccomandato per minimizzare il *discomfort* generato dalla nausea e dal vomito. Il digiuno dopo la mezzanotte è diventata, pertanto, la pratica standard che assicurava uno svuotamento gastrico e riduceva il rischio di inalazione polmonare nella chirurgia elettiva. Questo dogma, però, non è mai stato suffragato da alcuna evidenza scientifica.¹⁷

In accordo con le linee guida europee, i cibi solidi dovrebbero essere evitati 6 ore prima della chirurgia,²¹ e, in accordo con quelle americane, è necessario un digiuno di 8 ore nel caso di cibi ricchi di grassi, fritti, carne oppure nel caso di condizioni patologiche che influenzano lo svuotamento gastrico.²²

Drink a base di carboidrati complessi

Ormai da tanti anni si è diffuso l'utilizzo di un supplemento nutrizionale a base di carboidrati complessi (maltodestrine) indicato per il trattamento nutrizionale dei pazienti in regime di digiuno preoperatorio, in attesa di intervento di chirurgia elettiva.²³

Le caratteristiche principali sono: l'elevata solubilità, la presenza del 100% di carboidrati adatti per il carico glucidico preoperatorio e la bassa osmolarità 126 mOsm/L. Negli adulti, il digiuno prolungato può provocare iperglicemia perioperatoria, insulino-resistenza, aumento dei livelli di interleuchina-6, chetonuria, peggioramento dell'output cardiaco e psicosomatico e riduzione della forza muscolare; questi dati confermano l'importanza di evitare un digiuno prolungato e di somministrare per via orale i drink ricchi di carboidrati complessi fino a due ore prima dell'induzione dell'anestesia.²⁴

Peraltro, l'iperglicemia perioperatoria è associata ad un incrementato rischio di infezione, reinterventi e mortalità in pazienti sottoposti a chirurgia addominale.²⁵

La somministrazione preoperatoria di carboidrati per via orale (carboidrati complessi-maltodestrine, 12.5%, 285

mOsm/kg, 800 mL la sera prima dell'intervento e 400 mL 2-3 ore prima dell'induzione dell'anestesia) consente ai pazienti di sottoporsi all'operazione chirurgica in uno stato metabolico e nutrizionale adeguato, attenuando la risposta catabolica indotta dal digiuno notturno e dalla chirurgia susseguente.²⁶

Tabella 1. Parametri inclusi nei criteri *Global Leadership Initiative for Malnutrition* e nel *Patient Generated Subjective Global Assessment*.

Parametro	Commento	GLIM ⁹	PG-SGA ¹¹
Misure antropometriche	Comprende la rilevazione del peso attuale, dell'altezza, il calcolo dell'IMC, l'indagine della storia del peso. La raccolta della storia del peso consiste nella rilevazione del peso minimo, peso massimo, peso abituale e delle variazioni ponderali in relazione al tempo.	IMC: <20 kg/m ² se <70 anni; <22 kg/m ² se > 0 anni. Perdita di peso: > del 5% nei precedenti 6 mesi > del 10% in più di 6 mesi.	Punteggio corrispondente alla perdita involontaria di peso preferibilmente nell'ultimo mese oppure negli ultimi 6 mesi. Rischio aumentato in caso di perdita di peso nelle ultime 2 settimane.
Composizione corporea	Misurazione della massa muscolare attraverso tecniche di composizione corporea come la Densitometria Ossea a raggi X, la tomografia computerizzata o l'analisi dell'impedenza bioelettrica è raccomandabile per stimare il rischio di ridotta massa muscolare e sarcopenia. In assenza di tali strumenti, la circonferenza del polpaccio è una misura antropometrica che si correla bene con la massa muscolare ed è quindi uno strumento utile nella pratica clinica. ¹⁰ I parametri riguardanti la circonferenza del polpaccio sono validi per valori di IMC relativi al normopeso. In caso di IMC elevato il valore della circonferenza del polpaccio andrebbe aggiustato. ²²	Ridotta massa muscolare <i>Free Fat Mass Index</i> <20 kg negli uomini e <15 kg nelle donne, o da valori <i>Appendicular Skeletal Muscle Mass Index</i> <7 kg/m ² negli uomini e <5,5 kg/m ² nelle donne ⁵ Circonferenza del polpaccio <33 cm e <32 cm nelle donne. ²²	x
Apporto alimentare	La valutazione dell'introiti alimentari può essere effettuata con metodi retrospettivi o longitudinali. I metodi retrospettivi (storia dietetica, recall delle 24 ore) si basano sul ricordo dell'alimentazione pregressa, mentre i metodi longitudinali (diario alimentare, semplice o con pesata) si basano sulla registrazione prospettica dell'alimentazione.	≤ del 50% dei fabbisogni per più di una settimana, o qualsiasi riduzione per più di due settimane, o qualsiasi condizione gastrointestinale cronica che impatta negativamente sull'assimilazione o sull'assorbimento del cibo.	Riduzione dell'apporto di cibo abituale nell'ultimo mese.
Esame obiettivo nutrizionale	Aspetto fisico, perdita della massa a magra e grassa, stato di idratazione, ritenzione idrica localizzata o sistemica (edema, ascite). Presenza di sintomi ad impatto nutrizionale relativo grado di severità (funzionalità deglutitoria, alterazione del gusto e dell'olfatto, alterazione del segnale della fame con riduzione dell'appetito o disinteresse verso il cibo, sazietà precoce, dolore epigastrico, astenia, infiammazione e dolore al cavo orale, odinofagia, xerostomia/scialorrea, nausea/vomito, diarrea/costipazione).	x	Valutazione soggettiva di 3 aspetti della composizione corporea: grasso, muscolo e liquidi. Identificazione dei problemi che hanno impedito un'adeguata alimentazione nelle ultime due settimane.
Infiammazione/stato metabolico		Malattia acuta/trauma o malattia cronica con infiammazione (ad esempio tramite valutazione della proteina C reattiva).	Punteggio relativo allo stress metabolico è determinato da una serie di variabili che notoriamente aumentano il fabbisogno proteico e il catabolismo.
Età		x	>65 anni.

GLIM, *Global Leadership Initiative for Malnutrition*; PG-SGA, *Patient Generated Subjective Global Assessment*; IMC, indice di massa corporea.

Gli ulteriori effetti benefici fisiologici associati all'assunzione del drink carico di carboidrati sono:²⁷ i) minore esaurimento di nitrogeno e proteine; ii) riduzione dell'insulino-resistenza postoperatoria; iii) mantenimento della forza muscolare; iv) migliorare il benessere e ridurre il senso di sete, fame e ansia preoperatoria; v) riduzione del tempo di ricovero postoperatorio.

Enhanced Recovery After Surgery in chirurgia gastro-esofagea

L'applicazione del protocollo ERAS nella chirurgia esofago-gastrica è stata associata a migliori *outcome* se paragonata a quella di protocolli più convenzionali e vecchi.²⁸

Il protocollo ERAS del paziente in chirurgia esofago-gastrica possiede degli items in comune con quello della chirurgia colo-rettale che consentono di ottimizzare la capacità funzionale del paziente prima della chirurgia; tra questi vi è la preabilitazione che, attraverso la valutazione nutrizionale, psicologica e fisica e la conseguente ottimizzazione della pratica preoperatoria, ha consentito di migliorare il benessere fisico e la forza muscolare del paziente con conseguente riduzione della morbilità postoperatoria (soprattutto in termini di polmoniti post intervento).²⁹

L'ottimizzazione nutrizionale preoperatoria nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia maggiore è ormai un punto cardine del protocollo ERAS; non a caso, molti dati dimostrano che lo stato di malnutrizione preoperatoria è associato a scarsi *outcome* dopo chirurgia del tratto superiore gastrointestinale oltre all'aumento dei giorni di ricovero postoperatori. Lo stato nutrizionale normale preoperatorio, invece, consente di mantenere uno stato anabolico adeguato a seguito di uno stress chirurgico non indifferente, soprattutto nel caso della chirurgia esofagea.³⁰

Nausea e vomito post-operatori e protocollo anestesilogico

L'acronimo PONV indica la nausea e il vomito postoperatori che, quando si verificano in modo severo, possono causare malnutrizione, ritardato ritorno alla nutrizione per via orale, o richiedere il posizionamento di un sondino naso-gastrico. In tal modo si prolunga il decorso postoperatorio causando insoddisfazione e malessere nel paziente operato.³⁰ Pertanto, la prevenzione del PONV è fondamentale nella chi-

urgia gastro-intestinale e molti protocolli sono stati sviluppati in tal senso.

L'eziologia della parola PONV è multifattoriale ed è generalmente divisa in fattori paziente-correlati (le donne, i pazienti non fumatori e coloro che sono afflitti da problemi motori sono particolarmente a rischio di sviluppare questa condizione), anestesia-correlati e chirurgia-correlati.³¹ Negli ultimi tempi si è diffuso il concetto di approccio multimodale nella prevenzione del PONV e questo ha previsto un trattamento antiemetico farmacologico ed un trattamento non farmacologico. Il primo include il mancato utilizzo di stimoli ematogenici come inalazione di anestetici e lo spropositato uso di propofol per induzione e mantenimento dell'anestesia. Inoltre, l'associazione di più tipi di analgesia acquisisce un'importanza rilevante per la gestione del dolore e la prevenzione della PONV: blocco anestetico regionale (TAP-block, anestesia spinale e altri) insieme all'anestesia generale può diminuire la necessità di oppiacei endovenosi postoperatori permettendo un risveglio più rapido anticipando la nutrizione per via orale e la mobilitazione.³²

Il secondo fattore si basa su tre punti fondamentali: digiuno preoperatorio ridotto al minimo, carico di carboidrati preoperatorio e adeguata idratazione (obiettivo normovolemico).

L'*overload* di liquidi durante e dopo la chirurgia peggiora la funzionalità gastrointestinale e dovrebbe quindi essere evitato. Durante e dopo l'intervento, la somministrazione di liquidi deve essere funzionale al raggiungimento della normovolemia, quindi in caso di ipotensione intraoperatoria somministrare vasopressori (senza *overload* di liquidi) e nel postoperatorio preferire sin dal primo giorno post-intervento la somministrazione di liquidi per via orale rispetto a quella endovena.³³

La nutrizione dopo chirurgia nell'era della mininvasività

Con la diffusione del protocollo ERAS e della chirurgia mininvasiva, la gestione postoperatoria dei pazienti sottoposti a chirurgia digestiva maggiore è gradualmente cambiata.

Nella maggior parte dei casi, la nutrizione orale (intesa come dieta ospedaliera equilibrata) può essere iniziata precocemente dopo l'intervento.³⁴ Infatti, la nutrizione orale precoce è una componente chiave di ERAS ed è associata a un tasso significativamente più basso di complicanze e durata della degenza ospedaliera e non impatta negativamente sulla

Tabella 2. 24 items del protocollo *Enhanced Recovery After Surgery*.

Items prericobero	Items preoperatori	Items intraoperatori	Items postoperatori
Informazione	Prevenzione nausea e vomito	Protocollo anestetico standard	No sondino naso-gastrico
Ottimizzazione	Premedicazione selettiva	Normovolemia (liquidi e.v.)	Analgesia multimodale
Preabilitazione	Antibiotico-profilassi	Normotermia	Tromboprofilassi
Nutrizione	No preparazione meccanica	Chirurgia minvasiva	Normovolemia (liquidi e.v. postoperatori)
Screening anemia	Mantenimento euolemia No digiuno, si drink carboidrati	No drenaggio	Rimozione precoce catetere vescicale Prevenzione iperglicemia Nutrizione postoperatoria Mobilitazione precoce

e.v., endovena.

mortalità, sulla deiscenza anastomotica e sulla ripresa della funzione intestinale.

Tuttavia, l'assunzione di alimenti per via orale può spesso essere inadeguata a coprire le richieste metaboliche nella fase catabolica postoperatoria iniziale, in particolare nei pazienti già malnutriti, come i pazienti affetti da neoplasie o MICI.³⁵ Pertanto, la terapia nutrizionale postoperatoria implica lo stretto monitoraggio dell'assunzione di alimenti da parte del paziente e, se necessario, l'integrazione della dieta con supplementi nutrizionali orali (SNO) e NA per coprire i fabbisogni energetico e proteico.³⁶

La nutrizione enterale (NE) rappresenta la prima scelta quando è necessario avviare la NA. Infatti, la NE, rispetto alla nutrizione parenterale (NP), è più fisiologica, permette di mantenere l'integrità anatomica e funzionale dell'apparato gastro-intestinale, è più sicura e più economica.

Le indicazioni alla NP sono più ristrette. L'avvio della NP è indicato in combinazione alla NE, quando questa non è sufficiente a coprire i fabbisogni nutrizionali o in alternativa alla NE, quando quest'ultima non è tollerata o controindicata.³⁷ Le controindicazioni alla NE sono riportate nella Tabella 3.

Immunonutrizione

Nel setting perioperatorio lo scopo del supporto nutrizionale è prevenire la malnutrizione e le complicanze ad essa correlate fornendo un adeguato apporto energetico e nutrizionale. Tuttavia, al fine di contrastare lo stato infiammatorio e l'immunosoppressione che si instaurano nell'immediato postoperatorio, in conseguenza dell'alterato metabolismo indotto dalla chirurgia, si rende necessario un aumentato apporto di specifici fattori nutrizionali.³⁸ Un approccio nutrizionale basato unicamente sul soddisfacimento dei fabbisogni di base potrebbe quindi non essere adeguato. A tale scopo dovrebbe essere considerata l'immunonutrizione (IMN) o farmaconutrizione. Questa strategia prevede la somministrazione di nutrienti specifici quali arginina, glutammina, omega-3 e nucleotidi (RNA) in dosi elevate, con lo scopo di modulare direttamente la risposta immunitaria e infiammatoria. Gli effetti benefici osservati sono da attribuirsi principalmente all'azione farmacologica di questi nutrienti, piuttosto che a un effetto nutrizionale.³⁹ L'ipotesi è che questo fenomeno, definito "effetto dei nutrienti dissociato dalla nutrizione", possa portare benefici anche a soggetti senza squilibri nutrizionali. L'IMN è associata all'aumento della risposta immunitaria e alla riduzione della risposta infiammatoria, in particolare dello stress ossidativo postoperatorio che può contribuire al danno d'organo.⁴⁰ I risultati di una recente meta-analisi hanno mostrato una significativa riduzione delle complicanze infettive postoperatorie nei pazienti sottoposti a chirurgia gastrointestinale trattati con IMN rispetto al gruppo di controllo.⁴¹ Questo beneficio è risultato più evidente nei pazienti con IMN

somministrata nel periodo perioperatorio. In particolare, l'assunzione di IMN ha determinato minor insorgenza di infezione del sito chirurgico e di deiscenza anastomotica e ha portato a una riduzione di circa 2 giorni della durata del ricovero ospedaliero.⁴²

Il periodo ottimale per la somministrazione dell'IMN nel paziente chirurgico è quello peri-operatorio, che comprende i giorni precedenti e successivi all'intervento. Questo timing è cruciale in quanto il rischio di infezioni post-operatorie è più elevato nelle prime 48-72 ore a causa dell'immunosoppressione post-chirurgica. Le linee guida ESPEN sulla nutrizione clinica in chirurgia raccomandano con grado di raccomandazione B l'amministrazione peri- o almeno postoperatoria di formule specifiche arricchite con arginina, acidi grassi omega-3, ribonucleotidi in pazienti malnutriti sottoposti a chirurgia maggiore per tumore.⁴³ Per quanto riguarda la durata del trattamento, viene indicato di somministrare gli ONS immunomodulanti per cinque-sette giorni.⁴⁴ Tale raccomandazione è confermata anche dalle linee guida ESPEN sulla nutrizione clinica nel cancro in cui viene indicata la somministrazione di IMN orale/enterale nei pazienti con tumore del tratto gastrointestinale superiore sottoposti a trattamento chirurgico.⁴⁵

Complicanze della nutrizione artificiale

Complicanze metaboliche

Le complicanze metaboliche della NA comprendono la sindrome da rialimentazione (*refeeding syndrome*, RS), squilibri glicemici, idro-elettrolitici e acido-base e carenze o apporti in eccesso di micro- e macronutrienti. Inoltre, l'utilizzo prolungato della NP, come nella sindrome da intestino corto, può causare epatopatie, nefropatie e osteoporosi.

La RS è una condizione clinica potenzialmente fatale che può verificarsi nella fase precoce di rialimentazione di un soggetto malnutrito o con recente ridotto introito alimentare.⁴⁶ Può essere indotta dalla rialimentazione orale o dalla NE o NP. Non esiste a oggi una definizione universalmente accettata di questa entità clinica, ma di solito è indicata come una sindrome caratterizzata da (Figura 1): i) basse concentrazioni plasmatiche di ioni prevalentemente intracellulari: ipofosfatemia, ipomagnesiemia e ipopotassiemia; ii) sovraccarico di liquidi, con comparsa di edemi e scompenso cardiaco; iii) carenza di tiamina, responsabile della sindrome di Korsakoff e dell'encefalopatia di Wernicke.

Quando si avvia il trattamento nutrizionale è fondamentale riconoscere le condizioni a maggior rischio di RS (es. età avanzata, neoplasie e malattia infiammatorie croniche, digiuni prolungati o diete eccessivamente ipocaloriche) e mettere in atto misure atte a prevenire la RS (supplementazione di tiamina, monitoraggio e reintegro elettrolitico, cauto avvio della nutrizione con basse velocità iniziale e incrementi gradualmente).⁴⁷

Tabella 3. Controindicazioni alla nutrizione enterale.

Occlusione o subocclusione intestinale	Fistole digiunali o ileali ad alta portata (output >500 cc/die)
Ileo paralitico	Ischemia intestinale cronica
Grave alterazione della funzione intestinale (sindromi da malassorbimento; intestino corto)	Intolleranza alla nutrizione enterale

Complicanze gastrointestinali e meccaniche della nutrizione enterale

La NE è di solito sicura e ben tollerata. Complicanze gastrointestinali, quali diarrea, distensione addominale, vomito, rigurgito e aspirazione, possono essere prevenute e trattate partendo da basse velocità infusionali con incrementi progressivi, utilizzando miscele speciali, seguendo i protocolli di gestione della NE (es. riducendo al minimo la manipolazione delle sacche di nutrizione, controllando il ristagno gastrico, posizionando il paziente con il busto e 30° e con decubito laterale destro) e facendo ricorso a farmaci, quali procinetici e antidiarroici.⁴⁸ Le complicanze meccaniche delle sonde enterali comprendono l'ostruzione, la dislocazione, la rimozione accidentale, la rottura e la migrazione, l'infezione e il decubito della cute peristomale.⁴⁹

Complicanze degli accessi venosi centrali per nutrizione parenterale

L'utilizzo di cateteri venosi centrali (CVC) per la somministrazione della NP può determinare: complicanze precoci, legate alla manovra di inserzione e complicanze tardive; queste ultime si distinguono in complicanze meccaniche (non infettive) e complicanze infettive.⁵⁰ Le complicanze infettive rappresentano la complicanza più grave correlata all'uso degli accessi venosi centrali e costituiscono attualmente la principale fonte di complicanze e mortalità nel paziente in NP.⁵¹ L'infezione può essere localizzata a livello del sito di inserzione, oppure estendersi al torrente circolatorio (*Catheter Related Blood Stream Infection*, CRBSI). Il rischio di infezione dipende da diversi fattori: il tipo di dispositivo intravascolare utilizzato, la finalità d'uso, il sito di inserzione, l'esperienza e la formazione del personale (in particolare riguardo all'utilizzo di strategie di prevenzione delle infezioni), la frequenza di accesso al catetere, la durata del posizionamento del catetere, la virulenza dei microrganismi e le caratteristiche del paziente. L'incidenza delle CRBSI è di circa l'1% ma aumenta fino a 4-8% in caso di CVC utilizzati per la NP. La più frequente via di infezione per gli accessi venosi è la migrazione di microrganismi dalla cute al sito di inserimento attraverso il tratto cutaneo del catetere, con la conseguente colonizzazione della punta dello stesso.⁵¹

Casi speciali

Malattie infiammatorie croniche intestinali

I pazienti con MICI sono ad alto rischio di malnutrizione; il rischio è maggiore nei pazienti affetti da morbo di Crohn (MC) rispetto a quelli affetti da rettocolite ulcerosa (RCU).⁵² Per tale motivo, secondo le più recenti linee guida, i pazienti affetti da MICI vanno sottoposti a screening nutrizionale al momento della diagnosi e periodicamente durante la gestione clinica.

Un adeguato stato nutrizionale è inoltre fondamentale in previsione di intervento chirurgico. È, infatti, noto in letteratura come la presenza di malnutrizione in pazienti affetti da MICI abbia un impatto negativo su complicanze postoperatorie, degenza e mortalità. Per tale motivo, nei pazienti malnutriti, in quelli a rischio nutrizionale al momento della chirurgia e in quelli in cui probabilmente non potranno alimentarsi per i primi 5-7 gg postoperatori è indicato impostare un supporto nutrizionale.⁵² L'obiettivo del supporto nutrizionale oltre che correggere la malnutrizione ed eventuali altri deficit nutrizionali, è quello di ridurre lo status infiammatorio, riducendo principalmente la terapia steroidea.⁵³ Quando possibile, quindi, la chirurgia può essere posticipata mediamente di 7-14 giorni, fino a 8 settimane, al fine di ridurre complicanze, degenza e la necessità di stomia.⁵⁴ Per tutti queste ragioni, è fondamentale una valutazione multidisciplinare per decidere regime nutrizionale e durata più appropriati. I pazienti che non soddisfano il fabbisogno energetico e/o proteico con la dieta orale dovrebbero assumere SNO. Nel caso in cui nemmeno con i SNO viene mantenuto il fabbisogno energetico e proteico, è raccomandata la valutazione per la NE nel perioperatorio.⁵⁵ In caso di intervento chirurgico d'urgenza, il supporto nutrizionale (NE o NP) deve essere considerato nell'immediato periodo postoperatorio, soprattutto se si prevede che la dieta orale non possa essere ripresa entro 7 giorni dall'intervento.⁵⁵

L'ottimizzazione nutrizionale è maggiormente importante per i pazienti affetti da MC, mentre per i pazienti con RCU, ulteriori studi sono necessari per dimostrare un reale beneficio postoperatorio del supporto enterale o parenterale.⁵²

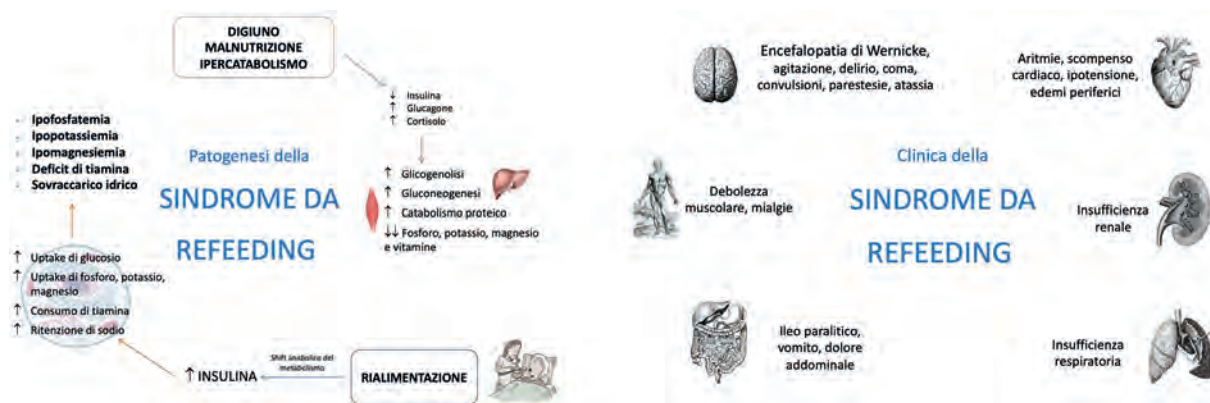


Figura 1. La patogenesi e il quadro clinico della sindrome da rialimentazione.

Sindrome dell'intestino corto

La sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome*, SBS) è una condizione malassorbitiva caratterizzata dalla riduzione della superficie di assorbimento intestinale secondaria a una resezione chirurgica massiva o a resezioni multiple sequenziali dell'intestino tenue.⁵⁶ La SBS si sviluppa quando la lunghezza del tenue residuo è inferiore a 200 cm senza colon in sede e inferiore a 50 cm con il colon. A seconda dell'anatomia dell'intestino residuo, vengono identificate tre categorie di SBS: i) digiunostomia terminale; ii) anastomosi digiunocolica; iii) anastomosi digiunoileale con la valvola ileo-cecale e l'intero colon in continuità.

Le manifestazioni cliniche comprendono diarrea, dolore/tensione addominale, perdita di peso, disidratazione e segni/sintomi legati alle carenze dei macro- e micronutrienti. Il quadro clinico, e quindi l'intervento nutrizionale, dipendono dall'estensione e dalla sede della resezione, dall'asportazione della valvola ileo-cecale e di tratti del colon e dall'integrità dell'intestino residuo. Resezioni molto estese possono condurre ad una vera e propria insufficienza intestinale, in cui è mandatorio il supporto parenterale per poter mantenere l'omeostasi dell'organismo.⁵⁷

Il decorso post-operatorio dopo un intervento di resezione intestinale estesa è caratterizzato da tre fasi:⁵⁷ i) fase acuta o ipersecretiva (fino a 4 settimane dopo la resezione intestinale), caratterizzata da abbondanti perdite gastro-intestinali con conseguente elevato rischio di disidratazione, squilibri idro-elettrolitici e acido-base; ii) fase di adattamento (1-2 anni dopo la resezione), durante la quale si verificano adattamenti strutturali e funzionali che aumentano l'efficienza assorbitiva dell'intestino; iii) fase cronica o di mantenimento, caratterizzata da insufficienza intestinale di gravità variabile.

Nella fase acuta il trattamento è basato innanzitutto sul reintegro idro-elettrolitico, utilizzando soluzione salina e supplementi di elettroliti.

Il trattamento nutrizionale va iniziato non appena il paziente è emodinamicamente stabile, prevedendo dapprima l'utilizzo della NP e appena possibile l'avvio della NE e la ripresa dell'alimentazione per via orale. Infatti, la somministrazione di nutrienti attraverso il tratto gastro-enterico è fondamentale per avviare e favorire i meccanismi di adattamento intestinale; inoltre, previene l'atrofia della mucosa e protegge il microbiota intestinale.⁵⁷

Nella fase di adattamento l'obiettivo è quello di svezzare il paziente dalla NA e aumentare progressivamente l'assunzione di alimenti per via orale. Le indicazioni dietetiche nei pazienti con sindromi dell'intestino corto sono le seguenti: i) consumare pasti piccoli e frequenti (6-8 pasti al giorno); ii) mangiare lentamente e masticare a lungo; iii) aumentare il consumo di carboidrati complessi e limitare il consumo di zuccheri semplici; iv) eliminare il lattosio solo quando vi è un'evidente intolleranza; v) limitare il consumo di alimenti contenenti ossalati; vi) moderare l'assunzione di grassi, soprattutto in presenza di steatorrea; può essere utile la supplementazione con trigliceridi a media catena, che non necessitano degli enzimi pancreatici per l'assorbimento, e con acidi grassi essenziali, omega-3; vii) mantenere una buona idratazione, evitando di bere durante i pasti ed evitando soluzioni iper- e ipotoniche.

La terapia medica consiste in SNO (soluzione reidratante orale, integratori nutrizionali orali, vitamine, oligoelementi e

sali minerali), farmaci antidiarroidici (loperamide e più raramente, codeina), inibitori della secrezione gastrica (inibitori di pompa protonica), inibitori delle secrezioni gastro-pancreatico-biliari ed intestinali (octreotide), chelanti i sali biliari (colestiramina) e antibiotici in caso di contaminazione batterica del tenue.

Nei casi di insufficienza intestinale persistente, soprattutto in quei pazienti che sviluppano complicanze legate all'utilizzo prolungato della NP, è indicato l'utilizzo della teduglutide, un analogo dell'ormone gastrointestinale enteroglucagone-2. La teduglutide migliora l'assorbimento intestinale attraverso un effetto "trofico" sulla mucosa intestinale e rallenta il transito intestinale.⁵⁸

Conclusioni

La malnutrizione ha un impatto fortemente negativo in tutte le fasi del percorso perioperatorio dei pazienti sottoposti a chirurgia digestiva migliore. Con l'avvento dei protocolli ERAS l'intervento nutrizionale è diventato parte integrante del percorso di cura dei pazienti chirurgici. Lo stato nutrizionale deve essere migliorato già nel periodo preoperatorio, attraverso l'identificazione precoce dei soggetti a rischio e utilizzando integratori orali e formule immunomodulanti. Nel postoperatorio il supporto nutrizionale precoce è fondamentale per favorire il recupero anatomico e funzionale dopo l'intervento, prevenire le complicanze, ridurre i tempi di degenza e le riospedalizzazioni.

Bibliografia

1. Kahokehr AA, Sammour T, Wang K, et al. Prevalence of malnutrition on admission to hospital – Acute and elective general surgical patients. *Clin Nutr Metab* 2010;5:e21-5.
2. Wischmeyer PE, Carli D, Evans DC, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg* 2018;126:1883-95.
3. Williams DGA, Molinger J, Wischmeyer PE. The malnourished surgery patient: a silent epidemic in perioperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32:405-11.
4. Martínez-Ortega AJ, Piñar-Gutiérrez A, Serrano-Aguayo P, et al. Perioperative nutritional support: a review of current literature. *Nutrients* 2022;14:1601.
5. Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22:415-21.
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31. Erratum in: *Age Ageing* 2019;48:601.
7. Prado CM, Ford KL, Gonzalez MC, et al. Nascent to novel methods to evaluate malnutrition and frailty in the surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023; 47:S54-S68.
8. Barazzoni R, Cappellari GG. 2020. Double burden of malnutrition in persons with obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:307-13.
9. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts* 2022;15:321-35.

10. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. 2019. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9.
11. Barazzoni R, Jensen GL, Correia MITD, et al. 2022. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition. *Clin Nutr* 2022;41:1425-33.
12. Jager-Wittenaar H, Ottery FD. Assessing nutritional status in cancer: role of the patient-generated subjective global assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:322-9.
13. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep* 2016;4:272-80.
14. Lacy M, Roesch J, Langsjoen J, et al. Things we do for no reason: prealbumin testing to diagnose malnutrition in the hospitalized patient. *J Hosp Med* 2019;14:239-41.
15. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review. *PLoS ONE* 2015;10:e0143080.
16. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466-77.
17. Gustafsson, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37:259-84.
18. Basse L, Raskov HH, Jakobsen DH, et al. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg* 2002;89:446-53.
19. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PHP, et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006;93:800-9.
20. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:715-27.
21. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:556-69.
22. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology* 2017;126:376-93.
23. Nygren J, Soop M, Thorell A, et al. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1999;18:117-20.
24. Kaska M, Grosmanová T, Havel E, et al. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:23-30.
25. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, et al. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg* 2013;257:8-14.
26. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:429-38.
27. Noblett S, Watson DS, Huong H, et al. Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomised controlled trial. *Colorectal Dis* 2006;8:563-9.
28. Salvans S, Grande L, Dal Cero M, et al. State of the art of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in esophagogastric cancer surgery: the western experience. *Updates Surg* 2023;75:373-82.
29. Luther A, Gabriel J, Watson RP, et al. The impact of total body prehabilitation on post-operative outcomes after major abdominal surgery: a systematic review. *World J Surg* 2018;42:2781-91.
30. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000;92:958-67.
31. Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107:i27-40.
32. Charlton S, Cyna AM, Middleton P, Griffiths JD. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007705.
33. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32.
34. Feo CV, Romanini B, Sortini D, et al. Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study. *ANZ J Surg* 2004;74:298-301.
35. Shu XL, Kang K, Gu LJ, Zhang YS. Effect of early enteral nutrition on patients with digestive tract surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2016;12:2136-44.
36. Li X, Yan S, Ma Y, et al. Impact of early oral feeding on anastomotic leakage rate after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2020;44:2709-18.
37. Wobith M, Weimann A. Postoperative nutrition management: who needs what? *Visc Med* 2022;38:354-62.
38. Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, Ochoa JB. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs. *World J Surg Oncol* 2012;10:136.
39. Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, et al. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr* 2007;26:698-709.
40. Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, et al. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009;33:1815-21.
41. Khan A, Wong J, Riedel B, et al. The impact of perioperative enteral immunonutrition on post-operative complications in gastrointestinal cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2023;30:3619-31.
42. Slim K, Badon F, Vacheron CH, et al. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN* 2022;48:99-108.
43. Weimann A, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021 Jul;40(7):4745-

4761. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.031. Epub 2021 Apr 19
44. Muscaritoli M, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40:2898-913.
 45. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, et al. Management of refeeding syndrome in medical inpatients. *J Clin Med* 2019;8:2202.
 46. Krutkyte G, Wenk L, Odermatt J, et al. Refeeding syndrome: a critical reality in patients with chronic disease. *Nutrients* 2022;14:2859.
 47. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2020;35:178-95. Erratum in: *Nutr Clin Pract* 2020;35:584-5.
 48. Strollo BP, McClave SA, Miller KR. Complications of home enteral nutrition: mechanical complications and access issues in the home setting. *Nutr Clin Pract* 2017;32:723-9.
 49. Teja B, Bosch NA, Diep C, et al. complication rates of central venous catheters: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2024;184:474-82.
 50. Lafuente Cabrero E, Terradas Robledo R, Civit Cuñado A, et al. Risk factors of catheter-associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2023;18:e0282290.
 51. Gompelman M, Causevic E, Bleeker-Rovers CP, Wanten GJA. Catheter-related bloodstream infection management in patients receiving home parenteral nutrition: an observational cohort study. *Clin Nutr ESPEN* 2022;50:155-61.
 52. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2020;39:632-53.
 53. Da Silva ISM, Carlini Cambi MP, Oliveira Magro D, Kotze PG. Perioperative nutritional optimization in inflammatory bowel diseases: when and how? *J Coloproctol* 2021;41:295-300.
 54. Stoner PL, Kamel A, Ayoub F, et al. Perioperative care of patients with inflammatory bowel disease: focus on nutritional support. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:7890161.
 55. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:431-44.
 56. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, et al. Understanding short bowel syndrome: current status and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2020;52:253-61.
 57. Bioletto F, D'Eusebio C, Merlo FD, et al. Efficacy of teglutide for parenteral support reduction in patients with short bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022;14:796.
 58. Hollanda Martins Da Rocha M, Lee ADW, Marin MLM, et al. Treating short bowel syndrome with pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:709-20.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, e.g. informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (e.g. fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (e.g. NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [e.g. risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [e.g. (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, e.g. 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: m.meschi@ausl.mo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: alice.fiorani@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Giulia Bertoni, Journal Manager
giulia.bertoni@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: dicembre 2024.

