

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Gennaio 2004

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

Infezioni delle vie urinarie nel bambino: il ruolo dei fluoroquinoloni

G. Bartolozzi

Urinary tract infections in children: the role of fluoroquinolones

Key words: Drug-resistant *Escherichia coli*, Fluoroquinolones, Pyelonephritis, Renal scarring, Urinary tract infections in children

Le infezioni delle vie urinarie sono un evento comune nei bambini: è stato calcolato che prima della pubertà si abbia un'infezione delle vie urinarie (IVU) nell'1% dei maschi e nel 3% delle femmine. È inoltre più facile che un bambino sia più suscettibile di un adulto alle infezioni ripetute. In linea di massima i bambini, specialmente quelli molto piccoli, hanno, in confronto all'adulto un aumentato rischio anche di lesioni renali, rappresentate spesso da vere e proprie cicatrici. I danni renali, conseguenti alle IVU pongono altri problemi: in uno studio prospettico della durata di 27 anni, in bambini con cicatrici renali focali, non ostruttive, dopo pielonefrite, le conseguenze a distanza sono rappresentate dall'ipertensione nel 10-20% dei pazienti e dalle malattie croniche renali con insufficienza nel 10% di questi pazienti.

Molti dei bambini che sono diagnosticati con IVU hanno malattie complicate, dovute ad associazioni dell'infezione con alterazioni anatomiche o para-fisiologiche, che possono determinare inizialmente delle IVU basse, con successiva progressione verso le IVU alte, a livello renale. Minore è l'età del paziente e maggiore è l'incidenza delle alterazioni congenite con un rapporto maschi/femmine fra 1,5 a 1 e 3 a 1.

Quando in un bambino viene sospettata un'IVU, va immediatamente instaurata una terapia empirica, dopo aver raccolto le urine per un esame e per la coltura, soprattutto quando venga sospettata un'infezione che interessi il parenchima renale, al fine di ridurre la possibilità di un sempre più largo interessamento corticale. Nella maggioranza dei casi, a meno che il bambino non sia troppo piccolo o presenti nausea e vomito con disidratazione, basta inizialmente la somministrazione di un antibiotico per via orale, in attesa della risposta dell'esame delle urine e della coltura. Nella scelta dell'antibiotico da usare per la terapia empirica iniziale, il pediatra deve tener conto dell'alta percentuale di *Escherichia coli* resistenti all'ampicillina e al trimetoprim-sulfametossazolo. Se la risposta della coltura dimostra la presenza di un agente infettivo sensibile all'antibiotico prescritto si assiste alla scomparsa della febbre entro 72 ore: in tal caso il trattamento viene prolungato per 10-14 giorni.

Se d'altra parte la coltura mostra un agente infettivo resistente, va cambiata l'antibioticoterapia per scegliere il farmaco più efficace.

Gli autori della ricerca (Koyle MA, Barqawi A, Wild J et al., **Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones**, *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22:1133-7) si soffermano poi sull'uso dei chinolonici nel trattamento delle IVU.

Ovviamente i chinolonici non rappresentano una nuova classe di antibiotici, anche perché l'acido nalidixico, che appartiene a questa classe, venne usato già una quarantina di anni fa. La sua molecola alla fine degli anni '80 venne modificata in modo tale da migliorarne le proprietà farmacocinetiche e allargare lo spettro antibatterico. Sebbene i fluoroquinolonici siano ampiamente usati nelle IVU dell'adulto, troviamo pochi dati riguardanti la popolazione pediatrica. I dati disponibili si riferiscono soprattutto ai bambini con fibrosi cistica con esacerbazioni infettive polmonari e a quelli con infezioni gastro-intestinali (*Salmonellae/Shigellae*). Tuttavia da un punto di vista strettamente pediatrico urologico, i fluoroquinolonici sono una promettente classe di antibiotici, perché vengono somministrati per bocca e perché mostrano un'attività battericida verso molti batteri gram-negativi, come l'*Escherichia coli* e la *Pseudomonas aeruginosa*.

Fino a oggi, sebbene la Food and Drug Administration negli USA abbia sconsigliato l'uso dei chinolonici nel bambino e abbia permesso il loro uso soltanto nel trattamento del carbonchio, questi antibiotici sono stati usati in milioni di bambini in tutto il mondo. La restrizione al loro uso nei bambini si basa sulla loro associazione potenziale con alterazioni articolari, comuni a tutti i chinolonici, negli animali immaturi. Nella parte successiva dell'articolo viene descritto l'uso dei chinolonici nel trattamento delle IVU, insieme alla dimostrazione della loro sicurezza d'uso nella popolazione pediatrica (Schluter G, *Am J Med* 1987, 82:91-3).

Quando ancora non si sospettava che l'acido nalidixico potesse avere conseguenze sulle articolazioni, esso venne largamente usato in Europa e nel Nord America: in due larghi studi venne rilevato che esso non determina alcun tipo di artropatia nei bambini (Schaad UB e Wedgwood-Krucko J, *Infection* 1987, 15:165-8; Adam D, *Rev Infect Dis* 1989, 11 (Suppl 5):S1113-6). Da queste ricerche è venuta la conclusione che le alterazioni articolari, dimostrate in alcune specie animali, non si verificano nella specie umana, tanto da ritenere che esse possano essere specie dipendenti.

Van Wijk (Van Wijk J et al., *Adv Antimicrob Antineopl Chemoter* 1992, 11 (Suppl2):157-61) usò la norfloxacina (9-14 mg/kg/die, in due dosi come terapia, seguita da 2-6 mg/kg/die per profilassi) in pazienti di età fra 5 mesi e 19 anni di età, che avevano IVU da *E. coli* o da *Pseudomonas aeruginosa*. In tutti i casi la norfloxacina ebbe ragione dell'infezione. In questo studio, come in altri, non venne ripor-

tato alcun effetto collaterale riguardante alterazioni articolari. In un'altra ricerca Arico (**Arico M et al., *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14:713-4**) non riscontrò alcun danno articolare dopo un'esperienza durata 4 anni in bambini leucemici, che ricevevano norfloxacina.

La maggioranza dei dati riguarda l'uso della ciprofloxacina in pazienti pediatrici con malattie polmonari, come la fibrosi cistica. Molti studi d'altra parte hanno documentato la sicurezza della ciprofloxacina in pediatria (**Hampel B et al., *Pediatr Infect Dis J* 1997, 15:130-5; Schaad UB et al., *Pediatr Infect Dis J* 1991, 10:723-9; Chysky V et al., *Infection* 1991, 19:289-96**). Di recente è stata sottolineata l'efficacia e la sicurezza della ciprofloxacina nei lattanti e nei bambini con IVU (**van del Oever HL et al., *J Pediatr* 1998, 157:843-5**).

CONCLUSIONI

I fluorochinoloni fino a oggi sono stati usati senza dimostrare effetti collaterali e con una buona efficacia in molte infezioni del bambino. La maggior parte degli studi riguarda soggetti in età superiore ai 10 anni che hanno malattie gravi come la fibrosi cistica e il cancro. Sono in corso studi per valutare l'efficacia e la sicurezza della ciprofloxacina nei lattanti con IVU complicate. Non vi è dubbio che quando tali dati saranno a disposizione, i fluorochinoloni saranno usati, con la raccolta del consenso informato, in bambini selezionati con IVU per i quali si preveda che i benefici siano superiori ai rischi potenziali e alle incertezze. I bambini con infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* o da batteri multifarmaco-resistenti vanno considerati come potenziali candidati per la terapia con fluorochinoloni. In questi pazienti il trattamento per via parenterale potrà essere sostituito dal trattamento orale con fluorochinoloni, senza che sia resa necessaria l'ospedalizzazione. Ugualmente i fluorochinoloni possono rappresentare una terapia alternativa per bambini con insufficienza renale, evitando così di usare altri farmaci nefrotossici, come gli aminoglicosidi.

Rimangono tuttavia alcune domande senza risposta circa l'uso dei fluorochinoloni nei bambini. Possono essere usati per lungo tempo in una profilassi a basse dosi? E se sì, a quale dosaggio? Essi possono essere usati in pazienti che presentino condizioni che possono favorire la persistenza dell'infezione e la resistenza batterica, come la presenza di un calcolo o di un catetere o di altri corpi estranei nelle vie urinarie? I fluorochinoloni possono essere utili nei pazienti chirurgici nel periodo perioperatorio, quando vi sia un rischio elevato d'infezione per ragioni anatomiche o perché sono necessari interventi ripetuti? Alcuni effetti collaterali, come la nefrotossicità, vista raramente negli adulti (soprattutto nefrite interstiziale allergica), è possibile sia riscontrata anche nei bambini quando l'uso del farmaco venga allargato?

L'impiego dei fluorochinoloni nel paziente pediatrico con IVU rimane una delle possibilità per i clinici. Viene concluso che, come tutti gli altri farmaci, anche i fluorochinoloni debbono essere usati in modo giudizioso e selettivo nei bambini con infezioni delle vie urinarie.