

**Relazione al 56° Congresso Nazionale
Società Italiana di Terapia**

G. CARAMIA, E. RUFFINI, C. FLUMINI

Profilassi e terapia delle infezioni delle vie urinarie

G. CARAMIA, E. RUFFINI, C. FLUMINI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Materno-Infantile «G. Salesi» Ancona

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una patologia di frequente riscontro in età neonatale (Tab. I) e sono associate nel 10-12% dei casi ad un danno parenchimale renale con conseguenze, nelle epoche successive della vita, quali arresto di crescita, ipertensione arteriosa, insufficienza renale e complicazioni della gravidanza¹⁻¹¹.

L'importanza del problema in questa fascia d'età deriva dal fatto che tanto più precoce è l'infezione tanto maggiore è il rischio di sviluppare un danno parenchimale renale irreversibile¹²⁻¹⁴.

Da quanto sopra esposto appare evidente la necessità di una corretta condotta terapeutica che deve avvalersi della conoscenza delle caratteristiche dei farmaci da impiegare, correlata anche alla fisiologia del neonato, e degli aspetti epidemiologici, eziopatogenetici e clinici onde mettere in atto i presidi terapeutici più adeguati.

Antibiotici nelle IVU in età neonatale¹⁵⁻¹⁶. Gli antibiotici da utilizzare nella terapia delle IVU in età neonatale devono possedere i seguenti requisiti:

1. efficacia terapeutica verso i possibili germi in causa sospettati e/o documentati;
2. eliminazione e concentrazione elettiva nelle vie urinarie e nelle urine;
3. preferibile diffusione liquorale;
4. ridotta tossicità generale e renale.

1. Con le dovute distinzioni, soprattutto per quanto riguarda l'efficacia, le famiglie di antibiotici da prendere in considerazione nella terapia delle IVU sono le betalattamine (penicilline, cefalosporine, aztreonam, meropenem), gli aminoglicosidi e i glicopeptidi. Infatti in età neonatale i patogeni più frequentemente in causa nelle IVU appartengono al gruppo delle Enterobatteriacee e fra queste, nelle infezioni occasionali osservate ambulatoriamente, prevale l'E. Coli, responsabile nel 90% circa delle IVU, seguito dal *Proteus* spp. Nei soggetti ospedalizzati subito dopo la nascita soprattutto per prematurità e/o malformazioni o difetti funzionali diagnostici o sospettati durante la vita fetale, oltre ai suddetti germi possono trovarsi, in particolare in seguito a manovre diagnostiche-terapeutiche, anche *Pseudomonas* spp, *Citrobacter* spp, *Serratia* spp, *Klebsiella* spp, *St. aureus* o *epidermidis*, *Enterococcus* Spp¹⁷⁻¹⁸. Negli ultimi anni sono emersi numerosi ceppi di enterobatteri produttori di beta-lattamasi per cui le penicilline attive su questi ceppi sono quelle protette cioè associate a inibitori delle beta-lattamasi quali l'ampicillina/sulbactam, l'amoxicillina/ac. clavulanico, piperacillina/tazobactam e ticarcillina/ac. clavulanico¹⁹⁻²⁰. Tra le cefalosporine tenendo presente che nessuna è attiva sugli enterococchi quelle di 2° generazione sono attive solo nei confronti dell'E. coli, dei *Proteus* spp e degli stafilococchi MS mentre quelle di 3° generazione hanno uno spettro d'azione orientato prevalentemente verso i gram negativi spesso anche beta-lattamasi resistenti¹⁹. Anche lo spettro antibatterico dell'aztreonam è limitato ai gram negativi mentre quello dei meropenem è molto ampio coprendo sia germi aerobi, gram positivi e negativi, che anaerobi¹⁹. Gli aminoglicosidi sono attivi sui gram negativi e anche verso gli stafilococchi e gli enterococchi, mentre i glicopeptidi sono attivi invece solo su gram positivi anche resistenti (stafilococchi MR, enterococchi)¹⁹.

2. Tutti i composti betalattamici su riportati vengono eliminati per via renale in una percentuale che si aggira intorno al 60-80% ed alcune cefalosporine come il ceftazidime raggiungono anche il 90%¹⁹. Quindi a livello urinario si ottengono concentrazioni di farmaco che superano di gran lunga le MIC per i germi sensibili. Gli aminoglicosidi invece sono eliminati quasi esclusivamente per via renale dove si concentrano raggiungendo livelli anche cento volte superiori a quelli sierici¹⁹. Tra i glicopeptidi la vancomicina viene eliminata per via renale in forma attiva nell'80% con riconcentrazione urinaria mentre l'eliminazione della teicoplanina è del 25%¹⁹.

3. La via ascendente è la via più frequente attraverso cui si propaga l'IVU, ma in età neonatale spesso questa è causata da una batteriemia. Per tale motivo è molto importante che gli antibiotici abbiano una buona diffusione liquorale per evitare l'instaurarsi di un quadro di meningite. Le betalattamine attraversano la barriera emato-encefalica soprattutto a meningi infiammate e a livello liquorale si ottengono delle concentrazioni efficaci (> MIC) soprattutto per l'ampicillina, l'amoxicillina, il ceftriaxone, il ceftazidime, il cefotaxime e il meropenem¹¹. Gli aminoglicosidi non attraversano la barriera emato-encefalica ed è questo, insieme agli importanti effetti tossici, uno dei limiti al loro utilizzo nell'impiego in monoterapia nelle IVU¹⁹. Tra i glicopeptidi la vancomicina diffonde nel liquor a meningi infiammate (10-20%)¹⁹.

4. La tossicità generale delle betalattamine è molto bassa anche se è possibile l'insorgenza di reazioni allergiche anche gravi con l'uso soprattutto delle penicilline (prevalenza dello 0,3%), meno per cefalosporine e meropenem mentre questo rischio è assente per l'aztreonam. Il ceftriaxone al pari di quei farmaci ad elevato legame sieroproteico, non dovrebbe essere usata in età neonatale, soprattutto nella prima settimana di vita, perché legandosi all'albumina può dar luogo ad un aumento della bilirubina e perché determina frequentemente una disepsia²¹. Sull'apparato renale la tossicità delle betalattamine, rara nel neonato soprattutto per le nuove cefalosporine, è immuno-mediata non dose-dipendente con quadri di nefrite acuta interstiziale o glomerulonefrite focale. Gli effetti avversi degli aminoglicosidi sono invece dose-dipendenti per accumulo del farmaco a livello delle cellule ciliate dell'orecchio interno, oto-tossicità (cocleare e vestibolare), e della corteccia renale, necrosi tubulare prossimale. La tossicità cocleare (3-14% dei casi) è irreversibile anche se gli ultimi studi documentano un certo grado di rigenerazione delle cellule ciliate. La gentamicina e l'amikacina sono le molecole che più frequentemente danno tale tossicità. La nefrotossicità ha una frequenza dei 5-10% ed il danno sembra essere reversibile. I fattori favorevoli sono rappresentati dal tipo di molecola (la nefrotossicità diminuisce progressivamente dalla gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina), dal dosaggio elevato, dalla plurisomministrazione giornaliera, dalla prolungata durata della terapia, dalla associazione con altri farmaci nefrotossici (furosemide, vancomicina). In età neonatale per la ridotta funzionalità renale vi è una diminuita eliminazione del farmaco per cui aumenta il rischio di concentrazioni tossiche ed inoltre in tale età si aggiungono anche quelle condizioni che determinando una diminuita perfusione renale (ipotensione, distress respiratorio) aumentano ulteriormente il rischio di

Tab. I. Aspetti epidemiologici delle IVU in età neonatale.

Frequenza delle IVU
 0,1-4,9% nati a termine
 10-20% nati pretermine
 60% nati con uropatie malformative

Riferimenti bibliografici: 1 2 3 4 5 6 7

Frequenza recidive/reinfezioni
 30% dopo I evento
 60% dopo II evento
 75% dopo III evento

Frequenza batteriuria asintomatica
 0,7-3,4% dei neonati

Riferimenti bibliografici: 8 9 10 11

red man syndrome da vancomicina può essere prevenuta invece evitando perfusioni ev rapide¹⁹.

La dose e il numero delle somministrazioni/die di un antibiotico in età neonatale dipende molto da alcuni fattori legati all'età che possono modificare la farmacocinetica di questi farmaci. In particolare la ridotta funzionalità renale, propria di questa età, comporta una lenta eliminazione del farmaco con elevate concentrazioni sieriche ed emivita prolungata con conseguente necessità di riduzione del numero di dosi giornaliere (Tab. II). Un altro aspetto importante che condiziona la dose ed il numero di somministrazioni/die è il tipo di azione battericida posseduto dal farmaco. Le betalattamine e i glicopeptidi hanno una efficacia in base al tempo che persistono a contatto con i patogeni in dosi superiori alla MIC (azione tempo-dipendente), e il numero delle loro somministrazioni deve essere quindi maggiore per ottenere il risultato terapeutico. Gli aminoglicosidi e il meropenem hanno invece una azione battericida direttamente proporzionata alle alte concentrazioni del farmaco sopra le MIC anche se queste persistono per un breve periodo (azione concentrazione-dipendente) ed inoltre hanno un effetto post-antibiotico cioè inibiscono la crescita batterica anche quando nella sede dell'infezione non vi è quasi più presenza di farmaco. Questi ultimi farmaci possono essere somministrati in monodose e risultano quindi anche meno tossici¹⁹. Comunque bisogna tener presente anche l'effetto Eagle o paradosso per cui dosi eccessive (> 5-10 volte le MIC) non aumentano l'azione bat-

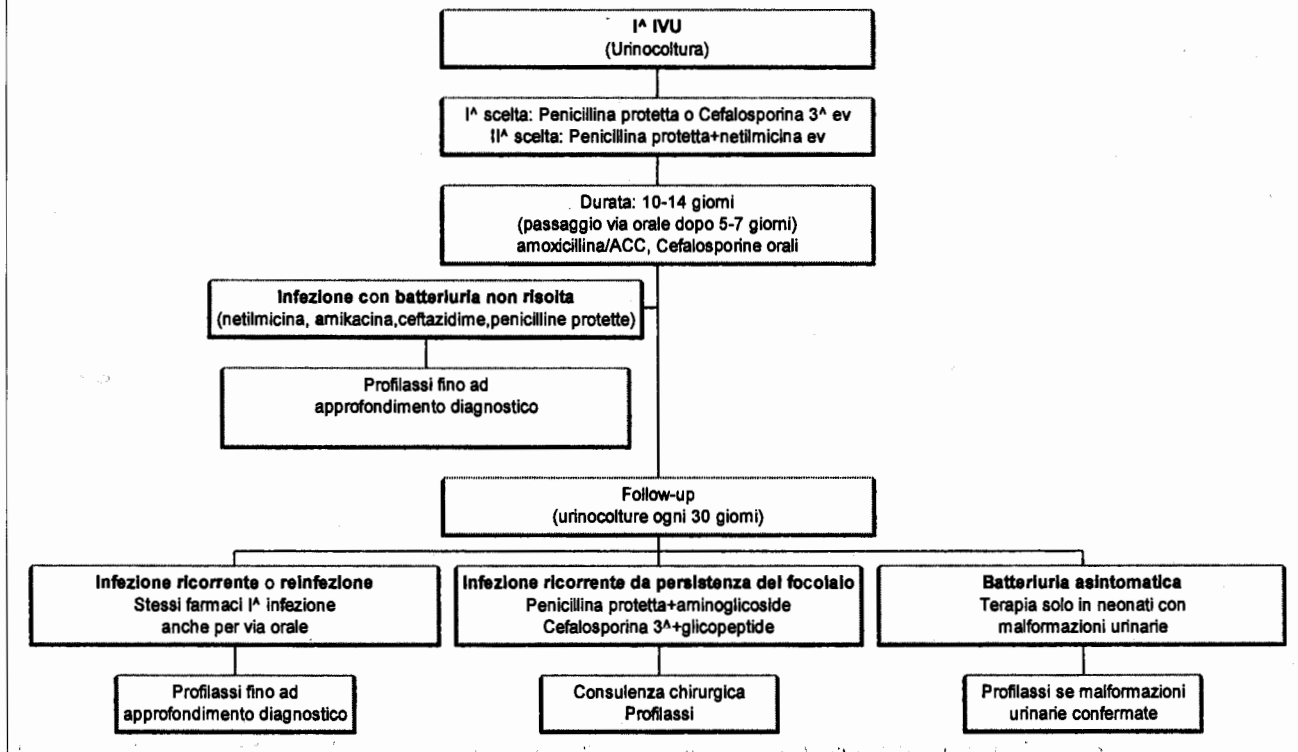
tossicità. Una adeguata prevenzione del danno renale più che il monitoraggio dei picchi e dei livelli sierici è la monosomministrazione/die e la breve durata della terapia¹⁹. La vancomicina, molto di più della teicoplanina, è ototossica e nefrotossica con un meccanismo dose-dipendente e la prevenzione consiste nel monitorare i livelli sierici (< 30 mg/l) mentre la

Tab. II. Antibiotici utilizzati nelle IVU in età neonatale.

	Prematuro (mg/Kg/die)	Numero somm./die	Neonato (mg/Kg/die)	Numero somm./die	Cl. creatinina (ml/min) /Intervallo tra dosi (h)		
					90-50	50-10	< 10
Via parenterale							
Ampicillina/SLB	100	2	150	2		12	24
Amoxicillina/ACC	100	2	150-200	3		12	12-24
Piperacillina/TZB	150	2	200-300	3-4		8	12
Ticarcillina/ACC	150	2	200-300	3-4		6-8	12
Cefotaxime	100	2	150	3		8-12	12-24
Ceftriaxone			50-100	1			max 2 gr
Ceftazidime	100-150	2-3	150	3	8-12	12-24	24-48
Aztreonam	60-90	2-3	90-120	3-4		12-18	24
Meropenem	30-60	3	30-120	3	12	12	24
Amikacina	7	1	7	1	4-7 mg/Kg ogni 24 h	4 mg/Kg ogni 48 h	3 mg/Kg ogni 48 h
Netilmicina	5	1	5	1	2-5 mg/Kg ogni 24 h	2,5-3 mg/Kg ogni 48 h	2 mg/Kg ogni 48 h
Vancomicina	15-20	1-2	30-45	2-3	6-12	24-48	48-96
Teicoplanina	10	1	10	1	48	72	n.i.
Via orale							
Amoxicillina			30-50	2-3			12-16
Amoxicillina/ACC			50	2			12-24
Cefaclor			20-40	2			50% dose
Cefprozil			30	2		50% dose	50% dose
Ceftibuten			9	1		50% dose	25% dose
Cefixime			8	1			50% dose

SLB: sulbactam; ACC: ac. Clavulanico; TZB: tazobactam; n.i.: non indicato.

Fig. 1. Schema terapeutico delle IVU in età neonatale.



tericida ma anzi la riducono. Anche la via di somministrazione di un antibiotico in età neonatale dipende dalla fisiologia di quest'ultimo infatti l'assorbimento orale è molto irregolare (lento svuotamento gastrico, elevata permeabilità intestinale, prolungato transito intestinale) mentre quello intramuscolare è ridotto (ridotta perfusione muscolare periferica). Per tali motivi in età neonatale quando vi è il rischio di infezioni che mettono in pericolo la vita la via di somministrazione intravenosa è quella di scelta.

Terapia. I segni clinici di IVU in età neonatale sono vari e spesso aspecifici e possono presentarsi con un quadro di anoressia, vomito, dispepsia, scarsa crescita ponderale, oppure setticemico oppure non essere associato a nessun sintomo. Per tali motivi la diagnosi si avvale oltre che dell'esame colturale delle urine e del sangue anche dell'aumento degli indici di flogosi (PCR). Inoltre la classica definizione di IVU alte e basse non può essere estesa all'età neonatale in quanto il riscontro di una batteriuria in un neonato sta sempre ad indicare un'infezione che coinvolge tutto il tratto urinario.

Una volta diagnosticata o anche sospettata una IVU deve essere eseguita una terapia che, nell'attesa delle indagini colturali e dell'antibiogramma, quindi mirata, deve essere gioco forza empirica²² (Fig. 1).

Prima infezione documentata (non sempre corrispondente al primo episodio infettivo). I farmaci di scelta sono le penicilline protette (ampicillina/sulbactam e amoxicillina/ac. clavulanico) o le cefalosporine di 3° (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) in monoterapia mentre di seconda scelta è l'associazione penicillina protetta e aminoglicoside (netilmicina, amikacina). Tutte queste molecole devono essere somministrate per via parenterale. La durata del trattamento è di 10-14 giorni ma si può prolungare anche per oltre 3 settimane se vi è una scarsa risposta clinica o nel sospetto di una malformazione renale. Il passaggio dalla via parenterale (ge-

neralmente nelle forme non complicate la durata della terapia parenterale è di 5-7 giorni) a quella orale di proseguimento dipende dalla rapidità della risposta clinica e microbiologica così come dalla presenza di una batteriemia o di una malformazione renale. I farmaci orali che vengono utilizzati come continuazione della terapia parenterale possono essere le stesse penicilline protette a somministrazione orale o le cefalosporine di 2° generazione (cefactor, cefprozil) o 3° generazione (ceftibuten, cefixime) orali.

Se al controllo colturale delle urine eseguito dopo 24-48 ore dall'inizio della terapia e soprattutto al termine della stessa si evidenzia ancora la presenza di una batteriuria ci troviamo di fronte ad una infezione con batteriuria non risolta durante il trattamento o recidiva da non guarigione. Le ipotesi possono essere: o una inadeguata condotta terapeutica; la presenza di una ostruzione delle vie urinarie; turbe dell'innervazione vescicale; gravi forme di mielomeningocele; rene policistico o interventi con applicazioni di cateteri. In attesa della risposta dell'antibiogramma i farmaci più frequentemente usati in questa condizione patologica sono gli aminoglicosidi, netilmicina e amikacina, il meropenem, il ceftazidime e la ticarcillina o piperacillina protette¹⁹.

Se nel follow-up che segue una prima infezione avvengono nuovi episodi di IVU ci possiamo trovare di fronte ad una reinfezione o infezione urinaria ricorrente oppure ad una infezione ricorrente causata dallo stesso patogeno per persistenza batterica o recidiva da persistenza del focolaio infetto. L'infezione ricorrente o la reinfezione relativamente frequente in età neonatale, è una nuova infezione che nel 95-99% dei casi è determinata da un germe proveniente dall'esterno. È quasi sempre determinata da particolari condizioni dei pazienti quali malformazioni, alterata produzione di linfociti T e B e/o di IgA secretorie, presenza sulle cellule uroepiteliali di recettori di superficie alterati, vescica instabile, ristagno

vescicale, condizioni osservabili anche in età neonatale²³. Nelle reinfezioni si può ricorrere agli stessi farmaci usati nella prima infezione come su riportato ma, nonostante nei soggetti con sospetta pielonefrite venga usata tradizionalmente la terapia iniettiva, si può usare la via orale²⁴ ed eventualmente modificare tale indirizzo in base all'antibiogramma e all'evoluzione clinica.

Per quanto riguarda l'infezione ricorrente causata dallo stesso patogeno per persistenza batterica tale evenienza, sia pur rara in età neonatale, si verifica per persistenza di un focolaio infettivo, quale ascesso, raccolta infetta (es. cisti) collegata con le vie urinarie (es. fistole), che le varie terapie non sono riuscite a sterilizzare completamente per cui dopo un periodo più o meno lungo di silenzio ricompare la sintomatologia. Di fronte a queste situazioni pertanto oltre alla associazione mirata dei vari antibiotici già citati, per una durata che è legata alla guarigione della sorgente dell'infezione, sarà indispensabile la collaborazione con il chirurgo e successivamente una adeguata profilassi.

Durante il controllo seriato delle urinocolture che segue una prima infezione è possibile osservare una batteriuria asintomatica che è più frequente di quella sintomatica soprattutto nei neonati maschi⁵⁻⁸⁻¹⁰. L'E. Coli, è il patogeno di più frequente riscontro e mentre l'80% di quelli ritrovati nelle IVU sintomatiche hanno l'antigene capsulare O e K quelli delle infezioni asintomatiche hanno una membrana liposaccaridica normale. La batteriuria asintomatica è determinata inoltre da ceppi di E. Coli con fimbrie I che possono però comunque risalire l'uretere e raggiungere il parenchima renale in presenza di RVU⁹⁻¹⁰. La batteriuria asintomatica non viene di solito trattata ma nel neonato, nelle anomalie delle vie urinarie o in caso di sintomi minori va trattata seguendo gli stessi orientamenti terapeutici della prima infezione e valutando l'opportunità di far seguire adeguata profilassi e controlli periodici delle urinocolture²⁵⁻²⁶.

Un'attenzione particolare va rivolta alle infezioni urinarie nosocomiali quasi sempre dovute a procedure invasive sul tratto urinario quali cateteri da nefrostomia o vescicali (l'80% dei casi) e strumenti urologici (20% dei casi). I patogeni più frequentemente in causa sono: E. Coli, Enterococchi

spp, Pseudomonas spp, Klebsiella spp, Stafilococchi, Serratia spp, spesso multiresistenti. In questi casi sono sempre necessarie terapie mirate anche se è possibile utilizzare come terapia empirica associazioni tra antibiotici quali il meropenem, il ceftazidime, la netilmicina e la vancomicina¹⁸. Nei casi resistenti alla terapia antibiotica bisogna tener presente una candidiasi delle vie urinarie che necessita di terapia con amfotericina B liposomiale (1,5 mg/Kg/die) o fluconazolo (6 mg/Kg/die).

Profilassi. La profilassi antibiotica ha lo scopo di prevenire altri episodi infettivi che oltre a determinare in età neonatale un ritardo di crescita ponderale e del parenchima renale, fenomeno in gran parte reversibile se non concomita un importante RVU¹³⁻²⁷, danno luogo ad un danno delle strutture renali con formazione di cicatrici che riducono la capacità funzionale renale.

Per quest'ultimo motivo la profilassi andrà eseguita in età neonatale per anomalie anatomiche delle vie urinarie diagnosticate durante la vita fetale, dopo una reinfezione, in attesa degli accertamenti circa le cause di quest'ultima, e nei casi di scarsa compliance familiare. Nei periodi successivi all'età neonatale se sono presenti RVU (> 3°), recidive da non guarigione, recidive da persistenza dei focolaio infetto, o in caso di reinfezioni a breve distanza di tempo e/o reinfezioni in soggetti con o dopo interventi chirurgici per risolvere una patologia di base. La durata della profilassi iniziata in età neonatale, nell'evento più frequente il RVU, dovrà durare almeno fino al compimento del primo anno di vita e potrà essere sospesa solo dopo opportune indagini sul grado ed evoluzione del reflusso. Di solito vengono usati l'amoxicillina, eventualmente associata all'ac. clavulanico (25 mg/Kg) o il cefibuten (5 mg/Kg) o il cefaclor (20 mg/kg) o il cefixime (5 mg/kg) in dose unica la sera controllando la sterilità delle urine ogni 20-30 giorni valutando l'opportunità di cambiare tipo di farmaco per evitare la comparsa di resistenze. In caso di nuova infezione si riprenderà la terapia come negli episodi acuti a dosaggio pieno cambiando antibiotico, indagando la causa delle recidive, prima fra tutte la comparsa di resistenze, la tipizzazione del germe ed eventualmente interpellando il chirurgo²⁸⁻²⁹.

Bibliografia

- Cataldi L, Salvaggio E, Prota M.
Il neonato con infezione delle vie urinarie.
Riv It Pediat 1990;16:356.
- Wiswell TE, Hackey WE.
Urinary tract infections and the uncircumcised state: an up date.
Clin Pediatr 1993;32:130-4.
- Watson AR.
Urinary tract infection in early childhood.
J Antimicrob Chemother 1994;34(suppl.A):53-60.
- Macagno F, Furlan R, Violino M.
Le infezioni urinarie in età neonatale precoce.
Il Pediatra 1995;3:15-8.
- Shaw KN, Gorelick M, Mc Gowan KL, et al.
Prevalence of UTI in febrile young children in the emergency department.
Pediatrics 1998;102:1-5.
- Linshaw MA.
Controversies in childhood urinary tract infection.
World J Urol 1999;17:383-95.
- Schoen E, Colby C, Ray G.
Newborn circumcision decrease incidence and cost of tract infection during the first year of life.
Pediatrics 2000;105:789-93.
- Nebigil I, Tumer N.
Asymptomatic urinary tract infection in childhood.
Eur J Pediatr 1992;151:308-9.
- Hellerstein S.
Urinary tract infection: old and new concepts.
Pediatr Clin North Am 1995;42:1433-57.
- Pere A, Nowicki B, Saxen M, et al.
Expression of P. type-1 and type-1 e timbrae of E. Coli in the urine of patients with acute urinary tract infection.
J Infect Dis 1997;156:567
- Lama G, Aurino A, Sirugu A, Esposito Salsano M.
Le infezioni delle vie urinarie, un problema sempre attuale.
Riv Ital Pediatr 1999;25:419-29.
- Nash M, Seigle R.
Urinary tract infections in infants and children. Advances in pediatric infections diseases.
Mosby Year Book 1996;Vol.11.
- Polito C, La Manna A, Mansi L, et al.
Body growth in early diagnosed vesicoureteric reflux.
Pediatr Nephrol 1999;13:876-9.
- Shaw K, Gorelick M.
Urinary tract infection in the pediatric patient.
Pediatr Clin North Am 1999;46:1111-24.