

**PEDIATRIA OSPEDALE E TERRITORIO
"MODELLI ORGANIZZATIVI ASSISTENZIALI"**



Cagliari laguna by Giangiorgio Crisponi

CAGLIARI T HOTEL 6-8 OTTOBRE 2008

TERAPIA RAZIONALE DELLA DIARREA ACUTA

*Caramia Giuseppe – *Ruffini Ermanno – *Salvatori Patrizia*

Primario Emerito, Azienda Ospedaliera Materno Infantile "G. Salesi", Ancona

**UO Pediatria-Neonatologia, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno*

La diarrea acuta è una delle maggiori minacce per la vita e la salute del bambino. Ogni anno nel mondo si verificano oltre un miliardo di casi in età pediatrica e 2 milioni di bambini di età inferiore a 5 anni muoiono, soprattutto nei paesi meno sviluppati, per una diarrea acuta. Nei paesi più evoluti, si è ottenuta una drastica riduzione della mortalità, ma la diarrea acuta rimane un importante problema di morbilità. Negli USA è stato stimato un episodio di diarrea acuta per bambino per anno in età inferiore a 5 anni; con 220.000 ricoveri ospedalieri (circa il 10% di tutti i ricoveri in questa fascia d'età). Inoltre causa il 20% delle visite pediatriche annuali in bambini di età inferiore a 2 anni.

Circa il 70% delle diarree acute sono causate da virus, in particolare i Rotavirus (responsabili del 30-40% di tutte le diarree virali e dei ricoveri per diarrea), che si manifestano per lo più con insorgenza improvvisa caratterizzata da vomiti ripetuti e scariche liquide (10-15 al giorno): spesso, nella fase di acuzie, è presente febbre, in genere di breve durata. Le forme batteriche rappresentano circa il 15% di tutti i casi. Le forme virali causano diarrea acquosa; quelle batteriche determinano una forma muco-sanguinolenta. In entrambi i casi la più comune complicanza è la disidratazione(1).

L'obiettivo della terapia di tutte le forme di diarrea acuta è prevenire la disidratazione o effettuare una reidratazione ottimale, quando quest'ultima si è verificata, per ricostituire il patrimonio idrico senza sovraccaricare l'intestino con quantità di cibo che non sarebbero tollerate.

L'acqua infatti, contenuta quasi completamente nella massa magra, rappresenta il più importante componente dell'organismo che, nei primi mesi di vita, è pari al 78% del peso corporeo per avvicinarsi al valore dell'adulto, pari al 60% del peso corporeo, dopo il primo anno. Inoltre nel neonato l'acqua corporea del compartimento extracellulare è superiore a quello intracellulare e raggiunge i valori dell'adulto pari al 20-25% per quella extracellulare e al 30-40% per quella intracellulare dopo il primo anno di età. Per tali motivi e per il ricambio molto più attivo in quanto il lattante scambia ogni giorno più della metà del liquido extracellulare mentre l'adulto ne scambia la settima parte, il mantenimento dell'equilibrio idrico-salino è particolarmente difficile nel lattante. Da un punto di vista pratico per correggere la disidratazione e le possibili complicazioni (ipovolemia, ipotensione, insufficienza renale acuta) è opportuno stabilirne il grado, a seconda della perdita di peso. Nel 1° anno la perdita di peso è: lieve <5%, moderata <10%, grave >10-15% mentre dopo il 1° anno è rispettivamente: 3%, 6% e 9%. Nelle varie forme di disidratazione bisogna tentare la reidratazione per os, o con sondino naso-gastrico, preferibilmente con soluzioni gluco- elettrolitiche a bassa osmolarità formulate secondo le indicazioni internazionali in quanto il sistema enterocitario di co-trasporto del sodio e del glucosio rimane intatto e permette il passaggio di acqua dal lume intestinale agli enterociti e da questi al plasma, se vi è la contemporanea presenza di sodio e glucosio. Solo nei casi veramente gravi e con vomito incoercibile si deve ricorrere a quella endovena dopo aver stabilito il tipo della disidratazione: isotonica (perdita di acqua e sodio); ipotonica (perdita di Na superiore a quella di acqua); ipertonica (perdita di acqua superiore a quella di sodio) (2).

Oggi le opzioni farmacologiche della diarrea acuta in età pediatrica consistono in alcuni probiotici (*LGG, Saccaromyces Boulardi*), in alcuni casi agli antibiotici, mentre gli inibitori della motilità intestinale come la loperamide sono controindicati in età pediatrica. I probiotici svolgono una azione preventiva e in fase acuta, modificando l'ecosistema intestinale, determinano una riduzione della durata della diarrea. Gli antibiotici sono poco utilizzati in età pediatrica in quanto le diarree sono, nella maggior parte dei casi, di origine virale ed inoltre spesso gli stessi antibiotici possono indurre diarrea in seguito ad una modificazione dell'ecosistema intestinale. Secondo l'OMS gli antibiotici sono indicati nelle forme batteriche da *Salmonella spp*, Colera, *Escherichia coli* enteropatogeni, *Shigelle spp*, *Campylobacter jejuni* e *Yersinia spp* nonché nei casi in cui ricorre una di queste condizioni: denutrizione severa, età < 3 mesi, deficit immunitario, grave sindrome tossi-infettiva, diarrea mucosa persistente ed emocoltura positiva.

Recentemente è stato commercializzato il profarmaco Racecadotril che, idrolizzato nel metabolita attivo tiorfan, è un inibitore dell'encefalasi e della secrezione intestinale senza effetti sul transito.

L'inibizione di questo enzima previene l'inattivazione delle encefaline endogene, rilasciate dai neuroni sottomucosi e mesenterici, e prolunga la loro azione fisiologica. Le encefaline sono neurotrasmettitori del tratto gastroenterico che a loro volta attivano i recettori δ -oppiacei con aumento selettivo dell'assorbimento del cloro e inibizione dell'AMP ciclico. Il risultato è una riduzione della secrezione di acqua ed elettroliti senza modificazioni della motilità intestinale. Inoltre l'azione del Racecadotril avviene solo quando è presente una ipersecrezione e non ha effetto sull'attività secretoria basale.

Dopo somministrazione orale, il Racecadotril viene rapidamente assorbito e metabolizzato nel suo metabolita attivo tiorfan. Il tempo per l'inizio della inibizione dell'encefalasi plasmatica è di 30 minuti mentre il picco d'inibizione dell'encefalasi plasmatica viene raggiunto in circa 2 ore e corrisponde ad una inibizione del 90% con una dose di 1,5 mg/Kg. Solo l'1% circa della dose somministrata viene distribuita nei tessuti. Il 90% del metabolita attivo, tiorfan, è legato alle proteine plasmatiche. La durata e l'entità dell'effetto del Racecadotril sono dose-dipendenti. L'inibizione dell'encefalasi plasmatica ha una durata di circa 8 ore. L'emivita è di circa 3 ore. Il Racecadotril viene rapidamente metabolizzato nel suo metabolita attivo che a sua volta viene trasformato in metaboliti inattivi. L'eliminazione del farmaco avviene sotto forma di metaboliti inattivi per via renale ed in misura inferiore per via fecale.

Per valutare l'efficacia del farmaco sono stati eseguiti numerosi trials terapeutici in età pediatrica. Cojocaru B et al hanno confrontato l'efficacia dell'associazione racecadotril + reidratazione rispetto alla sola reidratazione in una popolazione di età compresa tra 3 mesi e 3 anni affetti da diarrea acuta senza sangue e senza una grave disidratazione. I risultati hanno documentato una significativa riduzione del numero di scariche nelle prime 48 ore (6,8 vs 9,5; $p < 0,001$) e della durata della diarrea (97,2 vs 137,7 h; $p < 0,05$) nonché un ricorso alla consultazione medica significativamente meno frequente (18,4% vs 34,6%; $p < 0,05$). Salazar-Lindo E et al hanno valutato l'effetto del racecadotril + reidratazione orale rispetto al placebo + reidratazione orale in una popolazione di soli maschi di età compresa tra i 3 e i 35 mesi affetti da disidratazione in corso di diarrea acuta acquosa. Nelle prime 48 ore l'output fecale medio del gruppo del racecadotril è stato inferiore del 46% rispetto al placebo (92g/kg vs 170 g/kg; $p < 0,001$). Anche l'output fecale totale è risultato significativo (- 53% vs placebo). La durata media della diarrea nei bambini trattati con racecadotril sia nei bambini rotavirus positivi sia negativi è stata di 28 h vs 52-72 h del placebo. Inoltre l'antidiarroico ha consentito di ridurre di 1/3 il volume totale di soluzione reidratante (439 ml vs 658 ml nel 1° giorno e 414 ml vs 640 ml nel 2° giorno). Cezard JP et al hanno documentato simili risultati ed infatti nelle prime 48 ore la quantità di feci nel gruppo racecadotril era circa il 60% del gruppo placebo ed il

farmaco era ugualmente efficace nelle diarree da rotavirus. L'apporto di soluzioni reidratanti è diminuito più rapidamente nel gruppo racecadotril (19% i pazienti che hanno necessitato di terapia reidratante in 2^a giornata vs 35% del gruppo placebo). Un rapporto urinario Na/K < 1 evidenziato nel 24,1% dei pazienti del gruppo racecadotril rispetto al 53% del gruppo placebo suggerisce una migliore reidratazione con racecadotril.

Negli studi descritti il dosaggio raccomandato in età pediatrica era di 1,5 mg/Kg ogni 8 ore per 5 giorni fino ad un massimo di 7 giorni ed il farmaco non è stato utilizzato nelle diarree muco-sanguinolente o in quelle associate ad antibiotici. La frequenza ed il tipo di eventi avversi non mostrano significative differenze con quelle occorse con il placebo (vomito e febbre nel 5,2% e 2,2% dei casi rispettivamente). Eemicrania, ipokalemia, ileo paralitico, eruzioni cutanee e broncospasmo sono stati segnalati sporadicamente. Studi sperimentali hanno dimostrato che il racecadotril non promuove una crescita batterica nel piccolo intestino e non passa nel SNC dopo somministrazione orale per cui non ha effetti neurotossici.

In definitiva nelle diarree acute acquose nei bambini (età superiore a 3 mesi) il racecadotril, affiancato alla terapia reidratante, probiotica e nutrizionale, rappresenta un trattamento efficace e ben tollerato il che si traduce anche in una riduzione dei costi sanitari in corso di epidemie.

Ansaldi F, Lai P, Valle L, et al. Burden of rotavirus-associated and non-rotavirus-associated diarrhea among non hospitalized individuals in central Italy: a 1-year sentinel-based epidemiological and virological surveillance. Clin Infect Dis. 2008;46:e51-5.

Hartling L, Bellemare S, Wiebe N, et al. Oral versus intravenous rehydration for treating dehydration due to gastroenteritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004390.