

La terapia della diarrea acuta

Tratto da: Le Giornate di Medico e Bambino. Trieste, 8-9 maggio 1998

Due analisi rigorose, e due conclusioni molto semplici: a) per nessuno dei farmaci "di appoggio" nel trattamento della diarrea acuta c'è l'evidenza di un effetto economico misurabile, vuoi "macro" (riduzione della mortalità o del tasso di ospedalizzazione), vuoi "micro" (riduzione della durata di degenza), mentre le evidenze sulla riduzione della durata della diarrea sono relativamente deboli (eccetto che per la loperamide, d'altronde "bocciata" in pediatria per motivi di sicurezza); b) mentre è sempre maggiore l'evidenza sugli svantaggi del digiuno, non esistono evidenze in favore di diete speciali, il cui uso va ridimensionato e "mirato".

Solo soluzioni glucosaline?

MASSIMO FONTANA

Divisione di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

Ogni anno muoiono per diarrea oltre 3 milioni di bambini nei Paesi poveri, circa 350 negli Stati Uniti, non sappiamo quanti in Italia (applicando il tasso USA dovremmo attendercene non meno di 30). Per diarrea si muore praticamente solo a causa della disidratazione e delle sue complicanze. Ugualmente il ricovero per diarrea è (o dovrebbe essere) giustificato praticamente solo dalla necessità della reidratazione.

Il farmaco antidiarroico ideale dovrebbe quindi poter ridurre la mortalità e la morbilità per diarrea, riducendo precocemente la perdita fecale di acqua e sali. Ricordiamo che la rialimentazione precoce e/o l'impiego di ORS a base di riso si sono dimostrati in grado di ridurre l'output fecale fino al 33%, obiettivo non raggiunto da nessuno dei farmaci in commercio.

Qualche nota metodologica

Come detto (e come è stato per gran parte dei lavori che negli anni 70-80 si sono occupati di ORS), l'end-point principale nella terapia della diarrea dovrebbe essere la riduzione dell'output fecale. Per contro, nei lavori pediatrici che hanno preso in esame la terapia farmacologica compaiono oltre 30 end-point (*Tabella I*); in alcuni lavori ne sono elencati anche più di dieci e nella gran parte essi

non sono tra loro indipendenti. La "durata della diarrea" è stata definita in almeno cinque modi differenti (*Tabella II*).

La presenza di numerosi end-point tra loro correlati ha almeno tre effetti negativi:

□ impedisce al lettore di comprendere "cosa fa" veramente il farmaco e quale è l'effetto principale atteso;

□ l'osservazione di un effetto statisticamente significativo su un end-point può "trascinare" una significatività anche su altri end-point ad esso correlati, dando al lettore la falsa impressione che il farmaco sia attivo su molti e diversi aspetti della malattia;

□ l'esecuzione di un gran numero di confronti (senza le dovute correzioni) su variabili tra loro correlate può far osservare "per caso" una differenza statisticamente significativa laddove essa non c'è; ricordiamo che assumere come soglia di significatività lo 0.05 significa accettare che nel 5% dei casi attribuiremo erroneamente al trattamento una differenza semplicemente dovuta al caso.

Ricordiamo infine che la grande maggioranza dei lavori pubblicati sono stati realizzati con il supporto finanziario del produttore del farmaco; ciò rende lecito qualche dubbio sulle possibilità che un eventuale trial "negativo" avrebbe avuto di essere pubblicato.

Quali farmaci

Se tralasciamo gli antibiotici, che rappresentano un problema a sé stante e comunque limitato (ricordiamo peraltro che trovano indicazione in meno del 5% dei casi di diarrea), i farmaci che hanno avuto una qualche dimostrazione di efficacia nella diarrea acuta sono numerosi.

La *Tabella III* riassume alcuni lavori che avevano come end-point principale la durata della diarrea.

Come si può rilevare, questo indicatore è estremamente variabile (da 26 a 144 ore) tra gli stessi pazienti trattati con placebo (che teoricamente dovrebbero rappresentare un gruppo omogeneo), suggerendo così una estrema variabilità della popolazione studiata, dei criteri di selezione applicati e forse della stessa definizione di durata della diarrea.

Anche la conseguente differenza (guadagno) ottenuta con il trattamento ha una variabilità elevata. Egualmente molto diverse, e talora francamente ingiustificabili, sono le durate medie delle degenze per diarrea. Tutto ciò deve consigliare cautela nel trasporre i risultati riportati in gruppi diversi o non selezionati di bambini.

Recentemente ha ricevuto rinnovata attenzione l'impiego di microrganismi e/o loro derivati; la *Tabella IV* riporta quelli per i quali esiste una qualche dimostrazione di efficacia. Ricordiamo che per nessuno di questi è stato ancora dimostrato un meccanismo di azione univoco; la loro efficacia è ipoteticamente legata a uno o più meccanismi dimostrati in vitro e/o sull'animale da esperimento (*Tabella V*).

ALCUNI END-POINT PRESENTI IN DIVERSI LAVORI SULLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLA DIARREA ACUTA

1. Durata media della diarrea (1, 4, 6, 7, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 26)
2. Durata del ricovero (2, 5, 7, 26)
3. Presenza di scariche liquide in 2ª giornata (24, 25)
4. Presenza di diarrea in 3ª giornata (3, 9)
5. Presenza di diarrea oltre la 3ª giornata (3)
6. Presenza di diarrea oltre la 5ª giornata (5)
7. Presenza di diarrea oltre la 7ª giornata (3, 9)
8. Tempo dell'ultima scarica "anormale" (19, 26)
9. Tempo dell'ultima scarica di peso "anormale" (7)
10. Tempo della prima scarica "normale" (19)
11. Durata del periodo "senza scariche" (19)
12. Durata della diarrea liquida (11, 12, 24)
13. Durata della diarrea durante il ricovero (23)
14. Numero scariche in 2ª giornata (1, 4)
15. Fallimento terapeutico (2, 4, 20)
16. Durata reidratazione (2)
17. Numero medio di scariche liquide al giorno (3, 17, 23)
18. Numero di giorni con scariche liquide (3)
19. Numero di scariche liquide in 3ª giornata (4, 15)
20. Peso complessivo delle scariche liquide (4)
21. Recupero peso dopo 24 h (4, 7)
22. Recupero peso dopo 48 h (4, 7)
23. Recupero peso dopo 72 h (4, 7, 10, 12, 13)
24. Output fecale totale (5, 11)
25. Introito totale di ORS (5)
26. Numero medio complessivo delle scariche (6)
27. Consistenza delle scariche (6, 7)
28. Fabbisogno di liquidi e.v. (7, 14)
29. Output fecale medio (7, 8, 20)
30. Output fecale dopo la 2ª giornata (7)
31. Peso dopo 24 h vs peso alla dimissione (5)
32. Numero totale di scariche "diarroidiche" (17)
33. Output fecale durante la fase di reidratazione (20)
34. Score di diverse variabili (5, 26)

Tabella I

I conti "della serva"

Poiché nessuno dei farmaci citati si dichiara in grado di ridurre la mortalità per diarrea (unico vero end-point "forte") né per alcuno è dimostrata la capacità di ridurre il tasso di ospedalizzazione per diarrea (secondo end-point in ordine di importanza clinica), è giocoforza che, nel decidere il loro impiego, si tenga conto dell'aspetto economico (giusti-

ficato anche dall'enorme dimensione della patologia). Il costo del trattamento di un ipotetico bambino di 10 kg varia dalle 18.500 lire per il *Lactobacillus* GG alle 20.200 lire della smectite, alle 255.000 lire delle immunoglobuline orali. Ne consegue che, se venissero trattati tutti i circa 2,5 milioni di episodi di diarrea che si stima si verifichino in un anno nei bambini italiani di meno di 4 anni, ne

DURATA DELLA DIARREA: ALCUNE DEFINIZIONI

1. Momento dell'ultima scarica liquida (4, 17, 22, 24)
2. Momento dell'ultima scarica liquida o molle (7, 16, 26)
3. Momento dell'ultima scarica "anormale" (19)
4. Momento in cui si evacua meno di 3 scariche molli al giorno per 2 giorni consecutivi (15)
5. Numero di giorni con output fecale > 15 g/kg/die (8)

Tabella II

ALCUNI STUDI DI TERAPIA MEDICA DELLA DIARREA ACUTA INFANTILE

| Prodotto | N. pz trattati | Durata diarrea (ore) | | Differenza (ore) | Durata ricovero (giorni) | | Cit |
|------------------------------|----------------|----------------------|---------|------------------|--------------------------|---------|-----|
| | | trattati | placebo | | trattati | placebo | |
| Ig per os | 36 | 76 | 131 | 55 | 3.8 | 6.1 | 26 |
| Smectite | 45 | 54 | 73 | 19 | | | 4 |
| Bismuto | 58 | 74 | 108 | 34 | 6.9 | 8.5 | 7 |
| Loperamide | 30 | 60 | 144 | 84 | | | 8 |
| Omeopatia | 43 | 60 | 98 | 38 | | | 15 |
| <i>Lactobacillus</i> GG | 20 | 46 | 79 | 33 | | | 1 |
| <i>Lactobacillus</i> GG | 59 | 65 | 91 | 26 | 7.6 | 9.2 | 17 |
| <i>Lactobacillus</i> GG | 47 | 34 | 57 | 23 | 3.3 | 3.6 | 22 |
| <i>L. acidophilus</i> LB | 21 | 25 | 26 | 1 | | | 19 |
| <i>Lactobacillus reuteri</i> | 19 | 41 | 70 | 29 | | | 24 |

Tabella III

MICROORGANISMI E/O LORO PRODOTTI DI QUALCHE EFFICACIA NELLA DIARREA NELL'UOMO

Prevenzione e/o terapia della diarrea da antibiotici e/o della colonizzazione da *Clostridium difficile*
Saccharomyces boulardii
Bifidobacterium longum
Lactobacillus casei ceppo GG
Bifidobacterium bifidum + *Streptococcus thermophilus*

Terapia della diarrea acuta
Lactobacillus acidophilus ceppo LB
Lactobacillus casei ceppo GG
Lactobacillus reuteri

Prevenzione della diarrea del viaggiatore
Saccharomyces boulardii
Lactobacillus casei ceppo GG

Tabella IV

ALCUNI POSSIBILI MECCANISMI ANTIDIARROICI ESERCITATI DA MICROORGANISMI E/O LORO PRODOTTI

- Competizione con i microrganismi patogeni
- Aumentata produzione locale di immunoglobuline specifiche
- Aumentata produzione di immunoglobuline circolanti
- Stimolazione dell'attività macrofagica
- Acidificazione del lume intestinale
- Produzione di sostanze antimicrobiche (batteriocine)
- Inibizione dell'adesione dei patogeni alla mucosa
- Inibizione della produzione di tossine da parte dei patogeni
- "Protezione" dell'integrità di mucosa (permeabilità)
- Riduzione della risposta immunitaria pro-infiammatoria

Tabella V

risulterebbe un costo variabile da 46 a 638 miliardi di lire.

Il potenziale vantaggio economico può essere atteso dalla riduzione delle giornate di lavoro perse dal genitore per le diarreie trattate a domicilio o dalla riduzione della durata della degenza per i casi ospedalizzati. Il primo è difficilmente stimabile; infatti, mancando studi italiani sul costo della diarrea ambulatoriale, sono difficilmente estrapolabili le informazioni provenienti dagli altri Paesi (es. USA) in cui i rapporti di lavoro e la struttura familiare sono profondamente diversi dal nostro.

Per quanto riguarda la durata della degenza, oltre alle osservazioni fatte precedentemente, i dati disponibili sembrano indicare che essa è determinata anche da altri fattori oltre alla durata della diarrea. La *Tabella VI* mostra che nel 1992 vi era in Italia una estrema variabilità sia nel tasso di ricovero per diarrea (addirittura del 100% tra due Regioni limitrofe quali Campania e Calabria) che nella durata della degenza media (94% tra Calabria e Veneto). Poiché è poco credibile che queste variabilità siano dovute a reali differenze cliniche, è probabile che esse siano da attribuirsi ad abitudini assistenziali non omogenee e forse non sempre congrue. Di fatto, l'introduzione del rimborso forfettario per patologia anziché per giornate di degenza (sistema dei DRG) ha prodotto una drastica riduzione della durata della degenza: in Lombardia essa è passata da una media di 7.5 giorni nel 1992 a una di 3.6 giorni (anno 1997-DRG 184), una riduzione superiore ai più rosei risultati ottenuti con le terapie farmacologiche.

Conclusioni

Numerosi sono i farmaci potenzialmente utili nella diarrea acuta infantile. È tuttavia necessaria una migliore definizione dei casi in cui essi possano trovare una indicazione, sempre comunque ricordando che il loro impiego non deve andare a scapito di una corretta reidratazione e rialimentazione. In particolare sono necessari più lavori che dimostrino come la modificazione di un end-point (es. la durata della diarrea) produca la modificazione di un end-point clinicamente (es. riduzione della mortalità o del grado di disidratazione) o economicamente (es. riduzione dei costi ambulatoriali) rilevante.

Non si è qui discusso di altri potenziali effetti positivi correlati alla diarrea; ad esempio, la ridotta escrezione di Rotavirus che è stata osservata in alcuni lavori, potrebbe consentire di ridurre l'incidenza delle infezioni nosocomiali che, come è noto, arrivano a interessare fino al 10-15% dei bambini ricoverati. Se dimostrata, questa riduzione di incidenza potrebbe avere un sicuro interesse clinico ed economico.

Bibliografia

1. Pant AR, et al: *Lactobacillus* GG and acute diarrhea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 42, 162-5, 1995.
2. Bowie MD, et al: Loperamide for treatment of acute diarrhoea in infants and young children. *South Afr Med J* 85, 885-7, 1995.
3. Sazawal S, et al: Zinc supplementation in young children with acute diarrhoea in India. *NEJM* 333, 839-44, 1995.
4. Madkour AA, et al: Smectite in acute diarrhoea in children. *JPGN* 18, 505-6, 1994.

5. Figueroa-Quantanilla D, et al: A controlled trial of bismuth subsalicylate in infants with acute watery diarrhoeal disease. *NEJM* 328, 1653-8, 1993.
6. Castor B, et al: Failure of aspirin in symptomatic treatment of acute diarrhoea. *J Diarrh Dis Res* 9, 29-32, 1991.
7. Soriano-Brucher H, et al: Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children. *Pediatrics* 87, 18-27, 1991.
8. Motala C, et al: Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhoea in infants. *J Pediatr* 117, 467-71, 1990.
9. Leber W: A new suspension form of smectite for the treatment of acute diarrhoea. *Pharmatherapeutica* 5, 256-60, 1988.
10. Karrar ZA, et al: *Ann Trop Pediatr* 7, 122-7, 1987.
11. Isolauri E, et al: Effect of cholestyramine on acute diarrhoea in children receiving rapid oral rehydration and full feedings. *Ann Clin Res* 18, 99-102, 1986.
12. Vesikari T, et al: A comparative trial of cholestyramine and loperamide for acute diarrhoea in infants treated as outpatients. *Acta Pediatr Scand* 74, 650-4, 1985.
13. Anonymous: Loperamide in acute diarrhoea in childhood. *BMJ, Clin Res Ed* 289, 1263-7, 1984.
14. Gracey M, et al: Aspirin in acute gastroenteritis. *JPGN* 3, 692-5, 1984.
15. Jacobs J, et al: Treatment of acute childhood diarrhoea with homeopathic medicine. *Pediatrics* 93, 719-25, 1994.
16. Guarino A, et al: Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhoea. *JPGN* 25, 516-19, 1997.
17. Shornikova AV, et al: A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Pediatr* 86, 460-5, 1997.
18. Kaila M, et al: Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch Dis Child* 72, 51-53, 1995.
19. Bouloche J, et al: Controlled study of the antidiarrheal efficacy of killed *Lactobacillus acidophilus* (LB strain) versus a placebo and a reference agent (loperamide). *Ann Pediatr* 41, 1-7, 1994.
20. Santosham M, et al: A double-blind clinical trial comparing WHO-ORS with a reduced osmolarity solution containing equal amounts of sodium and glucose. *J Pediatr* 128, 45-51, 1996.
21. Isolauri E, et al: Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 39, 2595-600, 1994.
22. Isolauri E, et al: A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88, 90-7, 1991.
23. Rautanen T, et al: Randomized double blind study of hypotonic oral rehydration solution in diarrhoea. *Arch Dis Child* 76, 272-4, 1997.
24. Shornikova AV, et al: *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *JPGN* 24, 399-404, 1997.
25. Raza S, et al: *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhoea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J* 14, 107-11, 1995.
26. Guarino A, et al: Oral immunoglobulins for treatment of acute Rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 93, 12-16, 1994.

TASSO DI RICOVERO E DEGENZA MEDIA PER DIARREA

| Regione | Tasso di ricovero (per 1000 abitanti) | Degenza media (giorni) |
|----------------|---------------------------------------|------------------------|
| Calabria | 2.00 | 5.1 |
| Sicilia | 1.82 | 5.6 |
| Sardegna | 1.16 | 6.0 |
| Toscana | 1.02 | 6.2 |
| Abruzzo | 1.63 | 6.2 |
| Piemonte | 1.08 | 6.3 |
| Campania | 0.99 | 6.4 |
| Puglia | 1.64 | 6.8 |
| Emilia-Romagna | 1.41 | 7.3 |
| Lombardia | 0.99 | 7.5 |
| Veneto | 1.33 | 9.9 |
| ITALIA | 1.22 | 6.9 |

Codici ICD-9 003, 004, 008, 009 - tutte le età - ISTAT 1992

Tabella VI

Quale spazio per le formule speciali?

RICCARDO TRONCONE

Unità Specialistica di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli

La diarrea acuta è essenzialmente un aumento della fisiologica perdita di acqua con le feci. Obiettivi principali nel trattamento di un bambino con gastroenterite sono da una parte il ripristino delle perdite idriche e il mantenimento dell'idratazione, dall'altra la correzione di eventuali deficit di nutrienti e la garanzia di un adeguato apporto di calorie. Per una ottimale terapia nutrizionale occorre precisare i tempi della rialimentazione e verificare l'eventuale necessità di specifiche restrizioni dietetiche. Il possibile impiego di formule speciali è legato, da una parte, all'effettivo rischio rappresentato da possibile intolleranza a disaccaridi, e dall'altro al rischio che si verifichi una sensibilizzazione ad antigeni della dieta.

In realtà, la precoce rialimentazione rappresenta una garanzia nei confronti di entrambi questi rischi. Infatti, questa impedisce l'ipotrofia morfologica e funzionale associata al "riposo intestinale", tra l'altro favorendo il mantenimento dell'attività disaccaridasica (Levine, 1974); inoltre la rialimentazione precoce garantisce il più rapido ritorno alla

norma della permeabilità intestinale (Isolauri, 1989). Da uno studio multicentrico sulle modalità di rialimentazione in corso di diarrea acuta, realizzato in ambito ESPGAN (1997), sono emerse le seguenti raccomandazioni: reidratazione orale per 3-4 ore con adeguata soluzione con glucosio ed elettroliti; rapida reintroduzione della normale alimentazione; mai interrompere l'allattamento al seno.

Per ciò che concerne l'opportunità di utilizzare formule speciali, una recente metanalisi di trial clinici condotti con l'uso di formule a basso contenuto di lattosio in bambini con diarrea acuta (Brown, 1994), dopo avere notato che in molti studi la frequenza delle evacuazioni, la quantità delle feci e la durata dell'episodio diarroico non erano significativamente diversi in bambini rialimentati con formula normale, è pervenuta alla conclusione che la grande maggioranza dei bambini con diarrea acuta non richiede l'uso di formule povere di lattosio. Anche dal lavoro della Sandhu (1997) emerge che esiste solo un 6% di bambini che mostrano effetti-

vamente intolleranza al lattosio: essi appartengono a categorie a rischio (bambini malnutriti e con severa disidratazione). La determinazione del pH fecale e la verifica della presenza di sostanze riducenti consentiranno l'identificazione di bambini che richiedono l'impiego di queste particolari formule.

Per ciò che concerne il possibile impiego di formule ipoallergeniche, questo si fonda sul riscontro di aumentata permeabilità intestinale in corso di diarrea acuta e sul conseguente rischio di sensibilizzazione. Esistono evidenze indirette di tale evenienza. È stata in effetti documentata un'aumentata incidenza di intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV) dopo diarrea acuta, più frequente quando gli agenti in gioco sono nell'ordine il rotavirus, il *Campylobacter* e la *Salmonella*; un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'età inferiore a tre mesi (Guendalini, 1990). Non va infine dimenticato che la diarrea acuta rappresenta un possibile esordio di IPLV (Capano, 1984). Anche in questo caso si può comunque concludere che la diarrea acuta non rappresenta un'indicazione per l'uso di formule ipoallergeniche. Identificati i fattori di rischio nell'età e nell'invasività dell'agente eziologico, si può aggiungere che in bambini di età inferiore a sei mesi, se la diarrea persiste per oltre 7 giorni e le feci sono negative per sostanze riducenti, è lecito considerare la diagnosi di IPLV e passare a un idrolisato proteico.

VIDEOCASSETTE CONFRONTI IN PEDIATRIA 1998

- | | |
|--|--|
| 1. Asma e dintorni | L. Businco, G. Longo |
| 2. Oculistica pediatrica | R. Frosini, P. Perissutti |
| 3. Vomito, diarrea e dintorni | M. Fontana, G. Torre |
| 4. Epatologia pediatrica | L. Zancan, G. Maggiore |
| 5. Chirurgia pediatrica | A. Pineschi, A. Messineo - modera G. Guglielmi |
| 6. Dermatite atopica | F. Arcangeli, A. Ventura - modera E. Bonifazi |
| 7. Medicine a confronto, senza trucchi | S. Gregory, N. Levi, C. Apicella, F. Panizon |
| 8. I trucchi del mestiere in Pediatria Ambulatoriale | F. Passalacqua, M. Meyer, A. Alberti - conducono G. Longo e A. Ventura |
| 9. Nefrourologia | L. Peratoner, G.F. Rizzoni - modera G. Bartolozzi |

Il costo di una videocassetta è di lire 60.000 (comprensivo di IVA e spese postali)

Modalità di pagamento: Assegno bancario non trasferibile intestato a Quickline. Bonifico bancario presso la Banca di Roma, Agenzia Trieste 3, L.go Barriera Vecchia 6, c/c 670839. Versamento su c/c postale n. 12128344 (specificando la causale) intestato a Quickline. e-mail: quick@trieste.com
Quickline sas, via Santa Caterina 3, 34122 Trieste - Tel 040 / 773737 - 363586 Fax 040 / 7606590