

ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE ÎN DIAREEA ASOCIATĂ ANTIBIOTICELOR

Clinical and therapeutical aspects of antibiotic-associated diarrhea

Ancuța Ignat¹, Irina Manuela Mucenica¹, Andrada Druică¹, Oana Tatiana Miron¹, Letiția Doina Duceac³, Felicia Drăgan², Vasile Valeriu Lupu¹, Brândușa Alina Petre⁴, Marin Burlea¹

¹Disciplina Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

²Universitatea de Medicină și Farmacie Oradea

³Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

⁴Departamentul Biochimie, Universitatea „Al. I. Cuza”, Iași

REZUMAT

Diareea asociată antibioticelor (DAA) apare adesea la populația pediatrică deoarece antibioticele sunt frecvent prescrise pentru infecțiile specifice copilului. DAA poate apărea între 2 ore și 2 luni de la consumul de antibiotice, fiind definită prin apariția a cel puțin 3 scaune semiconsistente pentru cel puțin 2 zile consecutive. Factorii de risc cei mai frecvent incriminați pentru DAA sunt vârsta fragedă (sub 6 ani) și tipul de antibiotic utilizat. Printre antibioticele ce asociază diaree se enumeră: amoxicilină/acid clavulanic, cefalosporine, macrolide, trimetoprim-sufametoxazol și penicilinele G și V. Ca urmare a alterării microflorei intestinale indusă de consumul de antibiotice, apare cel mai comun mecanism de acțiune al DAA, respectiv creșterea microorganismelor patogene, în special *Clostridium difficile*. Simptomatologia poate varia de la o formă ușoară doar cu prezența scaunelor apoase până la forme severe de colită pseudomembranoasă cu dureri abdominale, inflamație locală și sistemică, apărute în contextul administrării de antibiotic. Adesea DAA răspunde favorabil la întreruperea sau schimbarea antibioticului, dar în cazul infecției cu *Clostridium difficile* este necesar tratamentul oral cu Metronidazol sau Vancomicină. Probioticele sunt tot mai mult folosite în prevenția și tratarea DAA la copil.

Cuvinte cheie: diareea asociată antibioticelor, copil, *Clostridium difficile*, probiotice

ABSTRACT

Antibiotics are prescribed frequently for common childhood infections and Antibiotic-Associated Diarrhea (AAD) appear often in this children. AAD is unexplained diarrhea occurring between 2 hours to 2 months after starting antibiotics, where diarrhea is defined as more than 2 unformed stools for ≥ 2 days. Children younger than 6 years and type of antibiotics are the two risk factors identified for AAD. The antibiotics with which AAD was associated were: amoxicillin-clavulanate, cephalosporins, macrolides, trimethoprim-sulphamethoxazole and penicillin G and V. The most commonly mechanism for AAD is intestinal overgrowth with pathogenic microorganisms, especially *Clostridium difficile*, following alterations to the normal intestinal flora induced by antibiotics. Symptoms may range from a mild form of liquid diarrhea to a severe form of pseudomembranous colitis with abdominal pain, local, and systemic inflammation and a typical history of diarrhea that is chronologically related with antibiotic administration. Most of the AAD would respond to only discontinuation or change of the antibiotic, but in *Clostridium difficile* infection oral metronidazole or oral vancomycin are drugs of choice. Probiotics are increasingly used for prevention and treatment of diarrhea associated antibiotics in children.

Keywords: antibiotic associated diarrhea, children, *Clostridium difficile*, probiotics

INTRODUCERE

Diareea asociată antibioticelor este adesea întâlnită la copil, deoarece în copilărie sunt prescrise frecvent antibioticele orale, în special pentru infec-

țiile tractului respirator superior și inferior. Tratatamentul cu antibiotice poate perturba flora gastro-intestinală până la colonizare. DAA a fost definită ca prezența zilnică a cel puțin 3 scaune semiconsistente

Adresa de corespondență:

Dr. Vasile Valeriu Lupu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: valeriolupu@yahoo.com

sau apoase pentru cel puțin 2 zile consecutiv. Infecția cu *Clostridium difficile* este responsabilă pentru 10-20% din cazurile de DAA și în majoritatea cazurilor de colită asociate antibioterapiei. (1)

MECANISM DE ACȚIUNE

Majoritatea antibioticelor pot afecta semnificativ compoziția și echilibrul florei intestinale, prin alterarea absorbției carbohidraților și concentrarea bilei conjugate și neconjugate în intestin.

Alterarea microflorei intestinale favorizează proliferarea microorganismelor cu potențial patogen cum ar fi *C. difficile*, *Klebsiella spp.* sau *Candida spp.* (2,3)

Este demonstrat faptul că diverse antibiotice reduc fermentarea carbohidraților de către flora bacteriană colonică. Rezultatul este diareea osmotică datorată nivelului crescut de carbohidrați nedigerati în colon. Pe lângă reducerea fermentării carbohidraților, există și un deficit de metaboliți ai acizilor grași cu lanț scurt, care în mod normal stimulează reabsorbția apei și electroliților la nivelul colonului. Lipsa acizilor grași cu lanț scurt poate conduce către diareea profuză. (4) Se cunoaște efectul advers al clavulanatului, componentul din amoxicilină/acid clavulanic care stimulează peristaltismul, ulterior ajungându-se la creșterea motilității intestinale. (5)

ETIOLOGIE ȘI ASPECTE CLINICE

Diareea este unul dintre cele mai importante efecte adverse pe termen scurt ale antibioterapiei. Pe baza datelor disponibile, frecvența DAA este estimată între 13-16%, mai scăzută decât la adulți. (6) Se consideră DAA atunci când apare în strânsă legătură cu consumul de antibiotic și în absența altor cauze. Factorii de risc pentru DAA sunt vârsta fragedă (sub 6 ani), utilizarea antibioticelor cu spectru larg sau în asociere, antibioterapia de lungă durată, imunosupresia și spitalizarea. Cele mai des implicate antibiotice sunt amoxicilina/acid clavulanic și cefalosporinele. Simptomatologia întâlnită la copil poate include doar diaree, dar în unele cazuri se poate asocia colită și vărsături.

Infecția cu *Costridium difficile* reprezintă 3,6-25% din totalul cazurilor de diaree asociată antibioticelor. *Clostridium difficile* este un bacil Gram pozitiv, anaerob, sporulat ce poate fi transmis atât fecal/oral, cât și din mediul înconjurător. Cele 2 toxine A și B sunt responsabile pentru infecția intestinală. *Clostridium difficile* este germenele nosocomial cel mai des implicat în diareea asociată

antibioticelor. (7) Colonizarea cu *C. difficile* generează un spectru larg de condiții clinice, de la o stare de purtător asimptomatic, până la colita pseudomembranoasă cu diaree cu sânge, febră dureri abdominale colicative (Tabelul 1). Cele mai incriminate antibiotice care produc infecția cu *Clostridium difficile* sunt penicilinele, cefalosporinele și clindamicina, dar la ora actuală se consideră că orice antibiotic poate declanșa colonizarea. (8)

TABELUL 1. Simptome apărute în cadrul infecției cu *C. Difficile*

Forme clinice de infecție cu <i>C. difficile</i>	Simptomatologie
Diaree – formă ușoară spre medie	Diaree apoasă, de obicei fără sânge Pot apărea crampe abdominale Absența modificărilor la colonoscopie
Colită fără pseudo-membrane	Scaune diareice voluminoase cu striuri de sânge Crampe abdominale moderate spre severe Febră, stare generală influențată și leucocitoză Zone de colită evidențiate colonoscopic
Colită pseudomembranoasă	Diaree severă cu sânge Dureri abdominale atroce Febră, deshidratare și leucocitoză marcată Colonoscopic – pseudomembrane

De obicei, colita pseudomembranoasă include dureri abdominale colicative, febră, leucocitoză, prezența leucocitelor în scaun, îngroșarea peretelui colonic la CT și evidențierea pseudomembranelor de culoare gălbuie la examinarea colonoscopică. (7) Această formă de colită apare la pacientul spitalizat, tratat cu antibiotice (adesea clindamicină, cefalosporine sau peniciline), care nu are istoric de intoleranță la antibiotic.

Datele referitoare la potențialul rol al *C. difficile* în DAA la copil sunt contradictorii și dificil de interpretat ținând cont de faptul că nou-născutul și copilul mic sub 2 ani sunt frecvent purtători asimptomatici ai germenului.

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Identificarea *C. difficile* în cazul unei DAA severe sau persistente reprezintă o provocare. Diagnosticul infecției cu *C. difficile* este stabilit pe baza prezenței diareei și determinarea citotoxinelor din scaun. Cea mai utilizată metodă de diagnosticare este detectarea toxinelor A și/sau B prin metode imunoenzimice (ELISA). Această metodă de detecție a toxinelor A și B prezintă o bună specificitate, dar cu o rată fals negativă de 10-20%. Cultura din materii fecale reprezintă metoda de elecție, însă este o metodă ce necesită timp. Aproximativ 50%

dintre nou-născuți și copiii mici sunt colonizați cu *C. difficile*, astfel că simptomatologia e puțin probabil să apară la această vârstă. Deoarece rata de portaj este destul de mare, este indicat evitarea testelor de rutină pentru *C. difficile* la această grupă de vârstă (9).

PREVENȚIE ȘI TRATAMENT

Prevenția diareei asociate antibioticelor a fost subiectul multor studii. Cele mai studiate probiotice au fost *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium ssp*, *Streptococcus ssp* și *Saccharomyces boulardii* (10). În mare parte aceste trialuri clinice au dovedit eficacitatea probioticelor, dar rezultate mulțumitoare au prezentat *Lactobacillus GG* și *S. boulardii* (11).

Diareea asociată antibioticelor este adesea o formă mai severă de boală diareică acută și cu durată mai lungă. (12) Scopul principal este de a preveni DAA prin stabilirea necesității unui tratament antibiotic și minimalizarea riscului de complicații în special la pacienții cu multimorbidități sau cu afecțiuni severe. Antibioterapia trebuie administrată în asociere cu probiotice în special în cazul pacienților cu istoric de DAA sau cu factori de risc. (13)

În cazul infecției cu *Clostridium difficile* primul pas în tratare este întreruperea agentului antimicrobian, adesea fiind suficient. Medicația antiperistaltică trebuie evitată deoarece poate acoperi simptomatologia și poate precipita complicații precum megacolonul toxic.

Studii recente au urmărit la pacienții tratați cu antibiotice dacă asocierea consumului de probiotice reduce incidența DAA. Într-un studiu recent, Cochrane 2011, despre utilizarea probioticelor pentru prevenția diareei asociate antibioticelor s-a concluzionat că doze mari de *Lactobacillus rhamnosus* și *Saccharomyces boulardii*, 5-40 miliarde UFC/zi, pot preveni instalarea DAA fără efecte secundare serioase la copiii fără patologii asociate. (14)

Un lucru important la copilul cu diaree îl reprezintă hidratarea adecvată. De cele mai multe ori această condiție poate fi realizată în ambulatoriu,

dar unii copii necesită spitalizare pentru reechilibrare hidroelectrolitică intravenoasă.

În cazul infecției cu *Clostridium difficile* singurul tratament aprobat este Vancomicina, acesta însă nu este recomandat de primă linie din cauza apariției rezistenței enterococului la Vancomicină. Academia Americană de Pediatrie recomandă Metronidazol po (30/mg/kg/zi divizat în 4 doze) la copiii cu forme de boală moderată, care necesită tratament. (7)

Metronidazolul este antibioticul de elecție pentru inițierea tratamentului la copil și adolescent cu forme moderate de boală, deoarece și-a dovedit eficacitatea, iar costurile sunt mai mici (15). Atunci când nu apare răspuns la metronidazol oral sau la pacienții cu boală severă, este recomandată Vancomicina oral sau administrată în clismă cu sau fără metronidazol intravenos. (16)

Astfel, pentru pacienții cu simptomatologie severă este recomandată Vancomicina oral (40 mg/kg/zi divizat în 4 doze, maximum 2 g/zi) în asociere sau nu cu metronidazol. (7) Această recomandare a fost constatată într-un studiu randomizat la adulții cu afectare severă, care au prezentat o evoluție bună la tratamentul cu vancomicină. (17) Vancomicina se absoarbe în cantitate redusă la nivel intestinal și atinge concentrații crescute în scaun.

CONCLUZII

Diareea reprezintă unul dintre cele mai importante efecte pe termen scurt ale antibioterapiei. Unele antibiotice precum asocierea amoxicilină/acid clavulanic prezintă un risc crescut pentru DAA. În marea majoritate a cazurilor este suficientă întreruperea sau schimbarea antibioticului. Antibioterapia cu Vancomicină sau Metronidazol este recomandată în cazuri mai severe ce include infecția cu *Clostridium difficile*.

Un rol important pentru prevenirea diareei secundare consumului de antibiotice îl au probioticele. Astfel, probiotice precum *Sacharomyces boulardii* reduc riscul de dezvoltare a DAA.

BIBLIOGRAFIE

1. Alam A., Alam M.M., Indian Pediatrics: Antibiotic Associated Diarrhea in Children, *Indian Pediatrics*, volume 46, June 2009, pages 491-496.
2. Bartlett J.G. Clinical practice. Antibiotic associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.67
3. Högenauer C., Hammer H.F., Krejs G.J., Reisinger E.C. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;27:702-10.
4. Coté G.A., Buchman A.L. Antibiotic-associated diarrhea. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5(3):361-372.
5. Klein J.O. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(8):S139-S148
6. McFarland L.V. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. A review of the literature. *Ann Med Interne* 1998, 149 (5): 261-266.

7. **Schutze G.E., Willoughby R.E.** Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013; 131:196-200. <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/1/196.long>, Accessed January 17, 2014.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated Clostridium difficile – Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57:340-343.
9. Clostridium difficile. Diarrhea in Children: Diagnosis, Management and Prevention. *Medscape*. Jan 24, 2014.
10. **Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., Sun X., Guyatt G.H.** Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3. Review. *PubMed* PMID: 22071814.
11. **Guandalini S.** Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov; 45 Suppl:S149-53. doi:10.1097/MCG.0b013e3182257e98. Review. *PubMed* PMID: 21992955.
12. **Herrmann M.** [Diarrhea associated with antibiotics – the underestimated illness]. *Verdauungskrankheiten* 2001; 19: 220-233 German.
13. **Lembcke B., Kist M., Lentze M.J., Bruns J., Gesche M., Herrmann M., Gyr N.** Antibiotic-Associated Diarrhea: Therapeutic Aspects and Practical Guidelines – an Interdisciplinary Approach to a Common Problem 2003
14. **Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O., et al.** Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31; 5:CD006095
15. **Schutze G.E., Willoughby R.E., et al.** Committee on infectious diseases, Clostridium difficile Infection in Infants and Children, *Pediatrics* 2013; 131;196; originally published online December 31, 2012; DOI: 10.1542/peds.2012-2992
16. **Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al.,** Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Disease Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5):431-455pmid:20307191
17. **Zar F.A., Bakkanagari S.R., Moorthi K.M., Davis M.B.** A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:302-307