

FLUOROCHINOLONELE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR URINARE LA COPIL

A. Bizo*, N. Miu*, D.M. Tolciu*, C. Aldea*, D. Delean*, Mariana Iancău**

REZUMAT

Infecțiile de tract urinar alături de infecțiile respiratorii și digestive constituie un domeniu de patologie comun pentru practicianul pediatru.

Infecția de tract urinar cu toate inconvenientele de definire și abord terapeutic, a cunoscut în ultimii ani modificări ale spectrului etiologic, apariția de sușe rezistente la terapia convențională. Apariția unor noi clase de agenți antiinfecțioși permite la ora actuală un mai bun control al infecției. Ultimii ani de cercetări în terapia antiinfecțioasă au inclus o nouă generație de fluorochinolone, la ora actuală aflându-se în studiu experimental fluorochinolonele de generația a 4-a. Studiile în plan experimental au cunoscut o oarecare reticență în indicația acestei clase de agenți antiinfecțioși în pediatrie.

Alegându-și un lot selectat de bolnavi autorii își propun o analiză a indicațiilor și eficacității terapeutice pe un lot de 20 bolnavi cu infecție de tract urinar la care indicația alegerii a fost în relație cu virulența germenilor, particularități ale statusului imunologic, prezența unor anomalii ale tractului urinar, etc. Conform datelor din literatură autorii au folosit doza de 25 mg/kg/zi pentru calea per os și 8 mg/kg/zi pentru calea parenterală.

Durata tratamentului a fost cea convențională 10-14 zile în infecțiile urinare necomplicate, 21 de zile în pielonefrita acută dovedită clinic, funcțional și bacteriologic. Cu scop profilactic autorii au folosit doze cuprinse între 2 și 6 mg/kg/zi pe o durată medie între 3 și 6 luni. Exceptând modificări digestive minore grețuri, vărsături, stare de rău, autorii nu descriu alte efecte negative. Întreg lotul se află încă în studiu pentru a se evalua posibilele efecte negative asupra creșterii.

Cuvinte cheie: **fluorochinolone, copil, infecție de tract urinar, efecte adverse**

Infecțiile urinare la copil în practica curentă trebuie evaluate din cel puțin 2 aspecte majore:

1. incidența relativ mare după infecțiile respiratorii și digestive
2. posibilitatea mare a leziunilor renale restante (cicatrice), cauză de alterare a parenchimului renal, insuficiența renală cronică și hipertensiune la adult

Cu toate că de multe ori medicul practician apreciază doar aspectul imediat al unei pielonefrite acute, respectiv tratamentul fazei acute, studii cu acid dimercaptosuccinic marcat radioactiv au arătat leziuni restante în parenchimul renal în proporție de 50-80% după infecții urinare febrile.

Dacă infecția de tract urinar se suprapune unei

ABSTRACT

Fluoroquinolones treatment in children with urinary tract infections

Alongside of respiratory and digestive infections, urinary tract infections represent a common pathology domain for a pediatric practitioner.

Urinary tract infection, with all definition and therapeutical approach inconveniences, suffered in the past few years significantly amendments, like etiological spectrum changes and appearance of germs resistance to conventional therapy. New antiinfectious drugs permit nowadays a better infection control, last years research included a new generation of fluoroquinolones, a 4th generation beeing now in experimental studies. Those studies showed some reticence for using fluoroquinolones in pediatric treatment.

Using a 20 children selected lot, authors aimed to analyse the indications and therapeutical efficacy of fluoroquinolones in urinary tract infections, choice beeing in relation with germs virulence, immunological deficiencies, urinary tract anomalies.

In accordance with literature, authors used a 25 mg/kg/day dose for oral and a 8 mg/kg/day dose for parenteral administration, with a 10-14 days duration in uncomplicated urinary tract infections and 21 days in acute pyelonephritis. For prophylaxy purposes authors used doses between 2 and 6 mg/kg/day for 3 to 6 months.

No major side effects were noticed, excepting minor digestive problems, nausea, vomiting, or dizeness. All children are now followed-up for evaluation of possible negative effects in growing.

Keywords: **fluoroquinolones, children, urinary tract infection, side effects**

anomalii de tract urinar de tip uropatie obstructivă (21-57%) este de la sine înțeleasă semnificația majoră a unei terapii energice a fiecărui episod de infecție, dublată totdeauna de o profilaxie adecvată. Dezvoltarea rapidă a rezistenței germenilor implicați în infecțiile urinare la antibioticele convenționale, alături de alergii sau intoleranța la unele din antibiotice, pune clinicianul în situația de a căuta permanent noi soluții terapeutice, al cărui rezultat imediat trebuie să fie terapia individualizată a infecției, în ideea de a limita lezarea parenchimului renal.

În lucrarea de față autorii își propun o analiză a indicațiilor, contraindicațiilor și a rezultatelor unei noi clase de agenți

* Dr. Aurel Bizo - Șef de lucrări, Secția de dializă copii, Prof. Dr. Nicolae Miu, Dr. Dan Mihai Tolciu - Medic specialist pediatru, Dr. Cornel Aldea - Medic primar pediatru, Medic specialist nefrolog, Dr. Dan Delean - Medic specialist pediatru, Secția de dializă copii - Clinica Pediatrie II, Cluj-Napoca
** Dr. Mariana Iancău - Șef de lucrări, Catedra de Medicină de familie, UMF Cluj-Napoca

antiinfecțioși controversați în practica pediatrică, fluorochinolonele.

Material și metodă

Au fost luați în studiu un număr de 50 de copii cu infecții de tract urinar severe al căror tablou clinic, funcțional și bacteriologic sugera o formă severă de boală.

Întreg lotul de pacienți întrunea două condiții majore: infecția se grefa pe anomalii morfologice ale tractului urinar și/sau condiții de status imun deficitar (insuficiență renală cronică preterminală, transplant renal, terapie de substituție renală, etc.). După parcurgerea etapelor de diagnostic clinic, funcțional, bacteriologic, s-a inițiat terapia antiinfecțioasă conform datelor de sensibilitate a germenului. Pentru 20 de bolnavi din lot s-au folosit fluorochinolone, Ciprofloxacina (Cuminol, Ciprinol), Ofloxacină (Oflocet), după situație folosindu-se calea parenterală și/sau per os.

Dozele utilizate au fost de 25 mg/kg/zi pentru administrarea per os și 8 mg/kg/zi pentru calea parenterală, doze administrate în 2 prize zilnice la interval de 12 ore. Doza considerată de noi cu scop profilactic a fost cuprinsă între 2 și 6 mg/kg/zi în priză unică și pe o durată individualizată.

Rezultate

Distribuția pe categorii de vârstă arată (Figura 1):

- 6-10 ani – 2 cazuri
- 10-14 ani – 20 cazuri
- peste 14 ani – 28 cazuri

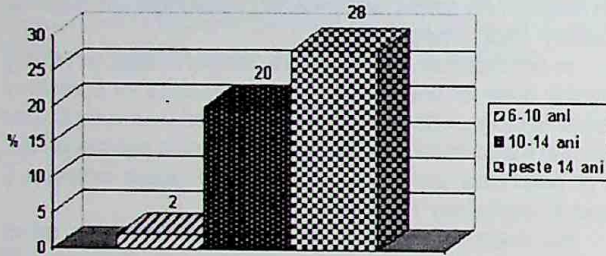


Fig. 1 - Repartiția pe grupe de vârstă

Tabelul I

Caracteristicile morfofuncționale ale tractului urinar la lotul studiat

Obstrucția joncțiunii uretero-vezicale	10 cazuri
Reflux vezico-ureteral de novo, persistent	16 cazuri
Valvă de uretră posterioară persistentă cu reflux vezico-ureteral	5 cazuri
Litiază reno-urinară suprainfectată	3 cazuri
Derivații paleative (nefrostome externe, cistostome, derivații interne)	7 cazuri
Disfuncția de vezică urinară	4 cazuri
Transplant renal + pielonefrită	3 cazuri
Alte cauze	2 cazuri

Caracteristicile morfofuncționale ale tractului urinar la lotul studiat sunt arătate în Tabelul I.

Spectrul etiologic la pacienții cu tract urinar cu anomalii morfologice este sintetizat în Figura 2.

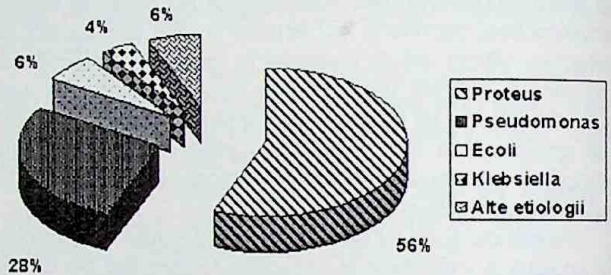


Fig. 2 - Spectrul etiologic la pacienții cu tract urinar cu anomalii morfologice

Sensibilitatea germenilor la diferitele clase de agenți antiinfecțioși este redată în Tabelul II.

Durata medie a tratamentului a fost de 10-14 zile pentru infecțiile urinare necomplicate și de 21 zile pentru bolnavii cu pielonefrită acută.

Selectarea cazurilor pentru profilaxie este arătată în Tabelul III.

Tabelul III

Selectarea cazurilor pentru profilaxie

Litiază renală multiplă bilaterală + infecție urinară	2 cazuri
Rinichi în potcoavă operat	1 caz
Derivații paleative	2 cazuri
Reflux vezico-ureteral + valvă de uretră posterioară operată	2 cazuri

La pacienții cu transplant renal, la care s-a impus terapie antiinfecțioasă, doza de fluorochinolona a fost redusă cu 50%, știut fiind faptul că această clasă de agenți antiinfecțioși

Tabelul II

Sensibilitatea la antibiotice a germenilor izolați în lotul nostru

	Chinolone	Colimicină	Nitrofurantoin	Amino glicozide	Cefalosporine	Negram	Imipenem
Proteus	75%	30%	25%	15%	75%	75%	100%
E Coli	85%	60%	40%	70%	35%	25%	100%
Pseudomonas	75%	60%	-	65%	30%	5%	90%
Enterobacter	70%	10%	45%	10%	10%	5%	95%
Stafilococ aureu hemolitic	75%	-	-	50%	-	-	100%

crește riscul de nefrotoxicitate la ciclosporină. În paralel cu aceasta, pe toată durata tratamentului s-au monitorizat probele de funcție renală, concentrația serică de ciclosporină.

La 3 din cei 20 de bolnavi luați în studiu s-au descris efecte adverse în special digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale, simptome care retrocedează la reducerea moderată a dozelor.

Discuții

Este unanim admis că în practica pediatrică există la ora actuală 2 tendințe, amândouă având neajunsuri. Cele două tendințe se referă atât la plusul de diagnostic a infecției urinare, cât și la minusul de diagnostic, fiecare din cele două tendințe având repercursiuni asupra stării de sănătate a copilului. Din observațiile noastre, respectiv ale unui serviciu specializat în asistența nefrologică pediatrică, am putea concluziona că diagnosticul excesiv de infecție urinară s-ar datorita incorectitudinii încadrării simptomatologiei clinice, heterogenității manifestărilor clinice, dificultăților unui diagnostic bacteriologic corect (dificultăți de recoltare corectă a eșantionului de urină, manipulare și înșămânțare incorectă), tratamentul instituit cel mai adesea pe o presupusă simptomatologie clinică fără un diagnostic bacteriologic și fără o medicație bazată pe sensibilitatea la medicația antiinfecțioasă.

Această categorie de bolnavi supuși unui diagnostic excesiv de infecție urinară are un mare risc de a dezvolta rezistență la antibioticele uzuale, sau chiar dezvoltarea unei alergii la cefalosporine, peniciline, sulfamide, posibilități care vor crea serioase probleme atunci când se va impune tratamentul unei infecții reale. Nu trebuie uitat niciodată nici implicațiile psihologice la care sunt supuși părinții, exasperați de "recidiva" infecției, tendința nejustificată de explorări imagistice (urografii, cistografii repetate) care la rândul lor au un impact asupra stării de sănătate a copilului.

În opoziție cu cele arătate mai sus, tot atât de adevărat este și că minusul de diagnostic are consecințe negative. Studii efectuate în țara noastră (Ursea și colab) arată că la peste 50% din copiii cu infecții repetate de tract urinar se regăsește stază urinară și reziduu vezical, iar la 35-40% reflux vezico-ureteral, dintre aceștia la până la 15-20% se regăsesc cicatrici pe parenchimul renal, dovedite scintigrafic.

Terapia à la longue cu antibiotice, doze inadecvate de antibiotice, evoluția naturală a diferitelor clase de germeni, au dus la creșterea considerabilă a rezistenței germenilor la terapia convențională, motiv pentru care trebuie să admitem că practicianul se poate afla în impas terapeutic în fața unei infecții urinare.

În ultimii ani atenția s-a îndreptat spre o nouă clasă de agenți antiinfecțioși, respectiv fluorochinolonele. Spectrul de activitate al fluorochinolonei include germeni gram negativi, gram pozitivi, cu diferite localizări respiratorii, urinare, tegumentare, digestive și mai ales în infecțiile sistemice. Dintre germeii gram negativi, speciile de enterobacteriacee rămân cu cea mai bună sensibilitate. Noile fluorochinolone introduse după 1997 (Levofloxacin, Sparfloxacin, Trovafloxacin) și-au dovedit eficacitatea asupra diferitelor tulpini de *Streptococcus pneumoniae* și asupra unor tulpini de *Stafilococ aureus* meticilino-sensibil. Față de aceste tulpini meticilino-sensibile, activitatea antiinfecțioasă pare să fie destul de sigură și consistentă.

De asemenea, unii agenți atipici, cum ar fi *Chlamidia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, fluorochinolonele posedă o activitate

antiinfecțioasă bună. Acționând prin inhibarea AND-girazei bacteriene, fluorochinolonele constituie o alternativă terapeutică bună și pentru infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa*, agenți infecțioși comuni în infecțiile urinare după manopere endourolactice sau derivații paleative pentru uropatii malformative. Atât prin virulență, cât și prin localizare, infecția cu *Pseudomonas* impune adesea terapie parenterală susținută, fluorochinolonele constituind o bună alternativă terapeutică. Filtrarea glomerulară bună, cât și secreția tubulară asigură un clearance de 300 ml/min, asigurând concentrații mari în țesuturile urogenitale. Alături de efectele terapeutice bune ale terapiei cu fluorochinolonele, există însă multiple controverse asupra indicațiilor lor în pediatrie. Studii începute din anul 1977 cu acid nalidixic și coroborate cu datele de histologie au arătat interferențe asupra cartilajelor de creștere la diferite specii de animale. Astfel, pe câini care au primit fluorochinolone pe o durată mai lungă de timp, leziunile cartilajelor de creștere au fost apreciate ca până la 25%. Macroscopic aceste leziuni constau în eroziuni ale cartilajului de creștere, infiltrate non inflamatorii ale sinovialei, microscopic condrocitele apar hipertrofiate, cu contur neregulat, în lichidul sinovial descriindu-se concentrații crescute de eozinofile. Aceste leziuni par să se instaleze în câteva zile până la câteva săptămâni și par a fi dependente de doză. Cel puțin pentru acid nalidixic dozele ar trebui să se ridice la 250-1000 mg/kg/zi, doze care nu se ating în practica curentă niciodată. Mecanismul prin care acționează fluorochinolonele nu pare să fie foarte clar, la ora actuală fiind doar în stadiu ipotetic. Acesta include fie acțiunea directă a fluorochinolonei asupra condrocitului imatur, fie secundar acțiunii enzimelor proteolitice asupra condrocitului. În terapia antiinfecțioasă, un mecanism alergic nu poate fi exclus de asemenea.

Biochimic, studiile au arătat deficitul de sinteză a proteoglicanilor și procolagenului, cu scăderea încorporării de timidină în condrocitele expuse la fluorochinolone in vitro. Cel puțin pentru această dată studiile experimentale nu au fost aplicate încă în patologia umană, motiv pentru care nu se poate elabora cu certitudine o concluzie asupra interferenței fluorochinolonei în populația pediatrică. Schaad și Wedgwood-Krucko analizând retrospectiv 11 pacienți cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 10 ani, tratați cu acid nalidixic pentru o medie de 2 ani, nu au decelat efecte adverse sau simptome clinice (oprirea creșterii), la fel nici semne radiologice care să sugereze efecte adverse. Chysky și colaboratorii analizează retrospectiv un lot de 634 copii, cu vârsta cuprinsă între 3 zile și 17 ani. Întreg lotul de bolnavi a primit în medie o doză de 25,2 mg/kg/zi per os și 7 mg/kg/zi pe cale parenterală – intravenos, durata medie a tratamentului a fost de 3 săptămâni per os și 9 zile pentru calea parenterală. Cel mai mare procent de bolnavi a avut vârsta cuprinsă între 10-17 ani. Indicația de tratament a fost în cea mai mare parte pentru infecții respiratorii și 9% pentru infecții urinare severe.

Artralgiiile cu caracter tranzitoriu au fost regăsite la 8 pacienți (1,3%). Toate categoriile la care s-au întâlnit artralgiiile erau reprezentate de bolnavi cu fibroză chistică de pancreas. La 3 cazuri fenomenele au cedat la administrarea discontinuă, iar în 5 cazuri durerile s-au remis spontan. Un alt studiu efectuat în Anglia pe 202 pacienți, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, tratați cu ciprofloxacină, a arătat prezența artralgiiilor la 5 pacienți (de asemenea 4 erau cu fibroză chistică). Oprirea medicației s-a impus la 2 din cei 5 pacienți. Este greu de

apreciat dacă simptomele cu terapia cu fluorochinolone sau erau în relație directă cu boala de fond. Studii similare au fost întreprinse și la bolnavii leucemici care prezentau neutropenii febrile sau infecții dovedite.

Cel puțin în lotul nostru, pe care îl supunem studiului, fluorochinolonele nu au constituit indicație de primă intenție, noi optând de elecție pentru acele infecții generate de *Pseudomonas* sau *E Coli* plurirezistente la medicația convențională. De asemenea am optat pentru fluorochinolone și în situațiile în care există un factor predispozant pentru infecții severe și/sau iminența unor manifestări sistemice. Fuji și colaboratorii raportează o rată de eradicare a infecției la 96 din 106 pacienți tratați cu dozele pe care le-am folosit și noi.

Un alt obiectiv al lotului nostru este monitorizarea în continuare a pacienților, cu cercetarea efectelor adverse asupra creșterii, deși pentru lotul nostru este destul de dificil de a face distincție între rata de creștere modificată de către medicație sau boala de fond (insuficiența renală cronică, nefropatie de reflux, terapie de substituție renală, etc).

Concluzii

1. Pentru cazuri selectate, fluorochinolonele constituie o bună alternativă terapeutică în infecția de tract urinar.
2. Infecțiile severe cu *Pseudomonas aeruginosa* pot constitui o indicație de primă linie pentru fluorochinolone.
3. Cu toate că majoritatea germenilor implicați în infecția de tract urinar au o sensibilitate mai bună la Imipenem, considerăm că rațiuni de ordin cost – eficiență rezervă acestui antibiotic linia a 2-a.
4. Având în vedere posibilele reacții negative asupra

cartilajului de creștere, se va lua în calcul totdeauna oportunitatea indicației fluorochinolonei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1) Naccani F, Salpietro DC, De Sarro A, Masaracechio A, Barberi I: Tolerance and pharmacokinetics of ciprofloxacin in the chick. Preliminary experience in subjects of pediatric age with urinary tract infections, *Res Commun Mo Pathol Pharmacol*, 1998, 99 (2), 187-192.
- 2) Henry D, Ellison W, Dullivan J, Mansfield DL, Magner DJ, Door MB, Talbot GH: treatment of community-acquired acute complicated urinary tract infection with sparfloxacin versus ofloxacin, *The Sparfloxacin Multicenter UTI Study Group – Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42/9, 2262-2266.
- 3) Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, Abecasis R, Rios H, Guevara M: Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study, *Journal Hepatol*, 2000, 33(4), 564-569.
- 4) Tupusi T: Quinolone use in the developing world: state of art, *Drugs*, 1999, 58, suppl 2, 55-59.
- 5) Postnikov SS, Sewikin S, Efremenkova OV, Sokolov AV, Kapranov NI, Litvinov DV: The safety of ofloxacin, antibiotic *Kimioter*, 1999, 44(10), 20-21.
- 6) Michael A, Hoffman MD, Diamond MD: Do Fluoroquinolones Have a Role in Pediatric Urinary tract Infections ?, *Infect Med*, 2000, 17(5), 334-344.
- 7) Thomas M File Jr, Thomas G Slama: Fluoroquinolones: Today and into the Future, *Infections diseases treatment Update*, 2001, 10.