

## La diarrea del viaggiatore: strategie di trattamento e ruolo di ciprofloxacina

**Mauro Ruggeri**

Medico di Medicina Generale, Area infettivologica SIMG

### Introduzione

Nel mondo ogni anno circa un miliardo di persone viaggia per lavoro o per turismo. Gli italiani che annualmente effettuano viaggi internazionali sono circa 18 milioni e di questi, più di 4 milioni si recano in paesi extraeuropei, frequentemente verso destinazioni "esotiche". Il viaggiare è per taluni una necessità lavorativa, per molti è fonte di piacere e di svago, ma per tutti può rappresentare anche un rischio per la propria salute.

Il viaggiatore internazionale non è rappresentato soltanto da giovani sani, ma frequentemente, viaggiano verso destinazioni esotiche anche persone in età avanzata, soggetti affetti da patologie croniche, donne in gravidanza o bambini in tenera età.

Oltre a considerare con attenzione le problematiche legate alla lunghezza del viaggio, alle lunghe attese, alle variazioni climatiche, ai rapidi cambiamenti di orari, abitudini e temperature, deve essere valutato con attenzione il rischio di contrarre malattie infettive. La diarrea del viaggiatore è la più frequente malattia associata a contaminazione di bevande ed alimenti che colpisce i viaggiatori. Si manifesta nel 20-60% di coloro che si recano in Paesi con tenore igienico-sanitario inferiore rispetto a quello della zona di provenienza. La prevenzione è fondamentalmente affidata al rispetto di norme igienico-comportamentali, particolarmente quelle legate all'alimentazione, anche se molti che le rispettano ne vengono ugualmente colpiti.

In questo contesto il medico di medicina generale (MMG) deve fornire ai propri pazienti viaggiatori adeguate indicazioni circa le corrette precauzioni, norme igieniche e di comportamento da mettere in atto durante il viaggio, individuando i soggetti esposti a maggior rischio per età, patologie croniche o particolari condizioni di vita.

### Fattori di rischio

La destinazione del viaggio rappresenta il principale fattore da considerare. Classicamente il mondo può essere diviso in 3 zone secondo il livello di rischio<sup>1,2</sup> (Tab. I).

**TABELLA I**  
**Rischio di contrarre la diarrea del viaggiatore secondo il luogo di destinazione.**

Rischio	Destinazione
Elevato 20-60%	America Latina, Messico, maggior parte dell'Asia, Africa settentrionale, occidentale e orientale
Intermedio 20%	Medio Oriente, Europa mediterranea, Caraibi, ex-Unione Sovietica, Sud Africa, Giappone
Limitato < 7%	Europa, USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda

Per valutare completamente il profilo di rischio del viaggiatore dobbiamo inoltre considerare:

- età e sesso: la diarrea del viaggiatore presenta la medesima incidenza nei due sessi; è più frequente nei giovani adulti che negli anziani. Probabilmente i giovani conducono viaggi più avventurosi e si espongono ad un maggior rischio alimentare;
- condizioni patologiche: tutte le condizioni che determinano immunodepressione come patologie croniche, HIV, terapie steroidee, antitumorali, tutte le situazioni che comportano ipocloridria come gastroresezione, uso di PPI, possono favorire l'insorgenza della diarrea del viaggiatore;
- aderenza alle norme igieniche e modalità del viaggio: normalmente i viaggi al di fuori delle normali rotte turistiche espongono a maggior rischio, tuttavia è fondamentale rispettare in ogni caso le necessarie precauzioni alimentari;
- provenienza: elevate differenze tra le condizioni igienico-sanitarie del paese di provenienza rispetto a quello di destinazione espongono proporzionalmente a maggior rischio;
- stagionalità: nei paesi a clima più caldo ci possono essere variazioni stagionali del rischio di diarrea. Così ad esempio, nel sud del continente Asiatico, durante la stagione più calda che precede i monsoni, si assiste ad un incremento dell'incidenza.

## Eziologia

- L'80-90% delle diarree del viaggiatore sono ad eziologia batterica, il 5-8% sono dovute a virus, mentre i protozoi le determinano nel 10% dei casi.
- Il più comune agente patogeno è *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC) seguito da *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., e *Salmonella* spp. Altri *Escherichia coli* (enteroadesiva-EAEC, enteroinvasiva-EIEC, enteroemorragica-EHEC) sono frequente causa di diarrea batterica.
- La diarrea di origine virale può essere sostenuta da *Rotavirus*, *Norovirus* e *Astrovirus*.
- La *Giardia* è il protozoo più frequentemente in causa nella diarrea del viaggiatore. L'*Entamoeba histolytica* e il *Cryptosporidium* sono patogeni relativamente non comuni nei viaggiatori. Il rischio di infezione da *Cyclospora* è da considerarsi relativamente ad alcune aree geografiche come Nepal, Perù, Haiti e Guatemala.
- In una parte significativa dei casi che può raggiungere anche il 40% non viene identificata alcuna causa microbiologica.
- I così detti casi di intossicazione alimentare sono dovuti all'ingestione di tossine preformate negli alimenti. Questa sindrome si presenta con diarrea e vomito, ma i sintomi si risolvono generalmente entro 12 ore.

## Clinica

La diarrea del viaggiatore è una sindrome diarroica che si manifesta durante o immediatamente dopo il rientro da un viaggio, caratterizzata da almeno 3 scariche giornaliere di feci non formate accompagnate da uno o più tra i seguenti segni e sintomi: febbre, nausea, vomito, crampi addominali, tenesmo, feci ematiche. La sintomatologia può essere considerata lieve quando si verificano fino a 3 scariche di feci acquose senza importanti segni o sintomi di accompagnamento, media in presenza di 4-10 scariche acquose con scarsi sintomi o segni di accompagnamento, grave quando le scariche sono più di 10 o anche meno, ma accompagnate da sintomi e segni importanti come febbre superiore a 38°C o sangue nelle feci. La malattia generalmente si autolimita e risolve nella maggioranza dei casi in 3-7 giorni. Talvolta la durata

può essere superiore ed in un numero limitato di casi, la sintomatologia può prolungarsi per oltre 2-4 settimane configurando un quadro di diarrea prolungata o cronica. La prognosi è normalmente benigna anche se nei bambini piccoli, negli anziani, o nei soggetti affetti da patologie croniche come diabete, cardiopatie, HIV o comunque negli immunocompromessi, possono verificarsi complicanze anche pericolose per la vita. Comunque la diarrea determina frequentemente una limitazione funzionale al viaggiatore che spesso deve ricorrere alle cure di un medico.

Le manifestazioni cliniche possono fornire solo una vaga e parziale indicazione eziologica (Tab. II). Dal punto di vista pratico è tuttavia importante distinguere le forme di diarrea acquosa acuta non complicata, generalmente causate da germi non invasivi produttori di tossina, principalmente *Escherichia coli* enterotossigeno ETEC, da quelle accompagnate da febbre elevata e/o sangue nelle feci dove è più probabile ritrovare un agente causale enteroinvasivo.

Per quanto riguarda la durata, una diarrea batterica non trattata si risolve mediamente in 3-5 giorni, una virale in 2-3 giorni, mentre una di origine protozoaria, senza trattamento, può persistere settimane o mesi.

## Prevenzione

### Prevenzione alimentare

La prevenzione alimentare se ben intrapresa è indubbiamente lo strumento più efficace. Il modo migliore per evitare la diarrea del viaggiatore è quello di fare attenzione alla scelta dei cibi e delle bevande (Tab. III). Tuttavia, in genere, la propensione del viaggiatore a rispettare scrupolosamente le norme consigliate non è elevata.

### Chemioprofilassi

Il razionale della profilassi con antibiotici è sostenuto dall'eziologia prevalentemente batterica della diarrea del viaggiatore. Farmaci utilizzati in passato come tetracicline o cotrimoxazolo sono attualmente abbandonati per l'alto numero di ceppi batterici resistenti. Più modernamente per la chemioprofilassi si possono prendere in considerazione fluorochinoloni, azitromi-

**TABELLA II**  
**Caratteristiche cliniche ed eziologia della diarrea del viaggiatore**  
 (da Loescher et al., 2004 mod.)<sup>3</sup>.

Sintomi	Febbre	Incubazione	Eziologia
Diarrea acquosa, nausea, vomito	No	1-18 h	ETEC, <i>St. aureus</i> , <i>B. cereus</i> , <i>Cl. perfringens</i>
Diarrea acquosa profusa	No	5 h-3 giorni	ETEC, <i>V. cholerae</i>
Diarrea, nausea, vomito, mialgie, cefalea	Sì	12 h-3 giorni	<i>Rotavirus</i> , <i>Norwalkvirus</i>
Dissenteria (feci muco-ematiche), crampi addominali	Sì	1-3 giorni	<i>Shigella</i> spp., <i>C. jejuni</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Yersina</i> spp. <i>Cl. difficile</i>
Dissenteria	Sì/No	Variabile	<i>E. histolytica</i>
Sanguinamento gastrointestinale	Sì/No	1-3 giorni	EHEC, CMV
Diarrea da malassorbimento, meteorismo, flatulenza	No	1-2 settimane	<i>G. lamblia</i> , <i>C. parvum</i> , <i>C. cayetanensis</i> , <i>Microsporidia</i>

**TABELLA III**  
**10 consigli per evitare la diarrea del viaggiatore.**

- Bere solamente bevande imbottigliate e sigillate meglio se gassate
- Non mettere il ghiaccio nelle bevande
- Non usare latte e suoi derivati non pastorizzati
- Sbucciare sempre la frutta
- Non mangiare pesce o frutti di mare crudi o poco cotti
- Non consumare carne cruda o poco cotta
- Mangiare cibi ben cotti e ancora caldi
- Non acquistare generi alimentari da venditori ambulanti
- Lavarsi sempre le mani prima dei pasti e dopo aver usato i servizi igienici, usare acqua potabile anche per lavarsi i denti
- Se l'acqua non è potabile usarla solo dopo bollitura o aggiunta di un disinfettante

cina, rifaximina. L'efficacia protettiva varia in base ai differenti schemi utilizzati dal 60 al 95%. Nonostante la dimostrata efficacia, la profilassi con antibiotici non è raccomandata routinariamente per problematiche relative alla tollerabilità dei farmaci e per il rischio di favorire l'insorgenza del fenomeno della farmaco-resistenza. Disturbi gastroenterici, insorgenza di rash cutanei, fenomeni di fotosensibilizzazione, tossicità epatica o midollare, candidosi vaginale possono essere associati all'uso di antibiotici utilizzati per la profilassi. Inoltre, è ormai dimostrato che l'uso generalizzato di antibiotici porta inesorabilmente alla selezione di ceppi batterici resistenti. Il problema dell'antibiotico resistenza sta assumendo proporzioni notevoli e rilevanza clinica crescente divenendo, quindi, un problema per il viaggiatore stesso, ma anche per la popolazione del paese ospitante. In numerose aree tropicali è ormai diffusa la presenza di ceppi di *Escherichia coli* resistenti alle tetracicline e al cotrimoxazolo. I fluorochinoloni mantengono un'alta efficacia, escludendo il Sud

est asiatico dove frequentemente si possono verificare infezioni da *Campylobacter* resistenti.

Infine, si deve ricordare come il falso senso di sicurezza suscitato dall'assunzione dell'antibiotico potrebbe indurre a rispettare con meno rigore le precauzioni igienico alimentari. Quanto sopra esposto, in aggiunta al fatto che la diarrea del viaggiatore, nella maggioranza dei casi, tende a risolversi spontaneamente in breve tempo, ha determinato a livello internazionale il consenso unanime nel non raccomandare gli antibiotici per la prevenzione, salvo casi particolari. I viaggiatori esposti ad un maggior rischio di forme diarroiche gravi, per patologie croniche concomitanti o coloro che comunque devono evitare l'interruzione forzata del viaggio come ad esempio atleti, diplomatici in missione, possono essere vantaggiosamente sottoposti a chemioprolifassi antibiotica. Se la profilassi viene effettuata, può essere consigliato per gli adulti, l'impiego di ciprofloxacina 500 mg una volta al giorno, per un massimo di tre settimane <sup>4</sup>.

### Terapia

Il trattamento della diarrea del viaggiatore, nella maggioranza dei casi, è gestito direttamente dal paziente che per tale motivo, deve essere adeguatamente istruito prima della partenza. I provvedimenti devono essere attuati gradualmente tenendo conto sia delle manifestazioni cliniche che delle necessità soggettive.

La terapia, quasi esclusivamente su base empirica ragionata, si basa su tre presidi fondamentali (Tab. IV):

- soluzioni reidratanti,
- antidiarroici;
- antibiotici.

### Soluzioni reidratanti

Ogni viaggiatore in aree a rischio deve essere responsabilizzato in merito alla necessità di limitare al massimo la disidratazione che rappresenta un rischio importante a tutte le età, ma in particolare

**TABELLA IV**  
**Trattamento empirico della diarrea del viaggiatore (da Ericsson et al., 2003 mod.) <sup>5</sup>.**

Clinica	Trattamento	Commenti
< 3 scariche/24 h con sintomatologia lieve o assente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccomandazioni alimentari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentare l'apporto di liquidi</li> <li>• Cibi adeguati</li> </ul>
> 3 scariche/24 h senza sintomi di rilievo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccomandazioni alimentari</li> <li>• Soluzioni reidratanti</li> <li>• Loperamide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifaximina può essere utilizzata da viaggiatori in missione critica</li> </ul>
> 3 scariche/24 h con sintomi di rilievo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccomandazioni alimentari</li> <li>• Soluzioni reidratanti</li> <li>• Loperamide</li> <li>• Fluorochinoloni: ciprofloxacina 500 mg x 1/die per os</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rivalutare dopo 24 h</li> <li>• Azitromicina in caso di soggiorno nel Sud est asiatico</li> </ul>
Dissenteria (feci muco ematiche)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raccomandazioni alimentari</li> <li>• Soluzioni reidratanti</li> <li>• Fluorochinoloni: ciprofloxacina 500 mg x 2/die per os</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assumere l'antibiotico per almeno 3 giorni</li> <li>• Loperamide controindicata</li> <li>• Azitromicina in caso di soggiorno nel Sud est asiatico</li> </ul>

nei bambini e negli anziani. La reidratazione rapida con soluzioni saline e glucosate costituisce il rimedio principale soprattutto nei casi in cui le scariche diarroiche non superino le tre al giorno. Nei casi più lievi può essere sufficiente l'assunzione di acqua con alimenti contenenti sali, ad esempio crackers, succhi di frutta, brodo o acqua di riso. Comunque è consigliabile consumare alimenti come riso bollito, carne arrostita, patate, carote, mele, banane ed evitare latte e latticini. Nei casi più impegnativi sono consigliate le soluzioni reidratanti orali bilanciate che normalmente si trovano in commercio. Se queste ultime non fossero disponibili è possibile preparare una soluzione adeguatamente bilanciata aggiungendo ad 1 litro di acqua potabile, 1 cucchiaino raso da tè di sale e 6 cucchiaini da tè rasi di zucchero.

### Antidiarroici

Tra i farmaci antidiarroici quello con maggiori evidenze scientifiche è la loperamide. Si tratta di un oppiaceo ad azione periferica e bassa concentrazione plasmatica che passa scarsamente la barriera emato-encefalica. La sua azione è quella di inibire la motilità intestinale. Nella diarrea del viaggiatore può essere vantaggiosamente assunta, da sola o in associazione agli antibiotici, alla dose di 2 mg per via orale dopo ogni scarica<sup>6</sup>. La loperamide è sconsigliata in caso di feci muco ematiche, febbre elevata o comunque quando si sospetti un interessamento sistemico dell'infezione intestinale. È controindicata in gravidanza, durante l'allattamento e nei bambini sotto i 12 anni d'età.

### Antibiotici

Dato che l'eziologia batterica è prevalente, l'antibiotico-terapia è una scelta razionale. Tuttavia, nella pratica, la scelta dell'antibiotico non può che avvenire su base empirica ragionata. Si deve principalmente tener conto dell'epidemiologia e della farmaco-resistenza dei batteri. Tra i farmaci che sono stati utilizzati nel tempo

i fluorochinoloni mantengono un'alta efficacia nei confronti degli enteropatogeni nella totalità dei paesi tropicali con l'eccezione del Sud Est Asiatico dove si riscontrano ceppi di *Campylobacter* resistenti<sup>7</sup>. Tra i fluorochinoloni la ciprofloxacina possiede uno spettro d'azione che comprende adeguatamente i germi responsabili della diarrea del viaggiatore, è somministrabile oralmente alla dose di 500 mg ogni 12 ore e il suo impiego da molti anni in centinaia di milioni di persone ha evidenziato la sua elevata tollerabilità. Come gli altri fluorochinoloni può indurre effetti collaterali ed è controindicata in gravidanza. La ciprofloxacina è stata inserita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nell'elenco dei medicinali essenziali nel 1992 e lo stesso organismo internazionale la indica come antibiotico di scelta per il trattamento della diarrea del viaggiatore dal 1993<sup>8</sup>. Ciprofloxacina possiede infatti un'elevata attività antimicrobica con MIC 90 molto contenute nei confronti dei principali batteri enteropatogeni. La sua concentrazione in forma attiva, permane a lungo elevata, fino a 24-48 ore, nelle feci. La sua efficacia è stata dimostrata addirittura in monodose nel trattamento empirico precoce della diarrea del viaggiatore in una popolazione selezionata di giovani adulti sani<sup>9</sup>. In questo caso, ciprofloxacina ha ridotto in maniera significativa, rispetto al placebo, il numero delle scariche giornaliere e la durata della diarrea. L'impiego di ciprofloxacina nella diarrea del viaggiatore è indicato quando si hanno più di 3 scariche giornaliere accompagnate da sintomi di rilievo. Può essere sufficiente una sola somministrazione monodose di 500 mg, anche se le indicazioni in scheda tecnica consigliano l'impiego di ciprofloxacina 500 mg per due un solo giorno. Dopo 24 ore è necessaria una rivalutazione clinica<sup>10</sup>. Nella dissenteria e nei casi più gravi, la terapia deve essere protratta per almeno 3 giorni alla dose di 500 mg due volte al giorno; le indicazioni in scheda tecnica consigliano 5 gg di terapia. La breve durata degli schemi terapeutici, unitamente al costo contenuto del medicinale, rendono il trattamento con ciprofloxacina vantaggioso anche sul piano farmaco-economico.

## MESSAGGI CHIAVE

- La diarrea del viaggiatore è la più frequente malattia associata a contaminazione di bevande ed alimenti che colpisce i viaggiatori che si recano in Paesi con tenore igienico-sanitario inferiore rispetto a quello della zona di provenienza.
- La malattia è generalmente autolimitante e si risolve in 3-5 giorni.
- L'eziologia è batterica nell'80-90% dei casi: il più comune agente patogeno è l'*Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC).
- La prevenzione è fondamentalmente affidata al rispetto di norme igienico comportamentali.
- Non vengono raccomandati antibiotici per la prevenzione salvo in casi particolari.
- Il trattamento con una singola dose orale di 500 mg di ciprofloxacina è consigliato per i pazienti che presentano più di 3 scariche al giorno con sintomi di rilievo anche se in scheda tecnica se ne consiglia la doppia somministrazione.
- Ciprofloxacina 500 mg per os due volte al giorno per almeno 3 giorni (la scheda tecnica ne suggerisce 5) è raccomandata per il trattamento dei pazienti che presentano forme più gravi o dissenteria.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Black RE. *Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens*. Rev Infect Dis 1990;12(Suppl 1):S73-9.
- <sup>2</sup> Castelli F, Gulletta M, Caligaris S, et al. *La diarrea del viaggiatore: prevenzione, diagnosi, terapia*. In: *Prevenzione vaccinale e farmacologica delle malattie infettive dell'adulto*. Pisa: Pacini Editore 2006, pp. 102-9.
- <sup>3</sup> Loescher T, Connor B. *Clinical presentation and treatment of travelers' diarrhea*. In: Keystone J, Kozarsky P, Freedman DO, et al., eds. *Travel medicine*. London: Mosby Elsevier Limited 2004, pp. 191-9.
- <sup>4</sup> The Medical Letter 1999;XXVIII(12) (No. 1051 Ed. USA) 15 giugno.
- <sup>5</sup> Ericsson CD. *Travelers' diarrhea*. Int J Antimicrob Agents 2003;21:116-24.
- <sup>6</sup> Meuris B. *Observational study of travelers' diarrhea*. J Trav Med 1995;2:11-5.
- <sup>7</sup> Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, et al. *Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years*. Clin Infect Dis 1998;26:341-5.
- <sup>8</sup> WHO Model Prescribing Information. Drug Used in dysentery, 4, 1993.
- <sup>9</sup> Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, et al. *Randomized trial of single - dose ciprofloxacin for travelers' diarrhea*. Lancet 1994;344:1537-9.
- <sup>10</sup> Connor BA. *Travelers' diarrhea*. In: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/travelers-diarrhea.aspx>

