

Prevención de la Diverticulitis Aguda Recurrente con *Bacillus clausii*

Autor Juan Carlos González Durán

Afiliación Profesor Titular de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Médico Gastroenterólogo. Clínica El Ávila. 408. Caracas. Venezuela. Correo-e: gonzalezdjc@gmail.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2015;69(1):2-6. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Juan Carlos González Durán, gastroenterólogo, Clínica El Ávila. 408. Caracas. Venezuela. Correo-e: gonzalezdjc@gmail.com

Resumen

La Enfermedad Diverticular (ED) o Diverticulosis, es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes que afectan a la población general en el mundo occidental, un 20% de los pacientes son sintomáticos y el 75% de ellos tendrá ED dolorosa: diverticulitis aguda, 25-33% de estos pacientes pueden tener episodios recurrentes. Cambios en la Microbiota del colon, ocasionando inflamación crónica y proliferación de células epiteliales que se desarrollan en la mucosa del colon en y alrededor de los divertículos. Los prebióticos, restauran el microambiente del colon y de aquí, que se han propuesto para el tratamiento de los pacientes con ED asintomática para evitar la Diverticulitis Aguda. Objetivo del estudio fue investigar la proporción de pacientes que mantuvieron la remisión después de un episodio previo de Diverticulitis Aguda no complicada, cuando recibieron como tratamiento *Bacillus clausii*: 2 billones cada 8 horas por 1 año. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo y retrospectivo, con un muestreo no probabilístico de tipo intencional, con grupo control. Grupo A: Los 50 pacientes con el diagnóstico de Diverticulitis Aguda no complicada, recibieron como único tratamiento *Bacillus clausii* 2 billones cada 8 horas, permanente por 1 año. Controles clínicos cada 3 meses. Grupo B (control): 50 pacientes con el diagnóstico de Diverticulitis Aguda no complicada no tratados. **Resultados:** Se introdujo la información necesaria para realizar los análisis de varianza en R, encontrándose diferencia significativa entre las medias de los grupos considerados en el estudio, al obtenerse un $F(1,48)=5.259$, $p < 0.05$. **Conclusión:** El *Bacillus clausii* por su características biológicas previene las complicaciones inflamatorias de la Enfermedad Diverticular como es la Diverticulitis Aguda Recurrente.

Palabras clave: Diverticulitis aguda recurrente, enfermedad diverticular, diverticulosis, probiótico, *Bacillus clausii*.

PREVENTING RECURRENT ACUTE DIVERTICULITIS WITH *BACILLUS CLAUSII*

Summary

Diverticular Disease (DD), or Diverticulitis, is one of the most common gastrointestinal diseases affecting the general population in the western world; approximately 20% of patients are symptomatic and 75% suffer from painful DD: acute diverticulitis, 25-33% of those patients may suffer from recurrent episodes. Changes in colon microbiota cause chronic inflammation and epithelial cell proliferation developed in colon mucosa and around the diverticula. Prebiotics restore colon's microenvironment, from where the treatment of patients with asymptomatic DD is proposed, in order to avoid the Acute Diverticulitis. The study aimed to investigate the proportion of patients who maintained the referral after a previous episode of uncomplicated Acute Diverticulitis, when treated with *Bacillus clausii*: two billions every eight hour during one year. **Materials and Methods:** Prospective and retrospective study, with non-probabilistic, intentional-type sampling and control arm. Arm A: Fifty patients diagnosed with uncomplicated Acute Diverticulitis, were administered with a single treatment of *Bacillus clausii*, two billions, every eight hours during one year. Clinical controls every three months. Arm B (control): 50 untreated patients diagnosed with uncomplicated Acute Diverticulitis. **Results:** The necessary information to carry out the R variance analysis was introduced; a significant difference was found between the study's arm averages; a $F(1,48)=5.259$, $p < 0.05$ was found. **Conclusion:** because of its biological characteristics, *Bacillus clausii* prevents Diverticular Disease's inflammatory complications such as the Recurrent Acute Diverticulitis.

Key words: Recurrent acute diverticulitis, diverticular disease, diverticulitis, probiotic, *bacillus clausii*.

Introducción

La Enfermedad Diverticular (ED) o Diverticulosis, es una de las enfermedades gastrointestinales más comunes que afectan a la población general en el mundo occidental, está presente en aproximadamente en el 66% de la población de edad avanzada y a pesar de que la ED puede manifestar síntomas y complicaciones significativas, alrededor de un 80% de las personas con esta afección son asintomáticos.^{1,2}

Del 20% de los pacientes sintomáticos, el 75% de ellos tendrá ED dolorosa: diverticulitis aguda, 1-2% requerirá hospitalización y 0,5% requerirá cirugía.^{3,4}

La Diverticulitis Aguda se caracteriza por la inflamación, micro perforación y absceso; 25-33% de estos pacientes pueden tener episodios recurrentes.^{5,6}

Considerando que la evolución de la ED puede ser expresada mediante el concepto de los estadios en el desarrollo de la ED (SUDD),⁷ **Cuadro 1.** Los pacientes después de un episodio de Diverticulitis Aguda no complicada (estadio II a), pueden pasar a un estadio I o pueden tener una recurrencia de la enfermedad y progresar a un estadio II b o II c o III, donde la morbilidad y mortalidad aumenta a medida que progresa el estadio de la enfermedad.

Cuadro 1 Estadios de la Enfermedad Diverticular

| | |
|-------------|--|
| Etapa 0 | Desarrollo de la Enfermedad Diverticular |
| Estadio I | Enfermedad Asintomática |
| Estadio II | Enfermedad Sintomática |
| | a. Episodio Único |
| | b. Recurrente |
| | c. Crónico (dolor, diarrea, colitis segmentaria asociada a divertículo). |
| Estadio III | Complicada |
| | Absceso |
| | Flegmon |
| | Obstrucción |
| | Fistulización |
| | Sangrado |
| | Septicemia |
| | Estenosis |

La tasa de mortalidad general de los pacientes con antecedentes de diverticulitis es del 2,5%.^{8,9} La resección sigmoidea electiva para la diverticulitis se asocia con riesgos de mortalidad y colostomía llega al 2,3% y 14,2%, respectivamente.^{10,11,12}

Además, el riesgo de diverticulitis recurrente no se elimina después de la resección sigmoidea, con tasas de recurrencia entre 2,6% y 10,4%.¹² La Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto revisaron sus recomendaciones en 2006 y recomendó un enfoque individualizado para los pacientes después de un ataque de diverticulitis aguda.¹³

Esto sugiere que evitar la Diverticulitis Aguda Recurrente mediante tratamiento médico de lo que se entendería como ED asintomática, previene las complicaciones de la ED.

Observaciones recientes sugieren que la inflamación de bajo grado puede ser detectada en los pacientes con ED, y que la inflamación crónica y su impacto en la función neuro-muscular en el colon pueden ser parcialmente responsables del SUDD.¹⁴

Cambios en la Microbiota del colon, causan una disminución en la flora sana y un aumento de las bacterias patógenas, esto ha sido detectado en pacientes con ED.¹⁵ Esta modificación de la Microbiota puede permitir la inflamación crónica y la proliferación de células epiteliales que se desarrollan en la mucosa del colon en y alrededor de los divertículos. 15 Sabemos que los prebióticos, restauran el microambiente del colon y de aquí, que se han propuesto para el tratamiento de los pacientes con ED asintomática para evitar la Diverticulitis Aguda.¹⁶

Objetivo

Investigar la proporción de pacientes que mantuvieron la re-misión después de un episodio previo de Diverticulitis Aguda no complicada, cuando recibieron como tratamiento *Bacillus clausii*: 2 billones cada 8 horas por 1 año.

Materiales y Métodos

Estudio prospectivo y retrospectivo, con un muestreo no probabilístico de tipo intencional, con grupo control. Período del estudio de septiembre 2012 a mayo de 2014, pacientes incluidos de las Consultas Externas de la Clínica El Avila y del Hospital Universitario de Caracas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Hombres y mujeres de > 18 años.

Episodio sintomático de la Diverticulitis Aguda no complicada, no más de 4 semanas antes de la entrada en el estudio.

Pacientes que hayan dado su consentimiento libre e informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Diverticulitis aguda tanto complicada y no complicada. Úlcera péptica activa o reciente.

Insuficiencia renal crónica.

Pacientes embarazadas.

Presencia de complicaciones de Diverticulitis (fístulas, abscesos y / o estenosis).

Incapacidad para dar un consentimiento informado válido o para seguir correctamente el protocolo.

Pacientes con enfermedad maligna activa de cualquier tipo.

Pacientes con abuso de alcohol o adicción a las drogas.

Cualquier patología grave que puede interferir con el tratamiento o las pruebas clínicas o instrumentales de la prueba.

Se conformaron dos grupos de estudios los cuales se identificaron como A y B, cada grupo constaba de 50 pacientes.

Grupo A:

Los 50 pacientes con el diagnóstico de Diverticulitis Aguda

no complicada, con un periodo de remisión de los síntomas diagnósticos no mayor a un mes.

Grupo B (grupo control):

50 pacientes obtenidos mediante la revisión de historias de pacientes que tenían los criterios de inclusión y que no recibieron para el momento de su alta ningún tratamiento médico y además donde en su historia de control ambulatoria había asistido a consultas consecutivas durante el año siguiente a su egreso.

Se consideró como síntomas diagnósticos de Diverticulitis Aguda no complicada: dolor en fosa ilíaca izquierda o en hipogastrio, constipación y fiebre. Otros síntomas acompañantes son náuseas, vómitos, diarrea y disuria. Que amerito el uso de antibióticos con remisión de los síntomas.

Además los pacientes tenían en el periodo de síntomas Tomografía de abdomen y pelvis sin evidencias de Diverticulitis complicada: absceso, flegmón, obstrucción, fistulas, sangrado, sepsis o estenosis.

Grupo A:

Los 50 pacientes con el diagnóstico de Diverticulitis Aguda no complicada, recibieron como único tratamiento *Bacillus clausii* 2 billones cada 8 horas, permanente por 1 año. Controles clínicos cada 3 meses.

Pacientes que presentaron estreñimiento por más de dos días se les recomendó el uso de polietilenglicol 17 g, 1 o 2 veces al día.

Mantenimiento de la remisión se definió como la ausencia de síntomas de Diverticulitis Aguda durante el seguimiento.

Si se produjera recurrencia, el paciente sería excluido del estudio y recibiría terapia con antibióticos.

Los pacientes incluidos recibieron información sobre los conceptos básicos de Diverticulitis Aguda. Se le entregó por escrito la forma como ingerir los medicamentos, y la importancia de cumplir el tratamiento en su totalidad.

METODO ESTADÍSTICO

El Análisis de la varianza de las variables categóricas, se realizó mediante la prueba de "Anova de Fisher" o "análisis de varianza de Fisher".

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango con la prueba de Kruskal -Wallis para los datos continuos.

Resultados

Las características demográficas iniciales de la población son detalladas en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2 Datos de los pacientes incluidos

| Características | Grupo A | Grupo B |
|--------------------|---------|---------|
| Número de sujetos | 50 | 50 |
| Edad Promedio | 40,8 | 43,5 |
| Rango atareo | 38-80 | 40-85 |
| Masculino/femenino | 34/16 | 31/29 |

Para el análisis de la recurrencia de Diverticulitis Aguda en los Grupos A y B, se llevó a cabo un ANOVA simple del tipo de intervención, usando para ello el programa R.

Se introdujo la información necesaria para realizar los análisis de varianza en R, obteniéndose los resultados que pueden verse en el **Cuadro 4** a partir de los datos del **Cuadro 3**, se observa que se encontró diferencia significativa entre las medias de los grupos considerados en el estudio, al obtenerse un $F(1,48)=5.259$, $p < 0.05$.

Cuadro 3 Datos sobre el número de pacientes con recurrencia de la Diverticulitis Aguda en los grupos A y B.

| | Grupo A | Grupo B |
|-------------------|--------------------|--------------------|
| Número de sujetos | 50 | 50 |
| Recurrencia | 6 pacientes (12%) | 21 pacientes (42%) |
| Asintomáticos | 44 pacientes (88%) | 29 pacientes (58%) |

Cuadro 4 Análisis de varianza R de los resultados

| | Grados de libertad | Suma cuadrática | Media cuadrática | F | Valor de p |
|--------------|--------------------|-----------------|------------------|--------|------------|
| Intervención | 1 | 0.5214 | 0.52138 | 5.2591 | 0.02625 * |
| Error | 48 | 4.7586 | 0.09914 | | |

* $p < 0.05$

Discusión

El tratamiento de la Enfermedad Diverticular sintomática no complicada (SUDD) sigue siendo objeto de debate, sobre todo en relación con la prevención y la aparición de diverticulitis. Un estudio abierto encontró que 56,6 % de los pacientes que reciben tratamiento con rifaximina fueron asintomáticos después del tratamiento de 12 meses.¹⁷

Otras observaciones sugieren que la inflamación de bajo grado puede ser detectada en los pacientes con ED, y que la inflamación crónica y su impacto en la función neuromuscular en el colon pueden ser parcialmente responsable de SUDD.¹⁴ El papel de la Microbiota se ha investigado en la patogénesis de la ED. La alteración de la Microbiota se produce como resultado de tránsito colónico lento y el estancamiento de material fecal en los divertículos encontrados en la ED, que a su vez desencadena la inflamación intestinal por alterar la función barrera de la mucosa y la regulación por incremento de la liberación de citoquina inflamatoria.¹⁸

Los probióticos pueden restaurar el equilibrio de la flora intestinal por la disminución de las bacterias patógenas gram negativas^{15,16,19} y se han propuesto para ser utilizado en la ED para prevenir la inflamación.

Los probióticos son microorganismos que cuando se administran en forma adecuada, confieren un beneficio de salud al huésped, específicamente mejorando el balance de la Microbiota, que se han utilizado en el tratamiento de varias patologías gastrointestinales, incluyendo estreñimiento, diarrea,

distensión abdominal, colitis por *Clostridium difficile*, síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y diverticulitis.

Hay pocos datos disponibles sobre el uso de los probióticos como única terapéutica en la ED. La mayoría de los estudios fueron pequeños y no controlados. En un ensayo prospectivo abierto la *Escherichia coli* cepa Nissle 1917 se administró a 15 pacientes con ED no complicada.²⁰ Estos pacientes tenían períodos de remisión y los síntomas abdominales mejorados más largos después de recibir probiótico en comparación previa al tratamiento.

En este trabajo utilizamos como probiótico *Bacillus clausii*, que tiene más de 50 años de uso y que a la vez tiene una serie de características biológicas que contribuyen al balance de la Microbiótica intestinal: generalmente el *Bacillus clausii* está ausente de la Microbiota normal de los humanos, puede sobrevivir en el pH gástrico y llegar al intestino donde germina a la forma vegetativa, las esporas del *Bacillus clausii* pueden adherirse a la pared del intestino, permitiendo la colonización mucosal, libera sustancias antimicrobiales y ejercen actividades inmuno moduladoras. La dosis usada fue de 2 billones de esporas cada 8 horas por un año.²¹⁻²⁵

Cuando evaluamos los resultados de trabajo, se encuentran básicamente que hay una relación estadísticamente significativa con una $p < 0.05$, entre los dos grupos estudiados, lo cual se tradujo clínicamente en que los paciente que usaron el *Bacillus clausii* diariamente por un año tuvieron un porcentaje de recurrencia menor de un 12% contra un 48% de recurrencia en el grupo control. No se reportó ningún efecto adverso con el uso del *Bacillus clausii*.

Pero además de la importancia que tiene de por sí que hay una disminución en la recurrencia de Diverticulitis Aguda y toda lo que esto representa en relación a la disminución de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con ED, hay que destacar que la disminución de la recurrencia de la Diverticulitis Aguda tiene otra relevancia y es que nuestros pacientes tiene en el análisis de sus edades una media entre 40 y 43 años, lo cual hace que estos grupos pudieran tener un mayor tiempo de vida y por consiguiente una mayor posibilidad de recurrencia de la Diverticulitis Aguda, esto sería la base de un estudio a futuro.

Conclusiones

El tratamiento conservador se ha convertido en la opción preferida después de un episodio de Diverticulitis Aguda para evitar las recurrencias.

El desbalance de la Microbiota en la Enfermedad Diverticular desencadena la inflamación intestinal por alterar la función barrera de la mucosa y su regulación por incremento de la liberación de citoquina inflamatoria.

El *Bacillus clausii* por su características biológicas previene las complicaciones inflamatorias de la Enfermedad Diverticular como es la Diverticulitis Aguda Recurrente.

Agradecimiento

Gracias a la Dra. Mariela González Tovar por realizar el análisis estadístico.

Clasificación

Área: gastroenterología.

Tipo: clínico.

Tema: diverticulitis.

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o privado.

Referencias Bibliográficas

1. Lahat A, Avidan B, Sakhnini E, Katz L, Fidler H and Meir, S. Acute diverticulitis: a decade of prospective follow-up. J Clin Gastroenterol 2013;47:415-419.
2. Strate L, Modi R, Cohen E and Spiegel B. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. Am J Gastroenterol 2012;107:1486-1493.
3. Stollman N and Raskin, J. Diverticular disease of the colon. Lancet 2004;363:631-639.
4. Sopena F and Lanás A. Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies. Therap Adv Gastroenterol 2011;4:365-374.
5. Haglund U, Hellberg R, Johnsen C and Hultén L. Complicated diverticular disease of the sigmoid colon. An analysis of short and long term outcome in 392 patients. Ann Chir Gynaecol 1979;68:41-46.
6. Janes S, Meagher A and Frizelle F. Elective surgery after acute diverticulitis. Br J Surg 2005;92:133-142.
7. Sheth A, Longo W and Floch M. Diverticular disease and diverticulitis. Am J Gastroenterol 2008;103:1550-1556.
8. Chautems R, Ambrosetti P, Ludwig A, Mermillod B, Morel, P and Soravia C. Long term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis: is surgery mandatory? A prospective study of 118 patients. Dis Colon Rectum 2002;45:962-966.
9. Chapman J, Dozois E, Wolff B, Gullerud R and Larson D. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? Ann Surg 2006;243:876-883.
10. Hart A, Kennedy H, Stebbings W and Day N. How frequently do large bowel diverticula perforate? An incidence and cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002 12:661-666.
11. Richards R and Hammit J. Timing of prophylactic surgery in prevention of diverticulitis recurrence: a costeffectiveness analysis. Dig Dis Sci. 2002;47:1903-1908.
12. Salem L, Veenstra D, Sullivan S and Flum D. The timing of elective colectomy in diverticulitis: a decision analysis. J Am Coll Surg 2004;199:904-912.
13. Rafferty J, Shellito P, Hyman N and Buie W. Standards Committee of American Society of Colon and Rectal Surgeons Practice parameters for sigmoid diverticulitis. Dis Colon Rectum 2006;49:939-944.
14. Humes DJ, Simpson J, Smith J, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neu-

ropeptides and low grade inflammation. Neurogastroenterol Motil 2012;24:318-e163.

15. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? J Clin Gastroenterol 2006;40 (Suppl. 3):S121-5.

16. Tursi A. Antibiotics and probiotics in the treatment of diverticular disease. J Clin Gastroenterol 2011;45(Suppl.):S46-52.

17. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. Int J Colorectal Dis 2003;18:55-62.

18. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. Expert Opin Pharmacother 2007;8:299-307.

19. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract: the role of probiotic flora. Gut 1998;42:2-7.

20. Fric P and Zavoral, M. The effect of non-pathogenic Escherichia coli in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:313-315.

21. Ciffo F. Determination of the spectrum of antibiotic resistance of the "Bacillus subtilis" strains of Enterogermina. Chemioterapia 1984;3:45-52.

22. Senesi S, F Celandroni, A. Tavanti and E. Ghelardi. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy. Appl. Environ. Microbiol 2001;67:834-839.

23. Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. J Clin Gastroenterol 2004;38:S86-90.

24. Girlich D, Leclercq R, Naas T & Nordmann P. Molecular and biochemical characterization of the chromosome encoded class A β -lactamase BCL-1 from *Bacillus clausii*. Antimicrob Agents Ch 2007;51:4009-4014.

25. Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, et al. *Bacillus clausii* as a treatment of small intestinal bacterial overgrowth». Am. J. Gastroenterol 2009;104(5):1327-8.

¡SIGUENOS!



@sovegastro



Sociedad Venezolana de
Gastroenterología

o visítanos en nuestro portal Web
www.sovegastro.org

¿Quieres asistir a los próximos
Workshops and Hands on?

Escríbenos a:
gastrove@gmail.com

o contáctanos por los teléfonos
0212/991.67.57 y 0212/991.26.60

