

Servei de l'Àpares Digestiu.
Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya».
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Gastroenteritis infecciosa en los brotes de enfermedad inflamatoria intestinal. Implicaciones terapéuticas

Baliellas, C.; Xiol, X.; Barenys, M.*; Saavedra, J.**; Casanovas, T.; Iborra, M.³J., y Sesé, E.

SUMMARY

The incidence and clinical importance of infectious gastroenteritis was studied in 67 consecutive relapses of inflammatory bowel disease (IBD). A stool culture was done in every case before starting treatment. Stool culture was positive in 6 relapses (8.9%): Four were exacerbations of ulcerative colitis and two of Crohn's disease (8.8% in ulcerative colitis vs 9% in Crohn's disease; NS). The microorganisms isolated were *Campylobacter jejuni* in three cases, *Salmonella enteritidis* in two and *Staphylococcus aureus* in one case. There were not clinical differences between patients with positive and negative stool culture. Treated with antibiotics, stool cultures became negative in all of them but only in three the disease was controlled. The other three had to be treated with corticosteroids to achieve remission. We conclude that stool culture should be practised in all relapses of IBD and in case of positivity, antibiotic therapy should be started. With this approach the use of corticosteroids can be avoided in some patients.

KEY WORDS: Inflammatory bowel disease, infectious gastroenteritis, stool culture, antibiotics, corticosteroids.

Baliellas, C.; Xiol, X.; Barenys, M.; Saavedra, J.; Casanovas, T.; Iborra, M.³J., y Sesé, E. Infectious gastroenteritis in relapses of inflammatory disease. Therapeutic implications. Rev Esp Enf Digest 1996; 88: 419-422.

RESUMEN

Se ha estudiado la incidencia y trascendencia clínica de la gastroenteritis infecciosa en 67 brotes consecutivos de EII. Para ello se ha practicado un coprocultivo a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento. El coprocultivo fue positivo en 6 brotes (8,9%) de los que 4 correspondían a CU y 2 a EC (8,8% de los brotes de CU y 9% de los de EC; NS). Los gérmenes aislados fueron *Campylobacter jejuni* en tres casos, *Salmonella enteritidis* en dos y *Staphylococcus aureus* en uno. No existieron diferencias en cuanto a las caracte-

terísticas clínicas de los pacientes o del brote entre los pacientes con coprocultivo positivo o negativo. El tratamiento antibiótico negativizó el coprocultivo en todos los enfermos pero sólo en la mitad desapareció la clínica. En el resto persistió la diarrea precisando esteroides para la curación del brote. Se concluye que debe practicarse un coprocultivo en todos los brotes de EII y si es positivo, realizar tratamiento con antibióticos ya que ello puede obviar los esteroides en algunos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenteritis infecciosa, coprocultivo, antibióticos, esteroides.

INTRODUCCION

No se conoce con exactitud la etiología ni la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), pero se sabe que es una enfermedad crónica que cursa con exacerbaciones. Estas exacerbaciones pueden desencadenarse por noxas entre las que destacan los agentes infecciosos y los fármacos. Como agentes infecciosos se ha implicado a los virus (citomegalovirus, virus respiratorio, enterovirus), bacterias (*Clostridium difficile*, enterobacterias, *Mycoplasma pneumoniae*) y protozoos (*Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*) (1). Sin embargo, en la mayoría de brotes no se identifica desencadenante alguno.

La infección bacteriana intestinal ha sido considerada por algunos autores como factor desencadenante de brotes de EII, aunque esta posibilidad no es aceptada de forma unánime (1-13). El objetivo de este estudio ha sido analizar prospectivamente la incidencia y trascendencia clínica de la gastroenteritis bacteriana en los brotes de EII.

PACIENTES Y METODO

El presente estudio se ha realizado de forma prospectiva en tres hospitales, dos comarcales y uno de tercer nivel, del área del Baix Llobregat (Barcelona). Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de EII que, estando previamente en remisión clínica, presentaron diarrea

* Unitat de Digestiu, Hospital de Viladecans.
** Servei de Medicina Interna, Hospital de «Sant Boi», Sant Boi de Llobregat.

	CU (n= 45)	EC (n= 22)
Sexo (V/H)	24/21	8/14
Edad (media ± DE)	38 ± 16	39 ± 19
Hospitalización	23	15
Resecc. intest.	0	4
Brote leve	23	6
Brote moderado	14	12
Brote grave	8	4
Tto. previo con esteroides	7	3

CU= colitis ulcerosa; EC= enfermedad de Crohn; Hospitalización= pacientes que ingresaron; Resecc. intest.= resecciones intestinales previas.

documentándose por las exploraciones practicadas (rectoscopia, colonoscopia, gammagrafía intestinal según el caso) que correspondía a un brote de la EII. El protocolo incluía además del manejo habitual de estos pacientes (anamnesis, exploración física, exploraciones complementarias según indicación del médico responsable e ingreso hospitalario si la gravedad del brote lo requería), la realización de un coprocultivo en la fase inicial de estudio. No se inició tratamiento específico de la EII hasta conocer el resultado del coprocultivo. Los pacientes cuyo coprocultivo fue negativo fueron tratados con prednisona a las dosis habituales (0,5-1 mg por kg de peso). Los pacientes con coprocultivo positivo fueron tratados con antibióticos según antibiograma durante una semana; pasado este tiempo se repitió el coprocultivo y se reevaluó el cuadro. Si a pesar de negativizarse el coprocultivo persistía la diarrea se iniciaba prednisona a las dosis descritas.

Los pacientes portadores de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana o que habían recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos al inicio de la clínica o durante la misma fueron excluidos del estudio. La severidad del brote se valoró mediante el Índice de True-love-Witts (14) para la colitis ulcerosa (CU) y el de Harvey-Bradshaw (15) para la enfermedad de Crohn (EC). Se consideró EC leve si el índice de Harvey-Bradshaw era igual o menor a 6 puntos, moderada de 7 a 10 puntos y grave si era igual o superior a 11 puntos.

Técnica del coprocultivo

El coprocultivo se realizó mediante la siembra directa de las heces en agar sangre, agar XLD, agar TCBS, agar *Campylobacter* (a 42° C y en condiciones macrofílicas) y agar *Yersinia*, con lectura a las 24 horas excepto para el agar *Campylobacter* cuya lectura se realizó a las 48 horas. Además se realizó una siembra en selenito con resiembra a las 24 horas en Hecktoen y lectura 24 horas después.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico las variables continuas se han expresado como media + desviación estándar y se han

	Coprocultivo (+) (n= 6)	Coprocultivo (-) (n= 61)	p	
Sexo (V/H)	2/4	30/31	NS	
Edad (media ± DE)	33 ± 14	38 ± 16	NS	
CU/EC	4/2	41/20	NS	
Hospitalizados	5	33	NS	
Tto. previo con esteroides	0	10	NS	
Tiempo brote (media ± DE)	CU 22 ± 20 EC 45 ± 21	58 ± 85 86 ± 68	NS	
CU	leve	1	22	NS
	moderada	2	0	NS
	grave	1	7	NS
EC	leve	0	6	NS
	moderada	2	10	NS
	grave	0	4	NS

CU= colitis ulcerosa; EC= enfermedad de Crohn; NS= no significativa; Hospitalizados= pacientes que ingresaron; Tiempo brote= nº de días de clínica hasta inicio del tratamiento.

comparado mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se han comparado mediante la prueba exacta de Fisher. La significación estadística se ha fijado para $p < 0,05$. Todas las pruebas estadísticas se han realizado mediante el programa estadístico SPSS-PC+ (16).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 67 brotes consecutivos de diarrea en un total de 64 pacientes afectados de EII, ninguno de los cuales presentó más de dos brotes. De los 67 brotes, 45 lo eran de CU y 22 de EC. Las características clínicas de todos ellos se detallan en la tabla I.

El coprocultivo fue positivo en 6 brotes (8,9%) de los cuales 4 correspondían a CU y 2 a EC (8,8% de los brotes de CU y 9% de los brotes de EC; NS). Los gérmenes aislados fueron *Campylobacter jejuni* en tres casos (todos ellos con CU), *Salmonella enteritidis* en dos (un enfermo con CU y otro con EC) y *Staphylococcus aureus* en un caso (con EC). No se identificaron factores epidemiológicos de riesgo para la adquisición de gastroenteritis infecciosa en los pacientes con coprocultivo positivo. Así mismo, no existieron diferencias en cuanto a las características clínicas de los pacientes o del brote entre los pacientes con coprocultivo positivo o negativo (tabla II).

El tratamiento antibiótico negativizó el coprocultivo en todos los enfermos pero sólo en la mitad desapareció la clínica (tabla III). En el resto, persistió la diarrea precisando tratamiento esteroideo para conseguir la curación del brote.

TABLA III
Evolución de los pacientes con coprocultivo positivo

Nº Pac.	Enfermedad	Activ. Enfermedad	Germen	Antibiótico	2º Copro.	Evol. Seman.	Tratamiento Posterior	Evolución
1	CU	moderada	Campylobacter yeyunii	ampicilina	-	mala	esteroides	buena
2	CU	grave	Campylobacter yeyunii	eritromicina	-	buena	no	buena
3	CU	leve	Campylobacter yeyunii	eritromicina	-	buena	no	buena
4	CU	moderada	Salmonella enteritidis	amoxicilina+ clavulanico	-	buena	no	buena
5	EC	moderada	Salmonella enteritidis	ampicilina	-	mala	esteroides	buena
6	EC	moderada	Staphylococcus aureus	cloxacilina	-	mala	esteroides	buena

Nº pac.= número de orden del paciente; Activ. enfermedad.= actividad enfermedad; Copro.= coprocultivo; Evol. Seman.= evolución a la semana de iniciar antibiótico; CU= colitis ulcerosa; EC= enfermedad de Crohn.

DISCUSION

La incidencia de la gastroenteritis infecciosa depende del área geográfica y del momento estacional en que se considere pero su máxima incidencia aparece en verano y en países subdesarrollados (17). En España, los patógenos más frecuentemente aislados son *Salmonella spp* seguido de *Shigella spp* y *Campylobacter yeyuni* (18). En pacientes sin ninguna enfermedad de base el curso es autolimitado no precisando tratamiento antibiótico para su curación. El papel que pueda jugar la sobreinfección bacteriana del intestino en los brotes de EII no se conoce con exactitud, pero algunos autores han descrito el hallazgo de enteropatógenos en las heces de pacientes con EII sintomática (2-5, 7, 8, 11-13).

En nuestro estudio, en el 8,9% de los brotes fue positivo el coprocultivo no siendo diferente la incidencia entre los pacientes con CU o con EC. Tampoco hubo datos clínicos ni epidemiológicos que permitieran saber antes del resultado del coprocultivo en que pacientes se aislaría un enteropatógeno. Schumacher et al (19) analizan las características clínicas, endoscópicas e histológicas de una serie de 42 brotes iniciales de colitis aguda y sólo hallan como altamente discriminativo de EII el inicio insidioso de síntomas diarreicos. En cambio en nuestro estudio, aunque la duración del brote antes de iniciar el tratamiento fue de 22 días para los enfermos con coprocultivo positivo y de 58 días para los pacientes con coprocultivo negativo, las diferencias no obtuvieron significación estadística quizás por la baja incidencia de coprocultivos positivos.

La importancia clínica del aislamiento de enteropatógenos en las heces de estos pacientes ha sido cuestionada, dado que su erradicación no se correlaciona invariablemente con desaparición de la clínica (3, 7). Ello ha llevado a que se ponga en duda la necesidad de realizar coprocultivos rutinarios en los brotes de EII (1, 9). Dado que es una técnica fácil y asequible para cualquier laboratorio y que el realizarlo en todos los brotes de EII no encarece en demasía el manejo de estos pacientes (en nuestro hospital el precio de un coprocultivo es de alrededor de 1500 ptas), nosotros sí creemos que está indicada su práctica. El coprocultivo ha permitido que en la mitad de nuestros pacientes con resultado positivo (que corresponde al 4,5% de toda la

serie) el tratamiento antibiótico consiga curar el brote sin precisar de tratamiento esteroideo que es potencialmente yatrogénico. Es de destacar que uno de ellos correspondía a un enfermo con un brote grave de CU sobreinfectada con *Campylobacter yeyuni*. Ya anteriormente se habían descrito curaciones con antibióticos de brotes graves o incluso corticorresistentes que si no estuvieran infectados serían tributarios de cirugía (20). En el otro 50% de pacientes a pesar de la negativización del coprocultivo mediante el tratamiento antibiótico no se modificó el curso de la enfermedad por lo que fue preciso administrar esteroides para conseguir la desaparición de la clínica. Probablemente el germen aislado en ellos actuaba como estímulo desencadenante del brote de EII, que una vez iniciado precisaba de tratamiento esteroideo para su resolución. Otra posibilidad sería que el germen aislado en ellos se comportase como un saprófito sin trascendencia clínica, correspondiendo a verdaderos brotes de EII.

En conclusión, puesto que el coprocultivo ha sido positivo en el 8,9% de los brotes de EII de nuestra serie y que en la mitad de ellos el tratamiento antibiótico ha logrado la remisión de la clínica evitando el tratamiento con esteroides, creemos que debe realizarse un coprocultivo en los brotes de EII.

AGRADECIMIENTOS

Desearnos mostrar nuestro agradecimiento al Dr José Castellote Alonso por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

Correspondencia:

Carme Baliellas.

Servei de l'Aparell Digestiu.

Hospital de Bellvitge «Prínceps d'Espanya».

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

BIBLIOGRAFIA

1. Hermens DJ y Miner PB. Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 254-262.
2. Banks BM, Korelitz BI y Zetzel L. The course of nonspecific ulcerative colitis: review of twenty years' experience and late results. *Gastroenterology* 1957; 32: 983-1012.
3. Linderman RJ, Weinstein L, Levitan R y Patterson JF. Ulcerative colitis and intestinal salmonellosis. *Am J Med Sci* 1967; 254: 855-861.
4. Newman A y Lambert JR. *Campylobacter jejuni* causing flare-up in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1980; II: 919.
5. Goodman MJ, Pearson KW, McGhie D, Dutt S y Deodhar SG. *Campylobacter* and *Giardia lamblia* causing exacerbation of inflammatory bowel disease. *Lancet* 1980; II: 1247.
6. Blaser MJ, Hoverson D, Ely IG, Duncan DJ, Wang WL y Brown WR. Studies of *Campylobacter jejuni* in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 33-38.
7. Taylor-Robinson S, Miles R, Whitehead A y Dickinson RJ. Salmonella infection and ulcerative colitis. *Lancet* 1989; I: 1145.
8. Willoughby JMT, Rahman AFMS y Gregory MM. Chronic colitis after *Aeromonas* infection. *Gut* 1989; 30: 686-690.
9. Bartlett JG, Laughon BE y Bayless TM. Role of microbial agents in relapses of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Bayless TM, ed. Current management of inflammatory bowel disease. St. Louis: Mosby, 1989: 86-91.
10. Baliellas C, Guardiola J, Bella R y Xiol X. Brote de colitis ulcerosa sobreinfectada por citomegalovirus. Presentación de un caso. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 515.
11. Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H y Hartmann F. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 302-308.
12. Rutgeerts P, Peeters M, Geboes K y Vantrappen G. Infectious agents in inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1992; 26: 565-567.
13. Kochhar R, Ayyagari A, Goenka MK, Dhali GK, Aggarwal R y Mehta SK. Role of infectious agents in exacerbations of ulcerative colitis in India. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 26-30.
14. Truelove SC y Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
15. Harvey RF y Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; I: 514.
16. SPSS, Inc. SPSSX user's guide. New York: McGraw-Hill, 1983.
17. Romero J y Picazo JJ. Microbiología de las gastroenteritis agudas. En: Elba ed. Infecciones bacterianas extrahospitalarias. Madrid: Ed. Elba, 1990: 213-227.
18. Romero J y Pérez Yaguas M. Diagnóstico y tratamiento de las diarreas. En: Elba ed. Infecciones bacterianas extrahospitalarias. Madrid: Ed. Elba, 1990: 231-241.
19. Schmacher G, Sandstedt B, Mollby R y Kollberg B. Clinical and histologic features differentiating non-relapsing colitis from first attacks of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 151-161.
20. Baliellas C, Xiol X, Castellote J y Torras J. Brote grave de colitis ulcerosa idiopática inducida por *Aeromonas sobria*. *Rev Esp Enf Digest* 1991; 79: 442-443.

Recibido: 31-VIII-95.