

# Colitis por desviación

## Diversion colitis

María Claudia Quiroga G, MD,<sup>1</sup> William Otero R. MD,<sup>2</sup>  
Jorge Eduardo Caminos P Msc, PhD,<sup>3</sup> Martín Gómez. MD,<sup>4</sup>

### RESUMEN

La colitis de desviación es la alteración inflamatoria de la mucosa colorrectal que se produce por la derivación quirúrgica de las heces, la cual priva a los "colonocitos" de su principal sustrato metabólico, como son los ácidos grasos de cadena corta, producidos por la fermentación bacteriana de almidones y proteínas. Se presenta el caso de una paciente con esta alteración. La mucosa del área desfuncionalizada tiene alteraciones muy variadas: eritema, hemorragias petequiales, friabilidad con sangrado fácil, nodularidad (por hiperplasia de folículos linfoides) y ocasionalmente ulceraciones aftoides. Los cambios histológicos dependen de la enfermedad subyacente previa a la derivación. Cuando la mucosa previa ES normal, la inflamación está confinada a la mucosa y se caracteriza por infiltrado linfoplasmocitario, mínima distorsión de la arquitectura de las criptas y la característica hiperplasia linfoide. Ocasionalmente puede haber abscesos de las criptas acompañados por depleción de moco. Los cambios inflamatorios crónicos aparecen dentro de los tres meses de la derivación. Esta entidad puede ser asintomática o presentar diarrea escasa con sangrado rectal o secreción de moco o dolor abdominal. Se debe diferenciar de la colitis crónica de cualquier etiología. En casos de enfermedad inflamatoria previa (colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), el principal diagnóstico diferencial, hay recurrencia de la enfermedad en la mucosa que ha sido privada de la materia fecal la cual le provee sus sustratos metabólicos. El tratamiento frecuentemente ofrecido son los enemas con ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico y butírico), aunque los resultados son contradictorios.

### Palabras clave:

colitis, colonocito, ácidos grasos de cadena corta, desviación

### SUMMARY

Fecal stream diversion is the cause of inflammatory bowel disease secondary to the absence of luminal short chain fatty acids that provide nutrients to the colonocyte. The endoscopic findings include edema, erythema, and friability. Ulceration and nodularity could appear. The pathology findings are variable, and depend on the pre-existing disease. The inflammatory changes become apparent three months after surgical diversion. The patient can appear asymptomatic, and progressively abdominal pain, mucoid and bloody discharge are the subsequent manifestations. Differential diagnosis includes any chronic colitis, ulcerative colitis, and Crohn's disease, and the first one is the previous disease. The treatment frequently offered is short chain fatty acids by rectal enemas, but trial results are contradictory.

### Key words:

colitis, colonocyte, short chain fatty acid, diversion

### CASO CLÍNICO

Paciente de 49 años remitida a Clínica Fundadores de Bogotá para colonoscopia de seguimiento, por

colostomía hace 15 años, por fístula isquiorrectal secundaria a absceso isquiorrectal drenado en dos oportunidades. Se realiza colonoscopia encontrando la mucosa con edema y eritema en los segmentos dis-

<sup>1</sup> Interna especial de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

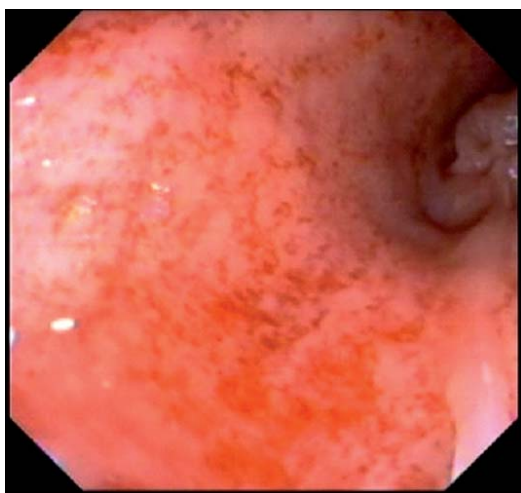
<sup>2</sup> Profesor y Coordinador de Gastroenterología, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Clínica Fundadores, Bogotá, Colombia. Email: wotero@cable.net.co

<sup>3</sup> Profesor de Medicina, Director de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Profesor de Gastroenterología, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo Hospital El Tunal, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 10-02-07 / Fecha aceptado: 24-05-07

tales a la boca de colostomía (figura 1). La mucosa del colon proximal a la boca de colostomía es de aspecto normal. Se toman biopsias y el informe de patología del tejido proximal a la boca de colostomía es histológicamente normal y el tejido distal a la misma presenta cambios compatibles con colitis por desviación.



**Figura 1.** Colitis por derivación (endoscopia): eritema, friabilidad y edema.

## DISCUSIÓN

Excluir un segmento del colon del flujo fecal significa mucho más que constituir un orificio de salida artificial para la materia fecal. La mucosa colónica es un tejido constituido por colonocitos, células caliciformes y células enteroendocrinas, que además de la actividad absorbente y metabólica poseen actividad inmunológica innata y adquirida (1). En el colon, la cantidad de bacterias que hay excede 10 veces la cantidad de células eucariotas del organismo (2).

Las células de la mucosa del colon al ser excluidas del tránsito fecal natural sufren una transformación progresiva, produciendo una enfermedad crónica inflamatoria que clínicamente transcurre desde el estado asintomático hasta hemorragia digestiva baja con deposiciones mucosas y el dolor abdominal tipo cólico (3).

La colitis por desviación puede presentarse en períodos de tiempo variables de meses a años luego de

la cirugía (4). Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio de seguimiento que permita determinar tanto la incidencia como el tiempo de aparición de la misma. Al reestablecer la continuidad del colon se ha observado regresión completa dentro de los 3 a 6 meses posteriores (4).

Los estudios morfológicos de biopsias con desviación del tránsito fecal han mostrado inflamación crónica en el 50% e incremento del tejido linfóide en 100% comparado con controles a quienes se les ha realizado cirugía en el colon sin derivación del tránsito fecal (5). De la misma forma, el espesor de la muscularis propia en los casos de derivación fue mayor que en los controles, mientras que la densidad de los plexos mientéricos no presentó diferencias significativas (5).

La fuente energética para las células del epitelio colónico proximal, es la glutamina y para las del colon izquierdo son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), siendo los tres principales el butirato, acetato y propionato (6), los cuales son producidos a partir de carbohidratos, péptidos y glicoproteínas mediante fermentación en diferentes procesos metabólicos de las bacterias anaerobias (7). En cambio, la producción de AGCC está determinada por el número y el tipo de flora bacteriana presente en el colon, el sustrato disponible y el tiempo de tránsito en la luz del colon (6, 7). El principal sitio de fermentación es el segmento proximal y el ciego debido a que los segmentos distales tienen menor concentración de agua y carbohidratos así como el pH se incrementa progresivamente hacia esos segmentos (8, 9). Al realizar cuantificación de los AGCC en pacientes colostomizados, se ha observado una disminución progresiva de la concentración de los mismos hacia los segmentos distales (9).

Los AGCC, en particular el butirato, regulan la absorción de líquidos y electrolitos, inducen la proliferación, el crecimiento y diferenciación celular en la mucosa del colon (5). Los mecanismos de absorción de los ácidos grasos en el epitelio del colon no están completamente claros. La hipótesis actual propone dos mecanismos importantes para su absorción: la difusión de los AGCC en forma protonada con participación de las bombas  $\text{Na}/\text{H}^+$ ,  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPasa (6)

favorecida por la producción ácida de las bacterias al convertir más ácidos grasos de cadena corta en su forma protonada que es la forma en la cual pueden difundir a la célula, y el intercambio aniónico mediante intercambiadores de aniones de la membrana apical del enterocito (10, 11).

La presencia de la flora bacteriana en el intestino tiene un papel fundamental en la homeostasis de la mucosa colónica, mediante la interacción de los comensales con el huésped a través de receptores de reconocimiento de patrones de péptidos (PPRs) entre los que están los toll-like receptors (TLR) (11). Los TLR son una familia de receptores que juega un papel clave en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata (11, 12) los ácidos grasos de cadena corta, participan además en la activación de los genes mucina 1 (MUC) (12) de la familia de genes de mucina que codifican para fosfoproteínas de membrana que se anclan a la superficie apical de la célula como dominios (13). Su función es el reconocimiento de patógenos activando cascadas de señalización intracelular y la producción de proteínas de mucina. Sin embargo, no todas las formas del gen MUC son expresadas por efecto de la activación del butirato. El ácido butírico incrementa los genes MUC3 y MUC5B pero no tiene efecto sobre el MUC2 y tiende a disminuir la expresión de MUC5AC, estos últimos involucrados en la modulación de NF- $\kappa$ B (13), el cual es factor de transcripción de genes proinflamatorios en la vía MyD88 dependiente (14) de la siguiente manera. En la membrana apical del colonocito se encuentran los TLR que son activados por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (14), expresados por agentes infecciosos que median la producción de citocinas. Los TLR-4, uno de los casi 10 tipos de receptores que componen esta familia, reconocen los lipopolisacáridos bacterianos presentes en la mayoría de bacterias gram negativas que desencadenan una cascada de señalización activadora de genes intranucleares en la cual la proteína de respuesta primaria para diferenciación mieloide 88 (MyD88) (15, 16) puede intervenir o no hacerlo. En la vía dependiente de MyD88 se inducen los genes proinflamatorios por medio del factor nuclear  $\kappa$ B y la proteína activa-

dora 1 (AP-1) mientras que en la vía independiente de MyD88 se induce la expresión de interferón beta (IFN- $\beta$ ) por medio del factor regulador del interferón 3 (IRF-3) y de otros genes proinflamatorios mediante el NF- $\kappa$ B (15). El efecto sobre la proliferación celular por medio de estas vías de señalización todavía no es claro.

Las características patológicas de la colitis por desviación semejan a las de la colitis ulcerativa, por lo cual la historia clínica es fundamental pero en los casos de colostomía por colitis ulcerativa el diagnóstico es más complejo. Siempre que sea posible debe tomarse tejido de la mucosa proximal a la ostomía y de la mucosa distal de la cual se sospecha colitis por desviación (17-19). Endoscópicamente, la mucosa es friable, con eritema, edema, nodularidad, e incluso puede presentarse con ulceraciones; en todos los segmentos se observa hiperplasia linfoide en diferentes grados y se caracteriza por presentar agregados en los centros geminales de la mucosa comprometiendo hasta la submucosa (20). Las criptas pueden aparentar atrofia o verse distorsionadas. Cuando el paciente está sintomático típicamente se aprecia inflamación de las criptas sobregregada o atrofia de las mismas (20). Sin embargo, el estudio de la mucosa privada del tránsito intestinal ha sido difícil de estudiar dada la patología de base que fue indicación de colostomía, por este motivo se realizó el estudio de la mucosa en pacientes sometidos a derivación indicada por enfermedad de Hirschsprung en 37 pacientes, en 26 de los cuales los hallazgos de patología fueron hiperplasia folicular linfoide, expansión de la lámina propia por células plasmáticas, linfocitos y algunos neutrófilos, criptitas, epitelio reactivo y depleción mucinosa. En los casos más severos la alteración de la arquitectura incluía úlceras aftosas y metaplasia de las células de Paneth (21, 22). Las úlceras aftosas se han descrito en diferentes entidades. Inicialmente en la enfermedad de Crohn y posteriormente en infección por *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica*, herpes simple, *Mycobacterium*, tuberculosis y *Candida tropicalis* (23). En 1984, Lusk et al reportaron dos casos de ulceraciones aftosas como manifestación endoscópica mayor de colitis por desviación, signo que desapareció al reanastomosar el colon (23), lo cual apoyaba la etiología descrita (21, 22).

Harig et al (24) formularon la hipótesis de que la colitis por desviación podía ser resultado de un déficit de nutrientes sobre el epitelio del colon, específicamente debido a la carencia de ácidos grasos de cadena corta. Para comprobarlo estudió 4 pacientes con diagnóstico de colitis por desviación en quienes se habían excluido otros diagnósticos y cuantificó los niveles de AGCC, notando que no eran detectables en los segmentos distales a la colostomía. A esos mismos pacientes les instiló por vía rectal D-glucosa y no hubo reacciones de fermentación, posteriormente instiló una solución de ácidos grasos de cadena corta compuesta por acetato de sodio 60 mM, propionato de sodio 30 mM y n-butilato de sodio 40 mM, más cloruro de sodio 22 mM con una osmolaridad de la solución de 280 mM, y un pH ajustado a 7,0, concentraciones que resultaban similares a las que se encuentran en las heces comúnmente pero con una concentración aumentada de n-butilato. Esta solución fue administrada dos veces al día y observó mejoría entre 4 y 6 semanas después comparado con los enemas de solución salina, determinada endoscópica y patológicamente (24).

En otro trabajo, Guillermet et al (25) estudiaron 13 pacientes con colitis por desviación, los cuales fueron separados en dos grupos. Uno de ellos fue tratado con enemas de solución salina y el otro grupo con una solución compuesta de ácidos grasos igual a la utilizada por Harig en el estudio anterior (24). Estos pacientes fueron instruidos para la aplicación del enema dos veces al día durante dos semanas. Aunque los protocolos utilizados fueron similares, la duración de este último ensayo fue más corta, 2 semanas versus 4-6 semanas. En este trabajo no se produjeron los resultados del estudio anterior (24). Kiely et al (26) trataron cinco pacientes pediátricos con proctocolitis por desviación, con una solución de ácidos grasos idéntica a la de los estudios descritos anteriormente con ácido cítrico adicional, con pH de 7,0 y fue administrado mediante una sonda nasogástrica insertada en la ostomía hacia el segmento distal, y la dosis fue de 10 mL dos veces al día con una administración alternativa por vía rectal; en este estudio el tiempo de administración fue variable y la recomendación final fue reanastomosar el colon

para revertir la enfermedad (27), por ineficacia del tratamiento. La reanastomosis resuelve los síntomas del paciente, y normaliza la mucosa del colon al evaluarla de manera endoscópica e histopatológica.

## CONCLUSIONES

Todos los pacientes que son colostomizados por cualquiera de las indicaciones que hay sufren cambios en la mucosa secundarios a la derivación del flujo fecal y éstos tienen una base molecular común con otras enfermedades inflamatorias del intestino grueso, que aún no está completamente elucidada. No se ha realizado un estudio de seguimiento que permita determinar el inicio de los cambios histopatológicos en estos pacientes. El tratamiento está indicado cuando hay síntomas y el objetivo es suministrar los requerimientos de la mucosa colónica mediante la administración de ácidos grasos de cadena corta (23, 24). Si no hay síntomas no está indicado iniciar algún tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Kalliomäki Marko A, W Allan Walker. Physiologic and Pathologic Interactions of Bacteria with Gastrointestinal Epithelium. *Gastroenterology Clinics of North America* 2005; 34: 383-399.
2. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4(11): 430-5.
3. Yantiss RK, Odze RD, Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006; 48: 116-132.
4. Korelitz BI, Cheskin LJ, Sohn N, et al. Proctitis after fecal diversion in Crohn's disease and its elimination with reanastomosis: implications for surgical management. Report of four cases. *Gastroenterology* 1984; 87: 710-713.
5. Violi V, Cobianchi F, Adami M, Torri T, Ferraro G, Roncoroni L. Human defunctionalized colon: a histopathological and pharmacological study of muscularis propria in resection specimens. *Dig Dis Sci* 1998; 43(3): 616-23.
6. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1998; 12: 499-507.
7. Macfarlane GT, Gibson GR. Microbiological aspects of production of short-chain fatty acids in the large

- bowel. En: Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T, eds. *Physiological and Clinical Aspects of Short-chain Fatty Acids*. Cambridge (England), New York, NY: Cambridge University Press; 1995: 87-105.
8. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiology Review* 2001; 81: 1031-1064.
  9. Tyagi S, J Venugopalakrishnan, K Ramaswamy, PK. Dudeja. Mechanism of n-butyrate uptake in the human proximal colonic basolateral membranes. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology* 2002; 282: 676-682.
  10. EntrezGenL42558 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=gene>. Acceso enero 20, 2007.
  11. Entrez-nucleotide NM\_138554 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucleotide&xval=88758616>, acceso enero 20, 2007.
  12. Entrez Gene, MUC 1, mucin 1, cell surface associated (Homo sapiens) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=full\\_report&list\\_uids=4582](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=4582), acceso enero 20, 2007.
  13. Gaudier E, A Jarry, HM Blottière, P de Coppet, MP Buisine, JP Aubert, C Laboisie, C Cherbut, C Hoebler. Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology* 2004; 287: 1168-1174.
  14. Abreu MT, Arditi M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. *J Pediatr* 2004; 144(4): 421-9.
  15. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(7): 499-511.
  16. Akira S, Kioshi Takeda. Toll-like receptor signaling. *Nature* 2004; 4: 499-511.
  17. Breuer RI, Soergel KH, Lashner BA, Christ ML, Hanauer SB, Vanagunas A, et al. Short chain fatty acid rectal irrigation for left-sided ulcerative colitis: a randomised, placebo controlled trial. *Gut* 1997; 40(4): 485-91.
  18. Edward M. Kiely, Niyi Ade Ajayi, Robert A. Wheeler, and Marian Malone. Diversion Procto-Colitis: Response to Treatment with Short-Chain Fatty Acids. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1514-1517.
  19. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM. The new colitides, collagenous, lymphocytic, and diversion colitis. *Gastroenter Clin. North Am* 1995; 24: 717-729.
  20. Komorowski RA. Histologic spectrum of diversion colitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 548-554.
  21. Haque S, Eisen RN, West AB. The morphologic features of diversion colitis: studies of a pediatric population with no other disease of the intestinal mucosa. *Human Pathology* 1993; 24: 211-219.
  22. Haque S, West AB. Aphthoid ulceration in diversion colitis. *Histopathology* 1994; 25: 503.
  23. Lusk LB, Reichen J, Levine JS. Aphthous ulceration in diversion colitis. Clinical implications. *Gastroenterology* 1984; 87: 1171-1173.
  24. Harig JM, Soergel KH, Komorowski RA, Wood CM. Treatment of diversion colitis with short-chain-fatty acid irrigation. *N Engl J Med* 1989; 320: 23-28.
  25. Guillermot F, Colombel JF, Neut C, et al. Therapy of DC by short-chain fatty acids. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 861-4.
  26. Kiely EM, Ajayi NA, Wheeler RA, et al. Diversion procto-colitis: response to treatment with short-chain fatty acids. *J. Pediatr Surg* 2001; 36: 1514-1517.
  27. Wong J, Souza R, Kendall C. Colonic health: Fermentation and Short Chain Acids. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 235-243.