

EL SINDROME DE INTESTINO CORTO COMO FACTOR

DESENCADENANTE DE TRANSLOCACION BACTERIANA

Y DEL FALLO MULTIORGANICO

A mi padre, Manuel Zurita, médico.

A Sebastián Feliu de Cabrera, abogado.

"Ningú no em podrà treure l'esperança"

**A Maria, mi mujer,
y a mis hijos Manolo y Pepa,
por su comprensión, ayuda y
por el tiempo que les he quitado.**

AGRADECIMIENTOS

Al **PROFESOR D. CRISTOBAL PERA BLANCO-MORALES**, al que como mi profesor y maestro, nos ha respaldado con su ejemplo tanto desde el punto de vista humano, como con su saber como profesional, y asimismo por su amistad y consejos tanto desde el punto de vista profesional como fuera de ellos, y al que me siento incapaz de agradecer todo lo que he recibido desde mi época de estudiante en la Universidad de Sevilla, hasta la terminación de mi especialidad en el Hospital Clinic y Provincial de Barcelona en 1973. Para usted D. Cristóbal, como director de esta tesis, mi más sincero agradecimiento, respeto, admiración y afecto.

Al Dr **JUAN DARDER y CIRERA** sin cuya imprescindible colaboración, como gran amigo y anestesista, este trabajo no hubiera podido realizarse.

Al Dr **JOAN MARIA RAURICH** por su gran ayuda en los estudios estadísticos de esta tesis.

Al Dr. **PEDRO MARSE** por su colaboración en la selección de los temas de la TLB y del FMO.

A los Doctores **JOSE GIL, ANTONIO RAMIREZ y FRANCISCO SALVA** y a las **ATS y Auxiliares de Enfermería** del Servicio de Microbiología, en el cual se han realizado los estudios de esta Tesis.

A los doctores **RAMON CANET y RIBAS DE PINA y CARLOS SAUS SARRIAS** y **ATS y Auxiliares de Enfermería** del Servicio de Anatomía Patológica, en el cual se han realizado todos los estudios histopatológicos experimentales de esta tesis.

A los doctores **AGUSTIN CARME RAUET, JULIO LAGO RODRIGUEZ** por su inestimable ayuda en la realización de las intervenciones quirúrgicas y al doctor **JAIME CARBONELL CASASUS** por la traducción de numerosos artículos de este trabajo.

A los doctores **BARTOLOME COLOM y COLOM y FERNANDO LOPEZ-^{II}BERMEJO**, Veterinarios del Centro Sanitario Municipal de Son Reus, como asimismo a todo el Personal de dicho Centro, por inestimable ayuda y colaboración.

Al **Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social** por la estimable subvención concedida a este proyecto, mediante la Ayuda de Investigación 87/1526.

Al **EXCMO AYUNTAMIENTO DE PALMA DE MALLORCA** por la cesión de las Instalaciones Municipales.

A la Srta **MARIA ANGELES PEREZ y HORNILLO** por su afecto e inestimable ayuda desinteresada como instrumentista y gran estusiasta de este trabajo.

A los doctores **RAFAEL COLL, LUIS LADARIA y MARIA RIESCO**, como asimismo a las **ATS y Auxiliares de Laboratorio** por su colaboración.

A Don **ANTONIO BAUZA y VENY** (Jefe del Laboratorio fotográfico del Hospital Son Dureta) por su gran interés en el desarrollo de este trabajo.

A Don **RAMON SANTOS OLMOS**, Don **MANUEL MACHADO FERNANDEZ** y a la Srta **ANGUSTIAS GONZALEZ PEREZ**, del Servicio de Audiovisuales, por todas las facilidades proporcionadas para la impresión de esta Tesis.

INDICE DE CAPITULOS

1.	INTRODUCCION	1
1.1.	FLORA INTESTINAL	4
1.1.1.	MICROFLORA HUMANA NORMAL	4
1.1.2.	FLORA DE LA MUCOSA	20
1.2.	ESTRUCTURA DE LA MUCOSA INTESTINAL	24
1.2.1.	ESTRUCTURA Y FUNCION DEL INTESTINO DELGADO EN EL PERRO	35
1.3.	RECUERDO BIOQUIMICO DEL INDIVIDUO SANO	41
1.4.	DIGESTION DE SUBSTANCIAS NUTRITIVAS	44
1.5.	ABSORCION DE SUBSTANCIAS NUTRITIVAS	55
1.6.	FUNCIONES IMMUNOLOGICAS DE LA MUCOSA G.I.	61
1.7.	FUNCIONES DE BARRERA DE LA MUCOSA G.I.	76
1.8.	CONCEPTO DE SINDROME DE INTESTINO CORTO	83
1.9.	SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO	92
1.10.	ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DE BARRERA	100
1.11.	SINDROME DE ISQUEMIA-REPERFUSION	138
1.12.	TRANSLOCACIÓN BACTERIANA	145
1.13.	EL FRACASO DEL APARATO DIGESTIVO Y EL F.M.O.	158
1.14.	NUTRICION ENTERAL Y PARENTERAL	165
2.	HIPOTESIS	174
3.	MATERIAL Y METODOS	175
3.1.	ANIMALES DE EXPERIMENTACION	176
4.	RESULTADOS	195
4.1.	ESTUDIOS BIOQUIMICOS Y HORMONALES	196
4.1.1.	GRUPO CONTROL	196
4.1.2.	GRUPO OPERACION SIMULADA	198
4.1.3.	GRUPO DE RESECCION MASIVA INTESTINAL	201

4.2.	ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	212
4.2.1.	LUZ INTESTINAL	214
4.2.1.1.	GRUPO CONTROL	214
4.2.1.2.	GRUPO OPERACION SIMULADA	216
4.2.1.3.	GRUPO RESECCION MASIVA INTESTINAL	219
4.2.2.	MUCOSAS INTESTINALES	224
4.2.2.1.	FLORA DE LAS MUCOSAS DUODENALES SUBGRUPO 2°	226
4.2.2.2.	FLORA DE LAS MUCOSAS YEYUNALES SUBGRUPO 2°	228
4.2.2.3.	FLORA DE LA MUCOSA COLICA SUBGRUPO 2°	230
4.2.2.4.	GANGLIOS, HIGADO y BAZO	236
4.2.3.	MICROBIOLOGIA GANGLIOS MESENERGICOS SUBGRUPO 2°	
	242	
4.2.4.	HIGADO SUBGRUPO 2°	245
4.2.5.	BAZO SUBGRUPO 2°	247
4.2.6.	HEMOCULTIVOS	250
4.2.6.1.	HEMOCULTIVOS SANGRE PERIFERICA	250
4.2.6.2.	HEMOCULTIVOS DE SANGRE DE VENA PORTA	251
4.3.	ESTUDIOS HISTOLOGICOS	256
4.3.1.	MICROSCOPIA OPTICA	256
4.3.2.	HIGADO	256
4.3.3.	DUODENO	262
4.3.4.	YEYUNO	264
4.3.5.	COLON	267
4.3.6.	RIÑON	270
5.	DISCUSION	277
5.1.	ESTUDIOS BIOQUIMICOS y HORMONALES	277
5.2.	ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS	283
5.2.1.	LUZ INTESTINAL	283

5.2.2.	MUCOSAS INTESTINALES	286
5.2.3.	GANGLIOS MESENERICOS	292
5.2.4.	HIGADO	295
5.2.5.	BAZO	297
5.3.	SANGRE PERIFERICA Y SANGRE PORTAL	299
5.4.	ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS	301
5.4.1.	HIGADO	301
5.4.2.	DUODENO	302
5.4.3.	YEUENO	303
5.4.4.	COLON	304
5.4.5.	RIÑON	305
6.	CONCLUSIONES	306
7.	BIBLIOGRAFIA	I

1. INTRODUCCION

De forma tradicional la evaluación de la función intestinal estaba limitada a la monitorización del pH gástrico y a la motilidad intestinal. Sin embargo está quedando claro que el tracto gastrointestinal no es un órgano pasivo, sino que posee importantes funciones **endocrinas, metabólicas, inmunológicas** y de **barrera** junto a las de **absorción** de nutrientes.

En situaciones normales la mucosa gastrointestinal íntegra ejerce una función de barrera para las bacterias y endotoxinas intraluminales, pero en determinadas circunstancias estas bacterias pueden alcanzar inicialmente los ganglios linfáticos mesentéricos e invadir los tejidos extraintestinales, constituyendo lo que se conoce como **Translocación Bacteriana (TLB)** concepto ya expuesto por **FINE** en la década de los sesenta, pero que hasta años más tarde esta "**hipótesis intestinal**" como reservorio de infecciones sistémicas en pacientes de alto riesgo y origen del **Fracaso Multiorgánico (FMO)**, no fué tomada en consideración. Es a partir de entonces cuando el intestino es considerado como un reservorio de bacterias causantes de infecciones sistémicas en pacientes quirúrgicos de alto riesgo y clínicamente ocultas.

Respecto al **FMO**, éste ha sido considerado recientemente como una unidad patológica y con una compleja fisiopatología, la cual ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia en el papel del aparato digestivo tanto en el origen como en la evolución del mismo, debiéndose considerar su papel bajo dos puntos de vista:

a) el aparato digestivo juega un papel importante en la génesis del **FMO** y **b)** a su vez el aparato digestivo es un sistema que también sufre y presenta las manifestaciones del **FMO**, una vez éste instaurado. Por otra parte es un diagnóstico relativamente reciente, constituyendo en la actualidad una complicación de carácter frecuentemente mortal y secundaria a alteraciones fisiológicas importantes (traumatismos graves, resecciones masivas intestinales, hipotensión, sepsis, etc).

Tal como describiremos más adelante la presencia de la **Translocación Bacteriana (TLB)** no implica necesariamente la existencia de una lesión de la barrera epitelial; sin embargo la **TLB per se** representará un fallo en la integridad de función de la barrera mucosa, dependiendo esta función de barrera tanto de las células epiteliales como del espacio intercelular en el ápex de las mismas.

Diversos factores endógenos contribuyen a mantener la integridad y las funciones de la barrera mucosa, la cual forma un muro protector entre la luz intestinal y el resto del organismo. A lo largo de éste, células especializadas (caliciformes) producen **Mucina** (glicoproteína insoluble de elevado PM que forma un gel protector en la superficie mucosa). Sus células productoras tienen unas elevadas necesidades energéticas y la cantidad de mucina está disminuida en situaciones de isquemia (**PHILLIPS**, 1988). Las fitohemaglutininas ejercen un efecto de depleción de material mucoso que se traduce en el animal de experimentación en un **Sobrecrecimiento de bacterias intestinales** y de los índices de **TLB** (**WELLS** y **ERLANDSEN**, 1988) a **Ganglios mesentéricos, Hígado y Bazo**.

La **dieta oral** con su proliferación de bacterias comensales que impiden la fijación y crecimiento de patógenos, así como los mecanismos de la propia **digestión**, actuarán como antibacterianos.

Por lo tanto cualquier cambio patológico o la falta de nutrientes en la luz intestinal alterarán estos mecanismos de defensa, con la aparición de fenómenos que determinan alteraciones de la mucosa, sobrecrecimiento bacteriano (**SBC**) y translocación bacteriana (**TLB**).

Entre los mecanismos capaces de ocasionar daño en la mucosa intestinal (por Shock, Trauma, Sepsis, Hemorragia, Resección Masiva Intestinal, etc) destacan:

- a) agresión tisular causada por hipoxia intracelular.
- b) agresiones causadas por los radicales libres de oxígeno (**RLO**) y/o por enzimas derivadas de neutrófilos.
- c) daños en la integridad de la mucosa, como consecuencia de falta de disponibilidad de sustratos nutricionales claves.
- d) alteraciones en la función de la mucosa ocasionados por mediadores lipídicos y/o citoquinas.

Si a estos procesos **añadimos**, tal como describe **DEITCH** (1990):

- e) disrupción del balance ecológico de la microflora intestinal normal (**SBC**) a expensas sobre todo de bacilos entéricos
- f) deterioro de las defensas inmunológicas del huésped y
- g) las disrupciones físicas de la barrera mucosa intestinal

observamos que todos estos factores están comúnmente presentes en el enfermo críticamente grave, y por ello no es raro que estos pacientes tengan un elevado riesgo de desarrollar estados sépticos acompañados de **TLB**, ya que junto con una función intestinal alterada han experimentado pérdidas hemáticas importantes, hipotensión, etc; suelen estar malnutridos y/o inmunodeprimidos y tener alterada la ecología intestinal por la administración de agentes terapéuticos (antibióticos, antiácidos,etc).

Creemos que en nuestro estudio, los animales que son sometidos a Resección Masiva Intestinal y potencialmente sanos, sin haber estado sometidos a ningún tipo de agresión al inicio del experimento, se cumplen muchas de las causas que pueden originar una Translocación Bacteriana (TLB) y/o un Fallo Multiorgánico (FMO).

1.1. FLORA INTESTINAL

1.1.1. MICROFLORA HUMANA NORMAL

En el cuerpo humano habitan de forma permanente unos 100 billones de microorganismos. Esta microflora constituida por bacterias, levaduras, virus y protozoos, está localizada fundamentalmente en la piel y en las mucosas, formando parte de un **ecosistema** enormemente complejo y que tiende a permanecer en un equilibrio estable. La colonización se inicia inmediatamente tras el parto y a partir de los microorganismos de la madre, medio ambiente, etc, asemejándose a las pocas semanas a la del adulto y persistiendo prácticamente hasta la muerte del individuo. Existen más de 400 especies bacterianas en la flora colónica de un único individuo (**MOORE et al**, 1975). Un análisis microbiológico detallado de esta mezcla heterogénea es una tarea enorme; se ha estimado que la caracterización bacteriológica completa de una sólo muestra fecal, puede llevar más de un año para completarse. Afortunadamente la consideración, sólo de los microorganismos más representativos, nos dan unas líneas razonables de la microflora gastrointestinal

En contra de lo que podría suponerse, esta flora no sólo no representa un peligro inmediato de infección para el sujeto normal, sino que por el contrario, se considera beneficiosa. Su utilidad es notable manifestándose en aspectos metabólicos y de oposición al establecimiento de las bacterias exógenas que de forma continua intentan establecerse en el mismo lugar. A este último se le ha llamado "**resistencia a la colonización**".

El estudio de la microflora normal en el humano, la mayor parte Anaerobia, es complicada y difícil porque requiere un sistema especial de toma de muestras y un transporte en condiciones adecuadas, junto con el empleo de técnicas y medios de cultivo especiales y selectivos, que permitirán su individualización y contaje. Podría afirmarse que existe presencia de Anaerobios prácticamente en todas las zonas anatómicas colonizadas por poblaciones microbianas. Al ser el organismo humano muy complejo, la flora aislada en las distintas zonas y órganos es diferente; sin embargo hay una serie de características que permanecen constantes: en cada lugar en concreto,

sólo está formada por una serie de bacterias específicas, permanentes en el tiempo y con una topografía muy estable.

Este hecho permitirá al clínico sospechar el agente etiológico de una infección por la localización en donde asiente. Por otro lado la presencia de determinados microorganismos, que habitualmente forman parte de la flora normal, nos ayuda a diferenciar si nos encontramos ante una infección o ante una contaminación.

Haremos hincapié en adelante a las bacterias Anaerobias como flora normal sin excluir la Aerobias, por la importante intercorrelación que existe entre ambas. Se consideran bacterias Anaerobias aquellas que requieren una concentración muy baja de oxígeno libre para crecer. Existen unos límites de tolerancia que permiten clasificar estas bacterias desde extremadamente sensibles al oxígeno hasta aerotolerantes.

Clasificación de las bacterias anaerobias.

1. Esporuladas: Clostridium (gangrena, tétanos, botulismo).

2. No esporuladas:

Bacilos gramnegativos:

Bacteroides sp

Prevotella sp

Fusobacterium sp

Bacilos grampositivos:

Propionibacterium sp

Eubacterium sp

Bifidobacterium sp

Actobacillus sp

Actinomyces sp

Cocos grampositivos:

Peptostreptococcus sp

Cocos gramnegativos:

Veillonella sp

Localización normal de la microflora anaerobia

Oral y peroral	Saliva, dientes, encías, membrana cílica y senos paranasales
Gastrointestinal	Estómago, duodeno, yeyuno, ileon y colon
Tramo genital femenino	Vagina y cérvix

Distribución de la microflora humana

R. ANATOMICA	Nº bacterias/ml	Aerob /Anaerob
Cavidad oral		
Saliva	10^8	1/5
Dientes	10^9	1/1
Surco gingival	10^{12}	1/500
Tramo Digestivo		
Estómago	10^3	1/1
Yeyuno e Ileon	10^4	1/1
Colon	10^{11}	1/500
Recto	10^{12}	1/1000
Vagina y Cérvix	10^8	1/5

En este resumen no haremos referencia a las localizadas en nariz, bucofaringe, piel y tramo genital femenino.

Flora del tramo digestivo

Su contenido en bacterias es muy diferente en número y proporción según las partes del mismo. En condiciones normales y debido al bajo pH del jugo gástrico, la flora del estómago es mínima o apenas existente, siendo predominantemente grampositiva y Aerobia y la concentración bacteriana normalmente es de menos de 1.000 UFC por ml. Tras la ingesta de alimentos el incremento del pH hace posible que aumente el número de bacterias y puede aislarse flora procedente de la boca (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Micrococcus* y algunas levaduras y enterobacterias de los propios alimentos). En pacientes con tumores, úlcera gastroduodenal, hipo o aclorhidria, disminución de las IgG e IgA secretora o simplemente con disminución de la acidez, la flora se parece mucho más a la de la boca y con posibilidad de un mayor número de otros géneros (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Citrobacter* e incluso *Campylobacter* y *Helicobacter*). Por lo tanto cualquier aumento de la colonización bacteriana gástrica puede tener repercusiones clínicas, habiéndose observado la estrecha relación entre el número de bacterias del estómago y la posibilidad de infección postoperatoria gástrica.

En la bilis puede encontrarse parte de la flora bucal, aunque en los casos de infección de la mucosa de la vesícula y vías biliares es frecuente aislar *Escherichia coli* entre los Aerobios, y *Bacteroides* y *Clostridium* entre los Anaerobios como principales patógenos.

El Intestino delgado es una zona de transición entre el parcamente habitado estómago y la lujuria bacteriana del colon y constituye un "**auténtico modelo de competición**", donde los alimentos que contienen pequeñas cantidades de sustancias vegetales, pueden ser digeridos tanto por el huésped que los ingiere como por las bacterias que en él albergan. La flora de este tramo es bastante simple con contajes de bacterias entre 10^3 /ml y 10^5 /ml, incrementándose en el ileon terminal a 10^6 /ml y donde la proporción entre Aerobios y Anaerobios es muy similar; *Bacteroides* y *Bifidobacterium* son los más comunes.

En los tramos superiores excluida la orofaringe, el huésped tiene mecanismos suficientes para que las bacterias apenas proliferen. Al llegar las bacterias al intestino delgado son sometidas a la acción de los jugos intestinales, pancreático y biliar, al peristaltismo y a otros factores con amplio poder antimicrobiano; por dicha razón el número total de bacterias en dicho lugar es habitualmente

escaso y semejante al de las partes superiores del aparato digestivo, aunque con mayor número de *B. fragilis*. En el ileon y zona colorrectal, existen una gran cantidad de bacterias pertenecientes a más de 500 especies distintas; un 99% son Anaerobias sobre todo Bacteroides, capaces de utilizar los alimentos no digeridos previamente y vivir entre células epiteliales, las cuales los digieren y convierten en proteínas asimilables, mucina y otras materias. Puede decirse que estas bacterias, una vez salvados varios obstáculos (pH, barrido de los cilios de la mucosa intestinal, movimientos peristálticos, descamación epitelial, defensas inmunológicas locales -IgA secretora principalmente- y la competencia con otras bacterias y sustancias por ellas producidas), se instalan allí de forma permanente creciendo y multiplicándose en un verdadero "**cultivo continuo**" autoregurable, constituyendo lo que se denomina "**microflora normal**". Aunque parte de esta flora se elimina casi en su totalidad, es capaz de adherirse a receptores específicos de la mucosa intestinal, lo que favorece su permanencia y su mejor alimentación.

En el intestino grueso es donde el número de bacterias es mayor, llegando su concentración hasta 10^{11} y 10^{12} de bacterias vivas por gramo de heces, lo que representa 1/3 del peso en seco. Las bacterias que predominan son las Anaerobias estrictas de los géneros Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptostreptococcus, Peptococcus y Clostridium junto con algunas Aerobias como las Enterobacterias, pero en proporción mucho más baja de 1.000: 1.

Precisamente **son las bacterias Anaerobias** el factor más importante en el mantenimiento de la "**resistencia a la colonización**". El *B. fragilis* aunque constituye menos del 1% de la flora total del colon es el que se aísla en el 70% de las muestras clínicas de infecciones intraabdominales, debido a que se adapta mejor al medio donde se produce la alteración patológica y a la posesión de mayores factores de patogeneidad: cápsulas, endotoxinas, proteasas, heparinasa, colagenasa, hialuronidasa y betalactamasas.

Técnicas de estudio de la flora intestinal

La inaccesibilidad del tracto gastrointestinal excepto las porciones más proximales y distales, ha promovido el uso de una variedad de técnicas especializadas para la obtención de muestras de varios segmentos del intestino (CLARKE, 1977). La intubación intestinal con tubo largo y lastrado se ha usado para la aspiración del fluido luminal de varios segmentos intestinales en estudios bacte-

riológicos (**GORBACH et al**, 1967). Un proceso de muestreo más elaborado utiliza una cápsula que, después de ser ingerida por boca se abre electrónicamente y permite obtener pequeñas muestras de fluido intestinal o de mucosa (**HIRYZMANN**, 1962). Con esta técnica puede aparecer un gran retardo entre la recolección de la muestra y el análisis, ya que la cápsula se recupera después de ser expulsada por el ano y la multiplicación bacteriana dentro de la misma durante el periodo de tránsito, puede distorsionar los hallazgos. La **aspiración intestinal** a través de una aguja y/o a través de una laparotomía también se han empleado como métodos de obtención de muestras de fluido intestinal de distintas localizaciones, por otro lado inaccesibles (**BENTLEY** 1972).

De todas formas, la flora puede estar alterada por el ayuno preoperatorio, antibióticos orales, catárticos, enfermedades subyacentes y por la anestesia. La intubación intestinal parece ser el procedimiento más sencillo y más fiable posiblemente para tomar muestras del contenido del tracto gastrointestinal humano.

Métodos bacteriológicos.

La identificación de las especies bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal requieren unas técnicas anaerobias meticulosas. Entre ellas se incluyen las del roll tube, la del jarrón o contenedor anaerobio, el de la caja de plástico (**CLARKE** 1977 y **DRASAR** 1967) y otras. Un ambiente estricto Anaerobio se mantiene mejor con la técnica del roll tube, a pesar de que el uso de medios prereducidos libres de O₂ y el de consumidores inorgánicos de O₂ han aumentado el campo de cultivo para el organismo anaerobio con la técnica de la caja de plástico.

Los análisis bacteriológicos clásicos de la microflora intestinal utilizan tanto medios selectivos como no selectivos. Los medios de crecimiento selectivos permiten el crecimiento de ciertos tipos de microorganismos mientras inhiben el crecimiento de otros. Pueden existir dificultades inherentes asociadas al uso de medios selectivos. Estos pueden no sólo impedir el crecimiento de especies **no** deseables, sino que también pueden inhibir el crecimiento de especies **sí** deseadas, alterando de esta manera los datos cuantitativos. En un caso extremo ciertos microorganismos molestos pueden no crecer en forma alguna. Es más, un medio selectivo solamente lo es para aquellas especies que se conocen y a las cuales se busca. Bacterias que están

presentes en bajas concentraciones pueden no ser aparentes en un medio no selectivo y no pueden ser identificadas si dicho medio selectivo no favorece su crecimiento.

La cromatografía de gas líquido (**GLC**) ha sido un avance fundamental en la clasificación de bacterias Anaerobias. Los productos de fermentación de muchos organismos anaerobios incluyen ácidos grasos de cadena corta, los cuales son fácilmente identificados por técnicas estándar de **GLC**. El patrón individual de **GLC** es tan característico, que puede ser usado para clasificar al organismo (**CHERRY**, 1969).

Transporte de muestras

Como ya hemos mencionado no todos los gérmenes Anaerobios presentan la misma sensibilidad al oxígeno. Algunos como el *B. fragilis* y *Clostridium perfringens* son moderadamente resistentes, mientras que otros no toleran la exposición al O_2 , incluso por breves periodos de tiempo. Por este motivo los medios de transporte empleados deben de asegurar la supervivencia de todas las bacterias Anaerobias que pueda contener la muestra.

El sistema debe cumplir tres objetivos: **a)** evitar el contacto de la muestra con el O_2 ; **b)** impedir la desecación de la misma y **c)** tratar de que los microorganismos presentes en ella no se multipliquen en exceso.

Para conseguir un medio de transporte idóneo deben combinarse una o más de las siguientes fórmulas: **1)** atmósfera anaeróbica; **2)** medio de transporte (agar o caldo) con sustancias correctoras de O_2 que mantengan un potencial rédox bajo en el fondo del medio; **3)** medio dotado de un sistema catalítico de producción de atmósfera anaeróbica; **4)** indicadores de Anaerobiosis correcta (resarzulina o azul de metileno).

Algunos de los medios comerciales de uso común son:

a) PRAS: Tubos con atmósfera anaeróbica y medio de transporte reducido.

b) Port-A-Cul System (BBL), Anaerobic Transport Medium, Anaport, Anatube y Portagen (BioMérieux): Consisten en tubos o viales con atmósfera anaeróbica y medio sólido o líquido con agentes reductores de forma que preservan un ambiente de anaerobiosis durante unas 24 horas

después de la inoculación de la muestra. Existen presentaciones para la recogida de muestras líquidas, sólidas o en hisopos.

c) Vacutainer Anaerobic Specimen Collector (Becton-Dickinson), **Anaerobic Culturette System** (BBL): Son tubos con un sistema catalítico para generar una atmósfera anaeróbica, una vez que se introduce el escobillón en el agar.

d) Mini-jarra: Consiste en una jarra con atmósfera anaeróbica como las utilizadas en la incubación de placas anaeróbicas. Es útil para el transporte de restos de tejidos o biopsias de gran tamaño que no pueden ser introducidos en otros sistemas.

En nuestro estudio se ha utilizado el medio de transporte tipo **Portagen** (BioMérieux) por su versatilidad, ya que permite que tanto la inoculación de muestras líquidas como la introducción de pequeño material biopsico de menos de 1 cm². Su comodidad y su sistema de reducción de **O₂** permite mantener los microorganismos Anaerobios viables durante 24 horas a temperatura ambiente, aunque las muestras se procesaron en nuestro trabajo en un intervalo de 1-3 horas. Presenta alta eficacia habiéndose informado por algunos autores, una mayor tasa de recuperación de anaerobios frente a otro tipo de medios de transporte similares.

Procesamiento microbiológico

Las muestras en nuestro estudio se procesaron de forma inmediata al recibirse en el laboratorio, según su origen y procedencia.

Las muestras biópsicas de mucosa de intestino delgado (duodeno, yeyuno) y de colon así como las de hígado, bazo y ganglios mesentéricos, fueron extraídas del medio de transporte e inoculadas en 1 ml de suero fisiológico. Seguidamente se procedió a la homogeneización de la muestra durante 15' en un Stomacher. De la suspensión obtenida se realizaron dos diluciones a 10⁻² y 10⁻⁴ y se sembraron en placas de Agar Sangre al 5% y Agar MacConkey para investigación de aerobios. Estos medios fueron incubados a 37°C y con una atmósfera de un 5% de CO₂ durante 48 horas.

Para la recuperación de Anaerobios se sembraron las diluciones en placa de Agar Anaerobio Selectivo (Agar Sangre Lacada suplementada con vitamina K₁, Hemina, Extracto de Levadura y Amikacina como agente selectivo), incubándose a 37°C y en atmósfera anaerobia durante 72 horas.

Las muestras tanto de Sangre Periférica como de Vena Porta, se inocularon en frascos para hemocultivo **HEMOLINE-Duo** (BioMérieux) para Aerobios y Anaerobios, con incubación a 37°C y lectura diaria durante 5 días. Los frascos con signos de positividad se sembraron en Agar Sangre, Agar MacConkey y Agar Anaerobio Selectivo para posterior identificación de los microorganismos aislados. Todos los microorganismos recuperados se identificaron a nivel de grupo o género por las técnicas habituales ya descritas.

Fisiología y Regulación

La microflora normal aprovecha del hombre alimentos y un lugar idóneo para colonizar. En él ejerce una serie de funciones destacando las enzimático metabólicas y las equilibradoras del ecosistema, impidiendo la colonización de patógenos externos.

Función metabólica

La flora intestinal tiene un papel considerable en el metabolismo de sustancias endógenas y exógenas (**SCHELINE,1973**). Una serie de enzimas bacterianas pueden mediar en una amplia variedad de reacciones químicas.

La circulación enterohepática de muchas sustancias es dependiente de la existencia de una flora intacta que produzca enzimas, como la betaglucoronidasa y sulfatasas. Algunas sustancias que pasan a la circulación enterohepática son la bilirrubina, ácidos biliares, estrógenos, colesterol, digoxina, rifampicina, morfina, colchicina y dietilestilbestrol (**PLAA 1975**). Reacciones químicas mediadas por enzimas bacterianas pueden complicar el tratamiento de pacientes en una variedad de enfermedades. Por ejemplo la L-dopa es usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Una deshidroxilación bacteriana convierte la L-dopa en ácido metahidroxifenilacético (**GOLDIN et al, 1973**) De esta forma mayores dosis deben ser administradas para enviar pequeñas cantidades de droga activa al cerebro.

La digoxina no sólo pasa la circulación enterohepática, sino que puede ser inactivada por la flora intestinal. Esto ocurre aproximadamente en un 10% de los pacientes que reciben esta droga (**LINDENBAUM et al, 1981**). En estos pacientes hay una reducción substancial de digoxina a dihidrodigoxigenina, que tiene una actividad cardíaca marcadamente menor. Esta conversión puede ser reproducida **in vitro**, incubando digoxina con los cultivos de muestras de heces teñidas, de

pacientes que excretan grandes cantidades de este producto reducido. Se ha identificado al *Eurobacterium lentum* como el microorganismo responsable de estas reacciones de reducción. La administración de **eritomicina** o **tetraciclina** puede bloquear esta reacción tanto in vivo como in vitro.

Las bacterias intestinales obtienen su energía de reacciones sacarolíticas directamente de los **Monosacáridos** o de otros azúcares. Muchas de las fibras vegetales que ingerimos y no utilizables por el huésped, lo son por las bacterias sobre todo Anaerobias que como los *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium* poseen enzimas capaces de desdoblar la mayor parte de los polisacáridos. A mayor utilización de estas fibras se produce un incremento del número de bacterias y del consumo de nitrógeno por el intestino.

Respecto a los **Lípidos**, las bacterias degradan los ácidos biliares, el colesterol (tanto endógeno como exógeno) y otros esteroides por medio de su hidrólisis, oxidación, oxidoreducción, deshidroxilación y otros mecanismos, contribuyendo al metabolismo de estas sustancias.

Las **Proteínas** pueden ser degradadas por las proteasas, peptidasas e hidrolasas de estas bacterias, principalmente por las de *E. coli*, *proteus*, *clostridium*, *fusobacterium*, *bacteroides* y *bacillus*. Los Anaerobios utilizan los aminoácidos como fuente de nitrógeno, degradándolos por desaminación y descarboxilación, tomando amoníaco y muchos son capaces de hidrolizar la urea; por otra parte convierten los aminoácidos aromáticos en metabolitos únicos, algunos tóxicos para el hombre.

Toda la capacidad metabólica de las bacterias hace que exista una gran interrelación entre ellas y la mucosa intestinal, sobre todo en lo referente a sus ácidos grasos de cadena corta y su influencia en la proliferación celular, absorción de sodio y mantenimiento de anaerobios.

Resistencia a la colonización

Bajo condiciones de crecimiento óptimas en el laboratorio, los organismos coliformes se dividen cada 20 minutos. Este rápido crecimiento in vivo rápidamente sobrecargaría al huésped si no se le controlara. En el tracto gastrointestinal el tiempo de generación bacteriana es considerablemente más largo, siendo del orden de 1 a 3 divisiones por día (**GIBBONS**, 1967). Durante la vida, una serie de factores del huésped y del microbio actúan para limitar la población intestinal.

La ventaja principal de mantener el ecosistema intestinal en equilibrio es la prevención de superinfecciones en el hombre. La microflora normal adaptada al individuo impide la colonización de la flora exógena, sobre todo la constituida por patógenos, los cuales intentarían quedarse allí como residentes permanentes a cambio de su patogeneidad. Esta flora exógena es frenada por varios procedimientos entre los que se incluyen la competencia por sustancias nutritivas, la producción de sustancias metabólicas, la elaboración de sustancias antibacterianas y la ocupación de receptores celulares, impidiendo que sean ocupados por los patógenos; en éste último procedimiento es donde juega un papel importante el llamado **glicocálix**, común a la mayor parte de las bacterias y que reviste la mayor parte de las microvellosidades intestinales, tapizando la superficie mucosa e impidiendo que en los poros puedan fijarse las bacterias foráneas. Así pues, la microflora normal es un buen mecanismo de defensa que incluso regula el número de las bacterias ya adaptadas.

La acción anticolonizadora intestinal está reforzada por las inmunoglobulinas **IgG**, **IgM** e **IgA**, que tienen un efecto protector sobre la penetración de las enterobacterias en las células de la mucosa del intestino delgado.

La principal defensa del huésped contra el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, es la actividad peristáltica del propio intestino (**ROLFE**, 1984). El peristaltismo del intestino delgado en la rata ha sido examinado mediante la inoculación de una suspensión de eritrocitos marcados con ^{51}Cr y de bacterias, dentro de un asa subcutánea intestinal creada quirúrgicamente; las bacterias y los eritrocitos fueron rápidamente eliminados del intestino delgado como resultado de la acción peristáltica (**DIXON**, 1960). En ausencia de una motilidad efectiva como en el síndrome de asa ciega, se encuentra un denso crecimiento bacteriano en el intestino delgado (**DRUDE** 1980, **GORBACH** 1971, **SIMON** 1984 y **TABAQCHALI**, 1970). El ácido gástrico es un mecanismo importante de protección para mantener escasa la población bacteriana del tracto intestinal superior. Su papel en la limitación de la población bacteriana está más marcado en aquellos pacientes que tienen aclorhidria o que han sufrido gastrectomía parcial (**ENANKER** 1982 y **MUSCROFT** 1981). Estos pacientes presentan recuentos de bacterias tanto Aerobias como Anaerobias significativamente más altos a nivel del estómago y del intestino delgado. De la misma

forma hay un número aumentado de bacterias en el estómago de los pacientes que reducen el ácido gástrico. En pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria, coliformes y gramnegativos Anaerobios están presentes con frecuencia en el intestino delgado proximal, además de un número aumentado de estreptococos, lactobacilos y hongos.

Otras secreciones entéricas como el jugo entérico y el jugo pancreático, no parecen influir en la composición de la flora intestinal. Los ácidos biliares no conjugados inhiben el crecimiento bacteriano in vitro, pero in vivo las investigaciones no han podido demostrar que tengan una actividad antibacteriana significativa (**BURKE et al, 1977** y **LYKKEGAARD et al, 1977**).

Las interacciones microbianas sobre todo en el colon densamente poblado, son de gran importancia (**MACKOWIAK 1982** y **ROLFE, 1984**) a la hora de regular la microflora indígena.

Mediante productos del metabolismo bacteriano se puede ayudar a crear un ambiente intraluminal que restrinja el crecimiento bacteriano. **Ácidos grasos de cadena corta** (acético, propiónico y butírico) pueden inhibir la proliferación bacteriana (**BRYNE 1970** y **MACKOWIAK 1982**). Estos ácidos grasos son subproductos metabólicos producidos por bacterias Anaerobias y en casos menos frecuentes, por bacterias aerobias facultativas. A un pH bajo estos ácidos están indisociados y son capaces de entrar en el interior de la bacteria inhibiendo el metabolismo microbiano (**ROLFE 1984**).

Existen bacterias grampositivas y gramnegativas que producen una variedad de sustancias protéicas bactericidas para otros microorganismos y reciben el nombre genérico de **bacteriocinas**, las cuales pueden inhibir el crecimiento de otras especies e incluso controlar su propio crecimiento como forma de autoregulación. Las sustancias más conocidas son las **colicinas** (productos bactericidas producidos por cepas de E. coli). La significación de estas sustancias in vivo no se conoce ya que hay que tener en cuenta que pueden ser inactivadas en la luz intestinal (**ROLFE, 1984**).

Las **consideraciones dietéticas** parecen tener un efecto sorprendentemente modesto sobre la composición de la flora fecal (**HILL, 1981**). Cuando la flora fecal de individuos mantenidos con una dieta estandarizada se comparó con la de los sujetos a los que no se les controló la misma, se notaron pequeñas diferencias excepto para bajas concentraciones de anaerobios totales y hongos en

el primer grupo. El efecto de una dieta elementalmente líquida en la flora fecal de voluntarios fué una reducción, tanto en el peso de las deposiciones como en la frecuencia, acompañado todo ello por un pequeño cambio en la composición de la flora (**GORBACH**, 1977). De la misma forma estudios en voluntarios han demostrado que la fibra no tiene efectos cualitativos sobre la flora fecal (**DRASAR**, 1976).

El efecto de la carne sobre la flora intestinal ha sido estudiada por varios investigadores. No hubo cambios en la flora microbiana fecal predominantes en aquellos individuos que cambiaron de una dieta omnívora a una dieta vegetariana. En todas las dietas el contenido graso se mantuvo constante. No se encontraron diferencias significativas en la flora fecal entre las dietas altas en carne y las que no la contenían, a pesar de que había un pequeño incremento en la concentración de anaerobios durante la dieta rica en carne y un aumento ligero de coliformes durante la dieta exenta de ella.

Efectos de los antibióticos

Alteraciones de la composición de la microflora colónica pueden ser causados por cualquier antibiótico dependiendo de la concentración intraluminal y del espectro antimicrobiano (**NORDENVALL et al** 1983).

Estudios en pacientes neutropénicos han mostrado que la colonización intestinal por bacilos aerobios gramnegativos a menudo precede a la infección (**TAH** 1983). La ingesta regular de antibióticos orales no absorbibles ha reducido las infecciones en estos pacientes

Mantener el equilibrio ecológico de la flora bacteriana es de gran importancia para las personas sanas y/o con enfermedades leves, pero vital para las de bajas defensas, en los que la alteración de dicha flora conduce a infecciones graves causadas por bacterias de origen intestinal. La alteración de la simbiosis entre la microflora intestinal y el huésped que la alberga es determinante en la patogénesis de muchas infecciones bacterianas y fúngicas y en el control de la extensión de las epidemias nosocomiales.

Variaciones de la Microflora

A pesar de que se hallan variaciones considerables en la composición de la flora entre diferentes individuos, estudios en un único sujeto han demostrado en general que ésta es bastante estable durante largos periodos de tiempo (**GORBACH et al 1967**). Bajo ciertas circunstancias pueden existir fluctuaciones en la composición de la misma. Por ejemplo, pacientes hospitalizados son colonizados rápidamente por unos serogrupos específicos de *E. coli* asociados a una institución en particular (**COOKE 1969**).

Factores ecológicos son los que juegan un papel básico en la definición de las poblaciones bacterianas intestinales. Principios ecológicos asignan a cada especie un nicho o hábitat que es único para este microorganismo. En el intestino cada nicho es definido por la fisiología del huésped, interacciones microbianas y presiones ambientales. En estado de equilibrio todos los nichos están ocupados. Con una colonización transitoria el sistema se ve perturbado y su equilibrio desplazado.

Considerando la complejidad de este ecosistema y la constante llegada de microorganismos ingeridos, la estabilidad de la flora es bastante sobresaliente. Dicha complejidad hace al sistema más resistente a los cambios y permite a la flora recuperar su composición original poco tiempo después de insultos ambientales.

Otras y variadas causas pueden alterar el ecosistema intestinal y el de otras mucosas, unas exógenas y otras endógenas, vinculadas al terreno orgánico y su fisiología o al ambiente donde se mueve el individuo: alimentos, sustancias que se administran, cambios en las interacciones bacterianas, embarazo, viajes a lugares con diferentes costumbres, estados psíquicos y emocionales, malnutrición, aclorhidria, tumores, divertículos, estasis intestinal, déficit inmunitario natural o provocado por radiaciones o drogas inmunodepresoras, alteraciones funcionales, resecciones del tramo intestinal y, algo muy común en la práctica médica, el uso de antibióticos y antimicrobianos.

1.1.2. FLORA DE LA MUCOSA

En el hombre no parece estar demostrado que exista una verdadera flora de la mucosa con bacterias unidas a las células de la misma, tal como aparecen en algunos animales. También se

ha visto que la flora es asimismo menos abundante que en la luz, y que la relación Aerobios/Anaerobios se acerca a la unidad.

Hasta la fecha se han hecho muy pocos estudios de la flora de la mucosa gastrointestinal humana y casi todo el trabajo realizado ha sido orientado hacia el contenido de la luz intestinal, a pesar de que los organismos de la superficie de la misma están mucho mejor situados para participar como origen de lesiones (por ejemplo ulcerativas). En estudios realizados en animales se sabe que en muchos de ellos existe una flora específica de la superficie de la mucosa (como el antígeno K88 de la *Escherichia coli*).

La participación de la flora asociada a la mucosa en los procesos patológicos es en potencia, bastante mayor que la de la flora de la luz intestinal y puede ejercer un efecto sobre dicha mucosa mediante enzimas o toxinas extracelulares, en especial la consiguiente destrucción de la barrera protectora de moco. Cabe por otra parte esperar que la respuesta inmune a esta flora sea distinta a la de la flora luminal. Existe cierta evidencia en los animales de que la flora indígena asociada a la mucosa puede ser antagonista de las bacterias potencialmente patógenas.

Una muestra de biopsia normal es adecuada para la determinación de la flora bacteriana cualitativa pero no cuantitativa, radicando el problema en que la muestra no es de un espesor constante y reproducible y no es posible comparar el área de la superficie mucosa con el peso o tamaño de la muestra, necesitándose para los trabajos cuantitativos muestras de mayor tamaño.

PEACH et al (1975) demostraron que el tratamiento antibiótico preoperatorio no poseía ningún efecto demostrable sobre la flora de la mucosa, lo cual es tranquilizador. Debido a que se han realizado escasos trabajos, no existe unanimidad en torno a los métodos de transporte.

Ante todo las muestras deben lavarse exhaustivamente con solución salina para eliminar todos los contaminantes lumbales de su superficie y este procedimiento no afecta a la flora asociada. **En nuestro estudio estas muestras de biopsias de duodeno, yeyuno y colon, así como las de ganglios, hígado y bazo, tienen un peso aproximado entre 200 y 250 mg** y que tras ser lavadas, son seccionadas longitudinalmente las ganglionares, hepáticas y esplénicas, y de las digestivas separamos las distintas capas quedando como muestra la submucosa y mucosa, aunque no hemos visto diferencia significativa de mantenerse todas las capas intestinales.

Animales libres de gérmenes

La estructura y función del tracto gastrointestinal dependen de forma importante de la presencia de una flora bacteriana residente (**ABRAMS 1977** y **COATES 1977**). En el estado libre de gérmenes la pared intestinal es considerablemente más delgada y menos celular; las vellosidades son más delgadas y puntiagudas en su extremo; las criptas son más superficiales y la superficie mucosa total está substancialmente reducida (**GORDON 1961**). Morfológicamente las células de la mucosa son cuboideas en vez de columnares y son bastantes uniformes, tanto en tamaño como en forma. Estos cambios también son aparentes en la lámina propia, la cual en ausencia de microflora consiste en un estroma delgado infiltrado con unos pocos linfocitos y macrófagos. Hay poca estimulación inmunológica, no hay células plasmáticas y las placas de Peyer son menores y con menos centros germinales.

El intestino de animales libres de gérmenes (**KENWORTHY 1971**) rápidamente retoma la apariencia convencional tras la exposición a bacterias entéricas. La celularidad de la lámina propia se ve aumentada por infiltración de linfocitos, histiocitos, macrófagos y células plasmáticas. Este patrón histológico, llamado **morfología normal**, es subjetivo de una respuesta inflamatoria crónica.

Más evidencias de que la microflora induce una respuesta inflamatoria local en la mucosa, se desprenden del estudio histológico de la mucosa intestinal de animales a los que se les ha creado quirúrgicamente un asa ciega (**TOSKES et al 1975**). El denso crecimiento bacteriano en el interior de dicha asa se acompaña de hinchazón de las vellosidades, hipertrofia de las criptas y una pronunciada infiltración celular.

La alteración estructural más impresionante vista en el intestino de roedores sin gérmenes es un marcado aumento del ciego, el cual adquiere un tamaño 10 veces mayor al normal y constituyendo casi el 30% del peso total del animal (**ABRAMS 1977**). La causa de este proceso es desconocida a pesar de que se han postulado una serie de mecanismos, incluyendo la retención hídrica debida a la presencia de componentes con actividad osmótica, que normalmente son degradados por las bacterias o por la existencia de mediadores hormonales anómalos (**COATES et al 1977**). La colonización bacteriana del intestino grueso, especialmente con especies de clostridium o

bacteroides, rápidamente producen una involución del agrandamiento cecal (**COATES et al 1977 y TOMPSON 1971**).

La flora microbiana también influye en la actividad de las enzimas celulares intestinales. La actividad de la fosfatasa alcalina, disacaridasa y betaglucoronidasa, es mayor en los animales libres de gérmenes (**ROLFE 1984**). Por otro lado hay una actividad aumentada de la glicosidasa bacteriana presente en el intestino de animales convencionales. Este enzima juega un papel en la degradación de glicoproteínas..

La flora bacteriana también produce un número de sustancias que pueden ser absorbidas por el huésped. La producción de amoníaco en humanos es el resultado de una degradación enzimática bacteriana de proteínas y de urea. La vitamina K está producida por microorganismos intestinales y los animales libres de gérmenes desarrollan una deficiencia de ella, a no ser que se les administren suplementos dietéticos. *Bacteroides fragilis* y *E. coli* producen vitamina K in vitro (**FINEGOLD 1977**).

También se han encontrado alteraciones funcionales en el intestino de animales libres de gérmenes. Respecto a la motilidad intestinal, el tránsito y el vaciado gástrico se encuentran disminuidos (**ABRAMS 1977**). Existe asimismo un aumento de la absorción de carbohidratos (absorción más eficaz de glucosa y xilosa) en los animales que se encuentran libres de gérmenes (**ABRAMS 1977**).

1.2. ESTRUCTURA DE LA MUCOSA INTESTINAL

Como en otras partes del tubo digestivo, la pared del intestino delgado está formada por 4 capas concéntricas: serosa, muscular, submucosa y mucosa, siendo ésta última la más importante en relación con las funciones digestivas y absortivas. Existen varias estructuras cuya misión es la de aumentar la superficie en contacto con la luz intestinal. En primer lugar los **pliegues circulares** (válvulas de Kerckring), formados por la mucosa y la submucosa, alcanzando su máximo desarrollo en la porción distal del duodeno y en la proximal del yeyuno, disminuyendo entonces progresivamente y siendo rara su localización en la mitad distal del ileon.

El segundo medio mucho más efectivo para aumentar la superficie del área de la mucosa, es la presencia de incontable número de **vellosidades intestinales** de longitud comprendida entre 0,5 y 1,5 mm, según el estado de estiramiento y/o contracción de las fibras musculares lisas que poseen en su interior. Cubren la totalidad de la superficie mucosa (de 10 a 20 por mm²) y son más numerosas en el duodeno y yeyuno.

La superficie del epitelio está aumentada no sólo por las vellosidades, sino también por las invaginaciones que van a formar las glándulas tubulares entre las bases de las mismas (**criptas de Lieberkühn**). Estas glándulas que miden entre 320 µm y 450 µm, se extienden en profundidad hasta cerca de la delgada capa del músculo liso que constituye la **muscular de la mucosa**. Los espacios situados entre las glándulas intestinales están ocupados por tejido conjuntivo, formando la **lámina propia**.

El epitelio intestinal

La superficie libre de la mucosa está recubierta por un epitelio cilíndrico simple, el cual reviste la superficie del tubo digestivo desde el cardias hasta el ano, siendo igualmente frecuente en los conductos excretores de muchas glándulas.

Una propiedad fundamental de las células epiteliales es su tendencia a establecer contactos mutuos y formar así láminas coherentes que cubren superficies y revisten cavidades. Existen ciertas especializaciones de la membrana plasmática de las superficies laterales de las células, que sirven para mantener contactos firmes entre célula y célula. Las superficies libres de las células pueden modificarse para aumentar la eficacia del epitelio respecto a sus funciones de absorción y transporte. Ya que todas las sustancias que entran o abandonan el organismo deben atravesar algún epitelio en una dirección perpendicular a su superficie, las células están estructural y funcionalmente polarizadas, es decir, el polo distal que mira a la superficie libre es diferente al basal dirigido hacia el tejido conjuntivo subyacente. Las células epiteliales vecinas están tan firmemente unidas que hay que aplicar una fuerza mecánica relativamente fuerte para separarlas.

Los contactos entre las células epiteliales se clarificó mucho mediante la aplicación del microscopio electrónico, apreciándose que las membranas laterales de las células vecinas están separadas por un espacio intercelular de sólo 15 nm a 20 nm, no habiéndose demostrado la existencia de un cemento intercelular adhesivo. En los epitelios cilíndricos absorbentes frecuentemente las membranas celulares laterales se separan hacia la base creando espacios intercelulares más amplios.

La microscopia electrónica permite una definición bastante precisa de las especializaciones de contacto situadas en la superficie de los epitelios.

Zona ocludens o unión estrecha

Por debajo de la superficie libre del epitelio está la zona ocludens, zona donde las membranas de las células vecinas se aproximan y parecen fusionarse. Dentro de esta región, que ocupa de 0,1 a 0,3 micras del borde lateral de la célula, existen múltiples puntos de fusión separados por cortas regiones en las cuales las membranas vecinas están separadas de 10 nm a 15 nm. Esta región yux-

taluminal de fusión de membrana se extiende en forma de cinturón alrededor del perímetro de la célula y sirve para cerrar el espacio intercelular. Como consecuencia del cierre de este espacio intercelular, las moléculas grandes no pueden atravesar el epitelio desde la luz siguiendo una ruta intercelular. Estas uniones ocludens hacen posible que las células a través de sus membranas laterales bombeen soluto activamente a la fisura intercelular situada por debajo de ella, creando un gradiente permanente que sirve para mover el agua a través del epitelio, con lo que se va concentrando el contenido de la luz. Esta zona juega un importante papel mecánico en el mantenimiento de la integridad estructural del epitelio, siendo el lugar donde las células se encuentran más firmemente unidas.

Zónula adherens

Por debajo de la zona occludens, las membranas se separan a una distancia de 15 nm a 20 nm. Las membranas enfrentadas están reforzadas en su superficie citoplasmática por un denso fieltro filamentososo que forma una banda continua alrededor de la célula y paralela a la zona occludens.

Desmosoma o mácula adherens

Corresponderían a los lugares de unión del citoesqueleto a la superficie celular y también lugares de adhesión de célula a célula.

Nexo o unión de fisura

El espacio intercelular se reduce a unos 2 nm de ancho en toda su longitud y en ningún punto las membranas parecen fusionarse.

Tipos Celulares

a) Células absorbentes de forma cilíndrica y con una longitud entre 20 μm y 26 μm y núcleo ovoide y de situación baja. Su superficie libre tiene un borde estriado muy marcado y por debajo de él, el **fieltro terminal**. El citoplasma es rico en mitocondrias y con un aparato de Golgi bien desarrollado. El borde estriado o borde en cepillo de estas células, está constituido por gran número de microvellosidades paralelas y de una longitud de 1 μm a 1,4 μm que amplían unas 30 veces la superficie de la luz intestinal. El plasmalema que rodea a las microvellosidades presenta una sábana de filamentos finos y ramificados que irradian de su hoja externa y son más numerosos en la punta de las mismas. Estos filamentos forman una cubierta superficial continua sobre el borde en cepillo

entre 0,1 μm a 0,5 μm de grosor, estando bien desarrollada en el intestino humano y es considerada como parte integral de la superficie celular. De naturaleza glicoprotéica, es muy resistente a los agentes proteolíticos y mucolíticos y se cree que tiene un papel protector.

En el interior de cada vellosidad hay un haz de finos filamentos rectilíneos que corren por el interior de una matriz citoplasmática homogénea. Estos filamentos se extienden por el interior del fieltro terminal donde se fusionan. Parecen estar constituidos por **actina** y existiendo unos 20 filamentos de ella en cada microvellosidad. Dichos haces junto con los filamentos intermedios, la miosina y las proteínas asociadas del fieltro terminal forman un citoesqueleto altamente organizado.

Por debajo del fieltro terminal el citoplasma contiene pocos lisosomas, numerosas mitocondrias y abundante retículo endoplasmático liso (el cual va a desempeñar un importante papel en la absorción de las grasas por el intestino). Existe el sistema retículo endotelial granular y el complejo de Golgi (formado por cisternas paralelas con sus vesículas asociadas).

Las superficies laterales de las células absorbentes están muy próximas en la parte más alta del epitelio y durante la fase de absorción activa, las membranas celulares laterales de las células vecinas se separan en la región basal del epitelio y en estos espacios intercelulares pueden acumularse quilomicrones.

Hay un complejo de unión yuxtaluminal que cierra la comunicación entre la luz y dicho espacio intercelular. La presencia de uniones ocluyentes que rodean por completo a cada célula cerca de borde apical hace que todo el material absorbido desde la luz, ha de atravesar la membrana plasmática del ribete en cepillo, el citoplasma apical y la membrana celular lateral, a fin de ganar acceso a los espacios intercelulares del epitelio.

La membrana plasmática en la base de la célula está aplicada a una lámina basal continua, la cual cierra también los espacios intercelulares de la porción basal del epitelio. El material absorbido y acumulado entre las células debe atravesar esta barrera para llegar a los capilares y a los linfáticos de las vellosidades.

b) Células caliciformes, que se encuentran distribuidas irregularmente entre las absorbentes. Su región apical (teca) se encuentra dilatada por gotitas de mucígeno, mientras que su base está libre de material secretorio terminando en un tallo fino. De núcleo aplanado y citoplasma basófilo, dispo-

niéndose su retículo endoplasmático rugoso paralelo a la base. El complejo de Golgi está muy desarrollado y están envueltas por una delicada membrana.

Las células caliciformes se encuentran unidas a las células absorbentes vecinas por complejos de unión yuxtalaminales. Puede haber pocas microvellosidades. El mecanismo de la liberación de las gotitas de secreción parece ser que se realiza mediante la fusión de las membranas de las distintas gotitas con la membrana plasmática, permitiendo así que el moco pueda fluir hacia afuera y manteniéndose la integridad de la superficie celular.

El producto de secreción de estas células, **el moco**, sirve para lubricar y proteger la superficie del epitelio y está formado por una glicoproteína ácida a causa de los residuos de ácido siálico y de ésteres sulfatados.

c) Células enteroendocrinas, que se presentan aisladas unas de otras y muy diseminadas por el revestimiento epitelial del tubo gastrointestinal. Presentes en un número moderado en estómago, son frecuentes en el duodeno y más escasas en yeyuno e íleon, donde aparecen tanto en las vellosidades como en las criptas. En escaso número se encuentran tanto en el colon como en las vías biliares y conductos pancreáticos. Las microvellosidades frecuentemente más largas y gruesas que las de las absorbentes, lo que ha sugerido su posible función como quimiorreceptores.

Otros tipos de células enteroendocrinas son las **células D** localizadas en el fundus y antro gástrico y que segregan somatostatina. Las **células A** del duodeno que segregan el glucagón. Las **células G** del antro gástrico que segregan gastrina. Las **células L** de la mucosa intestinal (no se conoce su producto). Las **células S** intestinales secretoras de Secretina y las **células I** del duodeno que probablemente son la fuente de colecistoquinina.

Criptas de Lieberkühn

El epitelio que recubre las vellosidades se continua por las glándulas intestinales o criptas de Lieberkühn. La mitad superior de la pared de las criptas está tapizada por células absorbentes, caliciformes y algunas células de gránulos basales. En la mitad inferior hay células menos diferenciadas y entre ellas muchas mitosis. Es aquí donde se forman las nuevas células que van a sustituir de modo continuo a las que se desprenden en la punta de las vellosidades. Al marcar con timidina las células, se ha demostrado que a las 24 horas las células marcadas están en la pared de las

vellosidades y al 5° día se desprenden de la punta de las mismas. Las criptas están rodeadas por una vaina de fibroblastos aplanados. En estudios con timidina tritiada también se ha demostrado que los fibroblastos y las células epiteliales emigran sincrónicamente.

Células de Paneth, que dispuestas en pequeños grupos se encuentran situadas en el fondo de las criptas. Son una población estable y en ellas no se ven mitosis. Numerosas en el hombre, ratas, monos, son muy escasas en perros, faltando en gatos y cerdos. Su papel funcional es desconocido así como sus productos de secreción, aunque los estudios citoquímicos han revelado que por la presencia de lisozima (proteína de fuerte carga catiónica) es capaz de digerir las paredes celulares de ciertas bacterias. En determinadas circunstancias fagocitan y digieren ciertos flagelados y microorganismos intestinales que se encuentran frecuentemente en las criptas.

Renovación celular

El revestimiento epitelial digestivo está renovándose continuamente por proliferación de células indiferenciadas en las criptas, migración hacia las vellosidades y descamación de las células muertas en la extremidad de las mismas. A este proceso se le denomina **renovación celular epitelial** y su duración es el **tiempo de renovación celular**. Un ciclo celular completo ocupa de 10 a 17 horas en roedores y de 24 horas aproximadamente en el hombre. La mucosa se sustituye totalmente en los roedores en 23 días y en el hombre en 36 días.

En el colon faltan las vellosidades aunque el patrón de renovación celular es semejante. La zona de proliferación de las criptas es algo más extensa y las células son empujadas hacia la superficie de la mucosa situada entre ellas.

Lámina propia

Está constituida por tejido areolar laxo ocupando los espacios que quedan entre las criptas de Lieberkühn y forma el eje de las vellosidades intestinales. Además de las fibrillas colágenas del estroma, hay redes de fibras elásticas que rodean a las criptas y se extienden por las vellosidades. Algunos cordones del músculo liso pasan de la capa muscular de la mucosa al eje de cada vellosidad, orientándose paralelamente al vaso quilífero central, el cual termina en un extremo ciego cerca de la punta de cada vellosidad y es utilizado para el transporte de los lípidos absorbidos. Las

contracciones del músculo liso de la vellosidad vacían los vasos quilíferos, impulsando la linfa y sustancias absorbidas hacia ganglios mesentéricos y el conducto torácico.

En la lámina propia se encuentran asimismo células plasmáticas, eosinófilos, macrófagos y sobre todo linfocitos los cuales van a constituir una reserva de células inmunocompetentes, de las cuales muchas son capaces de diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos. La concentración de linfocitos intraepiteliales aumenta a lo largo del tubo digestivo, alcanzando su máxima concentración en el colon.

Nódulos linfoides

Junto a la emigración de linfocitos, la lámina propia contiene muchos nódulos linfoides solitarios y estos densos agregados de linfocitos se encuentran diseminados por todo el intestino delgado y sobre todo en la región distal. Mientras que los nódulos más pequeños ocupan la porción de la mucosa situada por encima de la muscular de la mucosa, los mayores ocupan todo el espesor de ésta haciendo prominencia en la superficie y prolongándose por debajo a través de la capa muscular de la mucosa hasta la submucosa. Aparecen de forma prominente y ovoidea y están desprovistos de vellosidades. A los grupos de nódulos reunidos se les denominan **placas de Peyer**, estando presentes sobre todo en el ileon (en número de 30 a 40) y situadas frente a la línea de inserción del mesenterio. En la vecindad de dichos nódulos la lámina propia y la submucosa están siempre densamente infiltradas por linfocitos.

Sistema inmunosecretor del intestino

La superficie mucosa del tubo gastrointestinal presenta una área enorme que ha de ser protegida contra la invasión de gérmenes patógenos, constituyendo el sistema Inmunosecretor un componente muy importante de esta defensa al producir una clase especial de anticuerpos que frenarán la proliferación bacteriana, neutralizando los virus e impidiendo la penetración de las enterotoxinas a través del epitelio.

En el organismo humano se conocen más de cinco clases de **Ig** y la más frecuente es la **IgG**, el anticuerpo mediador de la inmunidad humoral general. Una segunda clase importante es la **IgA** o inmunoglobulina secretora, que se encuentra en el suero y en las secreciones de las glándulas parótida, submaxilar, mamaria, lacrimal, traqueobronquiales y en las del tubo gastrointestinal.

Se ha llamado la atención acerca de la yuxtaposición frecuente de los macrófagos con los linfocitos y las células plasmáticas en la lámina propia. Se piensa que los macrófagos procesan los anticuerpos, de modo que aumentan la efectividad de éstos para inducir una respuesta inmune. Aunque los macrófagos pueden fagocitar y destruir el antígeno, se ha postulado que parte de éste que permanece en su superficie, es liberado y presentado de forma más efectiva a los linfocitos inmunocompetentes vecinos. De esta forma los macrófagos promueven activamente la respuesta inmune y facilitan la respuesta secundaria al antígeno por parte del huésped.

Los antígenos de la luz intestinal que cruzan la barrera mucosa interactúan con las células de los nódulos linfoides de la lámina propia, que ya están comprometidas para la producción de IgA. Cuando los linfoblastos subyacentes han reaccionado con el antígeno, emigran a los ganglios linfáticos mesentéricos y tras madurar allí entran en la circulación sistémica. A través de ella vuelven a aposentarse en el intestino y se distribuyen ampliamente en forma de células libres de la lámina propia. Aquí se diferencian a células plasmáticas y producen el anticuerpo IgA específico frente al antígeno absorbido. La IgA producida es transportada a través del epitelio suprayacente unida a un transportador glicoprotéico llamado componente secretor, el cual sirve no sólo como un elemento transportador sino que parece también proteger a la IgA contra el sistema lisosómico de la célula y contra su destrucción por otras enzimas de la superficie intestinal.

Los anticuerpos secretorios liberados en la superficie son retenidos en el glicocáliz del epitelio donde se sitúan para interactuar con los antígenos, las enterotoxinas y las bacterias e impedir su adhesión a la membrana celular, denominándose a este efecto "**exclusión inmune**".

Muscular de la mucosa

La muscular de la mucosa mide un promedio de 38 μm de grosor y está formada por redes de fibras elásticas y por dos capas de músculo liso, una interna circular y otra externa longitudinal. Su contracción aumenta la altura de los pliegues de la mucosa.

Submucosa

Constituida por tejido conectivo moderadamente denso y rico en fibras elásticas, contiene en ocasiones células adiposas. En el duodeno, pero no en el resto del intestino, está ocupada en gran parte por las células de Brunner.

Muscular

Está formada por una capa externa longitudinal y otra interna circular y ambas de músculo liso. Entre ellas se sitúa el plexo mientérico del sistema nervioso autónomo. La muscular es la responsable del peristaltismo y de la contracción en ondas que viajan a lo largo del intestino a una velocidad de unos pocos centímetros por segundo y que propulsa el contenido intestinal hacia adelante. Aparte de estas ondas hay movimientos segmentarios consistentes en la alternancia de contracción y relajación de segmentos cortos los cuales no hacen progresar el contenido hacia el intestino grueso, sino que dan por resultado un movimiento de vaivén que sirve para agitar y mezclar el material contenido en la luz intestinal.

En la porción terminal del ileon la muscular se engruesa ligeramente y forma el esfínter ileocecal, el cual permanece parcialmente contraído retrasando el vaciamiento de su contenido hacia el ciego. Tras la ingesta de comida hay una activación refleja del peristaltismo ileal y relajación del esfínter ileocecal (reflejo gastrocólico), que permitirá el avance del contenido hacia el intestino grueso. En el orificio ileocecal existen pliegues de mucosa que van a penetrar en el ciego y que funcionan como una válvula bicúspide, la cual se cierra cuando éste se llena e impide el reflujo de su contenido al ileon.

Serosa

Es la capa externa y está constituida por una lámina continua de células epiteliales planas (mesotelio) y separada de la muscular subyacente por una capa muy fina de tejido conjuntivo laxo. La superficie interna de la pared abdominal y la superficie de los órganos suspendidos de ella están todas cubiertas por una capa continua de mesotelio llamada peritoneo. El líquido que trasuda de los capilares subyacentes humedece las superficies, facilitando un deslizamiento libre de roces de las asas durante el peristaltismo.

Vasos sanguíneos del tubo intestinal

En el intestino delgado el plexo arterial submucoso, da origen a dos tipos de arterias que corren hacia la mucosa. Una parte de estas arterias se ramifican en la cara interna de la muscular de la mucosa y originan redes capilares que rodean las criptas de Lieberkühn. Otras arterias van destinadas específicamente a las vellosidades recibiendo una o varias pequeñas ramas arteriales

cada una de ellas, las cuales entran por su base y forman una densa red capilar inmediatamente por debajo del epitelio. Cerca de la punta de la vellosidad se originan una o dos pequeñas venas a partir de la red capilar superficial y corren hacia abajo para anastomosarse con el plexo venoso glandular y desde aquí pasar a la submucosa donde se unen a las venas del plexo submucoso.

Vasos linfáticos

En el estómago los linfáticos están situados más profundamente que los capilares sanguíneos, anastomosándose continuamente a nivel de la mucosa. Rodean a las glándulas y dirigiéndose hacia la profundidad de la mucosa van a formar un plexo de finos vasos. Las ramas de este plexo van a perforar la capa muscular de la mucosa formando a nivel de la submucosa un plexo de vasos linfáticos provistos de válvulas. De este plexo submucoso salen grandes vasos linfáticos que van a perforar la muscular externa. Aquí van a recibir numerosos afluentes procedentes del plexo linfático de la capa muscular y siguen junto con los vasos venosos sanguíneos hacia el tejido retroperitoneal. En el colon los linfáticos van a presentar una disposición semejante.

El componente más sobresaliente de los linfáticos del intestino delgado son los quilíferos del eje de la vellosidad, conteniendo cada una un solo quilífero el cual va a ocupar una posición axial y terminando en un extremo ciego cerca de la punta. Los grandes quilíferos corren desde el plexo submucoso y a través de la muscular externa hacia el mesenterio y reciben ramas de un plexo tangencial denso localizado entre las capas circular y longitudinal de la musculatura externa.

1.2.1. ESTRUCTURA Y FUNCION DEL INTESTINO DELGADO EN EL PERRO

La estructura del intestino delgado en el perro aporta un área de máxima superficie para el rendimiento óptimo de las funciones intestinales (digestión, absorción y secreción). El contacto entre la superficie mucosa y el contenido luminal donde toman lugar estas funciones está aumentado por: **1)** la estructura tubular hueca del intestino delgado; **2)** un revestimiento mucoso que está plegado y tiene proyecciones de la mucosa, denominados vellos y **3)** la cubierta de la superficie mucosa de los vellos por una capa simple de células epiteliales especializadas que presentan microvellos sobre su membrana luminal (borde en cepillo).

El intestino delgado de los perros se comprende de tres partes: el **Duodeno** es la porción más corta y proximal que recibe la abertura gástrica, el conducto biliar común y los conductos pancreáticos y está situado por lo general a la derecha de la línea media; el **Yeyuno** es la porción más larga que consiste de hasta 8 asas que ocupan la mayor parte del abdomen medio y están cubiertas por el omento; el **Ileon** que es la porción terminal y que desemboca en el colon ascendente por el orificio ileal.

En nuestro estudio hemos aprovechado los tres tipos de experimentos, para realizar una medición aproximada del intestino delgado y grueso. En **40 perros Controles** la longitud media del intestino delgado (Yeyuno e Ileon) fué de 320 cm; en los 10 animales de **Operación Simulada** fué de 365 cm y en 5 animales sometidos a **RMI-TT** fué de 335 cm y *con una media entre los tres grupos de 333 cm. La media del intestino grueso ha sido en nuestros animales de unos 45 cm.*

El sistema arterial del intestino delgado llega principalmente a través de la arteria mesentérica craneal aunque el duodeno también recibe sangre de la arteria gastroduodenal, originada en la rama hepática común de la arteria celíaca. El drenaje venoso se dirige a la vena porta por las venas mesentéricas craneal y caudal y para una porción del duodeno, a través de la vena gastroduodenal.

Los vasos linfáticos intestinales en general acompañan a las venas y a las arterias intestinales. La linfa intestinal drena desde los linfáticos intestinales a los ganglios mesentéricos, luego a los grandes troncos linfáticos intestinales que convergen y forman la cisterna del quimo (porción caudal dilatada del conducto torácico) y finalmente es transportada por el conducto torácico a la circulación venosa (**ANDERSON y ANDERSON, 1980**).

El intestino delgado está innervado por el sistema nervioso autónomo. El control parasimpático y simpático extrínseco llega a través de los nervios vagos y espláncnicos respectivamente. La innervación intrínseca de la función intestinal está dada por un tramo intramural de neuronas y fibras nerviosas denominado plexo mientérico y submucoso.

Las capas de la pared intestinal desde dentro hacia afuera son: **1)** el epitelio columnar de la superficie mucosa; **2)** la membrana basal; **3)** la lámina propia; **4)** la muscularis mucosae; **5)** la submucosa; **6)** las capas musculares longitudinal y circular y **7)** la serosa.

El borde microvelloso del epitelio está cubierto por una sustancia glucoprotéica, denominada glicocálix. Una capa epitelial de una sola célula de espesor cubre los vellos intestinales y reviste los "valles" o criptas entre los vellos.

Existen 4 tipos de células epiteliales intestinales: **a)** la célula columnar o enterocito que es la de mayor número y está especializada en la digestión y la absorción; **b)** la célula en copa que secreta mucus; **c)** la célula de Paneth cuya función no está clara y que probablemente sea de naturaleza secretora y **d)** la célula enteroendocrina que segrega hormonas en respuesta a estímulos químicos (**EASTWOOD, 1977**).

Este proceso de replicación, migración y diferenciación del epitelio intestinal es denominado **renovación epitelial** y que bajo condiciones normales dura de 2 a 6 días. Dicha renovación celular se acelera en la enfermedad intestinal o por la resección quirúrgica de una porción del intestino y se prolonga por factores como ayuno alimentario, uremia, radiación y agentes quimioterápicos que inhiben la síntesis del ADN. Además la renovación celular es más rápida en los animales criados convencionalmente que tienen una microflora normal, que en los animales libres de gérmenes (**HIRSH, 1980**).

Otro componente de la microanatomía del intestino delgado que merece una atención especial es el tejido linfoide. Las células inmunocomponentes (linfocitos y plasmocitos) se distribuyen ampliamente a lo largo de todo el intestino delgado. Se localizan entre las células epiteliales de la mucosa, se esparcen difusamente a lo largo de la lámina propia del epitelio, se ubican en varios sitios del tracto gastrointestinal -en estructuras denominadas nódulos linfoides- y como agregados únicos de nódulos linfoides denominadas **placas de Peyers** (**HIRSH, 1980**). Estos inmunocitos participan en la respuesta inmune local a los antígenos que contactan con la superficie de la mucosa mediante la producción de la inmunoglobulina A (Ig A), la principal Ig de las secreciones intestinales y también por la producción de otros tipos de Ig, y a través de la inmunidad mediada por células.

Es interesante destacar que los animales criados en un ambiente libre de gérmenes carecen de colonización bacteriana en la mucosa y tienen menos linfocitos y plasmocitos en la lámina propia en comparación con los animales convencionales. De esta manera el constante contacto de la mi-

croflora normal (y sus antígenos) con la mucosa, aparentemente estimula una inflamación fisiológica (**EASTWOOD** 1977).

Además de las células linfoides existen otros elementos que también participan en las respuestas inmunes: macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos; todos ellos se esparcen a lo largo del intestino delgado.

Entre los datos analíticos estudiados en los distintos grupos de animales de experimentación figuran los **Ácidos Biliares Totales a nivel sérico**, por lo que detallaremos sucintamente el metabolismo de dichos ácidos en el perro.

Los ácidos biliares (**AB**) principales solutos de la bilis son sintetizados por el hígado y tras ser secretados a los conductos biliares llegan al intestino pasando a la circulación enterohepática, con una pequeña pérdida por las heces.

Los **AB** absorbidos son removidos por el hígado desde la sangre portal quedando disponibles para la reexcreción biliar y una muy pequeña cantidad de **AB** absorbidos alcanzan la circulación sistémica. Las concentraciones sanguíneas de **AB** permanecen estables y bajas en condiciones normales, presentando pequeños incrementos transitorios tras la ingesta.

La síntesis hepática de los **AB** (de capacidad limitada) se estimula por las bajas concentraciones. El hígado sintetiza nuevos **AB** para equilibrar las pérdidas fecales. Este eficiente reciclado de los **AB** (20-30 g/día) permite que el pool total de éstos (3 a 5 g) se mantenga. Durante una comida el pool total puede ser reciclado 2 ó 3 veces por medio del ciclo enterohepático y en determinados momentos del día, el recambio de los **AB** equivale a 6 ó 10 veces el tamaño del pool disponible.

Los **AB** son la principal ruta de eliminación del colesterol el cual se metaboliza a dos **AB** primarios: cólico y quenodexosicólico. El hígado los conjuga con taurina y glicina antes de su excreción en el intestino. El 95% de los **AB** se absorben en forma activa en el ileon y el 5% restante pasa al colon siendo desconjugados por la flora colónica bacteriana. El ácido cólico pasa a deoxicólico (la mayor parte reabsorbido) y el ácido quenodexosicólico pasa a ácido litocólico (excretado principalmente por las heces).

Los **AB** no conjugados pasan al hígado donde son conjugados antes de pasar al duodeno. Los **AB** en el intestino delgado disipan los complejos lipídicos ingeridos en soluciones micelares absorbibles. Potencian y estimulan la secreción de lipasa pancreática y mantienen la solubilidad del colesterol.

Los efectos fisiopatológicos de los **AB** se relacionan con la acción hepatotóxica directa, la inducción de ulcus gástrico y la diarrea, teniendo el ácido litocólico un efecto hepatotóxico directo. Asimismo estimulan la secreción de gastrina.

El **Sobrecrecimiento Bacteriano** en el ID produce más desconjugación de los **AB**, **lo que induce a alteraciones funcionales y morfológicas de la mucosa**. La disminución de sales biliares conjugadas altera la absorción de los ácidos grasos y ocasiona esteatorrea. En caso de penetración de grandes concentraciones de **AB** en el colon, el ácido deoxicólico inhibe la absorción de agua y electrolitos y produce diarrea.

1.3. RECUERDO BIOQUIMICO DEL INDIVIDUO SANO

DIGESTION Y ABSORCION DE SUSTRATOS

Valor y Necesidad Alimenticia

La mezcla alimenticia está formada por la incorporación de diferentes alimentos los cuales representan complejos muy complicados de sustancias nutritivas. Estas son compuestos químicamente definidos (hidratos de carbono, triglicéridos, proteínas, minerales o vitaminas). Los alimentos (leche, carne, huevos, etc) son complejos a menudo de muchas sustancias nutritivas, que bien se encuentran en la naturaleza o se obtienen a partir de productos naturales.

Substancias Nutritivas

En este grupo encontraremos Substancias Digeribles y No Digeribles o No Asimilables (celulosa, proteínas de cartílago). Las sustancias nutritivas utilizables desde el punto de vista funcional, pueden dividirse en tres grupos:

Substancias Energéticas.

Son todas aquellas que están relacionadas con la obtención de energía del organismo, entre las que podemos citar:

Hidratos de Carbono

almidón	glucosa.
glucógeno	glucosa.
sacarosa	glucosa + fructosa.
lactosa	glucosa + galactosa.

Grasas

triglicéridos	ácidos grasos + glicerina.
---------------	----------------------------

Albuminoides

proteínas	aminoácidos.
-----------	--------------

Substancias Estructurales

Son todos los compuestos que el organismo necesita continuamente para fines biosintéticos:

H de C	Grasas	Albuminoide	Nucleótido	Minerales
hexosas.	glicerina, colinaes gosina	A.A. esenciales y ciales.	B.nucléicas (pu pirimidinas).	Ca ⁺⁺
aminohexosa pentosas.	colesterol, A.gras rados o no			PO ₄ H ₂

Sustratos Efectivos

Son aquellas sustancias que emplea el organismo de forma continuada para fines catabólicos:

1. Vitaminas.
2. Minerales (Na, K, Mg y Cloruros).
3. Elementos en pequeñas concentraciones (elementos traza): Fe, Cu, Mn, etc.

Alimentos

Los alimentos usuales casi siempre contienen cantidades suficientes de minerales, elementos traza y vitaminas, llenando las necesidades corporales.

Normas Alimentarias

El valor biológico de una alimentación se puede juzgar por varios aspectos:

- a.- **Valor Calórico:** La alimentación debe ser Isocalórica debiendo entrar diariamente los requisistos necesarios de energía para la realización de trabajos y la producción de calor.
- b.- **Contenido en sustratos estructurales y activas:** debe contener cantidad suficiente de minerales, elementos traza, vitaminas y agua.
- c- **Calidad de la dieta:** relación dieta incorporada/dieta ingerida.
- d.- **Digestibilidad aparente:**

$$\text{absorbido} / \text{ingerido} \times 100 = \text{Ingesta} - \text{eliminación fecal} / \text{ingesta}.$$
- e- **Digestibilidad verdadera:**

ingesta - eliminación fecal exógena/ingesta x 100.

f.- Valor biológico:

digestibilidad aparente-eliminación urinaria/digestibilidad aparente x 100.

g.- Utilidad neta: valor biológico / ingesta x 100 (igual a calidad dieta)

1.4. DIGESTION DE SUBSTANCIAS NUTRITIVAS

Las sustancias nutritivas formadas principalmente por polímeros deben ser degradadas hasta transformarse en monómeros sustratos de bajo peso molecular, antes de pasar al torrente circulatorio.

Glucógeno y Almidón

Los principales Hidratos de Carbono de la alimentación humana son el Almidón y el Glucógeno. La digestión de ambos se inicia ya mediante la alfaamilasa de la saliva y se completa mediante la alfa-amilasa pancreática y la 1,6 glucosidasa en el intestino delgado.

La amilasa pancreática actúa de forma muy rápida tanto que por lo general, cuando el bolo alimenticio llega a la últimas porciones del duodeno se ha completado la digestión de los carbohidratos.

La digestión de los hidratos de carbono, iniciada en la luz intestinal, termina en la superficie mucosa de los enterocitos. Todos los monosacáridos formados penetran en la célula intestinal por un mecanismo de transporte activo gracias a los llamados transportadores de membrana, excepto en el caso de la fructosa que se hace mediante difusión facilitada.

Proteínas

Las proteínas de la dieta se degradan a aminoácidos (AA) por la acción de varias proteasas y peptidasas. Las enzimas proteolíticas de las enzimas se almacenan como proteínas inactivas en las células de la mucosa del estómago, del intestino delgado y en las células acinares del páncreas.

El jugo gástrico contiene pepsinógeno y mediante la acción catalítica del ácido clorhídrico gástrico formará un complejo pepsina-inhibidor y que por la acción del pH ácido se desglosa en el inhibidor y la pepsina.

La secreción pancreática proporciona:

a. Tripsinógeno: se activa mediante la enteropepsinasa con formación de tripsina y la separación de un hexapéptido.

b. Quimotripsinógeno: mediante la acción de la tripsina se transforma en alfaquimotripsina.

Lípidos

Los lípidos constituyen un conjunto heterogéneo de moléculas orgánicas entre cuyas propiedades figuran la insolubilidad en disolventes orgánicos apolares como el cloroformo, éter, benceno, etc. Suelen ser moléculas de número relativamente alto en átomos de carbono, con abundancia de hidrógeno y pobres en átomos de oxígeno.

Sus funciones biológicas son muy diversas: energética, estructural, etc.

Podemos clasificar a los lípidos en 2 grupos

Clasificación de los lípidos

Lípidos Simples

ácidos grasos.

terpenoides.

carotenoides.

esteroides.

prostaglandinas.

Lípidos Compuestos

acilglicéridos.

fosfoglicéridos

esfingolípidos.

ceras.

estéridos.

Los Lípidos **Simples** son aquellos cuya estructura molecular es unitaria y los **Compuestos** aquellos cuya molécula presenta dos ó más componentes bien diferenciados.

Los Lípidos de la Dieta

La composición lipídica de la dieta tiene aparentemente escasa repercusión en la composición lipídica de nuestro organismo debido a que la mayor parte de nuestros lípidos se sintetizan "de novo" en nuestros tejidos a partir de diferentes precursores. Sin embargo una manipulación profunda de la composición lipídica de la dieta o el cambio de una dieta a otra con marcadas diferencias en la naturaleza de sus lípidos, puede traducirse en una alteración de los depósitos grasos de nuestro organismo, siendo más manifiesta en los niños que en los adultos.

Emulsificación y digestión en el intestino: sales biliares y enzimas pancreáticas

El contenido gástrico es vaciado al ID de una forma regular y controlada tanto por el volumen como por la composición del alimento ingerido. Cuando el quimo pasa a través del píloro, las fuerzas físicas que ejercen sobre él ayudan a desgarrar las interfases de gotitas de grasa. Favorecido por el aumento de pH que se da entre el estómago y el duodeno, los ácidos grasos de cadena larga no esterificados que están presentes en aquellas gotitas se ionizan parcialmente y difunden hacia la superficie. Estos ácidos grasos interactúan entonces con los fosfolípidos y los péptidos con propiedades anfipáticas que provienen de la hidrólisis de las proteínas del alimento, disminuyendo la tensión superficial de las gotitas. A su vez las fuerzas de compresión que se producen en el duodeno aumentan el área de la interfase de dichas gotitas y todo ello lleva a su rotura y a la formación de gotitas cada vez más pequeñas.

Acción emulsionante de las sales y lípidos biliares

La absorción de los primeros ácidos grasos de cadena larga en el duodeno, el pH, ciertos aminoácidos, etc, desencadenan la secreción de la colecistoquinina por la mucosa intestinal la cual inducirá a la secreción de la bilis (por contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi) por un lado y a la del jugo pancreático por otro. Es pues a la altura de la ampolla de Vater cuando las gotitas de grasa se van a mezclar con esas secreciones.

La acción emulsionante de las sales y lípidos biliares y la hidrolítica por parte de las enzimas pancreáticas, al parecer ocurren simultáneamente. Las micelas de la bilis se integran en aquellas partículas de emulsión (gotitas de grasa) permaneciendo en la superficie de las sales biliares y los fosfolípidos y repartiéndose el colesterol entre la superficie y el núcleo de las partículas, lo que va a

suponer una alteración en la relación área/volumen que llevará a la formación de partículas aún más pequeñas, alrededor de 0,5 μm de diámetro y relativamente estables.

Al encontrarse el jugo pancreático en presencia de tal emulsión y a un pH cada vez más alto que lo favorece, las enzimas pancreáticas hidrolizan los componentes tanto superficiales como los del núcleo de las partículas de emulsión, apareciendo una diversidad de productos los cuales son más polares que sus predecesores, por lo que emigran hacia la interfase de las partículas provocando presiones laterales que acaban en la formación de brotes con estructura en bicapa. Estos "brotes" se desprenden de la partícula de emulsión dando lugar a liposomas unilamelares ó bien a grandes micelas, dependiendo de su riqueza relativa de sales biliares. Los lípidos así dispersados en presencia de las sales biliares, se encuentran entonces en disposición de ser absorbidos por la mucosa intestinal.

Enzimas pancreáticas

La secreción pancreática al intestino contiene al menos 3 actividades enzimáticas distintas: Lipasa pancreática, Fosfolipasa A₂ y Colesterol-estearasa y una coenzima, la Colipasa.

La actividad de la Lipasa es cuantitativamente la más importante de las tres y de hecho su actividad en el intestino es de 100 á 1000 veces superior a la necesaria para la hidrólisis completa de los triacilglicéridos en el intestino delgado superior tras la ingesta habitual.

La actividad de la Fosfolipasa A₂ es bastante inferior y la hidrólisis de los fosfolípidos requiere un trayecto en la luz intestinal más dilatado en el tiempo y en el espacio, llegando incluso a ocurrir en el ileon.

La Colesterol-estearasa cataliza la hidrólisis de los ésteres carboxílicos solubles en el agua y de los insolubles (colesterol, vitaminas liposolubles e incluso glicéridos de ácidos grasos de cadena larga) cuando están dispersados en micelas de ácidos biliares, pero muestra poca actividad sobre estos mismos sustratos cuando se presentan en simple dispersión.

Se calcula que una persona sana absorbe por encima del 98% de los lípidos que en un momento determinado se encuentran en la luz intestinal, incluyendo tanto los procedentes de la dieta (alrededor de 150 g/día) como los endógenos (lípidos biliares, los procedentes de la secreción

de la mucosa y los correspondientes á la células de descamación, que en total van a significar unos 14-40 g/día).

La acción conjunta de las enzimas pancreáticas y de las sales biliares, lleva a la formación de liposomas y/o micelas con estructura unilamelar que se van enriqueciendo hidroelectrolíticamente. Estos liposomas y/o micelas, mediante un mecanismo fisicoquímico aún no esclarecido, alcanzan el glicocáliz de los enterocitos y siendo absorbidos por éstos.

La captación por la mucosa intestinal de cualquier soluto presente en la luz intestinal del intestino delgado viene determinada por la velocidad de penetración de dicho soluto a través de dos barreras:

- a. la membrana del enterocito.
- b. por una capa de agua inmóvil que recubre los microvilli de la mucosa

En realidad el Flujo (**J**) pasivo de moléculas de soluto desde la luz intestinal hasta el interior del enterocito, responde a la siguiente ecuación:

$$\mathbf{J = (D/d) (C_1 - C_2) + P (C_2 - C_3)}$$

de donde:

D: es el coeficiente de difusión de la molécula a través de aquella capa de agua.

d: es el espesor de esta capa de agua.

C₁ y **C₂**: son las concentraciones del soluto en la luz intestinal y en la capa de agua, respectivamente.

P: es el coeficiente de permeabilidad á través de la membrana apical del enterocito.

C₃ : es la concentración de soluto en el interior de la célula.

Para la absorción de solutos polares altamente solubles en agua y difusibles, la capa de agua inmóvil no representa de hecho una barrera, cosa contraria a lo que ocurre con los solutos de carácter lipídico. Así, para los ácidos grasos su velocidad de absorción viene determinada precisamente por la capa de agua inmóvil ya que la membrana del enterocito es cruzada con facilidad.

En condiciones de reposo intestinal el grosor de la capa de agua inmóvil se ha cifrado en unos 200 µm. Se supone que en condiciones fisiológicas el grosor de dicha capa es considerablemente

menor, al menos en las puntas de los microvilli, favoreciendo de esta forma la difusión de los productos lipídicos a través de ella.

Estudios con soluciones micelares de monoacilglicéridos y ácidos grasos libres marcados con isótopos radiactivos han mostrado que ambos compuestos son rápidamente captados por trozos de intestino "in vitro"; el proceso no se afecta por la presencia de inhibidores metabólicos ni por las bajas temperaturas ni por aquellas tan altas como para inactivar las enzimas, por lo que la captación física de aquellos compuestos por el enterocito, se considera que es un fenómeno pasivo, independientemente de consideraciones enzimáticas o energéticas.

La velocidad de absorción de los ácidos grasos depende de la longitud de su cadena (número de átomos de carbono) y de su grado de saturación. Así, los insaturados de cadena larga son absorbidos más eficazmente que los saturados.

El flujo de absorción de un determinado lípido está en función de la concentración intraenterocitaria de dicho lípido. Esta concentración depende a su vez no sólo de lo que capta el enterocito desde la luz intestinal, sino también de la capacidad de secreción de estos productos desde el enterocito al medio interno (linfa).

En condiciones fisiológicas la captación de los ácidos grasos y monoacilglicéridos es muy eficaz y la capacidad de absorción muy elevada en las distintas especies. En el caso del Colesterol la capacidad del intestino delgado para absorberlo varía entre las especies. Así el perro absorbe aproximadamente el 50% del colesterol de su dieta; la rata una proporción similar y el conejo absorbe hasta un 90%. En el hombre la absorción de colesterol está más limitada, situándose alrededor del 45% para una ingesta habitual (de 200 hasta 900 mg/colesterol/día). Cuando la ingesta es anormalmente alta en colesterol, la eficacia del proceso disminuye (10%-20% para una ingesta de 2500-3000 mg/colesterol/día). Esto significa que la absorción de colesterol es limitada. La causa de ello probablemente sea una limitación de la capacidad del enterocito para incorporar este colesterol a los quilomicrones en formación.

Un caso particular de lípidos que tienen interés nutricional o dietético, son los glicéridos de ácidos grasos de cadena media (**MCT**). Estos triacilglicéridos son absorbidos como tales por la mucosa intestinal, incluso en ausencia de ácidos biliares y lipasa pancreática. Aparte de sus

especiales propiedades de permeabilidad y difusibilidad, otra característica de estos lípidos es que son segregados por el enterocito hacia el torrente circulatorio directamente (sistema porta), no requiriendo ser incorporados a lipoproteínas para su secreción. Los MCT constituyen pues un suplemento nutricional energético útil en estado de deficiencias de sales biliares y/o lipasa pancreática, como asimismo en las abetalipoproteinemias, aunque su utilización continuada está siendo criticada por sus posibles efectos perniciosos a nivel hepático.

Las sales biliares son absorbidas de forma muy eficaz a nivel del ileon distal. Son segregadas a la vena porta para llegar al hígado y de allí a través de la bilis vuelven al intestino. Están sometidas por tanto a una recirculación enterohepática. En el hombre se ha estimado que el paso de sales biliares a través de dicha circulación enterohepática es de 20-30 gr/día, cuando el acervo total es de 2-4 gramos. Ello significa que una misma molécula recircula entre el hígado y el intestino unas 10 veces al día. La pérdida de sales biliares a través de las heces, se sitúa entre 600-800 mg/día.

Reesterificación en el Enterocito

A través de los microvilli los lípidos cuantitativamente más importantes que llegan al citoplasma del enterocito son los Ácidos Grasos Libres, Monoacilglicéridos y Lisofosfoglicéridos, participando ó sufriendo todos ellos un proceso de esterificación para la formación de triacilglicéridos y/o fosfoglicéridos, lo cual tiene lugar en el retículo endoplasmático liso.

Los Ácidos Grasos se activan mediante la conversión de sus respectivos derivados en coenzima A (acilCoA), reacción que es catalizada por la ácido graso: CoA ligasa (o tíaquinasa).

Los Acil-CoA pueden esterificar entonces el alpha-glicerofosfato para la formación de ácidos fosfatídicos, que finalmente se convertirán en triacilglicéridos ó en fosfoglicéridos.

El enterocito presenta otra vía alternativa para la síntesis de los triacilglicéridos (no para los fosfoglicéridos) que de hecho es cuantitativamente la más importante. En ella los Acil-CoA esterifican directamente los monoacilglicéridos absorbidos por la célula. Esta reacción está catalizada por una monoacilglicerol-aciltransferasa la cual presenta mayor afinidad por los 2 mono-glicéridos, que por los otros.

El Colesterol penetra en el interior de la célula en su forma libre y allí es esterificado con ácidos grasos de cadena larga mediante la acción de una colesterolestearasa.

Como resultado de la absorción de los lípidos de la dieta y de la actividad del retículo endoplasmático liso, van formándose innumerables vesículas que contienen los lípidos resintetizados (principalmente triacilglicéridos) los cuales emigran desde la región más apical en dirección a la basal. En su camino se incorporan a ellos otros lípidos y proteínas (apoproteínas). A nivel del aparato de Golgi y mediante su participación, se estructuran adecuadamente todos aquellos componentes que van a dar lugar a los Quilomicrones.

Formación de Quilomicrones.

Los Quilomicrones son lipoproteínas ricas en triacilglicéridos que por definición **se sintetizan en el intestino a partir de los lípidos de la dieta.**

Al microscopio electrónico son esféricos, con un diámetro muy variable (700-6000 Å) el cual parece depender del flujo de triacilglicéridos a través del enterocito, ya que los más grandes se sintetizan simultáneamente con el periodo de máxima absorción de lípidos.

Están compuestos de Triacilglicéridos (86-92%), Esteres de colesterol (0,8-1,4%), Colesterol libre (0,8-1,6%), Fosfolípidos (6-8%) y Proteínas (1%- 2%). Como componentes minoritarios figuran las vitaminas liposolubles y algunos glúcidos asociados a las proteínas.

Lípidos en las heces

Si bien la absorción de lípidos en el intestino delgado es un proceso altamente eficaz, algunos de ellos llegan al colon siendo eliminados por las heces. La mitad aproximadamente proceden de la dieta siendo el resto endógenos, es decir, proceden de las células de descamación de la mucosa, de las bacterias y también remanentes de los lípidos biliares.

No parece haber absorción de lípidos de cadena larga en el colon, pero sí se absorben los llamados ácidos grasos volátiles (acetato, propionato y butirato) procedentes de la fermentación de polisacáridos a cargo de la flora intestinal.

Durante su tránsito por el colon los lípidos sufren la acción bacteriana que incluye: hidrólisis de enlaces éster de glicéridos, fosfoglicéridos, ceras y colesterol; hidroxilación de dobles enlaces de los ácidos grasos, y de deshidrogenación, epimerización y desconjugación de las sales biliares.

Los lípidos que aparecen finalmente en las heces son de estructura muy variada y en diferentes estados físicos. Alrededor de un 70% están constituidos por ácidos grasos y el resto son esteroides y algunos fosfolípidos. Los triacilglicéridos están normalmente ausentes, aunque en situaciones patológicas (insuficiencia pancreática) se excretan en grandes cantidades.

Resumiendo: los Lípidos de la dieta son predominantemente triglicéridos. Junto a éstos tienen importancia el Colesterol, los Esteres de colesterol y los Fosfolípidos.

En primer lugar todos los lípidos se emulsionan en el estómago y también en el intestino delgado en forma mecánica con formación de gotitas de grasa (1000-2000 nm). En este instante los ácidos biliares pudieran desempeñar un cierto papel. Seguidamente las enzimas digestivas atacan a las gotitas de grasa.

Los Triglicéridos son desdoblados hidrolíticamente mediante la lipasa del jugo pancreático principalmente con formación de beta-monoglicéridos y dos ácidos grasos, aunque también puede desdoblarse en glicerina y tres ácidos grasos. Los Esteres de Colesterol se hidrolizan mediante la Colesterolasa pancreática.

Los Fosfolípidos se digieren con la ayuda de las fosfolipasas y fosfatasa del páncreas y las fosfodiesterasas del intestino delgado. Las fosfolipasas separan los dos ácidos grasos.

A partir de los Triglicéridos se obtienen Monoglicéridos, Ácidos Grasos y Glicerina. A partir de los Esteres de Colesterol se obtiene Colesterol. A partir de los Fosfolípidos se obtienen Ácidos grasos, Glicerina, Fosfato y Aminoalcoholes.

Los productos de digestión insolubles en agua, los ácidos grasos de cadena larga, el colesterol y los monoglicéridos forman en común y en unión de los ácidos biliares y la lecitina de la bilis, así como con los fosfolípidos aún no digeridos, las denominadas Micelas Mixtas (3-6 nm). Estas partículas grasas representan en primer lugar el producto final de la digestión de las grasas; en ellas las cadenas hidrófobas de los ácidos grasos, los monoglicéridos, los ácidos biliares y la lecitina, se encuentran orientados hacia el interior y los grupos carboxilo de los ácidos grasos, la mitad de la glicerina de los monoglicéridos, el resto de la glicocola o taurina de los ácidos biliares y el grupo colinafosfato de la lecitina, están orientados hacia afuera.

1.5. ABSORCION DE SUBSTANCIAS NUTRITIVAS

Básicamente pueden distinguirse 2 tipos de procesos de absorción: la absorción molecular de sustancias mediante el transporte "**Activo y Pasivo**" de moléculas pequeñas y la absorción de sustancias mediante la "**Pinocitosis**".

Los movimientos de moléculas en dirección de un gradiente descendente de concentración **sin** consumo de energía metabólica se denominan "**Transportes Pasivos**" y los movimientos moleculares contra un gradiente creciente de concentración **consumiendo** energía metabólica, se denominan "**Transportes Activos**". Sin embargo puesto que los gradientes de concentración descendentes son siempre el resultado de trabajos "activos" metabólicos para la formación y el mantenimiento del medio extracelular e intracelular, esta distinción es muy superficial. Por lo tanto "**no hay ningún transporte pasivo sin consumo de energía**".

La absorción en el intestino (y la reabsorción en los riñones) puede suceder según 2 vías. En la **vía transcelular** se transportan los sustratos e iones a través de 2 membranas dispuestas en serie. En la **vía extracelular**, las sustancias e iones se transportan rodeando las membranas celulares entre los espacios intercelulares (**FRIEDMAN et al 1980**).

Disacáridos: maltosa, sacarosa, lactosa

La absorción de los disacáridos en una cantidad de unos 350 grs/día, tiene lugar mediante las disacaridasas localizadas en la pared celular de las células de la mucosa intestinal. Estas últimas toman los disacáridos del exterior, los hidrolizan en su recorrido a través de la membrana y ceden monosacáridos a las células de la mucosa.

Los hidratos de carbono se reabsorben principalmente en la parte media del intestino delgado, pero también lo hacen en la parte superior e inferior del mismo.

Monosacáridos: glucosa, galactosa, etc

La absorción de la glucosa tiene lugar mediante un sistema de transporte dependiente del Sodio. La concentración del Na^+ en la luz intestinal es muy elevada debido más que al absorbido por la dieta, al Na^+ contenido en la secreción pancreática. Por el contrario en las células de la mucosa, la concentración de Na^+ es pequeña ya que la denominada bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$

bombea el Na^+ hacia la sangre contra una disminución de concentración por el lado de las células de la mucosa intestinal en contacto con la sangre, consumiendo energía metabólica. En la mayoría de los casos la bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ bombea 3 Na^+ hacia fuera y sólo 2 K^+ hacia dentro de forma que se origina un potencial eléctrico. Como consecuencia del gradiente de concentración y del potencial eléctrico, el Na^+ se difunde desde la luz intestinal hasta las células. Para ello el Na^+ se une en la membrana a una proteína portadora (translocador) que sólo puede realizar el transporte del Na^+ desde el lado externo al interno a través de la fase fluida lipídica de la membrana cuando se ha unido al mismo tiempo a una molécula de glucosa. Por lo tanto la glucosa siempre se transporta a través de la membrana junto con el Na^+ (**transporte simultáneo**) y siempre en sentido contrario a una disminución de concentración. La energía necesaria para este transporte proviene en primer lugar del potencial químico del gradiente de Na^+ y del potencial eléctrico de la membrana. Tras ser reabsorbida la glucosa (consumiendo energía dependiente del **ATP**) pasa desde las células de la mucosa a la sangre mediante un gradiente de concentración.

Aminoácidos

Los L-aminoácidos son los productos de digestión de las proteínas, absorbiéndose diariamente unos 200 gramos mediante un proceso similar al de la glucosa, a través de diversos transportes de sistemas dependientes del Na^+ . Los aminoácidos pasan desde las células de la mucosa hasta el torrente circulatorio mediante difusión catalítica (transporte único) con una disminución de concentración.

La absorción de los mismos tiene lugar principalmente en el intestino delgado superior y medio. Así, el 50% de los aminoácidos absorbidos diariamente proceden de las secreciones digestivas y de éstas proceden la mayor parte de los electrolitos y agua también absorbidos (**BISGAIR et al**, 1983). En consecuencia una pérdida de secreciones como por ejemplo, la ocasionada por vómitos y/o diarrea dará lugar a importantes perturbaciones en el balance de proteínas, electrolitos y agua.

Ácidos grasos y monoglicéridos

Las Micelas son los verdaderos productos de la digestión de las grasas, las cuales contienen: ácidos grasos, monoglicéridos, colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares. Pueden penetrar en la capa de agua que rodea las microvellosidades, permaneciendo allí en equilibrio con sus componentes individuales, pudiendo llegar hasta las membranas y las células de la mucosa mediante una disminución de la concentración. En las células se mantiene baja la concentración de ácidos grasos y monoglicéridos mediante la resíntesis de triglicéridos, consumiendo la energía del ATP. Estos triglicéridos se unen con un poco de colesterol, éster de colesterol y fosfolípidos, rodeándose de una capa de proteínas que las hace "solubles en agua" y por lo tanto transportables y segregándose como quilomicrones (diámetro de 0,11 nm) en el torrente linfático.

Los únicos que pueden pasar desde las células de la mucosa intestinal a la sangre son los ácidos grasos con una longitud de cadena igual o inferior a 10 átomos de carbono en forma de ácidos libres no esterificados. La absorción de los ácidos grasos y los monoglicéridos tienen lugar principalmente en el intestino delgado superior y medio (**CAREY et al**, 1983).

Vitaminas

La absorción de las vitaminas hidrosolubles tiene lugar en el tramo superior del intestino delgado; solamente la Vitamina B₁₂ se absorbe en el intestino delgado inferior como complejo factor intrínseco B₁₂. Dicho factor es una glucoproteína que se encuentra en el jugo gástrico. La absorción de las vitaminas insolubles en agua depende de la absorción de las grasas, quedando disminuida su absorción en todos los casos de perturbación de absorción de las mismas. Dicha absorción tiene lugar principalmente en el intestino delgado superior. Las vitaminas producidas por las bacterias intestinales como por ejemplo ácido fólico, biotina y vitamina K, se absorben en el intestino grueso aunque la flora bacteriana del hombre, principalmente los patógenos tipo de la *Escherichia coli* y *Aerobacter aerógenes*, no tienen ninguna función decisiva ni en la digestión ni como suministradores de vitaminas.

Minerales y agua

Como se indicó en relación con la absorción de la glucosa y aminoácidos, el **SODIO** puede difundirse en las células de la mucosa mediante un gradiente de concentración y a partir de dichas células es bombeado en la sangre mediante una Na⁺/K⁺ATPasa electrógena. La absorción del Na⁺ es muy acusada en el intestino delgado superior e inferior así como en el colon, mientras que en el intestino medio está ligado principalmente con la absorción de la glucosa y de los aminoácidos (**CRANE, 1965 y GOLNER, 1973**)

El **POTASIO** es absorbido por los enterocitos como consecuencia de un potencial eléctrico y que es cedido al torrente circulatorio como consecuencia de un potencial químico (gradiente de concentración).

El **CALCIO** se absorbe de forma activa en el intestino delgado superior siendo favorecida dicha absorción por una proteína -el citrato- y la vitamina D (inducción de una proteína de fijación de Ca⁺⁺ mediante el 1,25-dihidroxi-colecalciferol). Los iones de Ca⁺⁺ contenidos en las sales insolubles de calcio formados con el ácido oxálico de la dieta o con los ácidos grasos, cuando está perturbada la digestión de la grasa no pueden absorberse. En la sangre el calcio se transporta en combinación con proteínas en un 60% y en estado libre en un 40%.

El **MAGNESIO** se absorbe en el intestino delgado superior estando dicha absorción favorecida por las proteínas.

Los **CLORUROS** y **FOSFATOS** probablemente son absorbidos por los enterocitos mediante un transporte simultáneo con el Na^+ , pasando después a la sangre utilizando una diferencia de potencial eléctrico.

El **BICARBONATO** que procede principalmente del jugo pancreático, se absorbe en las células de la mucosa.

Para el **ZINC**, **MANGANESO**, **COBALTO**, **COBRE**, **MOLIBDENO**, **FLUOR** e **iodo**, existen mecanismos específicos de absorción.

Del **HIERRO** solamente un 10% del contenido en la dieta se absorbe preferentemente en el intestino delgado superior en forma divalente (ferrosa), favoreciendo su absorción los compuestos del jugo gástrico y las sustancias nutritivas reductoras como el ácido ascórbico (Vit. C), mientras que el jugo pancreático, los folatos y los oxalatos disminuyen la absorción del mismo.

El **AGUA** sigue los gradientes osmóticos (ó de Na^+) en toda la longitud del intestino delgado. Solamente las zonas distales (como ocurre en los riñones) no son completamente permeables al agua.

El agua que se absorbe procede principalmente de los jugos digestivos y en muy pequeña cantidad de la dieta. La mayor parte absorbida se debe a la existencia de pequeños poros de unos 0,4 nm de diámetro. Dicha absorción oscila entre 5 y 10 litros diarios. Esta importante cantidad es posible debido a la propia estructura de la membrana celular la cual está constituida por un estrato lipóideo entre dos capas protéicas.

ABSORCION DE ELECTROLITOS Y AGUA EN EL INTESTINO

	A partir de la dieta	A partir de los jugos digestivos	Σ
	g/d	g/d	g/d
Sodio	4	11	15
Potasio	2,5	1	3,5
Cloruros	8	15	23
Bicarbonat	< 0,1	5	5
Fosfato	2,7	0,3	3
Agua	2000	8000	10000

1.6. FUNCIONES IMMUNOLOGICAS DE LA MUCOSA GASTROINTESTINAL

La mucosa intestinal está continuamente sometida a agresiones por una gran variedad de agentes que acceden a su superficie. De hecho sólo una capa monocelular de elementos epiteliales y su cubierta de moco protegen la homeostasis del medio interno del contenido de la luz intestinal en la que hay microorganismos, productos de la digestión, toxinas y aditivos alimentarios. El intestino delgado distal y el colon contienen grandes poblaciones de bacterias aerobias y anaerobias, cuyo recuento se aproxima a 10^8 por ml de contenido intestinal.

En este apartado recordaremos los mecanismos patógenos por los que la inmunidad del huésped o la respuesta inflamatoria son lo suficientemente anómalos como para que exista un daño de importancia en la mucosa intestinal.

El medio ambiente de la mucosa intestinal

Experimentos realizados con animales libres de gérmenes indican que la exposición del intestino del neonato a los microorganismos del medio ambiente normal tiene profundos efectos sobre él. Los animales que han crecido en condiciones de ausencia de gérmenes presentan vellosidades altas y delgadas y su lámina propia carece prácticamente de células inmunológicamente competentes. Tras la exposición a un medio ambiente normal el número de linfocitos y de células plasmáticas de la mucosa aumentan rápidamente hasta alcanzar valores similares a los animales convencionales (CRABBE, 1970), las vellosidades se hacen más anchas y su altura disminuye. Al mismo tiempo el epitelio y la lámina propia se pueblan de linfocitos y de células plasmáticas y se detectan fácilmente los macrófagos. Por lo tanto, lo que se considera como "**normal**", corresponde en realidad a un estado de inflamación crónica leve del intestino.

La amplia variedad de géneros bacterianos que viven en régimen de comensales en el intestino delgado distal y en el colon incluye bacterias aerobias y anaerobias con densidades de poblaciones extremas. Tanto las bacterias comensales grampositivas como las gramnegativas tienen sobre sus membranas externas diversas moléculas de sustancias biológicamente muy activas y que comparten ciertas características físicoquímicas. Al igual que las sales biliares, dichos componentes

de las membranas bacterianas tienen en su estructura regiones hidrófobas e hidrófilas y por ello pueden hacerse solubles tanto en fases acuosas como en fases lipídicas (anfífilos) y formar micelas.

Los lipopolisacáridos (**LPS**) de las bacterias gramnegativas intestinales (las endotoxinas) son los anfífilos mejor estudiados junto con la lipoproteína (**LP**) y el antígeno común de las enterobacterias (**AEC**). Los ácidos lipoteicóicos (molécula anfipática que posee diversas actividades biológicas, la mayoría de naturaleza inflamatoria) están presentes en la membrana plasmática de las bacterias grampositivas y son detectados como componentes de superficie de dichas bacterias, al tiempo que también lo son en el medio ambiente externo a las mismas (**WICKEN**, 1980).

Los anfífilos de las membranas celulares bacterianas tienen efectos biológicos complejos. La variedad lipido A del **LPS** pone en marcha al complemento, incrementa la activación del factor Hageman y la secuencia de pasos de la vía intrínseca de la coagulación. Además la **LPS** activa los macrófagos (**DOE** 1978) y es, al menos en el ratón, mitógeno para las células B.

En vista de la potencia biológica de los anfífilos bacterianos que bañan la superficie mucosa del intestino, la lesión del epitelio tanto si se produce por un agente externo (virus, bacteria) como si se produce durante una reacción de hipersensibilidad, puede aumentar en gran medida debido a la entrada de lipopolisacáridos o de ácido lipoteicóico en el seno de la lámina propia.

Respuesta inmunológica de la mucosa

La mucosa intestinal al igual que otros epitelios ha desarrollado una forma especializada de inmunidad local en la que el reconocimiento de un antígeno y su procesamiento, las respuestas humoral y celular, la memoria, la regulación de la tolerancia y el reclutamiento de los sistemas efectoros, se han adaptado a la función de la superficie mucosa. La alteración de la respuesta inmune de la mucosa es un problema común a muchos de los mecanismos patógenos.

El procesamiento del antígeno depende principalmente de las placas de **Peyer**. La proliferación de las **células B** tiene lugar en dichas placas y en los Ganglios mesentéricos. Los inmunoblastos resultantes, principalmente encargados de la producción de **IgA**, entran en la circulación por la vía del conducto torácico y se localizan en las superficies mucosas de todo el

organismo, aunque lo hacen con preferencia en lugares especialmente expuestos a los antígenos. También existe una selectividad de la mucosa para los precursores celulares **IgG** e **IgM** de los ganglios linfáticos mucosos. Por lo tanto la respuesta local de anticuerpos es sobre todo de la clase **IgA**.

Las células plasmáticas segregan anticuerpos IgA en forma de dímero que contienen un péptido adicional, la **cadena J** (KOSHLAND 1975) que circula por los canales intercelulares del epitelio antes de penetrar en las puntas de las células epiteliales. En este lugar las moléculas de IgA se unen a una proteína denominada "**pieza secretora**" que la protege de la digestión de las proteasas y permite su función de anticuerpo en la superficie mucosa (TOMASI, 1976). Existe una vía similar para la IgM secretora. Se desconoce el mecanismo regulador de la IgA. Esta parece ser un anticuerpo esencialmente neutralizador y bloqueante y que no activa los sistemas humoral y celular, existiendo cada día más pruebas de que los complejos que contienen IgA inhiben las funciones de los neutrófilos y de los macrófagos (KEMP, 1980). En la rata la IgA oligómera es depurada del suero por los hepatocitos y segregada en la bilis y, aunque se desconoce la importancia de dicho mecanismo en relación con la función de la IgA en el hombre. De hecho en la bilis humana existe tanta IgA secretora como en la misma pieza secretora aislada.

La **IgE** se sintetiza en la mucosa intestinal y es posible encontrarla en las secreciones, siendo su mecanismo de transporte distinto al de la IgA e IgM.

Las respuestas inmunológicas mediadas por células de la mucosa intestinal están poco definidas. Los linfoblastos **T** procedentes de los ganglios linfáticos mesentéricos o del conducto torácico migran selectivamente al epitelio intestinal y a la lámina propia.

La mucosa intestinal normal humana contiene linfocitos que pueden mediar la toxicidad inducida por mitógenos y linfocitos portadores de receptores **Fc** (fragmento cristalizante de las cadenas pesadas de las Ig), que pueden participar en las reacciones de citotoxicidad celular dependientes de anticuerpos frente a los eritrocitos de pollo, pero no en los humanos. Las células **T** de la mucosa pueden estar implicadas en reacciones que provocan lesiones intestinales. También hay pruebas de que las células **T** sensibilizadas pueden inducir hiperplasia de células caliciformes y participar en la acumulación de eosinófilos. Al parecer los linfocitos intraepiteliales son una

población de linfocitos T que contienen una subpoblación con bajas concentraciones de histamina provenientes de los ganglios linfáticos mesentéricos y de las placas de Peyer.

El concepto de **intolerancia** es importante para comprender las lesiones de la mucosa inducidas por una regulación desordenada de las respuestas inmunes. La **tolerancia inmunológica** consiste en un estado de **no** respuesta a un antígeno específico. La tolerancia a los antígenos ingeridos es según parece, importante para prevenir las lesiones de la mucosa que se producirían si las respuestas inmunológicas de ésta tuvieran lugar sin ningún tipo de restricción.

El proceso regulador involucrado parece depender de la naturaleza del antígeno; comprende factores séricos, incluidos los anticuerpos y, lo que es todavía más importante los linfocitos, que desarrollan procesos supresores específicos después de la administración oral de los antígenos. Por lo tanto hay cada vez más pruebas de que algunas enfermedades intestinales proceden de un trastorno en la actividad reguladora de las células T de la mucosa.

Sistemas efectores

Mediante mecanismos inmunológicos o no, se puede inducir la inflamación de la mucosa intestinal estimulando la acumulación y activación de células efectoras principalmente linfocitos, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos.

La activación de la coagulación de los sistemas fibrinolíticos y del complemento genera péptidos biológicamente activos, entre los que se encuentran las **cininas**, los **fibrinopéptidos** y las **anafilotoxinas**. El sistema del complemento puede activarse por la vía clásica o por la alternativa y conducir a la aparición de las anafilotoxinas C3a y C5a. Estos productos quedan funcionalmente definidos por su acción sobre los vasos sanguíneos, la musculatura lisa y los mastocitos, así como por la capacidad de la C5a para inducir un movimiento unidireccional de los neutrófilos, basófilos, macrófagos y de los eosinófilos (fenómeno de la quimiotaxis).

La formación de anafilotoxinas resulta de una ruptura altamente selectiva de las cadenas alpha de la C3 y la C5, a raíz de la cual se liberan péptidos de PM comprendido entre 9.000 y 11.000 y por consiguiente la C3a y la C5a desempeñan un papel significativo como mediadores de la respuesta inflamatoria local. En resumen, la génesis de anafilotoxina induce la liberación de potentes mediadores del daño hístico por parte de los neutrófilos y los mastocitos, así como la

inducción de agregados plaquetarios. Aunque no disponemos de datos definitivos es probable que las anafilotoxinas sean mediadoras de lesiones hísticas intestinales localizadas.

In vivo las C3a y la C5a humanas inducen vasoconstricción inmediata y aumentan la permeabilidad vascular, la degranulación localizada de los mastocitos y la quimiotaxis de los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos a través del epitelio vascular.

Linfocinas y Monocinas

Ambas representan la expresión molecular de un complejo de reacciones inmunológicas celulares mediadas por linfocitos T y que involucran a las células B y a los macrófagos. Sus expresiones biológicas son los fenómenos de hipersensibilidad retardada, la alergia de contacto, la resistencia a las infecciones producidas por bacterias intracelulares facultativas y protozoos, los rechazos de injertos y posiblemente el control de los tumores.

Desde un punto de vista operativo, las linfocinas han sido clasificadas en **inhibidoras**, **estimuladoras** o **inflamatorias** (PICK 1977). Las **inhibidoras** pueden ser citotóxicas (linfotoxinas) o inhibidoras de la proliferación celular. Las linfocinas **estimuladoras** comprenden los factores mitógenos a cargo de los cuales está la blastogénesis de los linfocitos, los factores estimuladores de las colonias hematopoyéticas y los mediadores de la cooperación entre las células T y entre estas mismas y los macrófagos.

Las linfocinas **inflamatorias** incluyen a las causantes de los efectos de la inmunidad celular tales como el factor inhibidor de la emigración de los macrófagos (**FIM**) y el factor activador de los macrófagos (**FAM**), factores de tipo quimiotáxico y otros que motivan un aumento de la permeabilidad vascular. Posteriormente se produce una liberación de factores hísticos de naturaleza procoagulante.

El **FIM** es una linfocina sintetizada y liberada por linfocitos estimulados tras ser expuestos a antígenos específicos o mitógenos. El **FIM** humano ha sido parcialmente caracterizado como una proteína de peso molecular entre 23.000 y 55.000 y que parece puede estar fijada a la membrana de los macrófagos.

El factor activador de los macrófagos (**FAM**) es una linfocina que ejerce profundos efectos sobre ellos y que se pone de manifiesto después de un periodo de latencia de unas 48 horas. Según

parece, el **FAM** tiene las mismas propiedades físicoquímicas que el **FIM** y de hecho podría ser la misma molécula.

Las linfocinas quimiotáxicas reclutan el 95% de las células implicadas en una reacción de hipersensibilidad retardada, pero no se trata de células específicamente sensibilizadas al antígeno. La mayoría de las células atraídas son macrófagos, aunque después de la estimulación de los linfocitos por el antígeno y de la activación de sus receptores específicos al Fc, a las inmunoglobulinas y al C3, se liberan factores quimiotáxicos para los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y fibroblastos. Las linfocinas también pueden ser citotóxicas o citostáticas para determinadas células diana sensibles.

Datos recientes, indicadores de un vínculo directo entre la inmunidad celular y la coagulación sanguínea en los puntos de inflamación, plantean preguntas con respecto a los mecanismos del daño histico. Los macrófagos estimulados por linfocinas como las **FAM** sintetizan y segregan factores histicos. La producción de éstos puede inducirse por los monocitos, para lo cual es necesario activarlos directamente con LPS y en ausencia de células T. Hay confirmaciones de que algunas reacciones inflamatorias intestinales se asemejan histológicamente al fenómeno de Schwartzmann, en el cual la reacción histica se caracteriza por trombosis y aparición de depósitos de fibrina. Ya que el factor LPS puede inducir directamente la liberación del factor histico por los macrófagos, la trombosis y el depósito de fibrina resultantes, pueden ser mecanismos mediadores importantes del daño histico.

Los macrófagos segregan diversos productos monomoleculares conocidos como **monocinas**. El factor activador de los linfocitos (**FAL**) estimula el aumento en la síntesis de DNA de los linfocitos T. Los monocitos o los macrófagos estimulados con LPS, partículas de látex, inmunocomplejos o células sensibilizadas por anticuerpos, producen una proteína de PM entre 12.000 y 14.000. Los macrófagos estimulados de la misma forma elaboran un factor activador de las células B (**FAB**) que estimula las respuestas celulares formadoras de placas. Es significativo que cantidades tan pequeñas como 10^9 a 10^{10} g de LPS, desencadenan una secreción máxima de FAB por los monocitos humanos.

Entre los productos más significativos de los monocitos humanos y de los macrófagos está el llamado factor celular monocelular (**FCM**) que estimula la liberación de colagenasa y prostaglandina E2 (PGE2) de los cultivos de células sinoviales reumatoideas.

Asimismo los macrófagos segregan proteasas neutras, particularmente el activador del plasminógeno, elastasa y colagenasa, así como otros productos de secreción entre los cuales se incluyen componentes del complemento, radicales libres de oxígeno y prostaglandinas.

Macrófagos

Los macrófagos son fagocitos mononucleares procedentes de los monoblastos de la médula ósea y que circulan poco tiempo por la sangre periférica antes de penetrar en los tejidos. En sus localizaciones extravasculares éstos maduran a macrófagos y se convierten en células de larga vida y que no suelen experimentar mitosis. En apariencia se adaptan al medio ambiente y pueden activarse a fin de adaptarse también a diversos estados funcionales, en los cuales actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria, con heterogeneidad funcional y morfológica. Es poco lo que se sabe acerca de las características de los macrófagos intestinales humanos. Resultan fácilmente reconocibles mediante tinciones histoquímicas y por sus características ultraestructurales. Suelen verse en la mucosa intestinal, aún cuando no exista inflamación franca, sobre todo en las puntas de las vellosidades y en las regiones de las criptas. También se encuentran en las placas de Peyer, en las áreas subepiteliales y en los centros germinales de los ganglios linfáticos mesentéricos.

Consideradas como células eliminadoras de residuos, actualmente se les reconocen otras funciones. Aparte del papel que desempeñan en su calidad de células presentadoras de los antígenos en la respuesta inmune, los macrófagos cumplen una amplia variedad de funciones efectoras derivadas de sus productos de secreción y de sus receptores de membrana, hallándose involucrados en complejas interacciones en las tramas inmunológica e inflamatoria y desempeñando un papel central como mediadores de la lesión histiática.

Cierto número de factores son quimiotáxicos para los macrófagos. La génesis de C5a durante la activación del complemento atrae a esos macrófagos; también son factores quimiotáxicos otras linfocinas liberadas por los linfocitos T. El resultado es la acumulación de macrófagos en los

lugares de las reacciones inmunes mediadas por las células. Otro mecanismo que los atrae es la liberación de linfocinas por los linfocitos B estimulados en sus receptores de membrana para la C3b.

Papel secretor de los macrófagos

Los macrófagos están dotados de una variedad de receptores de membrana mediante los cuales pueden ser estimuladas sus funciones efectoras. También se puede estimular la inducción de la actividad secretora por obra de mediadores linfocíticos.

La participación de los macrófagos en la respuesta inflamatoria implica un variado fenómeno secretor que incluye proteasas neutras, enzimas lisosómicas, componentes del complemento, radicales libres de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico y proteínas inhibitoras o reguladoras. Por lo tanto hay interacciones ampliamente complejas que comprenden la mediación en la lesión histiaria, la regulación de los agentes lesivos y el vínculo con otros sistemas mediadores que comprenden a los sistemas de coagulación, de la fibrinólisis y de las cininas, mecanismos respecto a los cuales los macrófagos están ampliamente dotados para regular la respuesta inflamatoria.

Las proteasas neutras son los productos de secreción más potentes de los macrófagos. El activador del plasminógeno fragmenta a esta proteína para dar lugar a la plasmina (enzima con actividad lítica sobre la fibrina originando sus productos de degradación que tienen actividad biológica). La activación de los macrófagos en la lesión inflamatoria para que segreguen el factor activador del plasminógeno, permite el reclutamiento de altos niveles de plasminógeno circulante el cual en consecuencia, representa un reservorio potencial de actividad proteolítica. Otras proteasas neutras segregadas son la colagenasa y la elastasa, degradadoras del tejido conjuntivo e incluso el de la misma membrana basal, las paredes de los vasos y el tejido perivascular.

No se ha informado de la existencia de secreción de colagenasas durante las enfermedades inflamatorias intestinales, pero se ha comprobado la actividad de colagenasa en la sinovial de pacientes con artritis reumatoidea y en las heridas (**DONOFF 1971**).

Las linfocinas estimulan la secreción de colagenasas por el macrófago (WAHL 1985), efecto que comparten con las prostaglandinas y con los LPS bacterianos, inhibiéndose esta actividad mediante agentes antiinflamatorios (acetilsalicílico, indometazina y los corticosteroides).

Recientemente se ha estudiado en los macrófagos la secreción de lípidos con actividades biológicas entre los cuales se incluyen productos tanto del metabolismo del ácido araquidónico como factores activadores plaquetarios. Estas secreciones involucran a los macrófagos en otras nuevas redes metabólicas, de forma que se incrementa su papel en la respuesta inflamatoria.

Productos de la inflamación tales como complejos antígeno-anticuerpo, LPS bacterianos y células sensibilizadas con anticuerpos, estimulan a los macrófagos para metabolizar el ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa y para formar prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Algunas de las prostaglandinas liberadas, entre las que incluye la PGE₂ y los tromboxanos A₂ y B₂ inducen la aparición de fenómenos inflamatorios al causar vasodilatación, edema y dolor. Otras muestran funciones reguladoras entre ellas la inhibición de la mitogénesis linfocitaria, la citólisis y la producción de anticuerpos y linfocinas. Si bien los exudados inflamatorios contienen diversas células capaces de sintetizar prostaglandinas, los macrófagos pueden ser el principal origen de las mismas. Las prostaglandinas liberadas también afectan a la función de los macrófagos. Así la PGE₂ inhibe tanto proliferación de precursores monocitarios como la adherencia y la migración de los macrófagos, pero aumenta la capacidad fagocitaria de dichas células, incrementa el número de receptores al Fc y amplifica la secreción de colagenasa inducida por LPS (WAHL 1977).

Lo mismo que los neutrófilos, los macrófagos pueden ser cultivados y segregar potentes agentes oxidantes y entre ellos superóxidos, oxígeno, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno.

En las áreas de inflamación los macrófagos liberan pirógenos endógenos, una proteína de pequeño tamaño a la que se le ha reconocido un importante papel secundario en la respuesta inflamatoria, ya que la misma molécula es una monocina denominada factor activador de los linfocitos (FAL), la cual aumenta la respuesta de las células T a los antígenos, con lo que proporciona un refuerzo positivo a la respuesta inflamatoria mediada por células.

Neutrófilos

Los neutrófilos constituyen la línea frontal de defensa contra las sustancias extrañas presentes en la sangre periférica, lugar donde actúan preferentemente como fagocitos. Si embargo en el tejido intestinal, los neutrófilos suelen estar presentes en escaso número a menos que su presencia sea requerida por la mucosa debido a reacciones inmunes o inflamatorias.

El principal agente quimiotáxico para los neutrófilos es la C5a que se libera durante la activación del complemento. En los puntos donde tienen lugar reacciones de hipersensibilidad retardada se liberan linfocitos con actividad quimiotáctica para una variedad de células, incluidos los neutrófilos. El estímulo fisiológico para la producción de linfocinas son los antígenos solubles y los agentes que activan los receptores de los linfocitos para el Fc, las inmunoglobulinas y el C3. La linfocina quimiotáctica para los neutrófilos, eosinófilos y basófilos tienen un PM entre 24.000 y 55.000 y ejerce un efecto mayor sobre los eosinófilos.

La activación de los neutrófilos se pone de manifiesto por las opsinas que se fijan a receptores específicos de su membrana. Los receptores para las opsinas C3b y el fragmento Fc de las inmunoglobulinas se activan consiguientemente por inmunocomplejos de los que los más efectivos son los de la clase IgG. La liberación de los mediadores de la respuesta efectora puede deberse también a estímulos quimiotáxicos humorales. Entre ellos se incluyen las quimiotoxinas bacterianas que provocan liberación de superóxidos y de gránulos enzimáticos en los neutrófilos adheridos.

Los granos azurófilos de los neutrófilos contienen enzimas microbicidas tales como proteasas neutras, mieloperoxidasa e hidrolasas ácidas, mientras que los gránulos específicos contienen lisozima, lactoferrina y proteínas fijadoras de la vitamina B12.

Cuando se produce la fagocitosis, la vacuola fagocitaria que contiene el material fagocitado se funde con los gránulos azurófilos y con los gránulos específicos de manera que se forma una vacuola intracelular cerrada. De existir excesivo material para la fagocitosis, la vacuola permanece abierta y algunas de dichas enzimas escapan y atacan a los tejidos del huésped.

Aunque los radicales libres de oxígeno producidos, tales como el anión superóxido, el radical hidroxilo, el oxígeno simple y el peróxido de hidrógeno son potentes agentes microbicidas para las bacterias y los hongos, datos recientes sugieren que la liberación de dichos radicales tóxicos pueden lesionar las células tumorales y los parásitos.

El metabolismo del ácido araquidónico se incrementa durante la fagocitosis produciéndose metabolitos inflamatorios tales como las endoperoxidasas activas PGG₂ y PGH₂, así como tromboxanos A₂B₂, que rápidamente se metabolizan a productos reguladores estables tipo prostaglandinas I₂ (prostaciclina) y E₂, leucocitrenos y ácidos grasos hidroperoxidados. Estas últimas son sustancias antiinflamatorias que aumentan los niveles intracelulares de AMPc y mediante ellos previenen una mayor liberación enzimática.

Eosinófilos

Se encuentran preferentemente en los tejidos sobre todo en las superficies epiteliales tales como la mucosa intestinal. Se acumulan en casos de reacciones alérgicas, infecciones helmínticas y en las enfermedades neoplásicas, inflamatorias y por inmunodeficiencias y desarrollan funciones tanto efectoras como reguladoras.

La afluencia de eosinófilos está estimulada por varios factores solubles que se generan en los focos donde tienen lugar reacciones inmunes o inflamatorias. La C5a es una sustancia poderosamente quimiotáctica para ellos, los cuales consiguientemente se acumulan allí donde se activa el complemento.

Son las reacciones de hipersensibilidad inmediata las que producen el espectro más amplio de factores que influyen selectivamente en la migración de los eosinófilos. La activación de los mastocitos por respuestas inmunes dependientes de IgE provoca liberación de varios factores eosinófilos quimiotáxicos entre los que se encuentra la histamina, diversos metabolitos del ácido araquidónico de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

GOETZL en 1976 indica que algunos factores quimiotáxicos también inducen un estado de no respuesta a la estimulación quimiotáctica continua y por lo tanto mantienen atrapados a los eosinófilos en los focos inflamatorios sostenidos por los mastocitos. También inducen cambios en los receptores de la membrana plasmática y cumplen misiones efectoras activadoras.

Además de la función fagocítica común a los otros leucocitos de la serie polinuclear, los eosinófilos se diferencian por ser también liberadores de histamina y betaglucoronidasa durante la endocitosis. Los inmunocomplejos que contienen IgE son potentes inductores de la liberación de gránulos que contienen enzimas por parte de los eosinófilos. En comparación con los neutrófilos,

los eosinófilos tienen mayores actividades de tipo peroxidas, betaglucorinidasa y fosfatasa ácida pero carecen de lisozima. El papel de los eosinófilos en reacciones de hipersensibilidad retardada depende de la presencia de complejos antígeno-anticuerpo. En las enfermedades parasitarias que afectan a la mucosa intestinal (esquistosomiasis), los eosinófilos acuden al foco de hipersensibilidad inmediatamente después de que tengan lugar las reacciones mediadas por mastocitos y son inmobilizados en la mucosa, pero no dejan de liberar mediadores, algunos de los cuales (PGE1 y PGE2) regulan la función de estos mastocitos, ya que inactivan la histamina.

Basófilos y Mastocitos

Los basófilos y los mastocitos son las principales células efectoras mediadoras de reacciones de hipersensibilidad inmediata y de alergia y, participan también en las reacciones de hipersensibilidad retardada. El origen de los mastocitos intestinales no está completamente aclarado. Existen pruebas morfológicas e histoquímicas de que los mastocitos de la mucosa intestinal pueden ser distintos a los hallados en otros lugares. Además de su regulación aparente por las células T, su contenido en IgE y su respuesta a los agentes que inducen la desgranulación de los mastocitos refuerzan la hipótesis de que los mastocitos intestinales pueden ser distintos a los correspondientes al tejido conjuntivo.

Los mastocitos y los basófilos no están recubiertos por anticuerpos de la clase IgE, que se encuentran estrechamente fijados a la membrana celular por sus fragmentos Fc. Una vez activados por uno de los mediadores inmunológicos o no inmunológicos, los macrófagos y los basófilos liberan aminas vasoactivas, factores quimiotáxicos, factores activadores de las plaquetas (**FAP**) y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (**SRLA**). El principal mediador preformado es la histamina, la cual suele aumentar la permeabilidad vascular en el foco inflamatorio.

1.7. FUNCIONES DE BARRERA DE LA MUCOSA INTESTINAL

Valoración de la función de la barrera intestinal

La presencia de translocación bacteriana no implica necesariamente la existencia de una lesión de la barrera epitelial, pero la translocación **per se** ya representa un fallo en la integridad de la función de la barrera mucosa.

Conocer la permeabilidad del revestimiento epitelial es otro método de valoración del estado funcional del tracto digestivo. En circunstancias normales existe un mecanismo que evita el paso transepitelial de sustancias solubles con un radio molecular $>0,4$ nm (FINK 1991). Pueden utilizarse varias sustancias para valorar un aumento de la permeabilidad: sacáridos (lactulosa, ramosa), compuestos radiactivos (etilendiamina-tetracetato de cromo CrEDTA) y otros (polietilenglicol, cianocobalamina, etc). Cuando la permeabilidad está aumentada, las moléculas atraviesan la mucosa por diversos mecanismos: usan la **vía transcelular** las pequeñas moléculas hidrofílicas, los iones y las sustancias lipídicas; la **via paracelular** a través de las uniones intercelulares queda reservada para moléculas de gran tamaño (CrEDTA). Para determinadas moléculas de tamaño aún mayor no se han establecido claramente los mecanismos de paso a través de la mucosa (FINK 1991 y SAYDJARI 1991).

Por tanto la función de barrera depende tanto de las células epiteliales como del espacio intercelular en el ápex de las mismas. El tránsito paracelular en circunstancias normales se da sobre todo en el intestino delgado; a nivel de colon y estómago los espacios de unión son más estrechos y el movimiento paracelular es mínimo.

Los fenómenos de translocación y aumento de permeabilidad pueden darse concomitantemente o por separado y su relación aún no se halla claramente establecida.

Otros métodos usados son estudios experimentales para valorar el estado de la barrera mucosa intestinal que incluyen el examen macro y microscópico intestinal en la necropsia y la medida del nivel de las vellosidades intestinales. La mucosa intestinal es una zona de crecimiento rápido, existiendo una formación constante de células que crecen desde la profundidad a medida que se desca-

man las células maduras apicales; por lo general las células jóvenes son secretoras y las adultas absorben principalmente y, dado que son células con un elevado nivel metabólico son muy sensibles a los déficits de oxígeno y de nutrientes (**PHILLIPS 1988**).

Pueden medirse asimismo el contenido de DNA en la mucosa y la actividad de enzimas que influyen en la regeneración de la mucosa intestinal como la ornitindescarboxilasa (**ODC**), que constituye el primer paso en la descarboxilación de la ornitina y que a su vez inicia la biosíntesis de las poliaminas, compuestos que modulan los ácidos nucleicos y la bioquímica protéica de los sistemas reproductores celulares, aumentando en los tejidos en división y por tanto en el crecimiento y regeneración de la mucosa gastrointestinal.

SAYDJARI (1991) en experimentos con cerdos sometidos a isquemia y lesión térmica "además de demostrar translocación bacteriana a los ganglios linfáticos mesentéricos, que confirma un deterioro de la integridad de la mucosa", encuentra un significativo incremento de la actividad de ODC, sobre todo a nivel del colon y de contenido de DNA en todo el tracto gastrointestinal como respuesta regenerativa a la agresión, no pudiéndose documentar lesión histológica alguna a las 48 horas.

Si consideramos la isquemia mesentérica como uno de los responsables directos del deterioro de la función de barrera, cualquier método capaz de dar una idea del nivel de perfusión esplácnica puede ayudar al diagnóstico y prevención del fallo multiorgánico en estos pacientes. Los métodos usados de investigación animal como las determinaciones de flujo de microesferas radiactivas son inviables en el hombre.

Otros métodos de detección de flujo son incapaces de representar la isquemia mucosa; sin embargo no hay ninguno suficientemente preciso. La angiografía no permite excluir el diagnóstico aunque no se demuestre la existencia de espasmo arterial, ya que los vasos más afectados son demasiado pequeños para ser bien captados por esta técnica (**FIDDIAN-GREEN 1989**).

Las técnicas de dilución de colorantes con cateterización de la vena hepática no diferencian entre flujo hepático y el resto de la irrigación esplácnica, ni tampoco identifican la circulación mucosa. En la realidad los métodos de medida de flujo sanguíneo tampoco dan una información precisa sobre la oxigenación de la mucosa (salvo que se demuestre una ausencia total del mismo) ya

que intervienen otros factores como PaO₂, hematocrito, necesidades metabólicas y capacidad de utilización del oxígeno por las células mucosas en el momento de la agresión.

La medición del ácido láctico como indicador del metabolismo aerobio debe ser cuidadosamente valorada. Es relativamente fácil de obtener, pero representa el acúmulo de las concentraciones de varios tejidos diferentes. Además su cinética es imprevisible ya que algunos órganos (hígado) pueden producirlo y metabolizarlo simultáneamente. Otros metabolitos medibles en situación de hipoxia tisular como la inosina, xantina, hipoxantina, etc., participan del mismo problema que el ácido láctico y son la suma global de lo que ocurre en varios órganos (GUTIERREZ 1991).

pH Intramural (pHi)

Un método accesible que permite mediciones repetidas que reflejan la actividad metabólica en un órgano y que se afecta precozmente en el curso de hipoxia o de sepsis, es la monitorización del pH intramucoso gastrointestinal (**pHi**) por técnicas tonométricas que manifiestan la concentración de hidrogeniones a este nivel. La acumulación intracelular de iones de hidrógeno traduce la existencia de una hipoxia. Se trata de un método indirecto basado en la gran capacidad de difusión del CO₂ a través de los tejidos y en el equilibrio que se alcanza entre la pCO₂ de un líquido en la luz de un órgano hueco y el de los fluidos de las células de la capa superficial de este órgano y esto ocurre en todo el tracto digestivo (FIDDIAN-GREEN 1989).

También se asume que la concentración de bicarbonato en la pared de este órgano es idéntica a la existente en la sangre arterial y que el pH de los fluidos tisulares es el del plasma; el pH se calcula sustituyendo las determinaciones de pCO₂ del líquido intraluminal y el bicarbonato de sangre arterial en la ecuación de Henderson-Hasselbach.

El pCO₂ intraluminal se mide a través de un balón semipermeable a CO₂ lleno de solución salina fisiológica y situado en el extremo de una sonda nasogástrica convencional. El sistema se deja en el segmento del tubo digestivo a explorar (generalmente el estómago) durante el tiempo necesario para que el CO₂ del líquido se equilibre con la pCO₂ de las capas superficiales de la mucosa (entre 30 y 60 minutos) extrayéndose entonces una muestra en condiciones anaerobias y a la vez una muestra de sangre arterial.

La fórmula utilizada es una modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbach :

$$\text{pH (mucosa)} = 6,1 + \log \frac{\text{CO}_3\text{H arterial}}{1,6 \times 0,03 \times \text{pCO}_2 \text{ s. salina balón}}$$

1,6 representa un factor de equilibrio en función del tiempo (**DOGLIO** 1991).

Existen circunstancias que alteran los supuestos mencionados: un órgano isquémico que genere ácido láctico tendrá una concentración de bicarbonato diferente de la sangre arterial; la administración continuada de antiácidos también puede generar una alcalosis local; pero aún con estas posibles fuentes de error suele existir una buena correlación con la medición directa del pH por electrodos de aguja y aunque la estimación indirecta no refleje el estado actual, **sí** puede indicar la tendencia y magnitud de la caída del pH respecto a sus niveles normales que se consideran iguales o superiores a 7,35 ó 7,32 (**PUSAJO**, 1991 y **GYS** 1988). El **método tonométrico (FIDDIAN-GREEN** 1991) podría constituirse en un indicador precoz y no invasivo de la oxigenación sistémica.

Una **caída** en el **pHi** representaría la existencia de un metabolismo anaeróbico con un aporte de O₂ inferior a las necesidades (**GRUM** 1984) y por tanto una isquemia de la mucosa. Expresa también la capacidad de extraer y utilizar el oxígeno por parte de los tejidos. No se ha encontrado una correlación entre el **pHi** y el **pH** de jugo gástrico.

Un **pHi inferior** a los valores normales y mantenido durante 12 horas también se ha relacionado significativamente con la mortalidad a corto plazo, aparición de sepsis y fallo multiorgánico en pacientes críticos y no se relacionaba con otros predictores como APACHE II, lo que podría sugerir una correlación más directa de la mortalidad con la hipoxia tisular local, que con una alteración global del estado fisiológico (**DOGLIO** 1991).

Un **pH bajo** también se ha correlacionado con las concentraciones de lactato en la circulación hepática de los pacientes de cirugía cardíaca (**LANDOW** 1990). Puede asimismo utilizarse esta técnica en otras porciones del tracto digestivo y así, se ha usado la medición del **pHi** sigmoideo como predictor (**SCHIEDLER** 1987) de colitis isquémica tras cirugía sobre aorta ab-

dominal y se ha relacionado con la translocación de la flora intestinal a este nivel tras episodios de isquemia transitoria (**FIDDIAN-GREEN** 1987).

La presencia de un **pHi** inferior a la normalidad también se ha referido a la aparición de hemorragias digestivas por úlceras de estrés en el curso del fallo multiorgánico y con la aparición de sepsis en el paciente crítico (**FIDDIAN-GREEN** 1983). Se ha sugerido que aunque se instaure un fallo multiorgánico no se producirá hemorragia digestiva a menos que ocurra un descenso del **pHi** y se tendría que utilizar el tratamiento con antiácidos sólo cuando ésto ocurra, a fin de evitar trastornos en la monitorización del **pHi** y obviar los posibles efectos deletéreos que comporta el uso sistemático de antiácidos sobre la flora digestiva y su relación (**BAUE** 1990) que con la neumonía nosocomial del paciente crítico .

Recientemente se ha intentado relacionar las variaciones del **pHi** con la oximetría subcutánea y transcutánea, como un conjunto de parámetros de perfusión tisular con resultados discordantes. Mientras la correlación es buena en el animal experimental sometido a shock hemorrágico (**HART-MANN** 1991), en pacientes de cirugía colorrectal la oximetría subcutánea en la región deltoidea se mostraba como un buen predictor de las complicaciones en la evolución clínica, pero no se correlacionaban los episodios de hipoperfusión subcutánea con las alteraciones en el **pHi**, el cual sí que aparecía como un buen índice pronóstico de mortalidad a corto plazo (**GYS** 1991).

Protección de la mucosa gastrointestinal

Diversos factores endógenos contribuyen a mantener la integridad y las funciones de la barrera mucosa que forma un muro protector entre la luz intestinal y el resto del organismo. A lo largo del tubo digestivo, células especializadas producen **Mucina**, una glucoproteína insoluble y de elevado PM que forma un gel protector en la superficie mucosa. En el estómago inhibe la penetración de hidrogeniones en las células epiteliales. En el intestino tiene una acción protectora disminuyendo las posibilidades de las bacterias para alcanzar las células superficiales. Las células productoras tienen unas elevadas necesidades energéticas y la cantidad de mucina se ve disminuida en situaciones de isquemia (**PHILLIPS** 1988). Las fitohemaglutininas ejercen un efecto de depleción de material mucoso que se traduce en un sobrecrecimiento bacteriano intestinal y de los

índices de translocación a ganglios mesentéricos, hígado, bazo, etc, en el animal de experimentación (WELLS 1988).

Una de las secreciones inmunes del aparato digestivo es la de Inmunoglobulina A (**IgA secretora**) que impide la fijación de las bacterias a las células de la barrera mucosa (BOUNOUS 1990) y constituye una de las primeras y más eficaces defensas frente a la translocación bacteriana. Las glándulas salivales, las secreciones biliares y la mucosa liberan IgA a la luz intestinal.

Otro factor de protección e inducido por la **dieta oral** es la proliferación de las bacterias comensales que se fijan a los enterocitos y, a la vez que se nutren impiden la fijación y el crecimiento de los patógenos. El propio mecanismo de la digestión ya actúa como antibacteriano a lo largo de todo el tracto gastrointestinal: la digestión gástrica elimina gran cantidad de bacterias que llegan de la orofaringe; las sales biliares actúan como detoxificantes impidiendo la penetración de endotoxinas en la mucosa, y en el colon las bacterias anaerobias comensales liberan ácidos grasos de cadena corta que a la vez que favorecen la reproducción de los colonocitos, son tóxicos para las bacterias patógenas.

Es evidente que cuando cualquier cambio patológico o la falta de nutrientes en la luz intestinal alteran estas condiciones, resulta más fácil la aparición de fenómenos de alteración de la mucosa, sobrecrecimiento y translocación bacteriana.

El nuevo papel que juega el aparato digestivo como motor del **FMO** ha hecho considerar las posibles medidas para su "protección" y a la vez frenar el posible inicio de este proceso sumamente grave.

1.8. CONCEPTO DE SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Se conoce con el nombre de **Síndrome de Intestino Corto (SIC)** *al conjunto de trastornos que se presentan en el organismo tras la práctica de resecciones masivas del intestino delgado, en las que pueden incluirse total o parcialmente el colon.*

Dos influencias han estimulado el interés por el **SIC** en los últimos años (**TILSON**, 1980) proporcionando progresos en los conceptos sobre su fisiopatología y unas bases más racionales para su tratamiento y son :

A) La creación de la Nutrición Parenteral Total (**NPT**) junto con las mejoras generales en los cuidados pre y postoperatorios, consiguiéndose así aumentar la supervivencia a largo plazo en un mayor número de individuos.

B) Los estudios de derivación yeyunoileal contra la obesidad morbosa o la hipercolesterinemia (imitación imperfecta del **SIC**), que estimularon el interés en las respuestas adaptativas y funcionales en el segmento intestinal residual.

Los trastornos ocasionados con la resección masiva intestinal afectarán:

- a)** A la frecuencia y composición cualitativa de las deposiciones.
- b)** A la secreción intestinal.
- c)** A la secreción gástrica.
- d)** A la secreción biliopancreática.
- e)** A los procesos absortivos de estos órganos.

Dichos trastornos suelen presentarse en aquellos casos en que se ha realizado una resección intestinal muy importante y cuyas principales causas reflejamos a continuación.

Procesos que pueden ser causa de un SIC

Resección Masiva del Intestino Delgado

Oclusión vascular mesentérica.	Neoplasias.
Vólvulos.	Traumatismos.
Enfermedad de Crohn.	Hernias internas.

Operaciones de Cortocircuito Intestinal

Por obesidad morbosa y/o hipercolesterinemia.

Gastroileostomía inadvertida.

Fístulas internas.

Afecciones extensas del Intestino Delgado

Enfermedad de Crohn.

Carcinomatosis.

Atresias intestinales múltiples.

Mientras que la resección de segmentos de pequeña longitud es bien tolerada y no se producen consecuencias detectables, en los casos de resecciones amplias se observan alteraciones específicas que pueden poner en peligro la vida del paciente de no proporcionársele algún método adicional para mantener un estado nutritivo adecuado. Así pues, el resultado de una resección intestinal dependerá:

- 1.- De la extensión de la resección.
- 2.- De la extirpación del ileon terminal (funciones muy específicas de la absorción).
- 3.- De la función del intestino residual con presencia o ausencia de la válvula ileocecal y
- 4.- De la capacidad del intestino residual para adaptarse, desde el punto de vista morfológico y funcional.

Ya que la longitud media real del intestino es considerable y muy variable, la longitud absoluta del segmento no resecado puede no revestir importancia.

De hecho el factor más importante es la longitud del intestino residual en forma de % de la longitud total del intestino.

Resección Proximal y Resección Distal

Aproximadamente la mitad de la mucosa disponible, unos 100 m² (SCHMIDT 1965), se encuentra en el 1/4 proximal del intestino delgado. La superficie va disminuyendo progresivamente desde la región proximal a la distal.

El **Yeyuno** es esencialmente importante para la absorción de hierro, calcio, ácido fólico, vitaminas, etc.

En el **Ileon** se encuentran mecanismos importantes de transporte para la absorción activa de sales biliares y de vitamina B₁₂, por lo que dependiendo de la amplitud de la resección puede ocasionarse malabsorción de dicha vitamina y eliminación de ácidos biliares hacia el colon (al quedar interrumpida la circulación enterohepática) lo tendrá varias consecuencias:

1. **Diarrea** (diarrea de ácidos biliares).
2. **Esteatorrea**.
3. **Litiasis biliar incrementada** (DOWLING et al, 1972).
4. **Urolitiasis** debida a Hiperoxaluria.

Toda resección intestinal conduce a nivel del intestino residual a modificaciones estructurales, cinéticas y funcionales. Estos fenómenos están bajo la dependencia de factores aún no totalmente conocidos interfiriendo fenómenos de regulación intrínseca, factores intraluminales o factores humorales.

La adaptación morfológica del intestino residual concierne a todas las capas intestinales, comportando un aumento del diámetro y un alargamiento del intestino asociado a un aumento importante de la masa mucosa así como un aumento del peso seco de la misma y de las tasas elevadas de proteínas, de ARN y ADN a este nivel (WILMORE 1971). Paralelamente existe un aumento de la altura de las vellosidades y de la profundidad de las criptas (HANSON 1977).

Esta adaptación mucosa es la consecuencia de una hiperplasia y no de una hipertrofia: en efecto el número de células por unidad de longitud vellositaria queda inalterado (**HANSON** 1977).

Entre los mecanismos de control de los fenómenos de adaptación el papel de los alimentos aparece como primordial, como sugieren **DOWLING** y **BOOT** (1967). Un argumento en favor del papel trófico jugado por los alimentos intraluminales es aportado por las constataciones de **FELDMAN** (1976) en el perro: la adaptación del ileon residual tras yeyunectomía no aparece en los animales que han estado sometidos a una nutrición parenteral exclusiva tras la intervención.

Desde una misma óptica **JHONSON** (1975) y **LEVINE** (1976) ponen en evidencia una hipoplasia mucosa y una reducción de las actividades enzimáticas en el borde de cepillo tras la nutrición parenteral en la rata. Si el papel trófico de los alimentos parece bien definido, su mecanismo de acción aún no es bien conocido. Ciertos alimentos ingeridos pueden ser utilizados directamente por la mucosa intestinal como fuente de energía o como sustrato para la síntesis celular. Sin embargo los trabajos de **CLARKE** en 1977, muestran que la perfusión de sustancias no nutritivas a nivel de un asa excluida puede igualmente estimular la proliferación celular, pareciendo invalidar esta hipótesis. Por esta razón se puede imaginar que la estimulación puramente mecánica produce un efecto trófico directo o por intermedio de un mediador intestinal polipeptídico.

Puede que se trate simplemente de la estimulación por los alimentos de la secreción de (CCK-PZ) y de secretina, los cuales en su retorno estimularán las secreciones pancreáticas exocrinas y cuyo papel trófico se ha confirmado.

Hipersecreción Gástrica tras resecciones del Intestino Delgado

Se ha visto que está en relación con la cantidad de intestino reseca y coincidiendo con las resecciones de los tramos proximales del ID, probablemente por la disminución de los inhibidores de la secreción gástrica que se hallan en esta zona en concentraciones máximas, como la colecistoquinina, secretina, pancreozimina, glucagón gástrico y un polipéptido inhibidor de la secreción gástrica (**PEDERSON** y **BROWN**, 1972).

Importancia de la persistencia o Amputación de la Válvula Ileocecal

a. Dicha válvula desempeña un papel preponderante en el control de la motilidad y por consiguiente en la absorción, ya que ésta varía según la velocidad del tiempo de tránsito intestinal y aún teniendo

en cuenta la variabilidad del mismo, de por sí diferente en cada individuo y la influencia del tipo de alimento ingerido y su cantidad.

b. RODRIGUEZ MONTES et al (1975) han demostrado el papel fundamental que desempeña la válvula ileocecal en el enlentecimiento del tránsito intestinal, siendo mucho más rápido ante la falta de dicha válvula, demostrando la actividad frenadora de la misma.

c) Asimismo es destacable su influencia sobre la **proliferación bacteriana**, por permitir en su ausencia el paso retrógrado de la flora colónica al intestino delgado con las repercusiones que ello comporta como:

1. La presencia de concentraciones de sales biliares no conjugadas, que agravan la esteatorrea.

2. El déficit de absorción de vitamina B₁₂ como consecuencia de la acción competitiva de algunas bacterias en la absorción de la misma, o bien por actuación directa de éstas sobre el factor intrínseco (**GIANELLA et al, 1972; TABAQCHALI, 1970 y AMENT et al, 1972**).

Hiperoxaluria

El ácido oxálico deriva del metabolismo de la glicina por el hígado o de la absorción de alimentos por el intestino que contengan oxalato. Normalmente el hígado metaboliza el 90% del oxalato que se excreta en la orina. Del oxalato ingerido (200 mg/día) solamente entre un 5% y un 15% se absorbe pasivamente por el colon y la mayor parte de él se une en complejo con el calcio entérico, formando una sal insoluble que se elimina por las heces. De esta manera el oxalato eliminado por la orina (que es menor de 40 mg/día) es producto de una pequeña fracción absorbida directamente por el colon, en tanto que la mayor parte es producto secundario del metabolismo de la glicina por parte del hígado.

CHADWICK et al en 1973 administraron precursores hepáticos conocidos de oxalato como la glicina marcada con ¹⁴C por vía oral y glioxilato por vía endovenosa, pero sus resultados no corroboraron el origen hepático de la hiperoxaluria postoperatoria en el bypass antiobesidad. En éste la hiperoxaluria puede ser consecuencia de alteraciones en las vías del oxalato tanto en el hígado como en el intestino. Para examinar la posibilidad de hiperoxaluria con base en absorción intestinal excesiva a sujetos con bypass antiobesidad, les fué administrada por vía oral oxalato puro y también marcado con isótopos radiactivos apreciándose que si antes de la derivación absorbían

del 5% al 15% de la carga ingerida de oxalato, después de ella absorbian el 50% o más (**GRE-GORY et al** 1977). Así mismo en pacientes con colon intacto pero con resección de más de 100 cm de ileon pueden presentar hiperoxaluria.

Los individuos con **SIC** van a presentar esteatorrea. La grasa en exceso se une al calcio intraluminal formando jabones y esta disminución en el calcio libre intraluminal impide la precipitación y eliminación de oxalato por las heces en forma de oxalato de calcio. El oxalato queda más soluble y al llegar al colon se absorbe.

Cuadro Clínico

El síntoma principal es la diarrea, que inicialmente es muy importante y debida:

a) Los hidratos de carbono por la acción bacteriana del colon pueden convertirse en ácidos grasos de cadena corta provocando así diarrea, como resultado de la elevada osmolaridad y el bajo pH del contenido intestinal.

b) El paso de **AB** al colon en sus formas deshidroxiladas altera la absorción de éste y puede desencadenar diarrea.

c) El crecimiento excesivo de bacterias como resultado de la pérdida de la válvula ileocecal, también puede provocar diarrea de ácidos biliares y esteatorrea (**MEKHJIAN et al**, 1971).

d. La hipersecreción ácida puede agravar el cuadro.

Nutrición postoperatoria

El **SIC** se manifiesta por diarrea intensa y desnutrición consecutivas a la pérdida de la capacidad de absorción del intestino residual.

Hay tres fases postoperatorias en él. La **primera** es un periodo de pérdida de líquidos y electrolitos por diarrea intensa. Puede no manifestarse hasta que se inicia la alimentación oral. La diarrea acuosa disminuye gradualmente de uno a tres meses pudiendo permanecer alto el volumen fecal.

La **segunda** fase es el periodo en el que ocurre en gran medida la adaptación del intestino remanente. La diarrea suele estabilizarse pudiendo lograrse un balance positivo de líquidos y

electrolitos mediante la ingesta. Sin embargo la grasa se absorbe mal y pueden aparecer deficiencias de calcio y magnesio.

En la **tercera** fase, de adaptación total, puede alcanzarse un balance positivo de todos los nutrientes con la alimentación oral. No en todos los casos se llega a ésta última y si se consigue dicha adaptación suele requerirse nutrición parenteral de 3 á 12 meses é incluso más tiempo.

Durante la primera fase el único medio de alimentación posible es la nutrición parenteral total (NPT) cuya composición y fórmula requieren algunas consideraciones:

- 1. Acceso venoso.** El acceso a una vena central se convierte en un sistema vital y por tal razón debemos colocar un catéter de silicona que disminuirá el riesgo de infección y de trombosis.
- 2. Medicamentos.** Los fármacos que por vía oral no alcancen concentraciones terapéuticas o agraven la diarrea deben ser administrados por vía parenteral. Unos como la cimetidina, pueden mezclarse con la NPT. Otros requieren administración en bolo por el catéter central. La vía intramuscular se reserva para aquellos productos que no puedan ser administrados por otras vías.
- 3. Calorías.** La administración durante largos periodos de tiempo de NPT ocasiona una elevada incidencia de disfunciones hepáticas manifestadas por elevaciones de las fosfatasa alcalinas y transaminasas o bien por un síndrome colestásico e insuficiencia hepática. Los estudios histológicos muestran infiltración grasa y colestasis.

Una causa conocida de disfunción hepática es la administración excesiva de calorías de carbohidratos. Cuando éstos llegan al hígado rebasan su capacidad de oxidación (5 a 7 mg de carbohidrato/kg de peso corporal/min), se convierten en grasa y se depositan allí. Por lo tanto deben evaluarse con gran cuidado las necesidades calóricas de un paciente con SIC desde que se inicia la NPT.

- 4. Proteínas.** Las necesidades calóricas no difieren de las de otros pacientes quirúrgicos dependiendo del estado del estrés postoperatorio y de la proteólisis muscular. En la actualidad se satisfacen de proteínas con soluciones normales de aminoácidos. Investigaciones recientes han demostrado que el intestino delgado es un sitio activo del metabolismo de aminoácidos (**SOUBA y WILMORE** 1983). El intestino normal capta glutamina tanto en su luz como en el torrente sanguíneo (**WINDMUELLER** 1982). La **Glutamina** es un combustible respiratorio para las

células epiteliales del intestino delgado, ocurriendo cambios importantes en el metabolismo intestinal de esta sustancia después del estrés quirúrgico y de resección del intestino delgado. Las soluciones intravenosas actuales no contienen glutamina por lo que se está investigando si el proporcionar glutamina exógena fomentará la adaptación del intestino remanente. También se ha visto que la ausencia de nucleótidos en las dietas parenterales podría favorecer la aparición de sepsis (**KULKAMI et al 1986**).

5. Minerales y electrolitos. Al caracterizarse la primera fase por pérdidas masivas de electrolitos en heces no sólo se pierden éstos, sino también magnesio y zinc (**LADEFOGED 1982**). Durante esta fase son necesarios análisis frecuentes cualitativos y cuantitativos de sangre, orina y pérdidas intestinales, para lograr un balance positivo de minerales y electrolitos.

La utilización de la **NPT** en los casos de **SIC** requiere una serie de múltiples atenciones diarias tanto de personal médico, de enfermería, de laboratorio, de RX, etc.

1.9. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

El término **Sobrecrecimiento Bacteriano (SB)** incluye todas aquellas situaciones en las que en la luz del intestino delgado (ID) existe una proliferación anormal de la flora bacteriana usual del tracto digestivo bajo. También recibe las denominaciones de Síndrome del Intestino con Ectasis ó Síndrome de Excesivo Desarrollo Bacteriano (**KING** y **TOSKES** 1981), habiéndose propuesto por **GRACEY** en 1979 que debido a que diversos síndromes de contaminación bacteriana del ID tienen algunas similitudes con el síndrome de asa ciega, debería adoptarse la denominación del **Síndrome del Intestino Delgado Contaminado**, aunque no todas las situaciones clínicas en que las bacterias contaminan el ID se presentan con las típicas anomalías de malabsorción del síndrome de asa ciega.

Son cuadros de mecanismo patogénico diverso y que van a conducir a la proliferación anormal y exagerada de gérmenes bacterianos en el ID, grampositivos y gramnegativos con presencia de flora anaeróbica, que no es habitual a dicho nivel y que en los casos de mayor intensidad adquirirá los caracteres de la flora colónica. Las manifestaciones clínicas varían, sobre todo en su intensidad y van desde trastornos leves intestinales, hasta graves cuadros diarreicos acompañados de alteraciones metabólicas importantes.

Los clásicos experimentos de **CAMERON et al.** en 1949 en ratas, a las que se les crearon asas ciegas en yeyuno, demostraron que rápidamente ocasionaban pérdida de peso y anemia secundaria a la malabsorción de vitamina B₁₂, demostrando al mismo tiempo la escasa alteración que se producía en la mucosa dicha asa y un incremento notable del número de bacterias de predominio anaeróbico.

Los factores ambientales (condiciones higiénicas deficientes, etc), no parecen modificar de forma apreciable la estabilidad de la flora intestinal.

La dieta tampoco tiene importancia de forma inicial sobre el número y el tipo de la población bacteriana. Sin embargo **sí** pueden tener importancia secundaria las dietas hipoprotéicas e hipocalóricas al producir alteraciones de la mucosa intestinal de tipo hipotrófico, que van a limitar

su capacidad para mantener el medio ecológico intraluminal normal y que facilitará crecimientos bacterianos anormales (**KLIPSTEIN 1969**).

El sobrecrecimiento bacteriano tiene un amplio espectro clínico, existiendo casos asintomáticos descubiertos mediante técnicas especiales y otros casos con un cuadro clínico florido de diarrea crónica y/o malabsorción.

En menor número puede haber sólo dispepsia, flatulencia ó manifestaciones aisladas de anemia megaloblástica.

Mecanismos del Sobrecrecimiento Bacteriano en el I.D.

Pueden distinguirse de forma general dos posibles mecanismos:

- a. Contaminación a partir del colon.
- b. Fracaso en la regulación de la flora.

En la clínica el primer mecanismo funciona con menor frecuencia y suele verse en casos de fístulas yeyunocólicas y tras resecciones del ileon terminal, siendo más frecuente el fallo en la regulación de la población bacteriana del intestino delgado.

Mecanismos reguladores de la flora

En la siguiente cuadro se indican los factores implicados en el control de la población bacteriana :

A. Secreciones varias:

- | | |
|----------|---------------------|
| a) Acida | c) Moco |
| b) Bilis | d) Inmunoglobulinas |

B. Peristaltismo intestinal normal

C. Normalidad de la mucosa intestinal

D. Otros factores: interacciones bacterianas, defensas de la mucosa, etc.

Podemos resumir en tres tipos el origen de las alteraciones de la mucosa intestinal, encontrándose ésta disminuida en su función de mantenimiento del medio ecológico intraluminal, y así evitar el sobrecrecimiento bacteriano: **a)** Hipotrofia por desnutrición; **b)** Alteraciones distróficas por defectos de irrigación y **c)** Inflammaciones agudas por enteritis infecciosas.

Contaminación a patir del colon

Las situaciones clínicas en las que puede producirse sobrecrecimiento bacteriano (**SCB**) son numerosas, tal como lo reflejamos en el siguiente esquema

a. Anatomía anormal del Intestino

Estenosis	Fistulización interna
Duplicaciones intestinales	Diverticulosis

b. Mecanismos de defensa defectuosos

Hipoclorhidria o Aclorhidria
 Inmunodeficiencia
 Esprue tropical

c. Estados postquirúrgicos

Complicaciones quirúrgicas (asa aferente) y Estenosis por adherencias
 Fístulas gastroyeyunocólicas, gastrocómicas y yeyunoileales
 Ileotransversostomías y Enteroenterostomía. Cortocircuito yeyunoileal
 Resección intestinal masiva que incluya la válvula ileocecal
 Shock hemorrágico y/o séptico y Traumatismos importantes

d. Enfermedades intestinales

Enteritis regional	Enfermedad celíaca
Tumores intestinales	Tuberculosis intestinal
Enteritis post-irradiación	Linfoma intestinal

e. Motilidad intestinal anormal

Pseudobstrucción idiopática intestinal	Amiloidosis
Esclerodermia	Ileo adinámico
Enteropatía diabética.	Fármacos.
Incompetencia de la válvula ileocecal.	

f. Otras

Cirrosis hepática
Estados severos de malnutrición y Colangitis

Efectos fisiopatológicos del sobrecrecimiento bacteriano

El crecimiento bacteriano intraluminal básicamente produce un cuadro de maldigestión intraluminal; sin embargo las lesiones mucosas inducidas por los productos bacterianos y por la alteración intraluminal de los ácidos biliares pueden ocasionar trastornos en la absorción mucosa de los nutrientes intraluminales. Existen diversos mecanismos mediante los cuales pueden explicarse la malabsorción que se produce en los casos de **SCB**.

- a. Frecuente **malabsorción de la vitamina B12** por captación de la misma por parte de las bacterias en el intestino proximal, especialmente gramnegativas (**DONALDSON et al 1962**) lo que disminuye la cantidad de esta vitamina que alcanza el ileon distal para su absorción normal.
- b. **Depleción frecuente de ácido fólico** por un mecanismo competitivo entre las bacterias y la mucosa intestinal.
- c. Los **hidratos de carbono** pueden ser digeridos por los microorganismos intestinales en el ID, por lo que en caso de **SCB** puede aparecer **malabsorción** de estos principios inmediatos (**GRACEY 1979**) y por ello la prueba de la D-Xilosa con frecuencia es normal en estas situaciones.
- d. El **SCB** interfiere con la digestión intraluminal de grasas sobreviniendo **esteatorrea** (**TABAQCHALI et al, 1968**).
- e. **Alteraciones en el transporte del agua y electrolitos** a través de la liberación de una enterotoxina, ocasionando diarrea que puede ser provocada por microorganismos como la *Escherichia coli*, al colonizar el intestino delgado (**GORBACH y ETKIN 1970**).

f. Proteolisis de la dieta: no es infrecuente la **hipoalbuminemia** al poder ser desaminadas las proteínas (CURTIS 1979). Por otra parte la síntesis protéica hepática tiende a alterarse probablemente por absorción de algunos metabolitos bacterianos tóxicos en la sangre portal (YAP et al 1974).

g. **Lesión de la mucosa:** Las bacterias y sus productos (glucosidasas, proteasas y posiblemente toxinas) también pueden dañar la mucosa intestinal y causar lesiones en mucosas leves o moderadas. El glucocálix del borde "**en cepillo**" de las células intestinales absorptivas que contiene las hidrolasas (peptidasas y disacaridasas) esenciales para la digestión terminal de los nutrientes queda lesionado, de forma que se interfiere la absorción normal.

h. **Anormalidades de las enzimas de las mucosas** observándose niveles anormalmente bajos en las enzimas del borde en cepillo (disacaridasas y peptidasas).

i. **Malabsorción de vitaminas liposolubles** y también afectaciones sistémicas como **hepatitis** y **esteatosis hepática**, ambas descritas en pacientes con cortocircuito yeyunoileal (FIKRI y CASSELLA 1974) y que desde el punto de vista experimental parecen estar en relación con el excesivo desarrollo de microorganismos aeróbicos en el segmento cortocircuitado y puede tratarse por medio de la administración de antibióticos apropiados, según los estudios de MAXWELL en 1980.

Manifestaciones clínicas.

- a. Manifestaciones clínicas propias de la enfermedad original causante del síndrome.
- b. Manifestaciones clínicas derivadas de las deficiencias nutritivas engendradas por la malabsorción.
- c. Alteraciones hepáticas como hepatitis y esteatosis, que se aprecian en individuos con cortocircuito yeyunoileal.

Métodos de Diagnóstico en el Sobrecrecimiento Bacteriano

El diagnóstico de sospecha vendrá dado por la clínica debiendo considerarse en todo paciente que se presente con diarrea, esteatorrea y pérdida ponderal o anemia megaloblástica, especialmente si es anciano o ha sido intervenido mediante cirugía abdominal o coexisten situaciones clínicas.

Entre los métodos diagnósticos de que disponemos encontramos :

a) Radiología la cual intenta la localización exacta del segmento de intestino con más posibilidades de ser el lugar de colonización bacteriana (fístulas, divertículos, estenosis, etc.).

b) Aspiración de jugo intestinal tras intubación yeyunal cuyo líquido obtenido debe ser cultivado en medios selectivos aeróbicos y anaeróbicos.

En general una concentración de gérmenes superior a 10.000/ml se considera suficiente para sospechar **SCB**, aunque los pacientes con sobrecrecimiento probado suelen tener concentraciones de microorganismos por encima de 10^7 /ml (**GORBACH** 1967) especialmente anaerobios, constituyendo la técnica diagnóstica más exacta para demostrar el **SCB**.

c) Al ser la intubación yeyunal una técnica engorrosa y con ciertos falsos negativos se han desarrollado otros métodos como la **determinación urinaria del Indican** (producto del metabolismo bacteriano del triptófano).

d) La **medida de Acido Fólico en plasma y la Prueba de Absorción de vitamina B12** (Schilling) pudiéndose establecer un diagnóstico de presunción de **SCB**, si dicha prueba demuestra una excreción urinaria baja de vitamina B12 libre y del complejo factor intrínseco-vitamina B12.

e) La determinación de los **Niveles de Acidos Biliares Libres** en el contenido intestinal (**TABAQCHALI et al** 1968) requiere métodos bioquímicos muy complejos.

f) La estimación de **Acidos Biliares en el suero** puede tener algún valor diagnóstico, especialmente si se puede demostrar que la fracción no conjugada está elevada.

g) La **excreción de Xilosa en orina** después de una dosis de prueba oral es muy insegura. Sin embargo parecen mejores los resultados obtenidos al medir **Niveles Sanguíneos**, sobre todo en niños. Hay que señalar que debido al metabolismo bacteriano de los azúcares en los síndromes de **SCB** intestinal los valores bajos para la prueba de absorción de la Xilosa son frecuentes.

KING et al en 1980 basándose en su idea de la prueba respiratoria para la detección del exceso desarrollo bacteriano intestinal publican que la **prueba de la ^{14}C -Xilosa en la respiración** es más sensible y específica que la prueba de los ácidos biliares en la respiración y presenta cantidades excesivas de $^{14}\text{CO}_2$ en el aire respirado y, que los pacientes que no presentan **SCB** la molécula de Xilosa se absorbe de forma intacta y se metaboliza muy lentamente. Con más

experiencia esta prueba puede convertirse en un procedimiento práctico para el diagnóstico del **SCB**.

h) En los últimos años se han introducido otras pruebas de mayor utilidad clínica para el diagnóstico del **SCB**. El método de mayor aceptación hasta la actualidad es el **Breath Test de Colilglicina¹⁴C** cuya prueba se realiza administrando por vía oral ácido glicocólico marcado con ¹⁴C en el radical glicina y midiendo el ¹⁴CO₂ liberado en el aire exhalado con la respiración (**SHERR et al**, 1971) presentando cantidades significativas de éste mucho antes que las personas normales. El defecto de esta prueba es que no distingue entre la situación patológica de **SCB** y la existencia de enfermedad ó resección ileal, ya que en esta última situación los ácidos biliares mal-absorbidos llegan en casi su totalidad al colon donde son desconjugados por la flora colónica con aparición simultánea de ¹⁴CO₂ en la respiración (por catabolismo intraluminal de la glicina¹⁴C) y de ¹⁴C en las heces (por tránsito rápido debido a la diarrea). Para obviar este problema puede medirse simultáneamente la excreción fecal del ¹⁴C.

En ocasiones se producen falsos negativos que se explican por la presencia de sobrecrecimiento de bacterias intestinales que carecen de capacidad desconjugante de los ácidos biliares (**METZ et al** 1976). Este error puede eliminarse practicando simultáneamente otras pruebas diagnósticas de **SCB**, como la **detección de H₂ en la respiración** tras la ingesta de un hidrato de carbono (**glucosa-H₂ Breath test**) (**METZ et al** 1976). Esta prueba se plantea por la posibilidad de que cualquier alteración en la absorción de los hidratos de carbono que puede ir ó no asociada a **SCB**, proporcionará un **Breath Test de H₂ positivo** al producirse la fermentación de dicho hidrato de carbono por la flora colónica.

i) Otra prueba posteriormente descrita sobre el diagnóstico del **SCB** es la que permite distinguir entre esta situación y la de enfermedad o resección ileal. Se trata de la **Prueba del Breath Test de H₂ tras la ingesta de Lactulosa** de 12,5 a 25 gr (**RHODES et al** 1979). Este azúcar no absorbible llega al colon donde es metabolizado por la flora colónica produciéndose **H₂**, el cual puede ser detectado en la respiración antes de la detección del pico de **H₂** que corresponde a la llegada del hidrato de carbono no absorbible al colon, indicando la presencia de una flora bacteriana anormalmente aumentada en el ID, capaz de fermentar este azúcar.

j) La **medida de grasas en heces** y especialmente su mejoría tras el tratamiento antibiótico, es otro dato de utilidad.

k) La **biopsia intestinal** servirá para descartar otras causas de malabsorción. Las leves alteraciones de las vellosidades intestinales en el **SCB** y sus características, ayudarán al diagnóstico.

1.10. ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DE BARRERA

RESPUESTA GASTROINTESTINAL A LA AGRESION Y CAMBIOS PRODUCIDOS POR EL AYUNO, ESTRES, SHOCK, TRAUMA Y SEPSIS.

La mucosa gastrointestinal (**GI**) es una frágil pero resistente interfase entre el medio ambiente y el medio interno. A lo largo del tracto intestinal un sencillo epitelio columnar representa el límite entre la superficie interna (**estéril**) y la luz intestinal con su abundante carga microbiológica. Las células que cubren esta frontera viven un ciclo celular rápido. Por ejemplo, en el intestino delgado están formándose continuamente nuevas células a partir de las células precursoras mediante división en las criptas de Lieberkühn. A la vez las células maduras se descaman en el extremo de las vellosidades. Las nuevas células proceden de un estadio indiferenciado para transformarse en células con funciones muy específicas. En general las células de las criptas son secretoras mientras que las adultas son absorbentes. Este proceso de formación y maduración requiere sólo unos pocos días.

Para poder apreciar los cambios que se producen en la mucosa debidos a una situación de estrés metabólico debemos conocer los procesos funcionales de la mucosa GI normal y del aporte sanguíneo en ella. Es esencial que las células epiteliales con actividad metabólica reciban un suplemento de oxígeno constante y nutrientes orgánicos. Cualquier bloqueo de estas aportaciones ocasionará una deficiencia metabólica y en última instancia muerte celular debido a su rápida velocidad metabólica. Estas células del epitelio GI son particularmente sensibles a la hipoxia y a la interrupción del flujo vascular. Los cambios en la mucosa causados por la agresión están íntimamente relacionados con su función antes de la misma

¿ Qué función tienen las células epiteliales ? A primera vista sus funciones parecen contrapuestas; **por un lado funciones de transporte** (secreción y absorción). **Por otro ejercen funciones de barrera protectora entre el organismo y la luz gastrointestinal.** Su función transportadora asegurará el estado líquido del contenido GI y la absorción de nutrientes, mientras que la función de barrera va a prevenir la absorción de patógenos limitando la pérdida de componentes corporales. Esta función de barrera es debida en parte a los complejos de unión entre las células epiteliales.

Según **DAIMOND** (1977) estos complejos desempeñan un triple papel como **Valla, Puerta y Puente**. La **función de Valla** depende de los complejos de unión y de la membrana apical de las células epiteliales y esta función parece ser importante durante la agresión. La unión entre las células va a proporcionar un sello en el extremo y de esta manera asegurar que el contenido GI no difunda al organismo y que los constituyentes corporales no filtren hacia la luz intestinal. El resultado es un "**muro**" biológico roto únicamente cuando la célula adulta es desplazada hacia el extremo de la vellosidad o cuando existe muerte celular por agresión.

Como **función Puerta** el complejo de unión permite el movimiento pasivo mediante difusión del agua y pequeñas moléculas entre la luz intestinal y el intersticio.

El complejo de unión también sirve de **Puente** y el espacio entre las uniones permite el paso de componentes intracelulares entre células adyacentes. El significado funcional de esta transferencia en lo que afecta a información o control de señales, no se conoce.

En las proximidades del límite o **Frontera** de la mucosa se juega un papel protector, difusión pasiva y transmisión de información, que está íntimamente asociada con el transporte de nutrientes desde el lumen GI al organismo. Sin excepción el transporte activo intensivo, como se ve en el tracto GI y riñón, requiere modificaciones morfológicas para incrementar la superficie capaz de mantener ese transporte. Es como si una cantidad específica de superficie de membrana celular se requiriera por unidad de transporte (función de transporte). El mecanismo habitual para incrementar la capacidad de transporte epitelial es un aumento en ese área de superficie.

En el tracto intestinal el incremento del área de superficie funcional es llevado a cabo mediante un número de modificaciones morfológicas alrededor de los pliegues de la mucosa, vellosidades y finalmente microvellosidades. Cada modificación afecta al total del área y el resultado final es un gran incremento en la superficie total de las membranas de las células apicales que inicia y regula la función absorbente. Funcionalmente el área de la membrana celular está aumentada por el movimiento del contenido luminal con relación a la mucosa.

La contracción de los músculos circulares y longitudinales proporcionan otro componente. En suma el músculo liso actúa en el núcleo de contracción de cada vellosidad causando acortamientos y alargamientos alternantes de las vellosidades. Esta "**bomba vellosa**" incrementa la superficie

funcional. Finalmente las microvellosidades intestinales pueden contraerse. El papel de este tipo de movimiento no está claro pero presumiblemente tal movimiento altera el espesor de la capa de agua permanente de la superficie de la mucosa, disminuyendo su efecto. La capa permanente de agua tiene un grosor de 400 μm a más de 1000 μm y se considera como factor limitante en la absorción de lípidos en particular, pero también de nutrientes hidrosolubles. Esta capa de agua presenta una barrera de difusión y la velocidad con la que las partículas cruzan ésta hacia la superficie depende de su difusibilidad, del grosor de la capa y de la superficie total de la misma.

Como los nutrientes buscan la superficie apical de las células de la mucosa intestinal, son absorbidos por las células epiteliales. La mayoría de los nutrientes hidrosolubles penetran mediante un proceso descrito primero para la glucosa. En este proceso una molécula de glucosa y dos iones sodio van ligados a una proteína específica transportadora de membrana, que lleva tanto a la glucosa como al sodio al interior de la célula. Los iones sodio son transportados activamente fuera de la superficie basolateral de la célula, via Na/K adenosintrifosfatasa, mientras la glucosa pasa de forma pasiva o mediante difusión facilitada. El componente activo de la absorción de glucosa está ligado a la extrusión del sodio. El concepto básico de este mecanismo fue aclarado por primera vez por **CRANE** en 1961.

Aunque las proteínas transportadoras de membrana luminal son diferentes, el mismo proceso básico sucede para los aminoácidos y péptidos de cadena corta, así como para algunas vitaminas hidrosolubles. El sistema depende de un simple mecanismo de transporte activo acoplado a bomba de sodio pero está asociado a proteínas facilitadoras del transporte que desplazan nutrientes esenciales al interior de la célula. La absorción lipídica se realiza mediante un mecanismo diferente. En primer lugar hay formación de micelas por acción de las sales biliares y lipasas pancreáticas; entonces tras la difusión a través de la capa hídrica permanente se produce una absorción pasiva y resíntesis de triglicéridos necesarios y ésteres de colesterol antes de ser empaquetados en quilomicrones en el aparato de Golgi. Los quilomicrones, productos de secreción, son transportados hacia la membrana lateral celular y extruidos para realizar la ruta hacia el ácido láctico. Como los nutrientes absorbidos hidro y liposolubles abandonan el epitelio intestinal, su movimiento está facilitado por el gran flujo controlado osmóticamente.

La osmolaridad juega un papel significativo en el proceso de absorción-digestión. Antes de la absorción, las fuentes alimentarias proteínicas y de carbohidratos son reducidas a moléculas más básicas mediante la actividad de enzimas hidrolíticas en el estómago e intestino delgado. Esta acción incrementa el número de moléculas osmóticamente activas en la luz intestinal. A pesar de ello la osmolaridad en la luz intestinal disminuye a medida que el contenido es desplazado en dirección aboral. Entonces las células de la mucosa en el intestino delgado deben absorber un fluido que es hiperosmótico. A medida que los nutrientes son absorbidos y entran en el espacio intercelular lateral, crean un gradiente osmótico responsable de que el agua fluya a través del filtro del complejo de unión hacia la red capilar de la vellosidad, la cual está íntimamente asociada con la base de las células laterales.

Un gradiente osmótico adicional es creado por la morfología única de la vascularización en cada vellosidad. El vaso arterial asciende hacia el extremo de la vellosidad, se ramifica y forma una red de capilares descendentes creando un sistema de flujo a contracorriente. Los nutrientes tales como el Na^+ son absorbidos en el extremo de la célula desde los capilares descendentes hacia la arteriola ascendente, mientras el agua difunde desde la arteriola a los capilares descendentes. La función de este sistema a contracorriente es similar a la del asa de Henle del riñón. En el extremo de la vellosidad se han medido los gradientes osmóticos, siendo de 2 a 3 veces la osmolaridad corporal. Más significativo particularmente durante la agresión y en la hipoxia absoluta o relativa del intestino, es que el oxígeno fluye desde la arteriola ascendente a los capilares/vénulas descendente, causando una más severa hipoxia en el extremo celular.

Mucina

La mucosa GI tiene una función adicional. Células especializadas del tracto GI producen **mucina**, molécula insoluble de alto PM con un núcleo protéico y numerosas cadenas laterales de polisacáridos. La mucina secretada forma un gel protector que se adhiere a la superficie de la mucosa, siendo por lo tanto un lubricante biológico y un protector. En el estómago el gel parece tener mayor función e inhibe la penetración del ión hidrógeno en las membranas del epitelio celular gástrico. En el intestino forma una capa que se aproxima a las dimensiones de la capa hídrica permanente. Tiene un papel protector o de soporte, en cuanto disminuye la posibilidad de que las

moléculas microbianas y víricas alcancen la superficie de las células epiteliales. Además las células secretoras de mucina responden a las toxinas bacterianas incrementando su secreción. La **mucina extra** neutraliza las toxinas y forma una capa protectora más gruesa que puede impedir la migración bacteriana y de toxinas hacia la superficie epitelial.

Los efectos de la agresión y los estados de descenso de flujo en la secreción mucínica no están claros. Las células epiteliales de las vellosidades secretoras de mucina intestinal estarían sometidas a una disminución del flujo sanguíneo porque la síntesis-secreción de mucina tiene unos requerimientos energéticos significativos.

El epitelio del tracto gastrointestinal es un tejido dinámico y rápidamente renovable que está profundamente afectado por la privación de alimentos y por el ayuno. Muchas formas de estrés (quemaduras, traumatismos, cirugía mayor y sepsis) inducen a una variedad de alteraciones en el metabolismo humano y en la función de órganos específicos. Desde este punto de vista, los cambios en la nutrición luminal normal crean un estrés a la mucosa del tracto GI. En la mayoría de los estrés sistémicos la ingesta se interrumpe durante un periodo determinado de tiempo. De acuerdo con esto las alteraciones en el intestino por privación de nutrientes ocurrirán en relación a cambios por estrés en el metabolismo y en la función de otros órganos. Existe poca información sobre los cambios inducidos en la mucosa intestinal como resultado de estrés sistémico en la nutrición oral normal. Además el ayuno está visto como una forma específica de estrés en el tracto intestinal.

El ayuno prolongado conduce normalmente a la mala nutrición y cuando esto ocurre, la deficiencia de algunos nutrientes (folatos, vit B12 y los ácidos grasos esenciales) pueden también ejercer un efecto deletéreo en la mucosa intestinal. Sin embargo los resultados de estudios sobre la función intestinal en el ayuno crónico no pueden aplicarse a los casos clínicos agudos. Algunos investigadores (**LAMES** 1971 y **DUQUE** 1975) han recogido los efectos de la malnutrición crónica en la estructura y función del intestino.

Aunque tal información es importante, a menudo hay elementos de confusión por la coexistencia de otras enfermedades, infestación por parásitos intestinales y **SCB** en el intestino proximal; en este caso es difícil interpretar los hallazgos como reflejo exclusivo de los efectos de la privación de nutrientes sobre la mucosa intestinal (**VITERI** 1974 y **BAKER** 1977).

En los últimos 20 años una gran variedad de estudios han evaluado la respuesta de la mucosa al ayuno agudo y realimentación y se investigaron los mecanismos de adaptación funcional tras resección quirúrgica del intestino delgado. Estos estudios han aportado información detallada y sorprendente sobre los efectos de la nutrición luminal en la anatomía funcional de la mucosa intestinal.

Recientemente las líneas de investigación se han alejado de los procesos primariamente descritos y en vez de orientarse hacia los cambios anatómicos y morfológicos, se ha dirigido más hacia aquellos cambios relativos a mecanismos definidos en el control del crecimiento celular, diferenciación y madurez funcional.

Efectos del ayuno y de la realimentación

El ayuno a corto plazo conduce a rápidos y dramáticos cambios en la morfología de la mucosa intestinal. La longitud de las vellosidades y la producción de células epiteliales en las criptas disminuye, la migración celular hacia el extremo de las vellosidades se enlentece y el grosor total o masa de mucosa se reduce significativamente (**CLARKE** 1975). Estos cambios son considerablemente más pronunciados en el yeyuno que en el ileon. De hecho la mucosa ileal puede alcanzar un grado de hiperplasia durante el ayuno, lo que resulta en una masa de mucosa incrementada (**HOLT** 1986).

Sin embargo en el ayuno la incorporación de timidina tritiada en las células de las criptas ileales disminuye y, la actividad de los enzimas que reflejan la actividad celular proliferativa, tal como la timidinkinasa y ornitindescarboxilasa, también disminuye. Probablemente el incremento paradójico del grosor de la mucosa refleja una menor pérdida celular o retención celular epitelial en la vellosidad. Pasadas de 9 a 12 horas de la realimentación los marcadores de la proliferación celular de las criptas están aumentados y un porcentaje mucho mayor de células están en metafase o dividiéndose (**GOODLAD** 1984). Cambios proliferativos similares ocurren en la criptas colonizadas 12 ó más horas después de la realimentación. Esta actividad proliferativa celular de renovación conduce a una rápida reversión de la atrofia inducida por ayuno y el regreso a la normalidad de la longitud vellositaria y del grosor de la mucosa.

Acompañando a la atrofia inducida de la mucosa por el ayuno, están los cambios en la función de la misma. Varios estudios han evaluado las alteraciones en la permeabilidad de la barrera

mucosa. En modelos animales el ayuno agudo y crónico incrementa la permeabilidad de la misma a proteínas macromoleculares (**ROTHMAN** 1982) y afecta a la absorción de material antigénico. En contraste el ayuno a corto término en personas obesas causa una disminución evidente de la permeabilidad intestinal al manitol y ningún cambio en la permeabilidad al $^{51}\text{CrEDTA}$ (cromo-ácido-etilen-diamino-tetra-acético) o a la depuración intestinal de los marcadores administrados por vía intravenosa (**ELIA** 1987). Un estudio sugiere que al menos en las personas, el ayuno a corto plazo no causa mayores efectos clínicamente significativos en la función de barrera de la membrana mucosa.

Durante el ayuno los cambios en la actividad de las disacaridasas del borde en cepillo pueden ser resultado de la atrofia en la mucosa y de efectos específicos causados por la ausencia del azúcar suprimido. Por ejemplo, la actividad sucrosa (la sacarasa es la enzima que la hidroliza) desciende durante el ayuno total y generalmente va paralelo a un cierto grado de atrofia de vellosidades. Tanto la morfología de la mucosa y la actividad sucrosa se ven afectadas durante la realimentación con dietas conteniendo sucrosa. En esta situación el incremento en la actividad sucrosa ocurre primero en las células de la base de la cripta y posteriormente en las células epiteliales de las vellosidades, pero solamente tras producirse de nuevo la repoblación de células de las criptas en la vellosidad.

En contraste una dieta celulósica con privación de sucrosa en la alimentación, la actividad sucrosa también fracasa pero la morfología de la mucosa y vellosidades se mantiene (**GOROSTIZA** 1984). La reintroducción de sucrosa en la dieta celulósica provoca un incremento inmediato en la actividad sucrosa epitelial. En este caso la actividad enzimática específica ocurre simultáneamente a todo lo largo de las vellosidades. Estas observaciones sugieren que o bien el ayuno impone una respuesta en células maduras de las vellosidades para incrementar las deficiencias o bien está involucrado un mecanismo de respuesta diferente cuando se retira un nutriente específico durante el mantenimiento de la nutrición general.

Los datos sugieren también que la realimentación con sucrosa después de ayuno total, pueden conducir a un cierto grado de malabsorción de disacáridos hasta que nuevas células de las criptas, que contienen una actividad sucrosa incrementada, repoblan la superficie de las vellosidades (hasta 3-6 días o más).

En contraste a la actividad sucrasa disminuida, el ayuno conduce a un incremento específico en la actividad lactasa en el borde en cepillo intestinal (**YAMADA** 1983).

Hasta que no cambia la actividad lactasa total de la mucosa, el incremento en la actividad específica probablemente se explica mejor por la pérdida de tejido protéico y ácido desoxirribonucleico en el ayuno (**YAMADA** 1983 y **RAUL** 1983). Todavía no está claro porqué la actividad lactasa total no disminuye de una forma parecida al de la sucrasa. En parte puede ser por la presencia de factores sistémicos que ejercen un mayor control en la actividad lactasa que el ejerce la actividad de nutrientes en la dieta. Por ejemplo la inyección de tirosina en ratas sin ayuno causa un descenso en la actividad lactasa del yeyuno (**RAUL** 1983).

En un interesante estudio la administración de actinomicina D, que inhibe la síntesis de proteínas a nivel de transcripción, no tiene ningún efecto en la estimulación de la actividad lactasa específica por el ayuno aunque la cicloheximida, que bloquea los efectos de la transcripción, inhibió completamente el incremento de lactasa (**NSI-EMVO** 1984). Sin embargo parece ser que niveles bajos de hormona tiroidea causados por el ayuno pueden estimular el desplazamiento de ácido ribonucleico mensajero, incrementando la síntesis de lactasa en las células epiteliales de las vellosidades maduras. Tales observaciones confirman la compleja interacción de nutrientes específicos y factores sistémicos que pueden modificar la respuesta de la mucosa intestinal al estrés y al ayuno.

Tras una comida protéica los aminoácidos y oligopéptidos se acumulan en la luz intestinal y son degradados por enzimas del borde en cepillo y sistemas de transporte del intestino delgado. En humanos la absorción de aminoácidos está reducida por la privación calórica o de proteínas, mientras está involucrada la hidrólisis de péptidos (**VAZQUEZ** 1985). Incluso tras 2 semanas de ayuno la absorción de aminoácidos a partir de la hidrólisis de péptidos se mantiene y es mayor que la absorción de aminoácidos libres. Estas observaciones indican que los péptidos son una fuente de nitrógeno mejor que los aminoácidos libres para uso durante la realimentación oral tras el ayuno.

Estudios realizados por **DEITCH et al** (1985 y 1987) identifican los factores que favorecen la translocación bacteriana (**TLB**) desde el tracto gastrointestinal, incluyendo la disrupción del balance ecológico de la flora indígena normal, resultando un sobrecrecimiento bacteriano, una disminución de las defensas del huésped y una disrupción física de la barrera mucosa intestinal.

WELLS et al (1986) documentaron que la **TLB** puede ocurrir en animales con abscesos intraabdominales.

Se sabe que las deficiencias nutricionales suelen ser comunes en la práctica clínica y pueden modificar tanto las defensas antibacterianas del huésped como el balance ecológico normal de la microflora gastrointestinal. Por ésto, **DEITCH et al** (1987) realizaron experimentos para determinar la influencia del hambre y la malnutrición protéica prolongada con objeto de provocar **TLB** desde el intestino. Al mismo tiempo inocularon endotoxina intraperitonealmente en ratones hambrientos o malnutridos proteicamente, para determinar si la endotoxina podría actuar sinérgicamente junto con el hambre o la malnutrición protéica y ocasionar una **TLB**. Eligieron una endotoxina en dosis no letal como inductora de estrés que al aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal modifican las respuestas inmunológicas del huésped. La **TLB** no ocurrió en ratones controles hambrientos (72 horas) e hipoprotéicos (hasta 21 días) que no habían recibido endotoxina (**DEITCH et al** 1987). La **TLB** en los nódulos linfoides mesentéricos ocurrió en el 80% de los ratones controles tras 24 horas de haber recibido la endotoxina con $p < 0,01$ y con un alto número de bacterias por órgano ($p < 0,01$) que se observaron en ratones normalmente alimentados, pero que recibieron endotoxina.

Además los ratones hipoprotéicos eran más susceptibles a los efectos letales de la endotoxina que los animales controles, estando el grado de mortalidad directamente relacionado con el de malnutrición ($r^2 = 0,93$, $p < 0,05$).

La endotoxina junto con la malnutrición protéica, ocasionó un daño mecánico a la barrera mucosa por la bacteria. Por ello en ratones hipoprotéicos la propagación bacteriana desde el intestino no podría ser impedida y lo mismo ocurrió en ratones normalmente alimentados y que recibieron endotoxina.

Asimismo realizaron un test sobre si los periodos limitados de Hipotensión e Isquemia prodrían inducir **TLB** y así los animales 24 horas después de haber sido sometidos a shock hemorrágico de 30', 60' y 90' (TA: 30 mm de Hg) fueron sacrificados y sus órganos cuantitativamente cultivados para estudiar la **TLB**.

Se evidenció que las bacterias no se translocaban desde el intestino, pero sí a los **nódulos linfoides mesentéricos, hígado y bazo** ($p < 0,01$). Las ratas que fueron sometidas a 90' de shock mostraron un mayor grado de **TLB** que las sometidas a 30' y 60' ($p < 0,05$) siendo las bacterias más comúnmente translocadas la *E. coli* y el enterococo.

Basados en estudios histológicos intestinales y según la hipótesis descrita por **DEITCH** (1987), el shock hemorrágico promueve la **TLB** dañando la mucosa intestinal. Si el bloqueo intestinal determina la generación de radicales libres de oxígeno, que provoca **TLB**, parece lógico pensar que la **TLB** que ocurre tras el shock hemorrágico sea debida a algo más que a la isquemia intestinal.

Respuesta adaptativa a la resección intestinal

La resección intestinal y la restitución de la nutrición oral tras la misma estimulan cambios adaptativos en la morfología y función de la mucosa intestinal restante. En muchos aspectos estos cambios son cualitativamente similares a aquellos que ocurren en la realimentación tras el ayuno, pero son con frecuencia cuantitativamente mayores. Este problema ha sido debatido recientemente (**DOWLING** 1982 y **EARNEST** 1988).

La resección de un segmento de intestino proximal conduce a una respuesta proliferativa marcada de las células de la cripta en el colon e ileon más distal. El resultado es un incremento en el grosor de la mucosa, tamaño de las vellosidades y actividad enzimática epitelial por encima de los niveles normales inmediatamente por debajo de la anastomosis intestinal. La absorción del epitelio del colon también está afectada. Eventualmente y gracias a estos cambios, la absorción neta puede volver a la normalidad si permanece suficiente intestino y si el proceso adaptativo no está afectado por la presencia de otras enfermedades o nutrición inadecuada.

Los mecanismos principales que aparecen para mediar los estímulos tróficos incluyen los nutrientes lumbales, secreciones pancreaticobiliares, factores hormonales endocrinos y paracrinis, factores neurológicos y flujo sanguineo incrementado a nivel intestinal. De estos mecanismos el más importante es la nutrición luminal y, los triglicéridos de cadena larga son los estímulos más fuertes (**MORIN** 1982). De las hormonas peptídicas potencialmente enterotróficas, llama la atención y ha sido objeto de estudios recientes, el **glucagón** (enteroglucagón) que está presente en

altas concentraciones en la mucosa del ileon distal y del colon y sus secreciones, estimulada por la exposición del epitelio a situaciones de malabsorción de azúcares y grasas (**BLOOM** 1982). El aumento de enteroglucagón causa un brusco incremento en la producción de células de la cripta y provoca una hiperplasia de las vellosidades (**MIAZZA** 1985).

Existe una gran correlación entre el nivel de enteroglucagón en sangre y la cantidad de producción celular de las criptas. Recientes estudios sugieren que las hormonas peptídicas, tales como el enteroglucagón, estimulan la renovación de células de las criptas mediante reacción con receptores celulares de superficie, los cuales por su cuenta, modulan la actividad de enzimas intracelulares tales como la ornitindescarboxilasa, un regulador de la síntesis de poliaminas. Las poliaminas especialmente la espermina y espermidina juegan un papel principal en la proliferación de las células de las criptas y maduración de enterocitos (**DUFOUR** 1988).

Muchos de los mecanismos que estimulan la hiperplasia de la mucosa intestinal tras resección de la misma son similares a aquellos responsables de la respuesta proliferativa a la realimentación tras el ayuno.

La información anterior puede ser utilizada como hipótesis, para explicar la respuesta adaptativa. La malabsorción de nutrientes causada por la resección intestinal o por atrofia de la mucosa por el ayuno, conduce a la secreción de hormonas peptídicas desde segmentos del intestino distal. Estas hormonas circulan por la sangre hasta las células de las criptas en la mucosa intestinal residual e interactúan con los receptores de membrana celulares, los cuales por su lado activan sistemas de segundos mensajeros con los que se activan el crecimiento y maduración en la célula y también cambios en el contenido enzimático y actividad. Una adecuada respuesta a este proceso crea cambios adaptativos y/o compensativos de la mucosa que reducen la malabsorción y por ello los estímulos tróficos. Aunque este proceso de tipo endocrino es complejo el mecanismo da un sentido teleológico.

Efectos del ayuno en la energía metabólica para la mucosa intestinal

Durante el ayuno la glutamina y el aspartato son las fuentes sistémicas de energía principales y junto a los cuerpos cetónicos, los carburantes metabólicos preferidos. El tejido muscular es la principal fuente de glutamina durante el ayuno. Varios trabajos han apuntado a que el intestino

delgado utiliza la glutamina como fuente de energía respiratoria principal oxidando la alanina y, que durante el ayuno la alanina enviada hacia la vena porta sirve como sustrato para la glucogénesis en el hígado (**WINDEMUELLER** 1988). La mucosa del intestino delgado aunque obtiene energía de su suplemento sanguíneo, también lo hace de los nutrientes de la dieta. De acuerdo con esto en ausencia de nutrición oral el intestino delgado todavía recibe un suplemento energético de fuentes endógenas procedentes de depósitos de la masa muscular. En contraste la mucosa del colon no es tan afortunada. Su epitelio no parece obtener cantidades significativas de energía a partir de la glutamina u otros aminoácidos de la sangre y el ayuno conduce a una mayor depresión de la actividad proliferativa de la mucosa en las criptas del colon que en las del intestino delgado (**HAGEMANN** 1977). La realimentación causa una dramática hiperplasia en las células de la cripta, pero el resultado depende de la capacidad de un número de constituyentes de la dieta, especialmente de los carbohidratos fermentables. Los ácidos grasos de cadena corta se producen por la fermentación bacteriana de carbohidratos, principalmente ligados a la proliferación de células epiteliales de las criptas en el colon (**SAKATA** 1983). Aunque el papel de los ácidos grasos de cadena corta como mecanismo para preservar los carbohidratos malabsorbidos ha sido recalado, el papel de estos ácidos grasos es intervenir en la provisión de energía al nuevo epitelio colonizado durante la realimentación tras el ayuno, lo que también es importante. Existe la hipótesis de que la diarrea que a menudo acompaña a la realimentación con dietas elementales o definidas tras la privación de alimentos, es el resultado en parte del fracaso para proveer carbohidratos fermentables suficientes y generar una adecuada energía supletoria para el epitelio colónico (**ROEDIGER** 1986).

Correlaciones clínicas

La interrupción de la nutrición oral enlentece el proceso de renovación de las células de las criptas intestinales. Esta renovación es necesaria para soportar la morfología normal y función metabólica del epitelio intestinal. Los cambios anatómicos resultantes (adelgazamiento de la mucosa y acortamiento de las vellosidades especialmente en el yeyuno) son un reflejo de las alteraciones en el complejo enzimático, absorbivo y en las funciones secretoras que suceden en el epitelio. Por ello no es sorprendente que la realimentación oral después del ayuno pueda deprimir al menos temporalmente, la función intestinal y esté acompañada por un periodo de malabsorción de

nutrientes, electrolitos y agua. La manifestación clínica más obvia son los calambres abdominales, flatulencia y diarrea. Aunque lo anteriormente expuesto es muy diferente a lo que también ocurre en el páncreas durante el ayuno y que también puede contribuir significativamente a la malabsorción y maladigestión postayuno, pueden aplicarse los mismos principios generales de manejo.

Durante los periodos en los cuales se requieren ingestas no orales para los cuidados médicos como en los postoperatorios o durante los tratamientos de la pancreatitis, la alimentación oral de incluso pequeñas cantidades de nutrientes, debería introducirse en el programa de manejo tan pronto como sea posible para ayudar a mantener la integridad de la mucosa y la función pancreática.

La actividad de la maquinaria enzimática de la mucosa requerida para procesar los nutrientes específicos como la sucrosa nunca disminuirá, pero puede ser requerida más rápidamente para completar la actividad posteriormente. La nutrición del epitelio del intestino delgado puede estar promovida por la distribución vascular de aminoácidos, estando indicadas las perfusiones periféricas de tales características. Cuando se inicia la realimentación oral, ésta debe contener inicialmente azúcares sencillos y/o cantidades reducidas de disacáridos. Debería asimismo contener también polisacáridos complejos y fibra fermentable para proveer un sustrato para la formación de ácidos grasos de cadena corta, necesarios para nutrir la mucosa colonizada.

La terapia antibiótica concomitante puede dificultar los procesos de fermentación bacteriana requeridos. La fuente de nitrógeno debería contener oligopéptidos y glutamina en vez de contener solamente aminoácidos elementales. La introducción paulatina de nutrición oral puede ser beneficiosa mientras se mantenga un soporte parenteral.

Aproximadamente debe transcurrir una semana para conocerse los efectos del ayuno a corto plazo en la mucosa intestinal. La normalización de algunas funciones enzimáticas en la mucosa y la rehabilitación completa de la secreción pancreática exocrina, puede llevar algunas semanas más. En ningún caso la función de reserva del aparato digestivo permite que ocurra el proceso de recuperación sin dificultades clínicas significativas.

En muchos tipos de agresiones por ejemplo shock hemorrágico o traumático asociado a un descenso en la presión arterial principal, o shock séptico con disminución concomitante del

rendimiento cardíaco, el flujo esplácnico y la presión sanguínea pueden estar limitados y la motilidad intestinal puede estar disminuida. La menor contracción del músculo liso, acompañado de una oxigenación celular disminuida o flujo sanguíneo intestinal bajo, podría disminuir el aporte de nutrientes a la superficie absorptiva de la mucosa y disminuir la capacidad del epitelio para absorber, a medida que se vuelve hipóxico. En casos severos, cuando la hipoxia se aproxima a la anoxia ocurren cambios patológicos demostrables en las células de la mucosa que tienen el rendimiento metabólico más elevado, que son las principales responsables de la función absorptiva. En agresiones gastrointestinales isquémicas, podemos anticipar hallazgos patológicos obvios y cambios en el extremo veloso de la célula epitelial, asociados muy íntimamente a dicha función absorptiva.

En resumen la línea epitelial de la mucosa GI es la barrera entre el organismo y el contenido de la luz. De este modo juega un papel principal en prevenir el paso de microorganismos y toxinas. Estas células epiteliales tienen una actividad metabólica elevada y son sensibles a las situaciones de hipoxia. Cuando ocurre una lesión orgánica global o gastrointestinal o cuando está comprometido el flujo sanguíneo esplácnico, la necrosis celular provoca una ruptura de la función de barrera.

La función primaria de la mucosa gastrointestinal es la digestión y la absorción de nutrientes. Sin embargo la mucosa también sirve como una barrera mecánica importante que ayuda a prevenir la contaminación sistémica por microbios o productos microbianos que normalmente se encuentran en la luz intestinal.

SHOCK, TRAUMA y SEPSIS

En animales de experimentación y en los seres humanos, la función de barrera del tracto gastrointestinal puede estar comprometida por varias agresiones patológicas incluyendo la hemorragia (**BAKER** 1988, **DEITCH** en 1988 y 1990), la obstrucción intestinal (**DEITCH** 1989), la inmunosupresión (**BERG** 1983 y **OWENS** 1980), la agresión térmica (**CARTER** 1990, **DEITCH** 1990 y **JONES** 1990), el trauma no térmico, la infección bacteriana (**ZIEGLER** 1988), la agresión por radiación (**SOUBA** 1990), la inflamación estéril y la endotoxemia (**FINK** 1991). A la vista de estos datos existe hoy día el convencimiento, de que los deterioros en la función de barrera del tracto gastrointestinal juegan un papel central en la fisiopatología del shock, de la sepsis y del fallo multiorgánico (**FMO**).

Determinación de la Función de Barrera: translocación y permeabilidad

Se han utilizado dos métodos para determinar la integridad de la barrera de la mucosa gastrointestinal. El primero de ellos comprueba la existencia de la translocación bacteriana y el segundo mide la permeabilidad de la mucosa a varios compuestos hidrofílicos.

Translocación bacteriana (TLB)

Se define como "**el movimiento de bacterias viables o levaduras a través de epitelios fundamentalmente intactos, desde la luz del tubo digestivo hacia los nódulos linfáticos mesentéricos, hígado, bazo, pulmón o la sangre**".

En condiciones normales hay 3 factores que previenen la translocación bacteriana:

- A) La barrera mecánica** interpuesta por el epitelio del tubo digestivo.
- B) Las defensas inmunitarias** celulares y humorales suministradas por la red de células denominadas **tejido linfoide**, asociadas al tubo digestivo.
- C) la flora normal** fundamentalmente anaerobia del intestino que evita el sobrecrecimiento de organismos más patológicos (bacilos gramnegativos aerobios, cocos grampositivos y levaduras) y limita la adherencia de éstos a la mucosa.

Algunas condiciones patológicas o acciones terapéuticas pueden afectar estos factores y producir TLB; por lo tanto **la translocación refleja el fallo de uno o más componentes del sistema defensivo de la mucosa y no necesariamente un daño a la barrera epitelial por sí misma.**

Los mecanismos que subyacen en la translocación bacteriana no están bien comprendidos. En algunos tipos de modelos los cambios histológicos en la mucosa son mínimos e incluso no existen y la translocación parece ser el resultado de una penetración directa intracelular en los enterocitos de microbios viables por medio de un proceso distinto de la fagocitosis clásica (ALEXANDER 1990). En otros modelos se encuentran disrupciones en la continuidad del epitelio al ser examinados a microscopía óptica (DEITCH 1987) sugiriendo que las bacterias atraviesan el epitelio entre las células por medio de pequeñas roturas en la integridad de la barrera mucosal.

Permeabilidad de la mucosa

La segunda forma para determinar el estatus de la barrera de la mucosa GI, es medir la permeabilidad del borde epitelial del tubo digestivo. Normalmente la mucosa GI de forma efectiva y selectiva, evita los movimientos transepiteliales pasivos de compuestos solubles en agua no cargados, con un radio molecular $> 0,4$ nm. Los compuestos de esta categoría que han sido utilizados para medir la permeabilidad, incluyen la ramnosa (monosacárido), la lactulosa (disacárido), el etilendiamino-tetraacetato de cromo radiactivo ($^{51}\text{CrEDTA}$, un complejo en el cual hay un ácido orgánico y un metal de transición), el polietilenglicol (un polímero sintético), la inulina (un polisacárido natural), la cianocobalamina (vit B12), y la albúmina marcada radiactivamente.

La permeabilidad intestinal se incrementa cuando el flujo transepitelial de uno o varios de estos compuestos aumenta en comparación con la tasa de movimiento a través de la mucosa normal (HOLLANDER 1988).

El camino de permeabilidad utilizado por moléculas no cargadas solubles en agua de tamaño grande o mediano en condiciones patológicas, no se ha establecido de forma definitiva. Pequeñas moléculas hidrófilas de iones pueden atravesar el epitelio intestinal por medio de una ruta transcelular. La misma vía ocurre para sustancias lipídicas que son capaces de penetrar en la membrana

celular. En contraste las moléculas hidrofílicas de tamaño grande pueden atravesar la barrera epitelial solamente por medio de una ruta paracelular (**HOLLANDER 1988**).

Cuando la permeabilidad se incrementa patológicamente es muy verosímil que las moléculas de gran tamaño como el $^{51}\text{CrEDTA}$ y el polietilenglicol, atraviesen la mucosa a través de uniones defectuosas y estrechas existentes entre las células, aunque es posible que la permeabilidad ocurra a través de membranas celulares anormales o de canales de membrana.

Las consecuencias para el huésped de la translocación bacteriana y de la permeabilidad mucosal alterada son potencialmente diferentes, aunque ambos fenómenos pueden ser importantes en la patogénesis de enfermedades humanas.

La permeabilidad alterada puede conducir a una absorción sistémica de lipopolisacáridos (**LPS**) u otras toxinas microbianas (**Van DEVENTER 1988**).

Puesto que los humanos son muy sensibles a los **LPS** (**WOLF 1973**), sólo es necesario que se absorban pequeñas cantidades para encontrar efectos importantes en la hemodinámica, en la función pulmonar y en el metabolismo.

Las relaciones entre la permeabilidad de la mucosa alterada y la **TLB** están aún pobremente definidas. En la actualidad no se sabe si estos dos fenómenos ocurren siempre de forma concomitante o si algunas situaciones patológicas están asociadas con permeabilidad anormal en ausencia de translocación incrementada o viceversa.

Otros marcadores de la agresión intestinal

Aunque la medida de la traslocación o permeabilidad aportan información importante sobre la integridad funcional de la barrera de la mucosa intestinal, otros métodos son usados normalmente para suministrar información cualitativa o cuantitativa sobre el estado del epitelio intestinal en estudios experimentales de sepsis, trauma y shock. Las posibles aproximaciones incluyen :

a) el examen del tubo digestivo en la autopsia y cuantificar la presencia de grandes lesiones de la mucosa.

b) el examen del tubo digestivo utilizando técnicas histológicas estándar de microscopía óptica y graduando las lesiones mucosas, comparando la altura de las vellosidades, el contenido en la mucosa de ADN y midiendo la actividad de algunas enzimas, como por ejemplo la

ornitina descarboxilasa, que son importantes en la reparación de la mucosa. Además es posible cuantificar la agresión intestinal en algunos modelos examinando la integridad microvascular del tubo digestivo más que la integridad de la mucosa, porque el edema intersticial y eventualmente el movimiento neto de fluido hacia la luz digestiva, son características clínicas de las agresiones al tubo digestivo. Esta aproximación desarrollada por **GRANGER** en 1986, está basada en estimaciones de los cambios en el coeficiente de reflexión osmótica microvascular del intestino.

Factores que contribuyen al daño de la mucosa en el Shock, Trauma y Sepsis

Numerosos mecanismos pueden ser capaces de producir daño en la mucosa en modelos experimentales de shock, trauma y sepsis:

- 1) agresión tisular causada por hipoxia intracelular.
- 2) agresiones causadas por radicales libres de oxígeno y/o por enzimas derivadas de neutrófilos.
- 3) daños en la integridad de la mucosa secundarios a la disponibilidad de substratos nutricionales claves.
- 4) perturbaciones en la función de la mucosa causados por mediadores lipídicos y/o citoquinas.

Estos mecanismos indudablemente se van a superponer esencialmente en muchas circunstancias, y por lo tanto su esquema de clasificación es algo artificial.

Hipoxia intracelular de la mucosa

Captura de oxígeno dependiente de las ofertas

Con la excepción de la oximioglobina del músculo esquelético, el **O₂** no se almacena en las células. Por lo tanto el metabolismo oxidativo depende de la entrega constante de **O₂** a los tejidos por medio del torrente sanguíneo. Sin embargo la velocidad a la que el oxígeno se consume (**VO₂**) normalmente está determinada por las demandas metabólicas del tejido y no está regulada o determinada por su disponibilidad; ésto es lo que conocemos como la **ley de Pfluger's** (**PFLUGER'S** 1972 y **KLEIBER** 1965). Debido a los cambios compensadores en la extracción de **O₂**, (**VO₂**) la tasa de consumo de **O₂** a través de la mayor parte de los lechos vasculares entre los que se incluye el tubo digestivo, permanece relativamente constante durante un amplio margen de suministros de oxígeno (**DO₂**), suponiendo que otros determinantes del consumo de **O₂** (por

ejemplo tasa metabólica, acoplamiento de la fosforilación oxidativa) se mantengan constantes (KIEL 1989 y GRANGER 1982).

Cuando la entrega del oxígeno (**DO₂**) disminuye por debajo de un nivel crítico, llamado el **DO₂ crítico**, la capacidad compensatoria del sistema queda excedida y **VO₂** pasa a ser dependiente de los suministros. La dependencia de los suministros mesentéricos del **VO₂** de forma típica, no se manifiesta hasta que la **DO₂** mesentérica (o el flujo vascular) es relativamente bajo (HAGLUND 1988 y BULKLEY, 1985).

A nivel celular la **VO₂** se vuelve dependiente de los suministros cuando la **PO₂** disminuye a un valor menor que el valor crítico necesario para mantener la respiración mitocondrial a niveles máximos. La afinidad del sistema de citocromo para el oxígeno molecular es muy alta y por lo tanto la respiración mitocondrial permanece independiente de la presión parcial del oxígeno intracelular hasta que esta última es muy baja (< 1 torr (0,13kPa) (JOBISS 1972).

La reducción de la presión parcial intracelular de **O₂** a valores suficientemente bajos, como para impedir la respiración mitocondrial, conduce de forma inevitable a la síntesis disminuida de fosfatos de alta energía (**ATP**) y como resultado, la función intracelular se deteriora. Por último la hipoxia celular conduce a daños irrevocables de varios constituyentes intracelulares y por lo tanto a la muerte celular.

La **PO₂** intracelular es una función de la velocidad a la que el **O₂** se consume por los procesos intracelulares y, a la velocidad a la cual el **O₂** es suministrado por difusión desde los capilares que lo nutren. Por lo tanto la **PO₂** intracelular puede disminuir a niveles deletéreos demasiado bajos como resultado de una perfusión reducida de los tejidos (**isquemia**), por reducción de la oxigenación arterial (**hipoxemia**), y por disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (**anemia**), o por una combinación de estos tres mecanismos.

En suma la hipoxemia intracelular es concebible que pueda producirse por un empeoramiento de la difusión de **O₂** desde el capilar a la célula, aunque existen pocos datos que soporten la idea de que este fenómeno sea importante in vivo.

Bajo condiciones de liberación de **O₂** marginal aunque no inadecuada desde los capilares nutrientes, la hipoxia intracelular posiblemente puede producirse si la tasa metabólica intracelular

se incrementa sin que lo haga a la vez el suministro de O_2 . Este fenómeno puede jugar un papel en ciertas estados hipermetabólicos (por ejemplo en la sepsis).

Consideraciones anatómicas.

Dos características anatómicas tienden a hacer a la mucosa intestinal especialmente sensible a la hipoxia intracelular. La primera de ellas es la arquitectura microvascular de las vellosidades (JACOBSON 1952), que satisface los pre-requisitos anatómicos de un intercambiador en contracorriente. Si hay un intercambiador para el oxígeno a partir de la arteriola central de la vellosidad hacia los capilares vellosos que la rodean y las vénulas, entonces la PO_2 en el ápex del lazo a contracorriente será mucho menor que la que existe en la sangre arterial. Los datos que soportan la existencia de este fenómeno en el intestino del gato fueron reportados por KAMPP y LUNDGREN *et al* en 1968 y 1967 respectivamente. El intercambio de O_2 por contracorriente puede ser particularmente importante en los estados de shock, cuando el tiempo medio de tránsito para la perfusión de las vellosidades por medio de la sangre se prolonga de forma importante y por lo tanto el tiempo disponible para la difusión del O_2 desde la arteriola nutricia a la vénula que recoge el flujo se incrementa (LUNDGREN 1973).

La segunda característica anatómica que favorece la hipoxia de la mucosa, es la forma en que se ramifican las arteriolas nutrientes que suministran sangre a las ramas de las vellosidades a partir de sus vasos parentales, que lo hacen formando ángulos rectos. Esta disposición permite un fenómeno que ha sido denominado de forma descriptiva como el "desnatado del plasma" (JODAL 1970). El efecto de este desnatado del plasma es reducir el hematocrito efectivo y, por lo tanto la capacidad de transporte de O_2 de la sangre en las capilares de la vellosidad cuando se considera este hematocrito en relación con el que se puede medir en la circulación arterial o venosa sistémica.

Isquemia mesenterica en los estados de bajo flujo

En pacientes críticos, la hipoperfusión de la mucosa isquémica probablemente es uno de los factores que más contribuyen a la hipoxia intracelular y por lo tanto al daño y a la disfunción epitelial subsiguiente. En estudios de bajo flujo (particularmente el shock hemorrágico y el cardiogénico), el flujo del lecho esplácnico disminuye dramáticamente y fuera de proporción con relación a la reducción de la salida cardíaca total (BAYLEY 1987).

Los mecanismos que subyacen en el vasoespasmo esplácnico en los estados de bajo flujo, han sido estudiados extensamente, utilizando modelos experimentales de shock cardiogénico en perros (**ADAR** 1976), cerdos (**BAILEY** 1982) y shock hemorrágico en gatos (**McNEILL** 1970). Aunque estos estados de bajo flujo se asocian con un tráfico incrementado en el sistema nervioso simpático, la vasoconstricción desproporcionada del sistema esplácnico en el shock cardiogénico o hemorrágicos experimentales, no mejora con el bloqueo alfaadrenérgico (**PORTER** 1989) o por la denervación de las arterias mesentéricas (**ADAR** 1976). Por lo tanto la actividad adrenérgica aumentada, neural o humoral, probablemente no es un mecanismo importante en la producción de la vasoconstricción esplácnica en los estados de bajo flujo.

En contraste con los resultados obtenidos con la ablación del sistema simpático, la ablación farmacológica o quirúrgica del eje renina-angiotensina bloquea casi totalmente el incremento de la resistencia vascular mesentérica inducida por el tamponamiento cardíaco en cerdos.

Resultados similares se han obtenido en un modelo hemorrágico en felinos (**McNEILL** 1970). Aún más, el tratamiento previo en cerdos con teprotide (bloquean la conversión de la relativamente inactiva **angiotensina I** en la **angiotensina II** activa) o la nefrectomía bilateral (para prevenir la liberación de renina), previene el desarrollo de la agresión histológicamente visible en la mucosa inducida por 4 horas de shock cardiogénico más 2 horas de resucitación. Por lo tanto, parece verosímil que el eje renina-angiotensina es un determinante primario de la respuesta hemodinámica esplácnica aguda al shock cardiogénico y hemorrágico.

Papel de la isquemia mesentérica como un factor contribuyente al empeoramiento de la función de la barrera en la agresión térmica experimental

Numerosos estudios han documentado que las agresiones térmicas cutáneas producen alteraciones importantes en la composición de la mucosa GI y/o en la función de barrera en animales experimentales (**MAEJIMA** 1984), así como en el hombre (**DEITCH** 1990). La isquemia de la mucosa puede ser otro factor implicado en este fenómeno.

Recientemente **MORRIS** y **HERNDON et al** (1988 y 1990), presentaron evidencias de que la isquemia mesentérica conduce al empeoramiento en la función de barrera de la mucosa, en los modelos por quemadura en ovejas y cerdos. En la oveja, la perfusión mesentérica se reduce y la

TLB se incrementa después de que se produzca una agresión cutánea termal o también una agresión por inhalación de humo o las dos formas combinadas.

Resultados similares (**SAYDJARI** 1990) se han demostrado en cerdos sometidos a quemaduras de tercer grado en el 40% de su superficie corporal. En el modelo ovino el incremento de la **TLB** se evita de manera importante si la perfusión se mantiene a niveles normales por infusión desde la arteria mesentérica superior con un potente vasodilatador (nitroprusiato sódico) (**MORRIS** 1989). Además en ovejas y cerdos sin agresiones la **TLB** también se incrementa, si la perfusión mesentérica se reduce en la misma proporción que se observa después de un traumatismo térmico.

En contraste con estos datos, **JONES et al** (1990) informaron recientemente de que el flujo sanguíneo intestinal es normal en ratas sometidas a agresiones térmicas o a infección y agresión térmica. Sin embargo se encontraron cambios importantes en el contenido de ácidos nucleicos en este último grupo, sugiriendo que otros mecanismos distintos de la isquemia, probablemente son los responsables de las alteraciones en la composición intestinal que se observan en este modelo. Estudios en sujetos con quemaduras sugieren que el flujo de sangre total esplácnico se incrementa y no se reduce (**WILMORE** 1980 y **AULICK**, 1981); sin embargo la permeabilidad también se incrementa al menos durante el periodo inmediato después de la agresión térmica (**DEITCH**, 1990).

Por lo tanto el papel de la isquemia mesentérica como factor etiológico determinante de una disfunción de la barrera intestinal en el hombre, es una cuestión abierta.

Respuesta hemodinámica mesentérica a la Sepsis y al Shock Séptico

Se han obtenido resultados ampliamente divergentes en numerosos estudios sobre el efecto de la sepsis en el flujo sanguíneo mesentérico o esplácnico. Se ha comprobado que dependen de la especie estudiada y, también aparentemente se ven afectados por otros factores incluyendo la adecuación de la resucitación y la magnitud de la lesión producida. El flujo sanguíneo esplácnico total, o lo que es lo mismo, el flujo venoso hepático se incrementa en el hombre cuando hay una sepsis compensada (**DAHAN** 1987).

En modelos animales de sepsis hiperdinámica, el flujo intestinal y/o el flujo total esplácnico también se incrementa de forma similar (**FINK** 1987), aunque una reducción en la perfusión mesentérica en un modelo normotensivo e hiperdinámico da lugar a bacteriemia por *E. coli* en la rata (**WHITWORTH** 1989).

Actualmente no hay datos disponibles en relación a la perfusión en el hombre durante los episodios de shock séptico, pero **FINK** (1991) ha encontrado reducciones importantes en el flujo sanguíneo hacia el tubo digestivo durante episodios de hipotensión inducida en cerdos por la administración de **LPS** purificados (**FINK** 1989).

Estos resultados son interesantes porque este modelo de endotoxemia porcina, replica de forma adecuada las características hemodinámicas del shock séptico en el hombre, incluyendo la baja resistencia vascular sistémica, la hipotensión arterial y la preservación relativa del gasto cardíaco. Los mecanismos precisos responsables para la hipoperfusión mesentérica, en el modelo producido por **FINK** de endotoxemia porcina todavía no se han determinado, aunque alguna evidencia sugiere que los metabolitos del ácido araquidónico, las prostaglandinas, el tromboxano A₂ y los leucotrienos pueden estar implicados en este fenómeno. Un papel fisiopatológico de las prostaglandinas y/o del tromboxano A₂ ha sido sugerido por la observación, de que el flujo mesentérico se incrementa de forma importante cuando los animales están pretratados con un inhibidor de la ciclooxigenasa (meclofenamato) para prevenir la síntesis de prostaglandinas inducida por **LPS**. Sin embargo puesto que el gasto cardíaco y la presión arterial media se incrementan aproximadamente en la misma extensión que la perfusión mesentérica, no está claro si el flujo sanguíneo ha mejorado hacia el tubo digestivo (resultante de la inhibición de la ciclooxigenasa), debido a la prevención de la vasoconstricción de la vía esplácnica, posiblemente por un aumento en la perfusión global.

Los leucotrienos (oligopéptidos producto de la vía lipooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico), son vasoconstrictores mesentéricos muy potentes (**LIPPTON** 1984). Varios estudios (**ETEMADI** 1987) sugieren que la vía de la lipooxigenasa se activa en animales inyectados con **LPS**.

Recientemente se ha demostrado que el pretratamiento con **LY171883** (FINK 1991), un antagonista del receptor sulfidopéptido, mejora la perfusión mesentérica en el shock endotóxico porcino aunque no produce cambios en la presión arterial media (COHN 1990). Otro antagonista del receptor sulfidopéptido leucotrieno, el **LY203647** también mejora la perfusión mesentérica en este modelo, aunque éste efecto es menos duradero que el que se consigue por pre-tratamiento con el **LY171883**. El bloqueo para los receptores del sulfidopéptido leucotrieno, también mejoran la perfusión intestinal en un modelo de ratones con shock endotóxico (ETEMADI 1987). Todos estos datos reunidos, soportan la idea de que la vasoconstricción mesentérica en la endotoxemia aguda, es mediada en parte por los productos derivados de la lipooxigenasa y del ácido araquidónico.

Medición de la adecuación de la perfusión mesentérica

Los medidores de flujo o las microesferas radiactivas pueden ser usadas para medir el flujo mesentérico sanguíneo en animales experimentales, pero estos métodos son inutilizables en humanos. Incluso aunque se pudiera medir fácilmente el flujo de sangre en el hombre, esta información sólo tendría un beneficio mínimo en el cuidado de pacientes en estado crítico, puesto que el parámetro de interés no es realmente el valor absoluto en ml/min de flujo mesentérico esplácnico, sino la adecuación de la **DO₂** mucosal en relación a la disponibilidad de oxígeno relativa a las demandas metabólicas del epitelio del tubo digestivo.

Una forma de medir la adecuación de la perfusión mesentérica sería medir el pH de la mucosa o la concentración de iones de hidrógeno. Aunque la producción incrementada de ácido láctico se cree que normalmente es la causa de la acidosis de los tejidos durante la isquemia, datos recientes (GORES 1989) sugieren que la hidrólisis excesiva de los fosfatos de los nucleótidos, es el mecanismo predominante responsable de la acumulación de iones de hidrógeno dentro de las células durante la hipoxia celular. De acuerdo con los cálculos hechos por GORES et al en 1989, la hidrólisis del ATP y del ADP podría ser suficiente para suministrar cerca de la mitad en el descenso observado en el **pH** intracelular, en un modelo de hipoxia celular in vitro. Es presumible que el resto de los protones producidos en estas condiciones se formen a partir de la hidrólisis de otros ésteres orgánicos. En el miocardio isquémico las medidas del **pH** tisular están bien relacionadas con los niveles tisulares de ATP (LANGE 1983). Por lo tanto la medida del **pH** mucosal puede dar un

camino indirecto para medir si la perfusión es adecuada para mantener los niveles intracelulares normales de fosfatos de alta energía. Una aproximación indirecta de la medida del **pH** intramucosal se ha mostrado útil tanto en el laboratorio (**COHN** 1990) como en la UCI (**GYS** 1988 y **FIDDIAN-GREEN** 1987).

Esta técnica indirecta de medida (**tonometría**) se basa en el trabajo primariamente realizado por **BERGOFSKY** (1964) y **DAWSON et al** (1965). Estos autores demostraron que la investigación parcial del **PCO₂** en la luz de una víscera hueca pueda ser registrada midiendo la **PCO₂** en el fluido intraluminal. De forma subsecuente **KIVISAARI** y **NIINIKOSKI** (1983) mostraron que las tensiones promedias de los tejidos en **CO₂** y **O₂** pueden ser registradas midiendo la **PCO₂** y la **PO₂** de un volumen de suero salino contenido dentro de un balón de silástico que es altamente permeable a estos gases. El desarrollo de la tonometría fué más extendida por **FIDDIAN-GREEN et al** (1982) que adelantaron la idea de que el **pHi** puede ser medido tonométricamente y se supone que la concentración del bicarbonato en los tejidos y en la sangre arterial, es suficientemente similar como para sustituir el último valor dentro de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

Recientemente el grupo de **ANTONSSON** (1990) intentó validar esta aproximación durante la oclusión mesentérica y endotoxemia en cerdos, utilizando medición directas del **pH** intramural, obtenidas con microelectrodos.

Los hallazgos obtenidos por **FINK** (1991) indican que las estimaciones tonométricas del **pH** intramural son demasiado altas en condiciones de flujo mesentérico muy bajo, próximo a cero, producidos por oclusión mecánica de la arteria mesentérica superior. Probablemente esto es debido a que la concentración de bicarbonato arterial es sustancialmente más alta que la concentración de bicarbonato en los tejidos en estas condiciones. Por otra parte en cerdos endotóxicos, las técnicas directas y tonométricas dan resultados similares.

Incluso cuando la perfusión intestinal se reduce por oclusión mecánica de la arteria mesentérica superior, la tonometría da una información cualitativa que puede ser útil en el ajuste clínico, incluso aunque no sea suficientemente exacta para la investigación fisiológica.

Efectos de la Endotoxicosis sobre las concentraciones de iones H⁺ en la mucosa intestinal

Si se perfunden cerdos con polisacáridos se produce una acidosis de la mucosa ileal. Puesto que la perfusión mesentérica y la **DO₂** también disminuyen con este modelo, podría suponerse que la hipoperfusión mesentérica es el mecanismo responsable para el desarrollo de la acidosis intramural. Esta idea se ve más sostenida por estudios (**FINK 1989** y **COHN 1990**) que demuestran que las intervenciones terapéuticas que incrementan la perfusión mesentérica, también mejoran la acidosis mucosal ileal inducida por LPS.

Desafortunadamente otros datos no soportan la noción de que el flujo sanguíneo intestinal inadecuado sea el mecanismo responsable para la acidosis intramural en el shock endotóxico experimental.

Específicamente la **VO₂** a través del lecho mesentérico tiende a incrementarse o permanecer constante, pero no a disminuir a pesar del marcado descenso de la **DO₂** mesentérica (**FINK 1989** y **1989**). Además las intervenciones que incrementan la **DO₂** mesentérica y mejoran la acidosis mucosal, no aumentan la **VO₂** transmesentérica. Estas observaciones sugieren dos posibilidades :

a) no existe una relación causal entre la disminución de la **DO₂** y la acidosis mucosal en la endotoxicidad experimental, a pesar de la estrecha asociación que aparentemente existe entre estos dos fenómenos y

b) la **VO₂** transmesentérica global, que representa la **VO₂** a través de todas las capas de la pared intestinal, es una medida demasiado insensible para detectar cambios en la **VO₂** en las células epiteliales apicales de las vellosidades. Estas células informan solamente de una pequeña fracción de la masa intestinal total, que sin embargo se encuentra en un riesgo particular para la agresión hipóxica, que representan un componente clave de la barrera mucosa. Normalmente el grupo de **FINK (1991)** defiende la segunda de estas explicaciones, pero de momento no están disponibles datos sólidos que ayuden a clarificar este punto.

La hipoperfusión mesentérica como un factor etiológico contribuyente al empeoramiento en la función de barrera durante la Endotoxicosis experimental

Está bien establecido que la administración de **LPS** conduce a importantes alteraciones en la función de barrera de la mucosa del tubo digestivo. Esto se ha demostrado en ratas, utilizando **TLB** para medir la integridad funcional de la barrera de la mucosa (**DEITCH 1987** y **1989**). Sin

embargo **O'DWYR et al** en 1988 aportaron evidencias confirmatorias de que el LPS altera la función de barrera en el hombre al mostrar que la permeabilidad intestinal a la lactulosa se incrementa después de una única inyección de una dosis baja de LPS en voluntarios humanos.

Recientemente (**FINK** 1991) se ha investigado el efecto del LPS sobre la permeabilidad mucosal en cerdos. Así, se determina la permeabilidad mucosal perfundiendo un asa aislada del ileon con lactato Ringer y se mide la depuración plasma-lumen de $^{51}\text{CrEDTA}$, utilizándose una modificación del método de **CRISSINGER y GRANGER** (1989). El $^{51}\text{CrEDTA}$ es una molécula hidrofílica con un radio hidrodinámico de 0,68 nm (**JENKINS** 1987). Debido a su tamaño la barrera limita la velocidad de difusión de esta molécula (**CRISSINGER** 1989) desde el compartimento plasmático a la luz intestinal. Así el $^{51}\text{CrEDTA}$ está bien adecuado para ser utilizado como prueba para estudiar la permeabilidad de la mucosa utilizando la técnica de la depuración plasma-lumen. En la aplicación de este método se mide la depuración del $^{51}\text{CrEDTA}$ con respecto a la depuración de la urea, utilizando la última como un estándar interno para controlar las variables que confundirían la situación, tales como los cambios en la liberación del marcador a la mucosa y la falta de precisión en la captura del perfusato.

Utilizando esta técnica **FINK et al** en 1991, han demostrado que la permeabilidad mesentérica se incrementa dramáticamente después de 150 minutos de isquemia mesentérica graduada, incluyendo 60 minutos con flujo cero y seguidos de 60 minutos de reperfusión. Esta observación confirma datos previamente presentados (**BULKLEY** 1985). También demuestra que inyectando LPS la perfusión mesentérica disminuye aproximadamente a un 50% del valor basal y se incrementa de forma marcada la permeabilidad al $^{51}\text{CrEDTA}$. Sin embargo si la perfusión mesentérica se disminuye en cerdos normales (no endotóxicos) al 50% de la línea de base, no se detecta ningún cambio en la permeabilidad mucosal (**FINK** 1991). Este último resultado, que es consistente con datos previamente publicados por **BULKLEY et al** en 1985, sugieren que la hipoperfusión mesentérica del grado inducido por los LPS, por sí misma no es suficiente para producir deterioros en la permeabilidad de la mucosa. Sin embargo es concebible que un decremento moderado en el flujo mesentérico combinado con otros efectos de los LPS (por

ejemplo: el hipermetabolismo), puede conducir a una hipoxia mucosal y a una agresión de la barrera epitelial.

Papel de los metabolitos reactivos del O₂ y los enzimas derivados de los neutrófilos

Durante el metabolismo oxidativo convencional de las mitocondrias, el O₂ se reduce a agua en una etapa única con movimiento de 4 electrones. Pero el O₂ molecular también puede ser reducido en etapas de un electrón por una variedad de reacciones extramitocondriales que dan 3 moléculas parcialmente reducidas y que comúnmente son referidas como metabolitos reactivos de O₂. Estas entidades reactivas son el **ión radical superóxido**, el **peróxido de hidrógeno** y el **radical hidroxilo**.

La evidencia es cada vez más clara, de que los metabolitos reactivos del O₂ y quizás otras entidades relacionadas, como por ejemplo el ácido hipocloroso y el ión ferrilo (SUTTON 1989), **son mediadores** importantes de la agresión de la mucosa secundaria al shock, trauma o sepsis.

En general los metabolitos reactivos del O₂ se producen en reacciones catalizadas por una clase de metaloenzimas llamadas **Oxidasas**. Aunque hay numerosas enzimas de este tipo, dos de ellas fundamentalmente, la Xantina oxidasa y la NADPH oxidasa parecen ser particularmente importantes en la fisiopatología de la agresión tisular.

La **Xantina Oxidasa** está presente en grandes cantidades en el endotelio capilar de diferentes tejidos incluyendo hígado, corazón, músculo esquelético, pulmón, intestino y el riñón (JARASCH 1981 y 1986). Grandes cantidades de xantina oxidasa también están presentes en el epitelio del tubo digestivo (AUSCHER 1979). En células normales la enzima xantina oxidasa predominantemente existe, no como una oxidasa sino más bien como una xantina deshidrogenasa (JARASCH 1981). Esta puede ser convertida a xantina oxidasa, bien por vía de un mecanismo proteolítico irreversible o bien por un mecanismo reversible dependiente de la oxidación de grupos sulfidrilos (BATELLI 1973 y DellaCorte 1972).

La **histamina** aparentemente puede incrementar la actividad xantina oxidasa por medio de un mecanismo aún no bien comprendido (CATY 1990, FRIELDL 1989). La **xantina oxidasa** cataliza la acción de la hipoxantina a xantina y la conversión de xantina a ácido urico. Las dos reacciones

resultan de la formación de peróxido de hidrógeno y en menor grado del ión radical superóxido (**FRIDOVICH** 1970).

La **NADPH** se encuentra en los gránulos específicos de los neutrófilos. La reacción catalizada por la NDAPH produce el ión radical superóxido. Además de la NDAPH, los neutrófilos también tienen mieloperoxidasa, otro enzima que puede ser importante en la agresión de los tejidos, mediada por los oxidantes. La mieloperoxidasa cataliza la formación de ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrógeno y el anión cloruro. El ácido hipocloroso es un potente oxidante y clorante que puede reaccionar con aminas primarias para formar N-cloraminas, que también son agentes oxidantes potentes.

Los **metabolitos reactivos del oxígeno y los oxidantes** relacionados, son capaces de dañar las células y tejidos por medio de una variedad de mecanismos, incluyendo la oxidación de los grupos sulfidrilos sobre las proteínas, lo cual conduce a la inactivación de las enzimas o a la inactivación de proteínas de transporte de membrana; a la peroxidación de los enlaces insaturados en los lípidos de membrana; al "nicking" del DNA y a la cloración de las bases púricas del DNA (**CARDEN** 1989). La síntesis de la adenosintrifosfato se reduce en células viables sometidas al estrés oxidante (**HINSHAW** 1990 y **SPRAGG** 1985). Este fenómeno que sugiere un mecanismo por el cual dos agresiones subletales (por ejemplo, la agresión mediada por metabolitos reactivos de **O²** seguida por hipoxia intracelular) pueden actuar de forma sinérgica para destruir células.

Puesto que las células están normal y continuamente expuestas a bajos niveles de varias moléculas oxidantes, los tejidos poseen un conjunto de defensas fisiológicas contra los metabolitos reactivos del oxígeno y otros compuestos relacionados. Estas defensas consisten en enzimas que degradan los metabolitos reactivos de oxígeno y otros compuestos y son llamadas normalmente como "**barredores**". La superóxido dismutasa cataliza la conversión del ión radical superóxido a peróxido de hidrógeno y oxígeno y oxígeno molecular. La catalasa cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno molecular.

El glutatión peroxidasa cataliza la oxidación del glutatión reducido a glutatión oxidado de peróxido de hidrógeno, resultando en la reducción de éste último a agua. La vitamina E (alfatocoferol) y la vit C son ejemplos de barredores de radicales libres naturales. Presumiblemente

el daño producido a las células por los metabolitos reactivos de oxígeno ocurren cuando estas defensas naturales son sobrepasadas por una producción excesiva de sustancias oxidantes.

Interrelaciones entre mecanismos fisiopatológicos

El esquema de clasificación fisiopatológica es en su mayor parte artificial e impuesto por los datos para suministrar un marco de trabajo organizado. Parece verosímil, que en muchas circunstancias fisiopatológicas distintas de los modelos *in vitro*, ocurre agresión de la mucosa debido al efecto combinado de múltiples agresiones. Considerando solamente unos pocos ejemplos:

a) la exposición de las células al peróxido de hidrógeno, reduce los almacenes intracelulares de adenosintrifosfato (**HYSLOP 1988**) y esto sugiere que las células epiteliales sometidas a un estrés oxidante subletal, son más susceptibles de morir por factores como la isquemia o hipoxemia, que a producir el desarrollo de hipoxia intracelular.

b) la exposición de células endoteliales cultivadas con peróxido de hidrógeno, estimula la liberación del factor activador de plaquetas (**LEWIS 1988**), sugiriendo otro lazo de realimentación negativa posible en la agresión intestinal producida por oxidantes.

c) en un sistema *in vitro*, la suplementación de glutamina protege los niveles de adenosintrifosfato intracelulares en células expuestas a peróxido de hidrógeno (**HINSHAW 1990**), sugiriendo la posibilidad de que el hambre de glutamina de la mucosa intestinal durante las enfermedades críticas, exacerba los efectos deletéreos de otros tipos de estrés, tales como la isquemia y la exposición a metabolitos reactivos de **O₂**.

d) los **LPS** activan a los neutrófilos tanto *in vivo* (**GRISHAM 1988**) como *in vitro* (**DAHINDEN 1983**) y así, tanto los factores mediados por leucocitos como los mediados hemodinámicamente pueden ser importantes en las perturbaciones de función de barrera inducidas por los **LPS**.

e) recientemente se demostró que durante la isquemia-reperfusion hepática, se producía liberación del factor de necrosis tumoral (**TNF**) (**COLLETTI 1990**), sugiriendo la posibilidad de otro factor más, de realimentación positiva, conduciendo a agresión tisular en estados de shock.

Relevancia de los modelos animales

Las alteraciones de la estructura y función de la mucosa intestinal ocurren durante una variedad de circunstancias en modelos animales con shock, trauma y sepsis. Las evidencias aún no son muy convincentes de que las perturbaciones en la función de barrera son importantes en el hombre con enfermedades críticas. Sin embargo, **WILMORE et al (1988)** y **DEITCH et al (1989)**, sí encontraron una función de barrera alterada (permeabilidad incrementada para sustancias hidrofílicas o **TLB** hacia los nódulos linfáticos mesentéricos) en voluntarios humanos inyectados con **LPS (O'DWYER 1988)**, en pacientes quemados y/o con sepsis (**ZIEGLER 1988**), pacientes quemados pero sin sepsis en los primeros momentos después de la agresión (**DEITCH 1990**) y pacientes con obstrucción del intestino delgado sin complicaciones (**DEITCH 1989**). Aún más, **MARSHALL et al (1988)** mostraron que la bacteriología de las infecciones adquiridas en la UCI es similar a la bacteriología de los cultivos del tracto gastrointestinal proximal obtenidos de pacientes en situación crítica, sugiriendo de forma circunstancial que el tubo digestivo es la fuente de muchas infecciones adquiridas en ellas. **RUSH et al (1988)** documentaron la presencia de organismos entéricos en sangre periférica obtenida en pacientes traumatizados con shock hemorrágico; una observación que parece corroborar los datos obtenidos por varios grupos de investigadores en modelos de ratón. Sin embargo en un estudio clínico reciente, **MOORE et al (1990)** demostraron que la bacteriemia venosa portal es claramente inusual durante los primeros 5 días después de traumas severos de tórax. Esta observación sugiere que la diseminación de bacterias más allá de los nódulos mesentéricos hasta la vena porta no es normal, al menos en uno de los grupos de pacientes críticos, aunque permanece la posibilidad de que la diseminación pueda ocurrir por vía linfática (a través de la cisterna del quilo y conducto torácico).

La lección más importante a partir de este estudio, es la idea de que la comprobación periódica de la realidad es vitalmente importante en la investigación biomédica y que, incluso las hipótesis más atractivas no deben ser aceptadas como dogma en ausencia de resultados obtenidos cuidadosamente en la investigación clínica.

1.11. SINDROME DE ISQUEMIA-REPERFUSION

Sea cual fuese su localización, la isquemia es la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental y desde el punto de vista bioquímico, esta reducción del flujo sanguíneo conlleva a: **1)** un decremento del oxígeno tisular, **2)** una menor síntesis de ATP, **3)** exacerbación de la glicolisis anaerobia y acidosis metabólica hiperlactacidémica y **4)** caída de los niveles de ATP. Esto último ocasiona una degradación en cascada de los nucleótidos purínicos incrementándose en los fluidos biológicos la hipoxantina, xantina y ácido úrico, metabolitos de esta vía catabólica y que son considerados como indicadores de lesión celular según **ROSSOMANDO** (1983).

La conversión de hipoxantina en xantina constituye el primer paso irreversible en esta degradación o catabolismo de las purinas y está mediado por la enzima xantina-oxidasa (**XO**). Su bloqueo mediante el alopurinol alarga la supervivencia de los animales sometidos a isquemia miocárdica y shock hemorrágico (**CROWELL** 1969), lo que fue atribuido a que se bloqueaba la pérdida irreversible de las purinas, ya que ahora el ATP podría ser rápidamente resintetizado desde la hipoxantina (**CUNNINGHAM** 1964).

La hipoxia propicia la conversión de la enzima xantina deshidrogenasa (**XDH**) a xantina oxidasa (**XO**). Ambas son capaces de formar ácido úrico mediante la conversión secuencial de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico, pero la **XO** necesita oxígeno molecular para ejercer su acción catabólica y en esta reacción se liberan radicales libres oxigenados (**RLO**) que son altamente tóxicos para las células. Por lo tanto en la **Reperusión** que sucede a la fase de isquemia, se dan las circunstancias óptimas para la generación de radicales libres: **1)** abundante cantidad de sustrato (hipoxantina), **2)** de actividad de **XO** y **3)** oxígeno molecular.

Es perfectamente conocido que si la isquemia es lo suficientemente intensa o prolongada, es ella la responsable directa de la muerte celular. Pero en algunas situaciones clínicas coexisten fenómenos de isquemia-reperusión, estando ocasionadas gran parte de las lesiones durante la reintroducción de oxígeno en el circuito. Se instituyó así el **Síndrome de Revascularización** el cual fue básicamente atribuido a la liberación de sustancias diversas por parte de los tejidos

sometidos a isquemia y que pasarían al torrente circulatorio en la fase de reperfusión y ejerciendo sus efectos a dicho nivel (**MAHONAR 1973** y **WINNINGER 1972**).

En 1981 **GRANGER** demuestra que el aumento de la permeabilidad capilar que se detecta en un asa intestinal aislada y sometida a isquemia durante 60 minutos, era selectivamente inhibida por el alopurinol (inhibidor de la **XO**) y que dicha acción no era debida al bloqueo del catabolismo de las purinas, ya que estas lesiones también eran inhibidas por sustancias neutralizadoras de los **RLO**.

Los **RLO** fueron descritos en la química orgánica en la década de los 30 y sólo últimamente se les ha involucrado en los fenómenos biológicos, pudiendo ser definidos como "**una molécula que contiene un electrón no apareado en su órbita más periférica, lo que la hace altamente reactiva**" (Del **MAESTRO 1980**).

En situaciones de isquemia seguida de reperfusión, tendría lugar una gran producción de **RLO** y quizás acompañada de una disminución de los sistemas de detoxicación fisiológicos, que serían los responsables en parte de las lesiones atribuidas hasta ahora a la isquemia (**KLOCK 1986**).

La administración de fármacos que inhiben la producción de **RLO** o los que los neutralizan una vez producidos, tienen efectos favorables: mejoran la resistencia a la isquemia en el intestino, hígado, riñón, pulmón, miocardio, etc, (**NORSDESTROM 1985**).

El concepto de que el **O₂** puede ser una sustancia tóxica para los tejidos del organismo, especialmente en las enfermedades que se caracterizan por la existencia de fenómenos de isquemia puede parecer un contrasentido, pero cada vez existen más datos de que los **RLO** son sustancias altamente tóxicas que juegan un papel primordial en la agresión tisular (**BULKLEY 1983**, **HINDER 1991**, **REILLY 1990** y **CROSS 1987**).

El lugar de origen de los **RLO** pueden ser los leucocitos circulantes (neutrófilos) tras la reperfusión (**LUCCHESI 1986**, **OTAMIRI 1989**, **FILEZ 1990**, **ZIMMERMAN 1990**), las células endoteliales (**JARASH, 1986**) o las parenquimatosas del órgano de que se trate. La infiltración de la mucosa intestinal por neutrófilos también puede resultar en la producción de otro potente agente, el factor activador de las plaquetas (**PAF**), que es un lípido con importante

actividad biológica (**ALBERT** 1983), que depende de la fosfolipasa A₂ y que se ha demostrado que puede contribuir a incrementar la lesión de la mucosa (**OTAMIRI** 1988).

Se sabe que la producción de los **RLO** por los neutrófilos se hace a expensas de la enzima **NADPH-Oxidasa**, una flavoproteína ligada a su membrana y que es un proceso independiente (**JOHNSTON** 1987) de la xantina-oxidasa (**XO**). En los síndromes de isquemia-reperfusión los **RLO** se infiltrarían en el órgano, quizás en respuesta a algún factor quimiotáctico liberado durante la reperfusión (**LUCCHESI** 1986).

Lo más probable es que el lugar de producción de los **RLO** varíe según el órgano: mientras que en el páncreas sería un origen tisular, en el intestino y pulmón parece que se originan a expensas de las **XO** de los neutrófilos (**CHAMBERS** 1985). La producción del **RLO** en el endotelio de los órganos ha sido evidenciada por la demostración del daño directo a las células endoteliales en respuesta a la producción del **RLO** por administración exógena de hipoxantina y **XO** (**Del MAESTRO** 1981), por inmunofluorescencia (**JARASH** 1986) y en cultivo de tejidos (**RATYCH**, 1987). Otros autores encuentran la mayor actividad de **XO** (**HERNANDEZ**, 1987) en las células parenquimatosas .

Desde el punto de vista experimental está demostrado que los **RLO** al actuar sobre los vasos producen parálisis arteriolar y aumento de la permeabilidad vascular (**PARKS** 1983). Esto favorece los fenómenos de extravasación sanguínea y daño a la matriz intercelular. La célula parenquimatosa sería dañada secundariamente a estas alteraciones (**WERNIS** 1986).

Sea donde fuese el inicio de estos fenómenos (células endoteliales o parenquimatosas), la agresión debe tener lugar dentro o muy próximo al lecho vascular. Así la **SOD** (de alto PM y vida corta) sólo es eficaz cuando se administra en el lecho vascular y en el momento de la reperfusión y no cuando esta sustancia se mantiene en contacto con el órgano, pero sin que penetre en el lecho vascular. Procedentes de estas células se liberan factores quimiotácticos que estimulan la infiltración de leucocitos y constituirían la segunda fuente de producción de **RLO** amplificando la respuesta (**PEREZ** 1980).

La **XO** es una enzima ampliamente distribuida en hígado, pulmón e intestino. El 90% está en forma **D** (deshidrogenasa) que cataliza la transformación de hipoxantina en xantina, teniendo lugar una reducción molecular del **O₂** y sin formación de **RLO** (ENGERSON 1987).

La isquemia tisular produce redistribución del Ca^{+} citosólico y este aumento de la concentración del Ca intracitoplasmático activa una proteasa que cataliza su transformación a la forma **O** (oxidasa). Dicha transformación se realiza a velocidad variable en relación con el tipo de tejido (en el intestino a los diez segundos de no perfusión y en el hígado, pulmón y riñón a los 8 minutos). Ello probablemente es debido a diferencias en la naturaleza y en la cantidad de las proteasas encargadas de la transformación (McCORD 1985).

Al mismo tiempo la isquemia produce una caída de los niveles intracelulares de ATP que es metabolizado a hipoxantina. Este es el sustrato para la actuación de la **XO**. Es decir, la isquemia ha propiciado dos cambios fundamentales en los tejidos: un aumento de los niveles tisulares de hipoxantina procedentes de la metabolización de la ATP y una conversión de la enzima desde su forma **D** hasta la forma **O**.

Cuando la **XO** (forma **O**) actúa transformando hipoxantina en xantina (para lo que es necesario la existencia de oxígeno y que es eventualmente aportado por la reperfusión) tiene lugar una reducción univalente del mismo, produciéndose **RLO** que tienen un efecto tóxico, bien de modo directo o por su reacción con el peróxido de hidrógeno, para lo que es necesario la presencia de cationes metálicos (reacción de Haber-Weis), formándose radicales hidroxilo de mayor toxicidad. La adición al medio de quelantes metálicos impide que tenga lugar esta reacción, por lo que disminuyen significativamente las lesiones (FULLER 1987).

Estos compuestos inician reacciones en cadena desnaturalizando los ácidos nucleicos, despolimerizando el hialurónico y los mucopolisacáridos, alterando la integridad de las membranas celulares por oxidación de los grupos sulfidrilos o por fenómenos de peroxidación lipídica. En definitiva se produce daño irreversible de la membrana y lisis celular.

Los **RLO** son cuerpos extremadamente inestables en los tejidos y por ello los datos procedentes de la investigación, son obtenidos por métodos indirectos basados en el bloqueo de la

XO (administración de alupurinol, pterinaldehído, dietas pobres en molibdeno y ricas en tungsteno) o por la neutralización de los radicales libres (SOD o DMSO), métodos que no tienen especificidad.

Otro mecanismo lesional consecuencia de la reperfusión es la formación de endoperóxidos como resultado de la acción de los **RLO**. La generación de estos productos metabólicos favorece la producción de eicosanoides por la vía de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (tromboxano A₂ prostaciclina y el grupo de las prostaglandinas). Del balance en la producción de estos metabolitos dependerá el estado de la microcirculación.

Diversos estudios (**FERNANDEZ-CRUZ** 1989 y 1990) han demostrado que la formación de **RLO** en el páncreas después de la reperfusión induce la lipoperoxidación y la síntesis de prostaglandinas, que se acompañan de un aumento de la concentración de tromboxano A₂ y una disminución del 6-Keto-PGF-1- α . Es conocido que los peróxidos lipídicos a partir de la acción de los **RLO** activan la fosfolipasa A₂. Esta enzima es necesaria para liberar el ácido araquínico de los fosfolípidos de la membrana. Una vez activada la fosfolipasa A₂, esta enzima puede actuar en una gran variedad de reacciones, bien por su acción directa o bien a través de la transformación subsiguiente de los productos generados: lisofosfolípido, ácido araquidónico y sustancias con una potente acción biológica, tales como las prostaglandinas, los leucotrienos y **PAF**. Los lisofosfolípidos son sustancias citotóxicas capaces de lesionar las membranas y han sido implicadas en fenómenos inflamatorios en diferentes situaciones patológicas.

Se ha propuesto que la consecuencia final de todas las secuencias metabólicas desencadenadas por la reperfusión tras un periodo de isquemia, sería el inicio de fenómenos inflamatorios. Este proceso inflamatorio provocaría edema y acumulación de leucocitos que potenciarían los fenómenos de isquemia, lo que crearía el círculo vicioso (**Mc CORD** 1987).

Sin embargo al valorar el posible efecto terapéutico de los **scavengers**, hay que aceptar que la lesión tras un periodo de isquemia tiene dos componentes: la lesión isquémica debida a la hipoxia y la lesión de reperfusión mediada por los **RLO**. Si el periodo de isquemia es corto no habrá tiempo suficiente para que se produzcan los cambios bioquímicos que darán lugar, o bien a la lesión isquémica primaria o a las condiciones que favorezcan la producción de **RLO** durante la reperfusión. En consecuencia el tejido sufre poca lesión por parte de cada uno de los componentes

del proceso lesivo. Sin embargo periodos prolongados de isquemia producirán una lesión irreversible en el tejido causada por el proceso isquémico. Esto hace que el componente de la reperfusión no sea valorable y por tanto sin tratamiento posible. En estas dos situaciones extremas, la neutralización de los **RLO** no tendría un efecto beneficioso sobre la lesión total en tejido. De todas formas existe un periodo intermedio de isquemia o "ventana para el tratamiento" en el que el componente isquémico es aún pequeño y el de reperfusión es predominante. Esta es la "ventana" donde la neutralización de los **RLO** tiene un potencial efecto terapéutico (GALAT, 1990).

1.12. TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

EL PAPEL DE LA INSUFICIENCIA DE LA BARRERA INTESTINAL Y DE LA T.L.B. EN EL DESARROLLO DE INFECCION SISTEMICA Y F.M.O.

Tradicionalmente la evaluación de la función intestinal se limitó sobre todo a la monitorización del pH gástrico y a la motilidad intestinal. Esta aproximación clínica llevó a igualar a la motilidad intestinal normal con la función intestinal normal y asumir que si se puede prevenir la hemorragia gástrica por estrés, todo iría bien. Sin embargo está quedando progresivamente claro que el tracto GI no es un órgano pasivo y que la disfunción intestinal no se limita al ileo ni a la hemorragia digestiva alta. Por el contrario, está reconocido que el tracto GI posee importantes funciones endocrinas, metabólicas, inmunológicas y de barrera, además de las de absorción de nutrientes.

Desde los últimos 5 años ha existido un gran del interés por el papel del fallo de la barrera intestinal en el desarrollo de la infección sistémica y del **FMO** en el paciente traumático o críticamente enfermo.

En situaciones normales **la mucosa gastrointestinal íntegra ejerce** una función de barrera para las bacterias y endotoxinas intraluminales, aunque en determinadas circunstancias estas bacterias pueden alcanzar primero los ganglios linfáticos mesentéricos e invadir después los tejidos extraintestinales (**DEITCH** 1990), constituyendo lo que se conoce como **Translocación Bacteriana**. Este concepto ya fué expuesto por **FINE** en la década de los sesenta pero hasta unos años después esta "**hipótesis intestinal**" como reservorio de infecciones sistémicas en pacientes de alto riesgo y "**motor**" del fracaso multiorgánico ((**MEAKINS** 1986) no fué tomada en consideración.

Desde entonces se han acumulado evidencias clínicas indicando que el intestino es un reservorio para bacterias causantes de infecciones sistémicas en varios grupos de pacientes quirúrgicos de alto riesgo. Estos grupos de pacientes incluyen: víctimas de quemaduras y traumas, pacientes inmunocomprometidos ingresados en la UCI y los pacientes que desarrollan **FMO**. Así, basados en numerosos estudios clínicos y experimentales, en la actualidad se acepta que el intestino

es frecuentemente el reservorio de bacterias causantes de infecciones sistémicas en pacientes con infecciones clínicamente ocultas.

Aunque estos estudios clínicos establecían que el intestino puede ser reservorio para enfermedades sistémicas, había poca información sobre los mecanismos subyacentes de cómo las bacterias contenidas dentro de la luz intestinal se translocan a través de la barrera mucosa. Así pues, **DEITCH et al (1990)** han investigado las relaciones entre la microflora del tracto gastrointestinal, las defensas sistémicas del huésped y la agresión para clarificar la fisiopatología de la **TLB**.

Aunque puede ser inducida (**DEITCH 1990**) en una variedad de modelos animales, sus estudios indican que uno o más de los tres factores fisiopatológicos básicos parecen ser necesarios para que ocurra la **TLB**. Estos tres factores predisponentes son: **a) disrupción del balance ecológico de la microflora intestinal normal**, resultando el sobrecrecimiento de ciertas bacterias (especialmente bacilos entéricos); **b) deterioro de las defensas inmunológicas del huésped** y **c) las disrupciones físicas de la barrera mucosa intestinal**. Puesto que estos 3 factores predisponentes están comúnmente presentes en el paciente críticamente grave, no es infrecuente que tengan un elevado riesgo de desarrollar estados sépticos de origen intestinal.

De hecho los pacientes que desarrollan bacteriemia desde su tracto GI tienden a compartir ciertas condiciones clínicas que le predisponen a la **TLB**.

Estos pacientes suelen tener una función intestinal alterada, han experimentado pérdidas hemáticas graves o un episodio de hipotensión, son pacientes inmunodeprimidos y/o mal nutridos y generalmente han recibido agentes terapéuticos que alteran la ecología normal de la flora intestinal (antibióticos de amplio espectro, antiácidos o bloqueantes antihistamínicos de H₂). Así, basados en estos conocimientos la **TLB** desde el tracto gastrointestinal no ocurre por lo general en animales o humanos sanos debido a la presencia de: **1) una barrera epitelial intacta; 2) defensas inmunológicas del huésped normales y 3) una microflora del tracto GI normal que previene el SCB de bacterias patógenas potenciales.**

La integridad de la mucosa intestinal se ve afectada por diversos mecanismos. El daño tisular puede atribuirse a hipoxia de las células de la mucosa; el metabolismo celular en circunstancias normales depende de un aporte de **O₂** que llega por mecanismos de difusión a través de los capi-

lares. El consumo de O_2 está condicionado por las demandas metabólicas y no por su disponibilidad y la dependencia del aporte no suele manifestarse hasta que éste alcanza niveles muy bajos, cuando la pO_2 intracelular es insuficiente para garantizar la respiración mitocondrial (FINK 1991) con la consiguiente disminución en la síntesis aerobia de fosfatos de alta energía (ATP) imprescindibles para la vida de la célula (GUTIERREZ 1991).

La hipoxia celular es consecuencia de defecto de perfusión (**isquemia**), de un menor contenido arterial de oxígeno (**hipoxemia**) o de un déficit en el transporte de O_2 , como ocurre en la **anemia**; factores éstos que aislados o en conjunto se dan frecuentemente en el enfermo crítico como consecuencia de un shock traumático, hemorrágico, etc.

Episodios de isquemia en el área esplácnica son frecuentes en el paciente crítico pero comúnmente son de poca o mediana intensidad, transitorios y reversibles. Aunque se ha considerado que en un 50% de pacientes postoperados de cirugía cardíaca puede evidenciarse isquemia de la mucosa gastrointestinal, sólo en un 1,1% de ellos aparecen cuadros clínicos de origen digestivo (ARANHA 1984) en el postoperatorio inmediato. El intestino delgado recibe un 10% aproximadamente del gasto cardíaco y un 5% el colon, derivándose la mayor parte del flujo a la mucosa y submucosa. La vía de drenaje es hepática y este aporte de flujo se ve aumentado tras la ingesta.

En un alto porcentaje de enfermos politraumatizados que evolucionan en los días siguientes al traumatismo con un cuadro séptico y un **FMO**, no se identifica un foco séptico ni clínica ni anatomopatológicamente (CARRICO 1986).

Este hecho y el que muchas de las bacterias identificadas (*E. coli*, enterococo, pseudomona, *cándida*, etc) correspondan a especies habituales en el tracto gastrointestinal, ha sugerido que sea éste el origen del cuadro séptico sistémico por translocación bien de bacterias o de endotoxinas.

BAKER et al (1988) encuentran **TLB** en ratas sometidas a shock hemorrágico y que la relación entre la duración del estado de baja perfusión y la mayor incidencia de **TLB**, se acompaña de mayor mortalidad.

Los lipopolisacáridos (**LPS**) de las toxinas bacterianas provocan alteraciones evidentes en la función de la barrera mucosa. En voluntarios sanos la inyección de dosis bajas de LPS provoca

aumento de la permeabilidad intestinal a la lactulosa (**O'DWYER** 1988). En cerdos la inyección de LPS demuestra además una disminución en la perfusión mesentérica en un 50% de la basal (**FINK** 1991). La administración de un bolo de endotoxina en voluntarios sanos por sí sola es capaz de producir las alteraciones metabólicas espláncnicas que se asocian con la agresión grave y se pone en marcha una compleja cascada de mediadores endógenos (citoquinas y hormonas contrarreguladoras: glucagón, epinefrina, cortisol) como respuesta a la endotoxemia (**FONG** 1990).

Las bacterias gramnegativas y sus endotoxinas estimulan la puesta en marcha del ciclo inflamatorio provocando la producción de citoquinas por los macrófagos. La estimulación de las células de Kupffer del sistema retículoendotelial (SRE) disminuye la síntesis de albúmina hepática e incrementa la producción de proteínas en fase aguda. Citoquinas como la interleukina-1 (IL1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) serán las responsables del mantenimiento del cuadro hipermetabólico y de trastornos en la contractilidad miocárdica y resistencias vasculares periféricas.

Este **despertar** de los macrófagos tras las alteraciones bioquímicas del shock y la reperfusión será la causa del fracaso funcional de órganos más alejados del **FMO**. La isquemia-reperfusión hepática se traduce en producción de TNF que se asocia a lesiones de órganos distantes como pulmón, sin que se detecte endotoxina en el plasma de las ratas en el experimento. El tratamiento previo con suero anti-TNF reduce los niveles de liberación del mismo (**COLLETTI** 1990).

A los liposacáridos de las endotoxinas bacterianas y a las citoquinas, se les atribuyen la inducción a través de una óxido-nítrico-sintetasa, de la liberación de **óxido nítrico** (N_2O_3) a partir del endotelio vascular, con potente acción vasodilatadora local y generalizada por disminución de resistencias periféricas y aumento de la capacitancia venosa, que serían un factor más en la hipotensión y bajo gasto de la endotoxemia (**VALLANCE** 1991).

Un reciente trabajo de **MOORE** (1991) no consigue demostrar **TLB** al sistema porta ni bacteriemias sistémicas en un grupo de 20 pacientes críticos, pese a una incidencia de fallo multiorgánico del 30% en este grupo. La obtención de muestras secuenciales a través de un catéter colocado en la porta y las sistémicas hasta el 5º días de post-agresión, sólo arrojó un cultivo positivo en sangre sistémica entre 212 muestras totales; tampoco pudo detectar endotoxina en

sangre portal o sistémica en las primeras 48 horas. Se observa que en este grupo de pacientes, la diseminación bacteriana desde los ganglios mesentéricos hasta la circulación portal es infrecuente, aunque no queda descartada la diseminación por vía linfática como alternativa.

Puesto que estas graves infecciones pueden originarse desde el intestino, algunos grupos de investigadores han intentado reducir la incidencia de infecciones sistémicas en pacientes de alto riesgo mediante la administración oral de antibióticos no absorbibles y dirigidos contra los bacilos entéricos gramnegativos, un proceso denominado "**descontaminación intestinal selectiva**".

En este tipo de descontaminación la preservación de la flora anaerobia intestinal es importante puesto que su pérdida, está asociada con el sobrecrecimiento intestinal de bacilos entéricos gramnegativos, especialmente de pseudomonas y cándida. Los resultados de estudios clínicos son alentadores. Por ejemplo, en la mayoría de las series reportadas los pacientes con cáncer y los pacientes con granulocitopenia tratados con descontaminación intestinal selectiva, tuvieron una menor incidencia de bacteriemia entérica que los pacientes tratados convencionalmente. De modo similar el uso de descontaminación intestinal selectiva en combinación con antibióticos tópicos en la hipofaringe reduce la incidencia de infecciones sistémicas, tanto en pacientes en UCI como en traumáticos. Sin embargo la importancia clínica de la descontaminación selectiva intestinal permanece en controversia, puesto que la mayoría de los estudios no han demostrado una mejoría en la supervivencia.

No es sorprendente que los intentos de controlar la flora intestinal no aumenten la supervivencia, puesto que muchos pacientes por lo general están inmunocomprometidos y la función de barrera de la mucosa intestinal está a menudo deteriorada. De hecho, el reciente trabajo experimental de **DEITCH** en 1990 indica que ni el mantenimiento de la flora intestinal normal, ni la descontaminación selectiva del intestino van a prevenir la **TLB** si la barrera mucosa está mecánicamente alterada o el animal está severamente inmunodeprimido. Lo que esto significa clínicamente es que la descontaminación selectiva de la microflora es improbable que sea plenamente efectiva en la prevención de estados sépticos de origen intestinal en pacientes con la mucosa dañada o en inmunosupresión. Se requiere algo más. Debemos centrar la atención en los modos de

potenciar los sistemas de defensa antibacterianos locales y sistémicos del huésped, para que las bacterias "**translocantes**" desde el intestino puedan ser rápidamente eliminadas.

Además se requieren medios para prevenir, limitar o acelerar la reparación de las lesiones adquiridas de la mucosa intestinal que ocurren frecuentemente tras el traumatismo, shock o sepsis.

Los progresos hechos en este área **incluyen** el uso de nutrientes específicos (glutamina), factores de crecimiento, hormonas tróficas del intestino, así como nutrición enteral precoz para prevenir o limitar la atrofia intestinal o la agresión. El importante papel de la alimentación enteral precoz refuerza las defensas antibacterianas del huésped, mitiga la respuesta hipercatabólica al traumatismo, mantiene la masa mucosa y la función de barrera y previene la alteración de la microflora intestinal normal.

Hasta hace poco se aceptaba comúnmente que el **FMO** era la expresión externa de un foco séptico oculto (normalmente intraabdominal). A medida que más pacientes con **FMO** fueron sometidos a exploración empírica en la búsqueda de abscesos intraabdominales ocultos, se vió claro que el **FMO** podía existir en ausencia de un foco indetectable de infección. El hecho de que muchos pacientes que morían de sepsis y **FMO** tuvieran bacteriemias de origen entérico, para las cuales no había foco séptico identificado ni clínicamente ni mediante autopsia, hizo que muchos investigadores postularan que estas infecciones se originaran en el intestino.

El fallo de la barrera intestinal puede también contribuir al **FMO** en el subgrupo de los pacientes no infectados con **FMO** que murieron de una muerte aparentemente séptica. En estos pacientes el fallo de la barrera intestinal puede contribuir al desarrollo del **FMO** permitiendo a endotoxinas normalmente contenidas en el intestino, alcanzar las circulaciones portal y sistémica donde favorecen el proceso séptico. Así, endotoxinas derivadas del intestino delgado pueden ser el nexo entre el fallo intestinal y el **FMO** en aquellos pacientes aparentemente sépticos y sin evidencia de infección.

Es más, hay evidencia de que existe una relación clínica importante entre el estado de la función de la barrera intestinal y la actividad de las células de Kuppfer. Estas células tienen la misión de limpiar o eliminar tanto las bacterias translocadas como las endotoxinas de la sangre portal y, una disminución de la actividad de estas células potenciaría los efectos sistémicos del fallo de la barrera

intestinal permitiendo que bacterias o endotoxinas derivadas del intestino delgado alcancen la circulación sistémica. Además la presencia de bacterias y endotoxinas en la circulación portal estimularía a las células de Kupffer a secretar varias citoquinas (por ejemplo el factor de necrosis tumoral, Interleucina-1, prostanoïdes, etc), que pueden exacervar aún más el estado séptico.

BORDER et al (1987) propusieron que "existe una relación causal entre el tejido necrótico retenido, la activación de los macrófagos, el fallo de la barrera intestinal y el subsiguiente desarrollo del FMO". Esta hipótesis se basa en estudios que documentan que la resección precoz y definitiva del tejido necrótico limita la respuesta inflamatoria y la disfunción intestinal subsiguiente con mejoría en los pacientes traumáticos.

Hasta ahora no se han realizado estudios clínicos que prueben de que la prevención del fallo de la barrera intestinal prevendría a su vez el desarrollo del **FMO**. Sin embargo basándonos en la evidencia generada por los datos, parece probable que el fallo de la barrera intestinal favorezca el proceso séptico que ocurre en el **FMO**.

En conclusión, a pesar de que la relación entre la función de la barrera intestinal y la evolución de los pacientes quirúrgicos es compleja y no perfectamente entendida, algunos conceptos parecen claros. Condiciones que inducen una respuesta inflamatoria severa como un trauma, quemaduras o infecciones, son capaces de causar un síndrome séptico letal en el cual el fallo de la barrera intestinal contribuye a la mortalidad. El fallo de esta barrera y la **TLB** no son un fenómeno de todo o nada.

El estado inmunitario del huésped es un factor crítico en determinar si la **TLB** establece un foco infeccioso temporal o por el contrario se extiende para causar una sepsis sistémica letal. La relación entre las defensas del huésped y la magnitud del daño, determina si las bacterias translocadas son erradicadas o si continúan multiplicándose y producen un cuadro clínico evidente.

El estado nutricional del intestino es importante, ya que la permeabilidad incrementada del intestino delgado malnutrido puede terminar en una endotoxemia o en una **TLB** y cualquiera de ellas puede iniciar o contribuir al estado séptico. El fallo de la barrera intestinal puede estar exacerbado tanto por factores intestinales como no intestinales. Hipotensión, inestabilidad hemodinámica,

o agentes vasoactivos que disminuyan la perfusión intestinal y aumenten su permeabilidad, pueden facilitar la **TLB** o una endotoxemia sistémica.

"En conclusión cuando se cuiden a los pacientes, debe prestarse atención a los factores sistémicos y locales que pueden afectar al tracto gastrointestinal, para limitar el fallo de la barrera mucosa y el desarrollo de estados sépticos de origen gastrointestinal".

Factores que influyen sobre la Translocación de las bacterias intestinales normales

Se reconoce que bajo circunstancias específicas las bacterias intestinales normales pueden abandonar la luz intestinal, entrar en tejidos estériles y causar enfermedad sistémica. Esta emigración de las bacterias intestinales (**TLB**) puede ocurrir en ausencia de lesiones del tejido intestinal (**WELLS** and **SIMMONS**, in press), aunque la ruta y el mecanismo que facilita este proceso no están definidos claramente.

Se sabe que sólo algunas especies de bacterias se translocan después de la ingestión de agua o comida contaminada (ej: Salmonella, Listeria monocytogenes) y son consideradas patógenas intracelulares facultativas, no sólo capaces de replicarse fuera de la célula huésped, sino también de sobrevivir y replicarse dentro de los leucocitos del huésped. Existe evidencia considerable de que los macrófagos tisulares juegan un papel esencial en la translocación de estos microbios (**CARTER** 1974 y **BARZA** 1985). Administrando Salmonella o Listeria a ratones normales, se recuperaron estos microbios en los linfáticos intestinales de la mucosa intestinal, linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. Con el microscopio electrónico (**POPIEL** 1985 y **RACZ** 1972) se observaron estos organismos en los macrófagos intestinales, células epiteliales, macrófagos de la lámina propia y en leucocitos polimorfonucleares.

Algunos estudios indican que la listeria se protegió de la pasteurización por su secuestro intracelular dentro de los leucocitos de la leche. Se especula que tras la ingestión (**BARZA** 1985) la listeria fue endocitada por las células epiteliales intestinales, quedando las bacterias en la lámina propia hasta ser ingeridas más adelante por células mononucleares y enviadas entonces a la circulación sistémica. Esto sugiere que las bacterias intracelulares facultativas pueden cruzar el tracto intestinal normal y este proceso es facilitado sobre todo por los macrófagos tisulares.

Respecto a las bacterias intestinales se ha demostrado que sólo se translocan si el tracto **GI** ha sido sometido a manipulación o si ha recibido alguna evidencia de inmunosupresión del huésped. De las cerca de las 500 especies que se dice residen en el tracto intestinal, sólo unas pocas se translocan con frecuencia.

Se han realizado estudios (**WELLS 1986**) sobre la manipulación antibiótica, inyección de endotoxina, focos inflamatorios extraintestinales e intraabdominales y, las bacterias que sufrieron translocación fueron *E. coli*, proteus, klebsiella y otras enterobacterias, pseudomonas, enterococos y otros estreptococos, lactobacilos y estafilococos. Estas son las mismas especies que causan las complicaciones infecciosas en los pacientes neutropénicos postquirúrgicos y con **FMO**.

Las bacterias intestinales anaerobias no se translocaron en pacientes humanos o en modelos experimentales animales. Pero no sólo ocurrió ésto, sino que de acuerdo con considerables evidencias, las bacterias anaerobias previenen el crecimiento intestinal y la translocación de las especies facultativas potencialmente patógenas, como el *E. coli*.

En modelos de animales que incluyeron traumatismos importantes, quemaduras, RX, ácido ricinoléico oral, isquemia aguda mesentérica, etc., las bacterias anaerobias pueden ser inducidas a translocarse con especies facultativas. Cada uno de los factores experimentales dañaban la integridad de la mucosa intestinal y el grado de translocación de las bacterias anaerobias parecía correlacionarse directamente con el grado de daño intestinal.

La literatura mantiene la conclusión de que las bacterias intestinales anaerobias no se translocan especialmente en ausencia de patología tisular, sino que las especies facultativas pueden ser inducidas a translocarse en ausencia de una alteración obvia de la arquitectura intestinal. Además la translocación de las bacterias facultativas con frecuencia se acompaña de **SCB** intestinal de las especies que se translocan, aunque ésto no es un requerimiento estricto.

Evidencia del transporte fagocitario de las bacterias intestinales

En 1988 **WELLS et al** presentaron una hipótesis de trabajo para describir el mecanismo por el cual las bacterias intestinales normales podían ser transportadas a lugares extraintestinales. Propusieron que los macrófagos intestinales podían fagocitar las bacterias intestinales, transportarlas a zonas distales, producir muerte celular y después liberar distalmente a éstas.

Esta hipótesis se basaba en las siguientes observaciones :

- 1) Las bacterias que se translocan más fácilmente son más capaces de vivir en los leucocitos.
- 2) Las partículas inertes parecen translocarse como microbios móviles y no móviles.
- 3) La translocación puede ocurrir en horas, después de la ingestión de microbios no móviles.
- 4) Algunos estudios propugnan que la translocación es facilitada en animales con función inmune alterada.

Para comprobar la hipótesis del transporte fagocitario de las partículas intestinales, realizaron el siguiente experimento: aislaron en perros dos segmentos intestinales de yeyuno. Un segmento se rellenó con fluoresceína (verde) y el otro se rellenó con rodamina (rojo). Los animales fueron sacrificados a la semana y examinadas las células de los nódulos de drenaje linfático mesentéricos.

Si los fagocitos en este modelo linfático contenían sólo un color, indicaba que el fagocito ingería la partícula de contraste en el segmento intestinal aislado y después eran transportadas a los ganglios linfáticos de drenaje. Por el contrario, si estos fagocitos tenían colores mezclados de contrastes esto indicaba que éstos migraban a los nódulos linfáticos y eran ingeridos in situ.

La conclusión del experimento fué que sólo algunos fagocitos de los ganglios mesentéricos regionales contenían partículas de contraste, pero casi todos ellos tenían un sólo color.

En un experimento subsiguiente, el contraste de fluoresceína para *E. coli* fué suministrado en segmentos intestinales ligados de ratas: 6 horas más tarde los fagocitos de los ganglios mesentéricos regionales aislados parecían contener contraste de *E. coli*. Los resultados de este experimento proporcionaban la hipótesis de que las partículas inertes (y posiblemente las bacterias viables) podían ser transportadas a los ganglios mesentéricos de drenaje dentro de los macrófagos móviles tisulares.

Por otra parte observan que **la dieta** no juega un papel que intervenga en la alteración de la flora intestinal en el huésped normal.

1.13. EL FRACASO DEL APARATO DIGESTIVO Y EL F.M.O.

El tracto gastrointestinal clásicamente ha sido considerado como un órgano pasivo, susceptible de presentar alteraciones tanto dinámicas como mecánicas (íleo, obstrucción, perforaciones o hemorragias) y su actividad "biológica" quedaba reducida a la digestión y absorción de nutrientes. Las glándulas anejas (vesícula biliar y páncreas) excepto hígado tampoco gozaban de mayor consideración y su patología parecía quedar circunscrita a la parte afectada.

Recientemente al considerar como una unidad patológica el Síndrome del Fracaso Multiorgánico (**FMO**) y contemplando su compleja fisiopatología, ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia el papel del aparato digestivo en el origen y en la evolución del mismo, debiéndose considerar su papel bajo dos puntos de vista y frecuentemente difíciles de delimitar :

a) el Aparato Digestivo juega un papel importante en la génesis del **FMO**.

b) a su vez es un Sistema que también sufre y presenta las manifestaciones del **FMO** instaurado.

El **FMO** es un diagnóstico relativamente reciente constituyendo en la actualidad una complicación frecuentemente mortal y secundaria a alteraciones fisiológicas lógicamente importantes, como traumatismos graves, hipotensión y sepsis, diagnosticándose hasta un 15% de los pacientes ingresados en la UCI.

El desarrollo del **FMO** puede considerarse en **4** fases. **a)** la **primera** es la aparición del trastorno primario y puede ser un episodio de shock séptico; **b)** la **segunda** fase es un periodo de tratamiento activo de reanimación (como fluidoterapia agresiva) que puede durar hasta 24 horas; **c)** la **tercera** es una fase de hipermetabolismo que puede persistir entre 7 y 10 días, pudiendo presentarse en ella un síndrome de distrés respiratorio del adulto (**SDRA**), por lo que el pulmón suele ser el primer órgano que fracasa en el **FMO** y **d)** la **cuarta** y última fase se caracteriza por la insuficiencia o fracaso hepático y renal.

De identificarse la presencia de sepsis en las fases iniciales de este proceso, se la puede reconocer como un importante factor de riesgo para el **FMO**. Otros factores asociados son la edad (mayores de 65 años) y la disminución de las defensas del huésped.

El FMO es un ejemplo del aforismo de OSLER, en el sentido de que los pacientes fallecen habitualmente por complicaciones de la enfermedad, más que por la enfermedad misma y constituye la complicación final de enfermedades de carácter crítico, siendo la sepsis su principal mecanismo iniciador.

La evolución de los conocimientos que han dado lugar a este concepto se inició en la época de 1950-1960 con el tratamiento agresivo del shock y de la hipotensión subsiguiente. Con posterioridad se observó que los pacientes que sobreviven a este tipo de tratamiento, pueden presentar pulmón de shock (síndrome de distrés respiratorio del adulto). Como tanto la hipoxia como la isquemia hística resultante constituían las características principales del SDRA, un paso lógico fué la modificación de la ventilación mecánica incluyendo la presión positiva telespiratoria, con objeto de mantener la oxigenación arterial y un nivel bajo de fracción de shunt. A pesar de que con la aplicación de esta técnica junto con la fluidoterapia de reanimación y fármacos vasoactivos, pudo mantenerse el aporte de oxígeno a los tejidos, sin embargo los pacientes con SDRA seguían presentando una alta mortalidad. El SDRA puede pues constituir una manifestación con especificidad de órgano del **FMO** sistémico, secundario por lo general a la sepsis y a la inflamación intravascular de carácter maligno.

El proceso fundamental en este tipo de pacientes es un fracaso progresivo de la homeostasis de las defensas del huésped, fracaso en el que el penúltimo transtorno puede ser la alteración de la integridad de la pared intestinal, la translocación de los microorganismos gramnegativos desde el intestino hacia la circulación y la reacción inflamatoria sistémica frente a la presencia de estos microorganismos y sus endotoxinas.

El paso de endotoxinas o sustancias similares en la circulación constituye el acontecimiento que inicia la "**respuesta de sepsis**". La endotoxina obliga a las células a que liberen citocinas y otros mediadores de la inflamación, entre los que se incluyen el factor de necrosis tumoral (**TNF** alfa), las interleucinas 1, 6 y 8 y el factor activador de plaquetas (**PAF**). Posteriormente el ácido

araquidónico es metabolizado dando lugar a leucotrienos, tromboxano A₂ y prostaglandinas E₂ y I₂. Por otra parte las interleucinas 1 y 6 activan las células T haciendo que produzcan interferón gamma IL2, IL4 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos. El endotelio vascular es lesionado por casi todas estas sustancias e inducido a elaborar sustancias tales como el factor relajador derivado del endotelio y la endotelina-1 que, respectivamente relajan y contraen el músculo liso.

Se activan también los sistemas de complemento y de la coagulación no estando claro si la endotoxina es la causa directa o indirecta de esta activación.

El sistema de complemento está constituido por un grupo de unas 20 proteínas séricas y cuya función global es la de controlar la inflamación. Su activación se produce mediante la acción secuencial de cada componente sobre los otros, de manera similar a lo que ocurre con el sistema de coagulación sanguínea. Dicha activación genera diversos péptidos que poseen los siguientes efectos:

- 1) Oponización (proceso por el que se facilita la fagocitosis mediante el depósito de opsoninas) de microorganismos para su capacitación por parte de los fagocitos.
- 2) Atracción de los fagocitos a los lugares de infección (quimiotaxis).
- 3) Aumento del flujo sanguíneo hacia el lugar de la activación e incremento de la permeabilidad capilar para las moléculas de plasma.
- 4) Lesión de la membrana plasmática de células, virus u organismos que hayan inducido la activación, lo que a su vez puede producir lisis de la célula.

También puede participar junto con otros factores en la activación de los neutrófilos los cuales producen lesiones cuando desgranulan (liberando RLO y enzimas lisosomiales), cuando se agregan (formando microémbolos) y cuando se adhieren al endotelio (dando lugar a vasodilatación).

El sistema de coagulación provoca coagulación intravascular frecuente en pacientes con sepsis, activándose el factor XII y mostrando las plaquetas un mayor grado de agregación y adherencia. Se inhibe al mismo tiempo la fibrinólisis (tras corto periodo de activación) contribuyendo al estado de hipercoagulación.

Supuesto el origen entérico del cuadro séptico del **FMO**, diversos autores han intentado reducir la incidencia de infecciones sistémicas mediante la administración de antibióticos no absorbibles con la intención de eliminar las bacterias gramnegativas, es la llamada **descontaminación selectiva**, que se ha usado sobre todo en pacientes neoplásicos o granulocitopénicos. El riesgo de eliminar la flora anaerobia es importante, ya que se favorecería el sobrecrecimiento de los propios bacilos gramnegativos entéricos y de *Candida*. Clínicamente el uso de la descontaminación selectiva no ha demostrado una mayor supervivencia en pacientes de alto riesgo ni diferencias en la aparición de **FMO**.

Manifestaciones clínicas del FMO en el aparato digestivo

El cuadro de fallo multiorgánico o los episodios de afectación tisular que le han dado origen, pueden afectar a cualquier tramo del aparato digestivo y algunas de estas manifestaciones clínicas, son bien conocidas como complicaciones del enfermo grave, incluso antes de la introducción del concepto de **FMO** y, otras se han ido integrando como manifestaciones del mismo, a medida que se avanzaba en la descripción y etiopatogenia del síndrome.

A nivel gástrico la principal consecuencia que se asocia al **FMO** es la aparición de ulceraciones agudas de la mucosa, acompañadas de hemorragia digestiva. Su fisiopatología es compleja y no totalmente definida, aunque está ligada a la presencia de episodios de isquemia de la mucosa con déficit de energía (ATP) a este nivel, así como a la aparición de sepsis, disminución de producción de moco y bicarbonato, frecuente en los estados de shock y en general de cualquier proceso que afecte a la homeostasis de la mucosa gastroduodenal (**BUMASCHNY 1988**). En el intestino delgado se ha demostrado la existencia de lesiones por hipoxia aún en situaciones de flujo relativamente conservado, debido a la estructura vascular de las vellosidades que permite la aparición de cortocircuitos en el sistema de intercambio a contracorriente (**FINK 1991**).

A estos efectos puede añadirse la acción de enzimas proteolíticas (tripsina) y de los RLO muy activos en fases de hipoxia tisular y de reperfusión (**BOUNOUS 1986**). Esta situación puede conducir a zonas de necrosis segmentaria con riesgo de perforación.

En el intestino grueso la lesión suele presentarse en forma de colitis isquémica, que normalmente cursa con moderada afectación de mucosa y submucosa y con discreto efecto hemorrágico.

Manifestaciones menos frecuentes son la aparición de episodios de pancreatitis aguda en el curso de traumatismos o shock no pancreático y que sugieren ser secundarios a episodios de isquemia con trastornos microcirculatorios y liberación de enzimas proteolíticas (**BOUNOUS** 1986). Otro cuadro cuyo reconocimiento es relativamente reciente es la colecistitis aguda alitiásica, que no reconocida ni tratada se convierte en un elevado factor de riesgo séptico y de perforación por gangrena vesicular (**FIDDIAN-GREEN** 1988). Su etiología es asimismo isquémica, por disminución del flujo en la arteria cística, con estasis biliar e invasión bacteriana de una vesícula no funcionante y que requiere tratamiento activo quirúrgico o drenaje percutáneo por técnicas de radiología invasiva.

La disminución del flujo sanguíneo hepático se traduce en una disfunción que tendría sobre todo efectos metabólicos y cabe señalar que el 35% de las células hepáticas corresponden al sistema reticuloendotelial (SRE), sistema que está localizado a su vez mayoritariamente en el hígado, con funciones de aclaramiento de bacterias y toxinas bacterianas antes de que alcancen la circulación general y, que se puede afectar por fenómenos isquémicos y en los estados de shock con una posible repercusión en la extensión de los fenómenos de **TLB** desde el intestino.

Respecto a la sepsis desde el punto de vista clínico, los nuevos conocimientos deben ser contemplados juntos con las variables clínicas: estado clínico anterior a la sepsis, tiempo de enfermedad transcurrido, así como las variaciones que se presentan en su capacidad para segregar los mediadores de la sepsis y responder a los mismos.

Al existir diferentes mediadores que pueden iniciar el **FMO**, la respuesta a un estado séptico por ejemplo, no suele presentar el mismo aspecto clínico en cada paciente. Así, el TNF-alfa se une preferentemente al riñón, pulmón e hígado; el **PAF** puede contribuir a la aparición de úlceras gastrointestinales, mientras que la endotelina-1 puede presentar también predilección por el riñón.

Los primeros signos del fallo multiorgánico deben tratarse de inmediato tanto en la fase inicial como en la tardía, encontrándose mejores resultados cuando dicho tratamiento se dirige hacia

el mecanismo patogénico central del **FMO**: la inflamación sistémica maligna puede dar lugar al fracaso orgánico por efectos tóxicos directos o efectos indirectos, como la alteración del aporte de **O₂**. Entre los numerosos mediadores de la inflamación que actúan en el **FMO**, están incluidos los que participan en la patogenia de la sepsis, por lo que es frecuente que ésta acompañe al desarrollo del **FMO**.

Los antibióticos con frecuencia **no** van a constituir la primera línea de tratamiento, aunque su papel es de suma importancia en el tratamiento global. Junto a ellos, los elementos claves del tratamiento del **FMO** son el restablecimiento y mantenimiento del transporte de oxígeno, el apoyo metabólico y la politerapia frente a la inflamación.

Las medidas terapéuticas de tipo nutricional son muy importantes en la fase inicial de la sepsis, por dos razones :

- a) la malnutrición constituye una manifestación primaria del **FMO** debida al hipermetabolismo asociado a la sepsis.
- b) la nutrición enteral adecuada puede ser útil para mantener la integridad de la mucosa intestinal e impedir la translocación bacteriana.

Respecto a la politerapia frente a la inflamación los resultados de las investigaciones realizadas hasta el momento sugieren que ninguno de los nuevos agentes constituyen "una píldora mágica", sino que por el contrario cada uno de ellos debe combinarse con los demás según las necesidades de cada paciente. Entre los nuevos agentes se incluyen los anticuerpos monoclonales frente a las endotoxinas y al TNF-alfa, los antagonistas de los receptores frente a IL-1 y a TNF-alfa; los antagonistas del **PAF**, moléculas como los anticuerpos monoclonales frente a la fosfolipasa A (que suprime el metabolismo del ácido araquidónico) y la pentoxifilina (que suprime la acción inflamatoria de los neutrófilos).

Los antioxidantes como la superóxido-dismutasa, los eliminadores de RLO y los inhibidores de las proteasas, suprimen los productos del desequilibrio respiratorio, pudiendo por lo tanto desempeñar algún papel en estas nuevas estrategias terapéuticas, aunque para ello deben realizarse estudios controlados.

1.14. NUTRICION ENTERAL Y PARENTERAL

Papel de la nutrición en el fracaso digestivo

El papel del soporte nutricional en cuanto cantidad, calidad (composición) y vía de administración (parenteral/enteral) ha sido muy debatido. Aunque el ayuno **per se** no favorece la **TLB**, sí que facilita el crecimiento de bacterias gramnegativas GI (**DEITCH** 1987), y la Malnutrición preexistente combinada con la acción de la endotoxina bacteriana se asocia a una mayor incidencia de translocación a otros órganos en ratas y, asimismo los animales malnutridos son más sensibles a los efectos letales de la endotoxina (**DEITCH** 1988) como a los de los lipopolisacáridos sobre la función de barrera. El índice de mortalidad tras recibir endotoxina se relacionaba directamente con el grado de desnutrición; así malnutrición y endotoxina parecen tener un efecto sinérgico.

La respuesta metabólica al traumatismo está basada en un incremento de la disponibilidad de sustratos energéticos que sobrepasan la capacidad periférica de la utilización de los mismos (**NUÑEZ** 1988). Se manifiesta por un hipermetabolismo, hipercatabolismo e intolerancia a la glucosa (**CERRA** 1986, **RAURICH** 1988 y **JAHOR** 1987), que en la mayor parte de los pacientes guardan un paralelismo con la intensidad de la agresión (**GADISSEUX** 1984, **DOMINGUEZ** 1988), al menos según **SHAW** (1989) hasta un determinado límite de severidad lesional .

El hipercatabolismo condiciona una serie de cambios funcionales en el sistema inmune sobre todo en el mediado celularmente. Las complicaciones sépticas serán frecuentes y el estado nutricional va a influir en el pronóstico a medio plazo en estos pacientes (**CERRA** 1990 y **MEREDITH** 1990).

Basándose en modelos experimentales de enfermedades críticas la cantidad, la composición y la vía del soporte nutritivo, tienen profundos efectos sobre la integridad de la barrera mucosal del tubo digestivo. La información detallada de este campo en expansión sobrepasa el propósito de esta discusión, puesto que existen modernas revisiones (**SOUBA** 1990 y **WILMORE** 1988).

En 1987 **DEITCH et al** demostraron que la malnutrición protéica durante tres días incrementa los niveles fecales de bacterias gramnegativas en los ratones, pero por sí misma no

produce translocación. Por otra parte el trabajo de estos investigadores demostraron que la malnutrición preexistente exacerbaba los efectos deletéreos de los LPS en la función barrera de este modelo de ratones. Recientemente **DEITCH et al** (1990) extendieron estas observaciones mostrando que la malnutrición protéica actúa sinérgicamente con un estímulo estéril inflamatorio (zymizan intraperitoneal, que es un activador de la vía de complemento alternativo) para promover **TLB**. En estudios relacionados, **ALVERDY et al** (1988) mostraron que dos semanas de NPT produce **TLB** en ratas. Ratas alimentadas por vía enteral fueron utilizadas como controles.

Clásicamente se ha recomendado la nutrición parenteral (**NP**) en las fases precoces del traumatismo debido tanto a los problemas de tolerancia en estos pacientes como a la duda sobre la eficacia de la nutrición enteral (**NE**); sin embargo la **NE** presenta una serie de ventajas teóricas (más fisiológica y barata, necesita menos vigilancia e incide positivamente sobre el trofismo intestinal) y existe evidencia de la posibilidad de suministrar una nutrición enteral completa precozmente en un número amplio de pacientes (**DEITCH** 1990, **MOODY** 1990, **BOUNOUS** 1989, **PETERSON** 1988, **GRAND** 1990, **EPHGRAVE** 1990, **GUTIERREZ** 1991).

A pesar de la existencia de un tubo digestivo sano, a veces resulta complicado el uso de **NE** en los traumatismos. La alteración de las enzimas gastrointestinales y la estructura de las vellosidades dificultan la absorción de nutrientes en este tipo de pacientes (**KORUDA** 1987). Con frecuencia existe ileo paralítico de origen desconocido, habiéndosele justificado por una hiperreactividad alfa-adrenérgica asociada al estrés (**KORUDA** 1987). La cirugía abdominal sigue siendo la causa más frecuente de ileo, aunque la sepsis intraabdominal y los traumatismos craneoencefálicos, así como trastornos metabólicos y fármacos pueden favorecer su aparición (**NORTON** 1987). Sin embargo no todos los segmentos intestinales reaccionan con la misma intensidad, siendo el intestino delgado bastante resistente a su aparición con una recuperación rápida de su capacidad funcional tras el trauma. Estómago y colon son más sensibles. Asimismo la frecuente hipoalbuminemia en estos pacientes favorece la intolerancia digestiva, de la misma manera que el daño de la mucosa y la exudación de proteínas favorece la malnutrición.

Algunos autores (**CHANG** 1987) creen que la intolerancia digestiva puede considerarse como un factor pronóstico, encontrándose una mayor mortalidad en estos pacientes.

El fracaso intestinal no sólo se manifiesta por una intolerancia a la administración de nutrientes. El aparato digestivo posee otras importantes funciones y hoy día se considera un factor fundamental en la evolución de los pacientes (**FINK 1990** y **ROLANDELLI 1989**). El intestino no es un órgano pasivo, por el contrario posee unas funciones endocrinas, inmunológicas, metabólicas y de barrera muy importantes.

De hecho infecciones importantes relacionadas con bacterias intestinales, sin que se evidenciase un foco infeccioso en autopsia, representa un problema clínico importante en pacientes con quemaduras, traumatizados y aquellos en los que se desarrollan un fracaso multiorgánico, el cual puede existir en ausencia de un foco identificable. Otra posibilidad es que el fracaso de la barrera GI permita el paso de endotoxinas contenidas en la luz intestinal ocasionando un **FMO**. La presencia de bacterias y endotoxinas en la circulación portal, puede ocasionar la liberación de citoquinas por parte de los macrófagos hepáticos y conducir al círculo vicioso del **FMO** (**GORIS 1986**).

La nutrición parenteral total promueve la **TLB** (**ALVERDY 1988**). La mucosa intestinal es muy dependiente de la ruta enteral para su propia nutrición y trofismo. El uso de una dieta elemental minimiza las lesiones GI secundarias a hipovolemia o quemaduras, mejorando su supervivencia. Esto no ocurre de iniciarse tardíamente la **NE** (**CERRA 1988**). Sin embargo la administración oral inmediata postoperatoria ha demostrado reducir las complicaciones sépticas tras el traumatismo abdominal (**MOORE 1986**).

Es importante distinguir entre lo que constituye el mantener el estado nutricional, aspecto en el que la NP es totalmente útil, y el mantenimiento de la función intestinal y su morfología, para lo cual es preciso contar con la presencia de alimento en la luz del tubo digestivo, cumpliendo un efecto que podría llamarse "no nutritivo" (mantener la motilidad y la barrera mucosa).

¿Nutrición enteral frente a nutrición parenteral?

Ambas son valiosas y pueden utilizarse como técnicas complementarias. Existe un manejo clásico del paciente traumatizado con NP preferente (en la fase inicial), basado en los altos requerimientos nutricionales. Sin embargo la NE es más fisiológica y barata. Incide positivamente sobre el trofismo mucoso intestinal (ya que esta mucosa se nutre preferentemente a través de los ali-

mentos contenidos en la luz intestinal), lo cual parece incidir negativamente sobre la **TLB**. Afecta favorablemente a la inmunocompetencia del intestino delgado, especialmente respecto a la IgA secretora (**GARCIA 1990**). Evita las complicaciones clásicas de la NP, incluidos los trastornos relacionados con el aporte inadecuado de algunos micronutrientes. Menor incidencia de hígado graso (complicación frecuente en pacientes críticos). Induce una mejor síntesis protéica hepática que la NP, atenuando en cierto modo el estado hipercatabólico como así mismo una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal

Las complicaciones de la **NE** pueden clasificarse en gastrointestinales, metabólicas, infecciosas y mecánicas (**BERGER 1989**). Las gastrointestinales (diarrea y regurgitación) son las complicaciones más importantes. Las metabólicas incluyen anomalías en el balance hidroelectrolítico, metabolismo de la glucosa, etc. Las infecciosas (neumonías por aspiración, contaminación de fórmulas, etc) suelen ser infrecuentes. Las complicaciones mecánicas se resumen en la malposición de las sondas y su obstrucción. La intolerancia a la dieta es una complicación frecuente en pacientes traumatizados graves, pudiéndose reducir mediante la utilización de sondas transpilóricas, catéter de yeyunostomía y/o la administración de metoclopramida (**JONES 1989**). La diarrea es otra complicación frecuente en los pacientes nutridos por vía enteral, pudiendo ser múltiples sus causas (**PESOLA 1990**).

Manipulaciones dietéticas

Dietas enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada (AAR)

Pueden estimular la síntesis proteica y reducir la proteólisis en estas situaciones (**SKEIE 1990**). Uno de los objetivos de la alta degradación proteica que se objetiva en situaciones de estrés elevado, es proporcionar aminoácidos donadores de nitrógeno para la síntesis de la glutamina, utilizada en alto grado por las células del sistema inmune, lo cual apoyaría la idea de aportar una elevada cantidad de AAR en situaciones de estrés.

Dietas enriquecidas en fibra dietética

La fibra (**FRANKENFIELD 1989**) parece poder disminuir la diarrea durante la **NE**. Asimismo aumentan la masa fecal y retrasan la absorción de la glucosa por el intestino delgado (factor importante en individuos con dinámica de glucosa e insulina deficientes, como los trauma-

tizados graves) (**SCHEPPACH** 1990). Asimismo ésta estimularía el trofismo de la mucosa digestiva y modifica las características microbiológicas intestinales (**ALVERDY** 1990 y **ROMBEAU** 1990), por lo que este tipo de dietas podría tener un papel importante, aún por confirmar, en la profilaxis del **FMO** derivado de la **TLB**.

Dietas peptídicas

Parecen ser superiores a las fórmulas que utilizan proteína intacta, en relación con una menor incidencia de diarrea y mejor retención nitrogenada (**SILK** 1989). Estos mejores resultados nutricionales no parecen estar relacionados con una mejor absorción intestinal, sino en una mejor utilización nitrogenada (**MEREDITH** 1990) (mejor función hepática en el seno de una mayor liberación de hormonas tróficas intestinales). Esto podría suponer una mayor protección frente a la translocación bacteriana.

Glutamina y ácidos grasos de cadena corta

En los últimos años se han hecho extensas investigaciones por **SOUBA et al** (1990) y por **WILMORE et al** (1988) que acentuaron la idea de que la Glutamina es un sustrato nutricional clave para el mantenimiento de la integridad de la mucosa durante el estrés producido por quemaduras, traumas o por infección. La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y convencionalmente se ha clasificado como un aminoácido no esencial y aunque esta clasificación probablemente es cierta, bajo condiciones basales y durante momentos de estrés, sus requisitos se incrementan dramáticamente. Cada vez existen más datos que sugieren que en estas condiciones, este aminoácido se vuelve un nutriente indispensable.

El intestino delgado es por otra parte el mayor consumidor de glutamina de todo el organismo. Aunque la captura de glutamina transmesentérica se incrementa tras estrés quirúrgicos (**WILMORE** 1988), resultados recientes sugieren que la captura de glutamina intestinal está disminuida en la sepsis y en la endotoxemia. La suplementación de la dieta con glutamina mejora la altura de las vellosidades y el contenido de DNA en modelos animales y la agresión intestinal producida por radiación (**KLIMBERG** 1990) y por quimioterapia citotóxica (**FOX** 1987). En suma la glutamina administrada oralmente reduce la **TLB** después de irradiación abdominal (**SOUBA**

1990). Si se suplementan las soluciones nutritivas con glutamina, mejora el efecto adverso de la **NPT** sobre la **TLB** (**BURKE** 1989).

Tomados juntos todos estos datos, sugieren que las alteraciones de la disponibilidad de glutamina para el tubo digestivo y la captura por él, pueden jugar un papel importante en la alteraciones en la estructura y función de la mucosa, que son evidentes en muchos modelos animales con enfermedad crítica. Aunque no se la considera como un aminoácido esencial, estudios experimentales en animales indican que durante fases de estrés metabólico, los requerimientos de ésta pueden diferir de los considerados normales (**WILMORE** 1991 y **AUSTGEN** 1991). Durante los estados catabólicos al menos un tercio del nitrógeno liberado para la utilización de los tejidos periféricos proceden de la glutamina, cuya producción se vería superada por el incremento en su utilización. Su administración exógena conlleva a un incremento plasmático de la misma, con mantenimiento de las reservas intracelulares (**WILMORE** 1991). A nivel intestinal se utiliza como fuente energética primaria para los enterocitos.

Estudios en animales (**ALEXANDER** 1990) apoyan la idea de que la glutamina administrada por vía enteral puede disminuir la incidencia de **TLB** en animales a los que se les somete a un trauma intestinal químico (metotrexate) o producido por radioterapia. En ambos casos se evidencia una disminución de endotoxina o bacterias en sangre tras suplementos de dietas enterales con glutamina, mejorando al mismo tiempo la supervivencia de los animales.

El uso de dietas enriquecidas con ácidos grasos de cadena corta se apoya en que son absorbidos rápidamente por la mucosa intestinal, poseen un alto contenido calórico, se metabolizan fácilmente por el epitelio intestinal y el hígado, estimulan la absorción colónica de agua y sodio y son tróficos para la mucosa intestinal (**ROMBEAU** 1990).

Inmunonutrición

Es una línea reciente de investigación dedicada a valorar dietas que pueden influir sobre el sistema inmune afectado de forma importante por el trauma grave (fundamentalmente la inmunidad mediada por vía celular) (HOYT 1990). Determinados nutrientes influyen en las respuestas inmunológicas, modificando parámetros endocrinos y metabólicos que modulan el sistema inmune. Existen tres sustancias que parecen tener especial importancia: **arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 (AGW3)**.

La Arginina es beneficiosa por cuanto mejora la respuesta inmunológica (WILMORE 1991). Parece que su efecto se relaciona con un incremento en los niveles de hormonas de crecimiento. Diversos estudios parecen demostrar la importancia de los Nucleótidos. Estudios en animales han comprobado un enlentecimiento de las respuestas de hipersensibilidad retardada, una menor resistencia a las infecciones y disminución de la producción de interleukina-2 cuando se administran dietas exentas en estos compuestos (VAN BUREN 1985).

El uso de Ácidos Grasos Omega -3 in vitro disminuye la síntesis de citoquinas por las células mononucleares (ENDRESS 1989) y parece disminuir la mortalidad en un modelo animal de sepsis crónica a los que se les administraba por vía enteral (BARTON 1991). Diversos trabajos parecen apuntar que una proporción de **AGW-3** superior en las dietas, es beneficiosa para la recuperación de la respuesta inmune por reducir la producción de prostaglandinas E-2 (que produce efectos negativos en la misma) (WNA 1988).

El metabolismo y la regeneración celular a nivel de colon se pueden mejorar con el factor trófico que representan los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). La fibra de la dieta es la fuente principal de sustratos que al fermentar producen SCFA (acetato, propionato y butirato), ayudando a mantener la masa mucosa. No sólo favorecen el crecimiento de los colonocitos, sino que ayudan a mantener la funciones de motilidad, ya que el reflujo del contenido colónico con SCFA al íleo estimula las ondas expulsivas ileales (KAMATH, 1988). Asimismo favorecen la cohesión de las anastomosis colónicas y los mecanismos de adaptación tras resección intestinal. La infusión de butirato incrementa el crecimiento de la masa mucosa del colon (ROMBEAU, 1988). Los SCFA son efectivos también en la administración endovenosa o en dietas orales enriquecidas con pectina.

Estas medidas de soporte para las mucosas de **SIC** y colon, manteniendo su estructura y funciones, son un prometedor camino en la prevención del **FMO** de origen digestivo sobre todo los **SCFA**. La acción de la glutamina sólo o asociada a factores hormonales con acción mitógena celular (factor de crecimiento epidérmico) (**JACOBS** 1988) y los resultados en ocasiones discordantes entre el animal de experimentación y los humanos, requieren estudios en mayor profundidad.

2. HIPOTESIS

La presente **Tesis** tiene como objetivos conocer si tras una Resección Masiva Intestinal término-terminal del 90%, la cual incluye el ileon terminal, la válvula ileocecal y casi todo el colon realizada en perros sanos, es capaz tras provocar una Contaminación Retrógrada Bacteriana y un Sobrecrecimiento Bacteriano en el Intestino Delgado Residual, y de desencadenar una Translocación Bacteriana que podría inducir a un Fallo Multiorgánico.

Para ello se han buscado en perros sanos y en sometidos a una **Resección Masiva Intestinal término-terminal** del 90%, los siguientes fenómenos:

- 1.- Sobrecrecimiento bacteriano en la Luz intestinal del Intestino delgado y gueso residual.
- 2.- Sobrecrecimiento bacteriano de la Flora Propia de las distintas Mucosas Intestinales residuales.
- 3.- Contaminación bacteriana en los Ganglios Mesentéricos.
- 4.- Contaminación bacteriana Hepática.
- 5.- Contaminación bacteriana en Bazo.
- 6.- Hemocultivos positivos en Sangre Periférica.
- 7.- Hemocultivos positivos en Sangre Portal.

Y **descartando que la agresión quirúrgica de la laparotomía "per se"** determine los mismos fenómenos de Sobrecrecimiento Bacteriano y de una Translocación Bacteriana.

3. MATERIAL Y METODOS

En este trabajo de Cirugia Experimental se han utilizado perros adultos de edades similares y del mismo sexo y cedidos por el **Centro Sanitario Municipal "SON REUS"**, dependiente del **EXCMO AYUNTAMIENTO DE LA CIUTAT DE MALLORCA**.

Hemos utilizado distinto número de animales, según el tipo de estudios a realizar, y clasificándolos en **3 Grupos**:

1.- GRUPO DE ANIMALES CONTROLES

2.- GRUPO DE ANIMALES CON OPERACION SIMULADA

3.- GRUPO CON RESECCION MASIVA INTESTINAL

3.1. ANIMALES DE EXPERIMENTACION

Dichos animales han sido clasificados en **3 grupos (A, B y C)** y cuyas técnicas de estudio se detallarán a continuación.

1) Grupo A (Control) constituido por **un número variable de animales**, según el tipo de estudio, que tras haber estado en observación durante un periodo de 30 días, fueron sometidos a laparotomía exploradora con anestesia general convencional y obteniéndose de todos ellos **34 determinaciones sanguíneas** para estudios bioquímicos y hormonales, **muestras microbiológicas** (de la luz intestinal de distintos tramos digestivos, de las mucosas duodenales, yeyunales y cólicas, ganglios mesentéricos, hígado y bazo). Asimismo fueron tomadas **muestras en sangre periférica y en vena porta** para determinación de microorganismos Aerobios y Anaerobios y las correspondientes para los estudios de microscopia óptica de distintos órganos, siendo entonces sacrificados directamente.

2) Grupo B (Operación Simulada) constituido por **10 animales** similares a los del grupo Control, los cuales tras permanecer en observación durante 30 días fueron sometidos a laparotomía exploradora tomándose todas las muestras de estudio y siendo sacrificados a los 30 días de la misma, obteniéndose entonces una segunda muestra para la determinación de los parámetros sanguíneos, microbiológicos e histológicos.

3) Grupo C (Resección masiva intestinal término-terminal: RMI-TT) constituido por 2 subgrupos:

a) Subgrupo 1º, formado por **5 animales** que tras haber permanecido en observación durante un periodo de 30 días, se les ha practicado una resección masiva intestinal con anastomosis yeyuno-sigmoidea término-terminal y con toma de muestras preoperatorias y postoperatorias (sanguíneas, microbiológicas e histológicas).

Durante el postoperatorio les fueron extraídas muestras de sangre periférica en periodos sucesivos de 7 días, 15 días, 21 días y 30 días para estudios bioquímicos y hormonales. Se les han dejado vivir 30 días siendo entonces sacrificados y, tomándose las muestras para estudios sanguíneos, microbiológicos e histológicos .

b) Subgrupo 2°: constituido por 10 animales y clasificados en grupos de a 2 y que tras haber permanecido en observación durante un periodo de 30 días, fueron sometidos a **RMI-TT**, con técnicas idénticas a los animales del Subgrupo 1°.

Fueron sacrificados por grupos de a dos a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haberles sometido a la RMI-TT y determinándose sólo y exclusivamente estudios microbiológicos en **Ganglios mesentéricos, Hígado, Bazo, Mucosa Duodenal, Mucosa Yeyunal y Mucosa Cólica**. Asimismo se determinaron **Hemocultivos en Sangre Periférica y en Sangre Portal**.

De cada uno de los animales de este **2° Subgrupo** se obtuvieron 2 muestras de estudio, la primera en el momento de ser sometidos a la RMI-TT y cuyas determinaciones servirían de Controles para cada animal y una segunda en el momento del sacrificio y que nos orientarían en cada animal y en grupo si se presentaban alteraciones y, a partir de qué momento podríamos intentar averiguar se podía iniciar la **TLB** (tras una cirugía muy agresiva en animales sanos) a los distintos órganos y mucosas estudiados, así como al torrente circulatorio y poder ser comparados con el Subgrupo 1°, animales de las mismas características, pero que fueron sacrificados a los 30 días.

Protocolo prequirúrgico

El éxito de toda intervención quirúrgica depende no sólo de la pericia del cirujano y del anestesista, sino también de la preparación del animal y de la técnica de asepsia. Deben pues establecerse y seguirse unas pautas generales que reduzcan los problemas y las complicaciones. El grado de aplicabilidad de una situación quirúrgica varía con la complejidad del proceso, el instrumental disponible etc.

Alimentación previa

En nuestro estudio se ha retirado el alimento, excepto el agua, en todos los animales unas 16 horas antes de la intervención. Todos han sido alimentados desde el inicio con pienso para perros (Ref: IPS-P90) proporcionados por la casa **LETICA, SA.** de Hospitalet de Llobregat (Barcelona), y con arroz con carne de ave en caso de rechazo al mismo. La composición cuantitativa de los componentes del pienso es: Cereales extrusionados, subproductos de molinería, proteínas de carne deshuesada avícola, vegetales y corrector vitamínico-mineral. La Composición Cualitativa es la que se describe a continuación:

(Energía metabolizable: 3500 Kcal/ kg):

COMPOSICION CUALITATIVA

Humedad	8,60%
Proteina:	23,50%
Lisina	1,08%
Metionina + Cisteina	0,70%
Grasa bruta, min	6,00%
Fibra bruta	2,50%
Calcio	2,05%
Sodio	0,20%
Fósforo asimilable	0,89%
Fósforo total	1,07%
Cloruros	0,40%

A dos de nuestros animales les ha sido administrada una **NUTRICION PARENTERAL PERIFERICA** través de la yugular externa ya canalizada.

Las necesidades de agua son variables, así como minerales y electrolitos, etc y están tomadas y modificadas de **C.W. BETTS** y **S.W. CRANE** (1988).

a) Agua que por lo general son las mismas en ml que las necesidades energéticas en kilocalorías (kcal). Por lo tanto puede calcularse lo mismo que si fuese energía.

b) Energía.

Las necesidades basales/día de energía, Tasa Metabólica Basal (**TMB**), se basan en el peso corporal metabólico el cual está en función del área de la superficie.

TMB kcal/día = 70 (peso corporal en $\text{kg}^{0,75}$). Este valor puede obtenerse mediante una calculadora con capacidad exponencial. Para un animal por ejemplo de 10 kg, tendríamos :

$$\text{TMB (kcal/día)} = 70 (10 \text{ kg}^{0,75}) = 70 (5,62) = 393 \text{ kcal/día}$$

No es totalmente aplicable puesto que para un animal de:

* 20 kg corresponderán 662 kcal/día o sea 33,1 kcal/kg/día, ó de

* 30 kg corresponderán 897 kcal/día ó sea 29,9 kcal/kg/día

que aunque se pudiesen corresponder en el número total de kcal/día, en la práctica no se corresponden por su Índice de kcal/kg/día.

Las necesidades adicionales de energía debidas a una actividad moderada (descanso en jaula) o/a hipermetabolismo debido al trauma quirúrgico, pueden también calcularse.

* Un animal enjaulado gasta alrededor de un 25% más de calorías que su **TMB**. Es decir para un animal de 10 kg : $393 \text{ kcal} + 0,25 (393) = 491 \text{ kcal}$.

* La convalecencia postoperatoria rutinaria más el descanso en jaula pueden aumentar el **TMB** entre un 25% y un 35%. (es decir para el perro de 10 kg: $393 + 0,35 (393) = 531 \text{ kcal}$).

* Politraumatismos más descanso en jaula puede aumentar la **TMB** en un 35%-50% (es decir para un perro de 10 kg : $393 + 0,50 (393) = 590 \text{ kcal}$).

* La sepsis más descanso en jaula pueden aumentar la **TMB** en un 50%-70%, es decir para un perro de 10 kg : $393 + 0,7 (393) = 668 \text{ kcal}$.

* La lesión por quemadura más descanso en jaula pueden aumentar la **TMB** en un 70%-100% (es decir para un perro de 10 kg : $393 + 1,0 = 786$ kcal).

c) Proteínas.

Las necesidades protéicas se calculan como un porcentaje de los requerimientos de energía expresados como el cociente proteína/caloría.

* Utilizar 4 gr de proteína/100 kcal o un cociente nitrógeno/caloría de 1: 150 (g/kcal) para un catabolismo moderado de proteínas. Un perro con unas necesidades energéticas de 531 kcal recibiría $(4 \text{ g} / 100 \text{ kcal}) \times (531 \text{ kcal}) = 21,2$ g de proteínas

* Utilizar 6 gr de proteínas/100 kcal o un cociente nitrógeno-calorías de 1: 100 (gr/kcal) para un estado catabólico grave de proteínas ó pérdida directa de las mismas.

La administración endovenosa que administramos en nuestros estudios, es por ejemplo para un perro de 25 kg de:

- * 1000 ml de glucosado al 10% /día
- * 500 ml de aminoácidos, con aporte de 9,6 gr de nitrógeno /día.

Dicha sueroterapia se complementa con:

- * Cl Na al 20%, 10 ml/día.
- * Cl K 10 ml/día (25 mEq)
- * Kaergona (4 mg= 1ml)/dosis única.
- * Sulmetin simple, una ampolla/dosis única
- * Solución polivitamínica, una ampolla/dosis única.

Dicha **NPP** la hemos utilizado durante un periodo de 24-48 horas. De todas formas tanto el agua como el alimento les han sido proporcionados desde un primer momento.

a) Desparasitación Interna

Ha sido realizada mediante la administración oral de 50 mgr/kg/peso de Praziquantel. Este producto es una nueva pirazinoisoquinolina muy efectiva contra todos los cistoceles juveniles y adultos, como entre los larvados y todas las especies de esquistosomas parásitos del hombre. Es un polvo cristalino, incoloro y de sabor amargo. Se absorbe fácilmente tras su administración oral y sus concentraciones plasmáticas máximas se producen en 1 ó 2 horas. Su rápido metabolismo tras

su administración limita su vida media a 1 hora. La de sus metabolitos es más larga, aunque el 70% se elimina en la orina durante el primer día que sigue a la administración de la droga. Prácticamente no presenta toxicidad ni efectos secundarios.

b) Desparasitación externa

- De ser posible, limpieza de la piel.
- Control de pulgas y garrapatas, para lo cual hemos utilizado un nebulizador comercial.

Administración de D-xilosa.

Se administran 5 gr de D-xilosa antes de serles aplicados los sedantes, disuelta en agua y por vía oral, anotando el momento de la ingesta para la extracción horaria de la muestra sanguínea.

Protocolo quirúrgico

Preparación del campo operatorio

Se hace inmediatamente tras la administración de tranquilizantes con el objeto de disminuir en lo posible el tiempo de anestesia. Se preparan con rasuradora eléctrica 5 zonas procurando no traumatizar la piel:

- * zonas correspondientes a la vena cefálica de cada pata anterior.
- * partes laterales del cuello para la colocación del catéter en la vena yugular externa.
- * el abdomen en una anchura aproximada de 4-5 cm y en una longitud que abarca desde la apófisis xifoides hasta las últimas mamas en la hembra y, hasta cerca de la implantación del pene en el macho.
- * el animal es rasurado en el antequirófano para evitar en todo lo posible la contaminación del área quirúrgica preparada.
- * limpieza con frotado de dichas zonas con povidona yodada, realizándose tres limpiados consecutivos con equipo estéril.

Instrumental quirúrgico

Todo el necesario para la realización de cirugía mayor digestiva y debidamente esterilizado.

Preparación del equipo quirúrgico

La preparación de cirujanos, instrumentista y anestesista, es idéntica a la practicada en el hospital. Ropas estériles, como así mismo el uso de polainas y mascarilla.

Medicación preanestésica

Se administran por vía intramuscular **11 mg** clorhidrato de **ketamina** por kilogramo de peso, sin haberse detectado ningún tipo de problemas.

Inducción anestésica

Al ser de fácil acceso la vena cefálica, hemos utilizado una intránula para su canalización y administración de pentotal sódico, analgesia (Metamizol magnésico) y sueroterapia inicial peroperatoria. De idéntica forma que en el humano se conecta el tubo endotraqueal al aparato anestésico, recibiendo fluothane al 0,5% y O₂ y N₂O al 50% respectivamente. No se han utilizado mór-
ficos y para la reversión anestésica se ha retirado el fluothane unos 10' antes de su finalización, posteriormente el N₂O, y dejando por último unos minutos el O₂.

Canalización de la vena yugular externa

La vena yugular externa está formada por la unión de las venas maxilar y linguofacial. Tras el rasurado y esterilización con povidona yodada de la zona, procedemos a la cateterización de la misma mediante un catéter tipo Cavafix o Yugular de doble vía y, que una vez colocado es fijado a la piel del cuello del animal mediante agrafes metálicos y con dos puntos de seda para evitar su acomodamiento. Terminada la intervención procedemos a la heparinización del mismo con heparina sódica al 1%, diluyendo 0,2 ml en 2 ml de suero fisiológico e inyectando 1 ml de la disolución y procediéndose a continuación a ocluir la luz con su tapón. Nos servirá en ocasiones tanto para la extracción de muestras sanguíneas, como para una nueva inducción anestésica durante la primera semana, siendo después retirada.

Terapéutica antimicrobiana profiláctica

El uso de antimicrobianos profilácticos va a implicar la selección de un medicamento preventivo en ausencia de infección. Los antibióticos profilácticos no suelen estar justificados en intervenciones limpias. Se usó un antibiótico de amplio espectro por vía endovenosa, antes de abrir piel y una segunda dosis al terminar la intervención.

Técnica Quirúrgica

Realizada la inducción anestésica e intubado el animal, es conectado a un aparato anestésico tipo BOYLE CYCLATOR. Se coloca apoyado sobre la espina dorsal y cada una de las extremidades se sujeta mediante correa de cuero o bien venda de hilo a los soportes de la mesa quirúrgica, haciéndose la extensión de los miembros al máximo posible, como asimismo en la máxima abducción. De ser necesario se colocan rodillos a ambos costados para una mejor inmovilización. Antes de la esterilización del campo operatorio procedemos a la colocación de una sonda vesical para el control de la diuresis, retirándose al finalizar la intervención.

Se practica una laparotomía media amplia a través de la línea alba, la cual abarca desde la altura de la apófisis xifoides hasta las últimas mamas (en caso de ser hembra y entonces siempre preservando su riego sanguíneo) y hasta cerca de la implantación del pene en los machos. Sin embargo nos ha sido suficiente quedar a unos 10 cm de ésta. La apertura la hemos practicado por planos, realizándose la hemostasia con ligaduras de material reabsorbible de 3/0. Una vez colocadas las compresas en ambos bordes de la laparotomía se procede a la colocación de un separador autostático.

Exploración quirúrgica de la cavidad abdominal

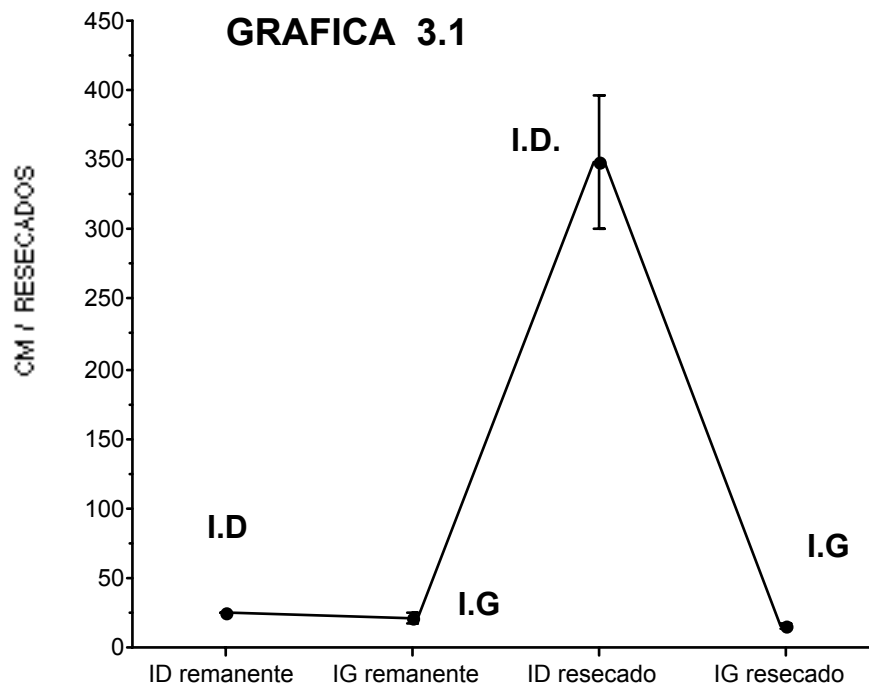
Iniciamos la exploración por el compartimento supramesocólico, estómago, duodeno, yeyuno, ileon e intestino grueso. Con frecuencia nos encontraremos un bazo grande aplicado contra la vejiga urinaria, lo cual nos obligará con sumo cuidado a su colocación en el hipocondrio izquierdo para evitar desgarrarlo y vernos obligados a veces a su extirpación y que por otro lado, al ser muy voluminoso nos molestaría para la realización de los tiempos quirúrgicos. Exploramos la región hepática para descartar patología asociada, como asimismo la existencia de colelitiasis. Terminada la misma procedemos a la toma de muestras para estudios microbiológicos, bioquímicos e histopatológicos y realizamos la resección intestinal.

Descripción de la resección intestinal masiva.

Localizada la parte descendente del duodeno, se libera éste de las firmes adherencias que siempre hemos encontrado con el intestino grueso a nivel de la unión ileocecal y colon ascendente. Terminada dicha separación se localiza el píloro y por su borde antimesentérico medimos duodeno, yeyuno e ileon hasta su unión en el intestino grueso.

Una vez obtenida la longitud del intestino delgado marcamos con dos puntos de referencia los primeros 25 cm del tercio proximal del yeyuno, zona a partir de la cual va a ser resecada. Marcamos con otros dos puntos y a unos 15-20 cm por encima de la reflexión peritoneal el lugar de sección del intestino grueso (quedando entre 15 y 20 cm de rectosigma) y que correspondería dicha resección aproximadamente al 90% del total del intestino delgado y grueso. Determinada la zona a eliminar iniciamos la resección intestinal alejándonos de la raíz del mesenterio entre pinzas de Kocher y ligaduras con material reabsorbible para la pieza que va a ser objeto de extirpación y con material irreabsorbible para el resto de las ligaduras.

Extirpada la pieza procedemos de nuevo a medir el tramo de intestino delgado remanente. Mediremos por una parte la longitud del yeyuno por su borde antimesentérico. De idéntica forma se procederá a la medición del intestino grueso remanente, desde el borde de la sección del mismo, hasta su reflexión peritoneal. En la **Gráfica 3.1** se indica las Medias y Desviación estándar del **ID** (intestino delgado) resecado y remanente y del **IG** (intestino grueso) resecado y remanente y en la **Figura 3.1** se expone el espécimen del **ID** e **IG** resecados en los animales.



La anastomosis **TERMINO-TERMINAL**, monopiano y extramucosa se realizó con material irreabsorbible 3/0. Se procedió al cierre de la brecha mesocólica con material reabsorbible.

Terminada la intervención es lavada la cavidad abdominal con suero fisiológico al que hemos añadido povidona yodada y procedemos al cierre de la laparotomía con material reabsorbible nº 1 a puntos sueltos y cerramos la piel con material reabsorbible y/o grapas metálicas.

La herida se limpia con sustancia antiséptica tras lo cual se aplican compresas fijadas bien por un vendaje circular de tensoplast o mediante la colocación de faja circular o bien se dejan sin cubrir.



Figura 3.1 Especimen de la resección masiva intestinal que incluye hasta colon sigmoide.

Obtención de muestras

Muestras para estudios bioquímicos y hormonales

La extracción de sangre en los animales **Controles** se realizó tras 30 días de haber estado en observación y a través, o bien de la vena yugular externa o de la vena cefálica de una pata delantera o de la vena cava inferior, extrayéndose siempre 5 frascos de 10 ml de las mismas.

De idéntica forma y de volumen sanguíneo extraído se procedió en los casos de **Operación Simulada** en la muestra control (vena yugular y/o cefálica) y de la vena cava inferior en el momento del sacrificio (a los 30 días de la laparotomía exploradora) y tras haber permanecido antes 30 días en observación.

En los animales sometidos a **Resecciones Masivas Intestinales** (en el Subgrupo 1º) se determinaron las muestras mediante la extracción sanguínea de la vena yugular externa y/o cefálica, tras haber permanecido en observación 30 días, el día de la intervención y las sucesivas mientras se dejó vivir al animal y, de la vena cava inferior y periférica en el momento del sacrificio como última determinación.

Muestras Bioquímicas y Endocrinológicas realizadas en sangre

glucosa.	amilasemia.
urea.	lipasa.
colesterol.	proteínas. T y proteinograma.
calcio AA.	lipidograma.
triglicéridos.	magnesio.
ácido úrico.	cobre.
creatinina.	zinc.
calcio.	ácido fólico.
fósforo.	ferritina.
sodio.	gastrinemia.
potasio.	insulinemia.
sideremia.	F. alcalinas.
bilirrubinemia total: I. y D.	D-xilosa (en sangre).
GOT.	vitamina B12.
GPT.	ácidos biliares: nivel sérico.
GGT.	fosfatasas alcalinas.
cloro.	colesterol HDL.

Toma de muestras microbiológicas

a) **Yeyunal.** Una vez marcado el lugar de resección colocamos dos pinzas intestinales separadas unos 5 cm una de otra. Con una jeringa cargada con 5 ml de suero fisiológico, se inyectan dentro de la luz intestinal y se someten a un movimiento pendular con objeto de movilizar bien en dicho tramo el suero y obtener una buena mezcla. Volvemos a introducir la aguja y aspiramos con otra jeringa estéril 1 ml y, eliminando previamente las burbujas se inyecta en un frasco de transporte Anaerobio (tipo Portagerm) de forma aséptica, muy lentamente y guardándose a temperatura ambiente. Dicha muestra debe ser remitida al laboratorio en menos de 72 horas y deben evitarse las temperaturas extremas.

Si se remite inmediatamente para su procesado, como en nuestros casos, se evitará el sobrecrecimiento de algunos de los gérmenes en estas muestras polimicrobianas. Cuando la muestra contiene menos de 100 UFC/ml, puede que no sobrevivan más de 24 horas.

b. Sigmoidea y Duodenal.

De idéntica forma que para la obtención de la muestra yeyunal.

Toma de muestras de biopsias Intraabdominales

a. Biopsia hepática.

Una muestra obtenida de la forma habitual, entre dos puntos por transfijación con material reabsorbible nº 0 e introducida en formol al 10%.

b. Biopsia duodenal

Se tomará una muestra de 1 x 1 cm cerca de su última porción, cerrándose asimismo con material irreabsorbible. Se tomarán muestras para el estudio de la flora de la mucosa.

c. Biopsia yeyunal.

Aprovechando la sección intestinal, de la parte proximal de la misma se obtendrá un segmento rectangular de unos 10 x 4 cm, el cual será colocado previo lavado con suero fisiológico en un soporte de madera fina y fijado con alfileres por todos sus bordes e inmediatamente introducido en formol al 10% para su fijación y transporte. Se tomará en estos momentos la muestra de la mucosa para el estudio de la flora de la mucosa yeyunal.

d. Biopsia cólica.

Aprovechando la sección del intestino grueso se procederá de forma similar a las preparaciones de la muestra yeyunal. Se tomarán las muestras pertinentes para el estudio de la flora propia de la mucosa cólica.

Controles del tiempo de tránsito intestinal

Iniciamos dichos controles mediante la administración de contrastes radiopacos, pero al tener con relativa frecuencia que sedar al animal, lo cual podría repercutir en su peristaltismo lo sustituimos por la administración de **rojo congo** por vía oral, anotando la hora de administración y las correspondientes a las deposiciones teñidas.

Tomas de muestras postoperatorias

a. Tomas sanguíneas en Animales Controles. Se tomaron las muestras para sangre periférica tras la canalización con intránula de la vena cefálica de la pata del animal o de la vena yugular externa y, así mismo sangre de vena cava inferior siendo centrifugadas y su plasma congelado y preparado para su transporte al laboratorio.

A los animales del **grupo Operación Simulada** se le practicaron las tomas, tras 30 días de observación (sangre periférica) en el momento de la laparotomía inicial y premorten (sangre periférica y de vena porta) a los 30 días del postoperatorio.

A los animales sometidos a **Resección Masiva Intestinal** les fueron extraídas las muestras de sangre periférica en el momento de la intervención tras 30 días de permanecer en observación) y a los 7, 15, 21 y 30 días en el **Subgrupo 1°**.

b. Tomas microbiológicas

Tal como se han descrito con anterioridad al **Grupo Control** se les tomó en el momento del sacrificio y a los grupos **Operación Simulada** y de **Resección Masiva Intestinal** les fueron obtenidas en el primer acto operatorio y en el momento del sacrificio (en ambos Subgrupos).

Las muestras para estudio de **Aerobios** y **Anaerobios** de las distintas **Mucosas intestinales, Ganglios mesentéricos, Hígado y Bazo** fueron tomadas al ser intervenidos en los animales **Controles**; en el momento del sacrificio en los de **Operación Simulada** y en los dos Subgrupos de **RMI-TT** en el momento de la misma y al ser sacrificados.

Muestras para estudios Histológicos

a) para microscopía óptica se tomaron muestras de duodeno, yeyuno, colon, hígado y riñón en los tres grupos..

Complicaciones generales

Ocasionalmente observamos algún pequeño absceso de pared, que se resolvió con limpieza local. Referente a la mortalidad operatoria perdimos un caso (que fué reemplazado por otro animal de idénticas características) por la rotura del catéter yugular (shock hipovolémico) por el mismo animal. No hemos encontrado al sacrificar a los 5 animales del Subgrupo 1° ni en los 10 animales

del Subgrupo 2º, presencia de abscesos intraabdominales, hemorragias intraperitoneales, fugas anastomóticas, etc que nos hicieran sospechar un proceso séptico.

Hemos de destacar que prácticamente la totalidad de los **Animales Resecados** presentaron entre los 4 y 10 primeros días, deposiciones melénicas y en algunas ocasiones francas rectorragias (en ambos Subgrupos), habiéndose apreciado en más del 50% del Subgrupo 1º la presencia de lesiones de tipo ulcerativo en estómago y duodeno, como asimismo en los animales del Subgrupo 2º, en la misma proporción a partir de los 6 días. Se apreció una gran emaciación de la masa muscular en ambos Subgrupos.

Sacrificio del animal en los días reseñados

Como ya hemos señalado, los animales **Controles** fueron sacrificados directamente y a los 30 días de la observación; los sometidos a **Operación Simulada** a los 30 días de haber sido sometidos a la laparotomía exploradora y los de **Resección Masiva Intestinal** fueron sacrificados a los 30 días de la misma en el Subgrupo 1º y los del Subgrupo 2º en los días ya reseñados, procediéndose en todos los grupos y de idéntica forma a:

a. Toma de muestras sanguíneas:

- Muestras sangre periférica de la vena yugular externa o cefálica (bioquímica, hormonal y hemocultivos).

b. Laparotomía:

- Toma de muestras para estudios microbiológicos del líquido de la luz duodenal, yeyunal y cólica y sangre portal para hemocultivos. Asimismo se obtuvieron muestras de ganglios mesentéricos, hígado, bazo y muestras de mucosas duodenal, yeyunal y cólica para estudio de aerobios-anaerobios (en ambos Subgrupos).

Se procedió a la toma de muestras para estudios Histológicos de duodeno, yeyuno proximal remanente, colon distal remanente, hígado y riñón para microscopía óptica en el Subgrupo 1º.

4. RESULTADOS

Los estudios se han clasificado en **3 Apartados**, comprendiendo cada uno de ellos diversos subapartados para cada grupo de animales estudiados.

1.- ESTUDIOS BIOQUIMICOS Y HORMONALES

2.- ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

3.- ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

A continuación se presentan los resultados bioquímicos y hormonales, microbiológicos e histológicos obtenidos en cada uno de los grupos de animales objetos de estudio.

4.1. ESTUDIOS BIOQUIMICOS Y HORMONALES

4.1.1. GRUPO CONTROL

De los **50 animales** estudiados en el **Grupo Control (A)**, de todos ellos se tomaron muestras para estudios bioquímicos y hormonales, determinándose en cada animal 34 parámetros.

En la **TABLA 4.1** se presentan los resultados como media y desviación estándar, obtenidos de los 50 animales de dicho grupo y que tras haber permanecido en observación un periodo de 30 días, fueron sacrificados directamente y obtenidas todas las muestras de estudio.

TABLA 4.1

MEDIAS ANALITICAS SANGUINEAS Y HORMONALES CORRESPONDIENTES A LOS 50 ANIMALES CONTROLES

ANALITICA	X±SD	ANALITICA	X±SD
Glucemia	150 ± 5	Cobre	46 ± 8
Urea	,2 ± ,1	Zinc	70 ± 12
Colesterol	183 ± 19	Ferritina	18,4 ± 8
HDL	121 ± 2	A.Fólico	9,7 ± 4
Triglicéridos	54,5 ± 1	Vt. B12	206,6 ± 70
A. Urico	,6 ± ,2	Gastrina	69,4 ± 10
Creatinina	1,1 ± ,2	Insulina	23,4 ± 9
Calcio	10 ± 1	Prot. Totales	68,5 ± 8
Calcio A.A.	11 ± 1	Albúmina	40,4 ± 3
Fósforo	4,9 ± ,4	Alfa-1	9 ± 1
Sodio	146 ± 4	Alfa-2	12,6 ± 2
Potasio	4,5 ± ,3	Beta	16 ± 4,3
Cloro	111 ± 2	Gamma	22 ± 3
Hierro	84 ± 30	Coc. A/G	,73 ± ,1
Bilirrubina Total	,15 ± ,04	Chylo	5 ± 1,7
GOT	29,2 ± 5	Beta-Lipoprot	21 ± 3
GPT	39 ± 13	Pre-beta	19 ± 4,6
GGT	3,4 ± 1	Alpha	56 ± 5
F. Alcalina	245 ± 10	Ac.Biliares Sangre	7,7 ± 8
Amilasa	1631 ± 216	D-XILOSA	17,8 ± 3
Magnesio	2,3 ± ,2	Pesos	24,2 ± 8

4.1.2. GRUPO OPERACION SIMULADA

Se obtuvieron muestras sanguíneas de los **10 animales**, el día de la laparotomía y en la fecha del sacrificio. **No se observaron diferencias estadísticamente significativas** entre los valores bioquímicos y hormonales del grupo **Control** y del grupo **Operación Simulada**.

En las **TABLAS 4.1.1 y 4.1.2** se presentan los cambios en los valores bioquímicos y hormonales observados en los animales sometidos a **Operación Simulada**, en el momento de serles practicada la laparotomía exploradora y a los 30 días de la misma, al cabo de los cuales fueron sacrificados.

Se observaron **aumentos estadísticamente significativos** a los 30 días de la laparotomía, en los siguientes parámetros:

Urea ($p < 0,001$), **Potasio** ($p < 0,006$), **Vitamina B12** ($p < 0,04$), **Gastrinemia** ($p < 0,001$), **Alpha-2** ($p < 0,004$), **Beta-lipoproteínas** ($p < 0,007$), **Pre-beta** ($p < 0,049$) y **D-Xilosa** ($p < 0,03$).

Presentaron **descensos estadísticamente significativos** a los 30 días de la laparotomía, los siguientes parámetros:

Ferritina ($p < 0,03$), **Proteínas Totales** ($p < 0,008$), **Cociente A/G** ($p < 0,021$), **Chylo** ($p < 0,001$) y **Ácidos Biliares Nivel Sérico** ($p < 0,013$).

TABLA 4.1.1

MEDIAS ANALITICAS EN LOS 10 ANIMALES

OPERACION SIMULADA

ANALITICA	Preoperatorio	30 días	p
Glucemia	153 ± 4,7	182 ± 81	0,28
Urea	,18 ± 0	,47 ± 0,2	,001
Colesterol	187 ± 1,6	194 ± 43	,60
HDL	122 ± 2	110 ± 22	,13
Triglicéridos	57 ± ,7	58 ± 9	,62
Acido Urico	,58 ± 1	,84 ± ,5	,15
Creatinina	1 ± ,07	1 ± ,16	,30
Calcio	10 ± ,4	10,2 ± ,7	,65
Calcio A.A.	11 + ,33	11 ± 1	,97
Fósforo	5 ± ,14	5 ± 1,6	,34
Sodio	145 ± 1	147 ± 9	,55
Potasio	4,4 ± ,15	5,6 ± ,9	,006
Cloro	110 ± 2	112 ± 2	,09
Hierro	87 ± 6	96 ± 19	,20
Bilirrubina T.	,16 ±	,12 ± ,1	,22
GOT	31 ± 1	35 ± 10,6	,28
GPT	37 ± 1	43 ± 13,6	,17
GGT	3,5 ± ,13	4 ± 1	,19
F. Alcalinas	243 ± 7	308 ± 126	,13
Amilasa	1717 ± 4	1921 ± 438	,17
Lipasa	191 ± 4	321 ± 212	,08
Magnesio	2,4 ± ,1	2,3 ± ,3	,56

TABLA 4.1.2

MEDIAS ANALITICAS EN LOS 10 ANIMALES

OPERACION SIMULADA

ANALITICA	Preoperatorio	30 dias	p
Cobre	46 ± 1,5	50 ± 16,6	,48
Zinc	69,5 ± 11	70 ± 4	,86
Ferritina	18 ± ,8	12,6 ± 7	,03
Acido Fólico	9 ± ,17	10 ± 5,8	,60
Vitamina B12	217 ± 1,5	283,6 ± 93	,04
Gastrinemia	68± ,6	89 ± 9	,001
Insulinemia	23 ± ,37	23 ± 14	,93
Proteinas T.	69 ± 2	62 ± 5	,008
Albúmina	40 ± ,73	37,1 ± 5	,12
Alfa-1	8,6 ± ,17	9 ± 2	,51
Alfa-2	13 ± ,1	18 ± 4,5	,004
Beta	16 ± ,1	16 ± 4,5	,94
Gamma	22 ± ,1	20 ± 6	,54
Cociente A/G	,7 ± ,08	,6 ± ,2	,021
Chylo	5,5 ± ,07	2 ± 1,6	,001
Beta lipoprot	19,6 ± ,08	24,8 ± 3,4	,007
Pre-beta	20,5 ± ,09	28 ± 10,4	,049
Alfa	54,4 ± ,25	43,4 ± 17,6	,08
Ac.Biliares.N.S	9 ± ,07	4 ± 5,1	,013
D-Xilosa	17,5 ± ,26	20 ± 3,2	,03
Pesos	20,7 ± 5	21 ± 5	,34

4.1.3. GRUPO DE RESECCION MASIVA INTESTINAL

Unicamente se obtuvieron resultados bioquímicos del Subgrupo 1°.

En este grupo de animales se practicó una **Resección Masiva Intestinal** con anastomosis término-terminal yeyuno-sigmoidea. Las **muestras sanguíneas** se obtuvieron, tras haber permanecido 30 días en observación, el día de la intervención y a los 7, 15, 21 y 30 días de la misma, siendo entonces sacrificados. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados bioquímicos y hormonales entre el grupo **Control** y los obtenidos en el preoperatorio del grupo de animales **RMI-TT** (Subgrupo 1°).

En las **Tablas 4.1.3 y 4.1.4** se exponen los **Resultados Bioquímicos y Hormonales** observados en este grupo de animales obtenidos el día de la **RMI-TT** y a los 7, 15, 21 y 30 días de la misma, siendo entonces sacrificados.

Asimismo hemos introducido en esta Tabla la evolución del **Peso** y el número de las **Deposiciones** de los perros de este grupo.

Se observaron **Aumentos** estadísticamente significativos en: **Colesterol HDL** ($p < 0,01$), **Gastrinemia** ($p < 0,001$), **Albúmina** ($p < 0,01$), **Alpha-1** ($p < 0,02$), **Cociente A/G** ($p < 0,002$). Asimismo fué significativo el **N° de deposiciones** ($p < ,001$).

Se observaron **Descensos** estadísticamente significativos en: **Triglicéridos** ($p < 0,003$), **Fosfatasas alcalinas** ($p < 0,02$), **Ferritina** ($p < 0,001$), **Acido fólico** ($p < 0,007$), **Zinc** ($p < 0,001$), **Insulinemia** ($p < 0,001$), **Gamma** ($p < 0,03$), **Chylo** ($p < 0,001$), **Beta-lipoproteínas** ($p < 0,006$), **Alpha** ($p < 0,05$) y **Acidos Biliares Nivel Sérico** ($p < 0,001$). Asimismo se evidenciaron descensos significativos en el **Peso** ($p < ,001$).

TABLA 4.1.3

MEDIAS ANALITICAS CORRESPONDIENTES A LOS 5 ANIMALES SOMETIDOS A RESECCION MASIVA INTESTINAL T-T

Analítica	Preoper		7 Dias		15 Dias		21 Dias		30 Dias		p
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	
Glucemia	163	4,9	113	15,5	110	9,6	155	82,2	152	60,4	,13
Urea	,18	0	1,2	,95	1,8	2,1	2,4	2,7	2,33	2,4	,06
Colesterol	186	2	256	98,3	235	54	208	48,2	185	46,2	,13
HDL	123	2,4	77,4	40	102	44	142	30	137	29,4	,01
Triglicérido	57	1,5	73	22,6	63	7,8	50	11	44	7,3	,003
A. Urico	,6	,08	,4	,08	,4	,14	,5	,3	,65	,4	,25
Creatinina	1	,07	1,6	,7	1,33	,31	1,84	1,02	1,85	,92	,30
Calcio	9,78	,08	9,94	,54	9,32	1,5	9	2,4	9,14	2,4	,70
Ca. A.A.	10,9	,11	10,8	,41	11,3	,84	10,3	,93	10,8	,5	,22
Fósforo	4,82	,08	6,1	1	5,8	1,4	5,27	2,6	4,17	2,12	,33
Sodio	144	1,15	134	11,1	132	4,6	130	11	125	10,1	,45
Potasio	4,5	,07	3,4	1	3,4	,55	4,34	,92	4,2	,82	,43
Cloro	111	2,1	110	2,9	108	2,9	110	5,12	109	7,5	,84
Hierro	81	12	125	17	114	39	124	60	94,2	19,3	,28
Bilirrub Tot	,16	0	,14	,07	,10	,01	,21	,11	,23	,16	,13
GOT	31	,53	17	2	21	5	60	92	45	61	,52
GPT	37	,73	48	29,3	41	22,2	60	70,2	46	52	,92
GGT	3,5	,13	5,4	3,4	4,8	1,1	4,22	2,4	3,8	1,3	,51
F.Alcalina	242	,6	210	108	212	139	86	36	87,2	23,1	,02
Amilasa	1722	7,12	2330	1227	2705	1229	2399	1111	1941	950	,15
Lipasa	194	5,2	302	446	354	625	452	442	260	252	,76

TABLA 4.1.4

MEDIAS ANALITICAS CORRESPONDIENTES A LOS 5 ANIMALES SOMETIDOS A RESECCION MASIVA INTESTINAL T-T

Analítica	Preoper		7 Dias		15 Dias		21 Dias		30 Dias		p
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	
Magnesio	2,4	,14	2,36	,58	2,69	,91	2,7	1,03	2,63	,95	,66
Cobre	47,1	1,5	61,1	21,8	58,3	22,2	70,4	66,6	70,1	21,7	,75
Zinc	69,6	1,08	57	5,6	44,4	7,8	31,8	1,3	25,4	2,3	,001
Ferritina	18	,70	3,3	1	1,82	1,50	1,36	,94	1,31	,84	,001
A.Fólico	9,12	,22	4	,8	5	2,3	6,16	3,06	6,12	2,50	,007
Vt.B12	219	1,28	227	68	276	88	256	39	240	34,1	,37
Gastrina	69	,08	104	1	95	27,2	105	10,4	103	7,30	,001
Insulina	23	,14	18	5,2	16,2	3,1	9,2	5,8	9,6	3,9	,001
Prot Totales	67	2	75	5,1	75,3	4,6	75	5	71,2	6,7	,15
Albúmina	39,4	,42	42,5	11,7	39	9,4	52,2	3,7	49,2	11,1	,01
Alfa-1	8,5	,22	8,48	1,3	9	1,4	10,6	,82	9,8	1,8	,02
Alfa-2	12,9	,63	14,5	6,1	14,7	3	12	3,3	11,7	1,9	,48
Beta	16,2	,15	20,3	3,4	20	9	12,7	5,6	15	5,5	,075
Gamma	21,7	,11	14,5	8,6	16,2	9,1	12,4	3	14,3	8	,037
Coc. A/G	,70	,03	,49	,25	,68	,3	1,1	,16	1	,4	,002
Chylo	5,5	,1	1,7	,85	1,69	1,1	1,64	,55	2,4	1,3	,001
Beta-Lipopr	19,6	,08	24	6,4	18,9	7,4	14	2	14,1	2,73	,006
Pre-beta	20,4	,11	45	10	39	12,2	30,6	20,4	32	21,9	,074
Alpha	54	,53	30	8,6	40,5	16,3	53,1	22,8	48,9	23,3	,05
ABNS	9,1	,07	2,24	,87	3,5	3,6	3,14	2,2	4,8	2,7	,001
D-XILOSA	17,5	,19	8,48	10	5,2	16,6	16,3	6,5	16,5	6	,064
Pesos	32,2	5,1	28,7	4,6	25,8	4,3	21	4,3	20	4,1	,02
Nº deposic.	2	0	4,6	,6	3,6	,6	4,4	,6	3,6	,6	,9

A continuación se exponen en las **Figuras 4.1 a 4.1.4** algunos de los resultados bioquímicos más representativos.

En la **Figura 4.1**, la **UREA** aunque no representó diferencia estadística significativa, **sí** presentó una elevación progresiva en el tiempo, principalmente a partir de la tercera semana y que se acompañó asimismo de una elevación de la **CREATININA**, como puede observarse en dicha figura. Este aumento de la Urea y de Creatinina es consecuencia del fracaso renal que presentaron 2 de 5 animales.

En la **Figura 4.1.1** se presentan los niveles de **BILIRRUBINA** y de **TRANSAMINASAS**, que si bien no presentan diferencias estadísticamente significativas, **sí** presentan una elevación a la tercera semana como consecuencia del **fracaso hepático** que presenta un animal.

En la **Figura 4.1.2** puede observarse la evolución de las **PROTEINAS TOTALES** , **ALBUMINA** y **TRIGLICERIDOS**. Las Proteinas Totales **no** experimentan cambios significativos, mientras que la Albúmina presentó una **elevación** a partir de la tercera semana. Los Triglicéridos, tras una elevación inicial a los 7 días, presentan un **descenso** progresivo estadísticamente significativo.

En la **Figura 4.1.3** se representa la evolución del **ZINC**, observándose un **descenso** progresivo y continuado, estadísticamente significativo. Dicho descenso va desde 70 $\mu\text{g } \%$, hasta 25 $\mu\text{g } \%$ a los 30 días.

En la **Figura 4.1.4** puede observarse un gran **descenso** estadísticamente significativo, tanto de la **FERRITINA** como del **ACIDO FOLICO**, a partir de los 7 días de la intervención.

En la **Figura 4.1.5** se representa el **PESO** de los animales, los cuales presentaron una pérdida progresiva en el peso del **38%** en 30 días. Dicha pérdida se asoció ya inicialmente al número de deposiciones así como un descenso en los **ABNS** directamente proporcional al número de ellas.

Figura 4.1

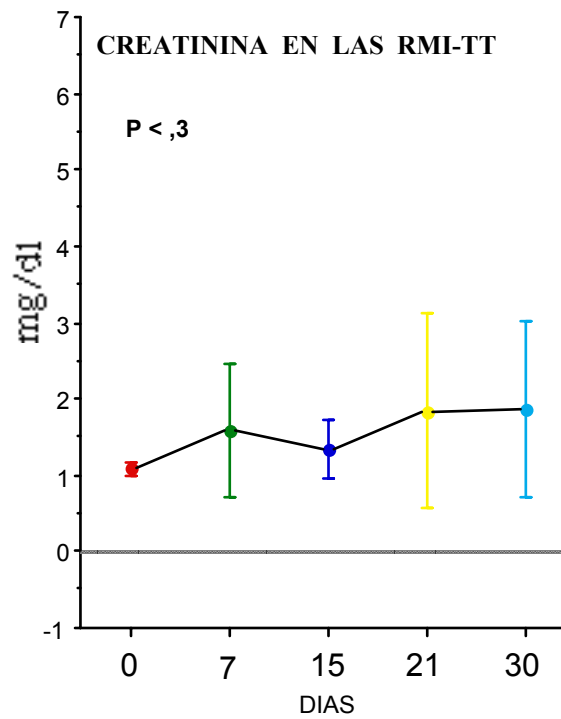
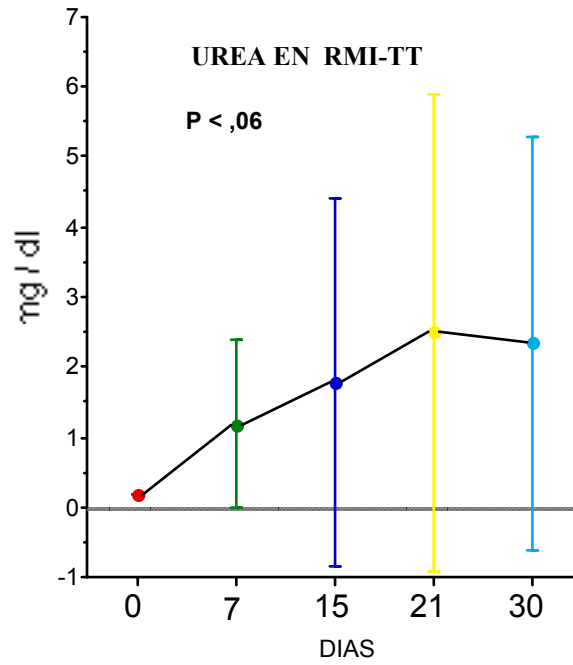


Figura 4.1.1

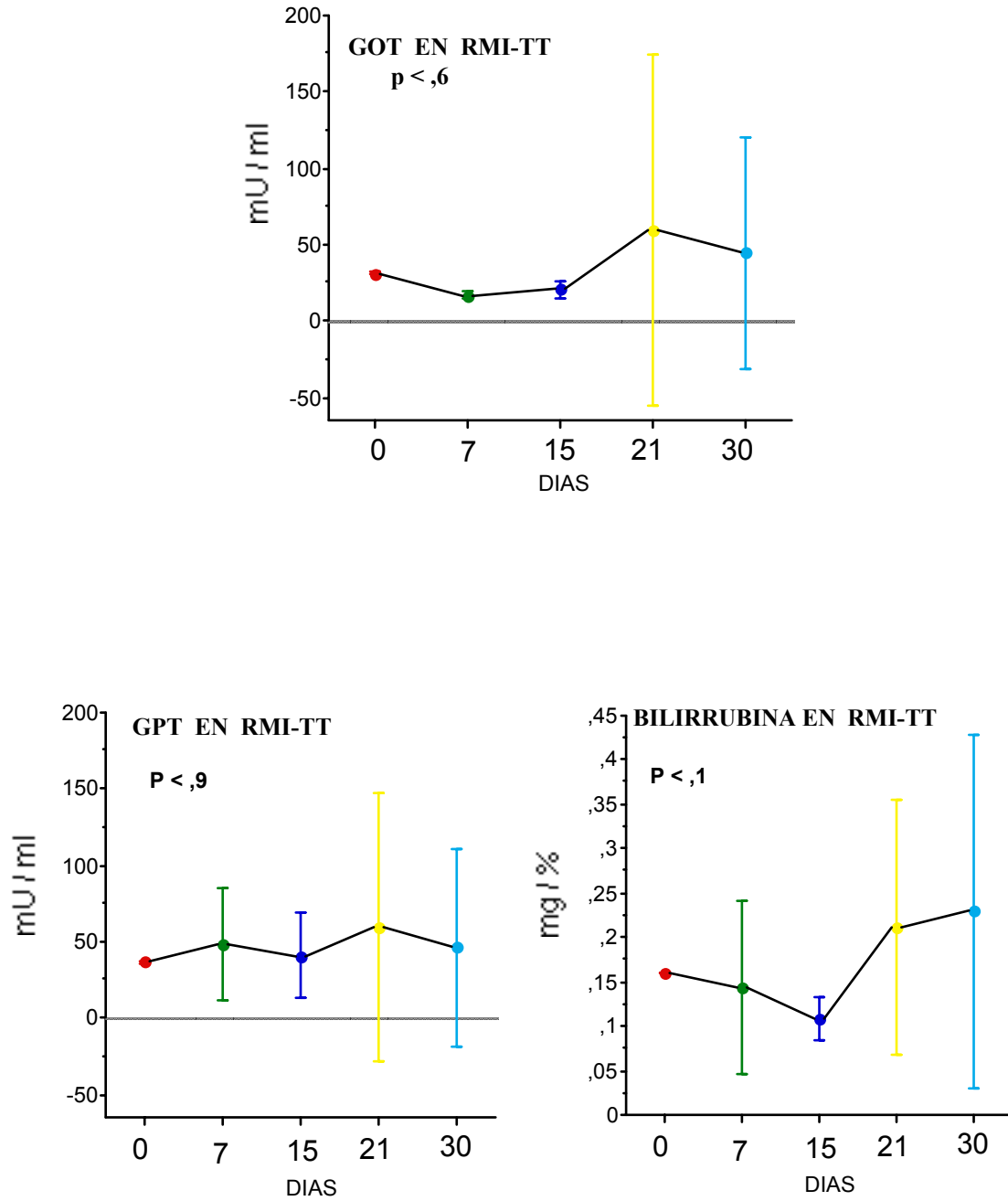


Figura 4.1.2

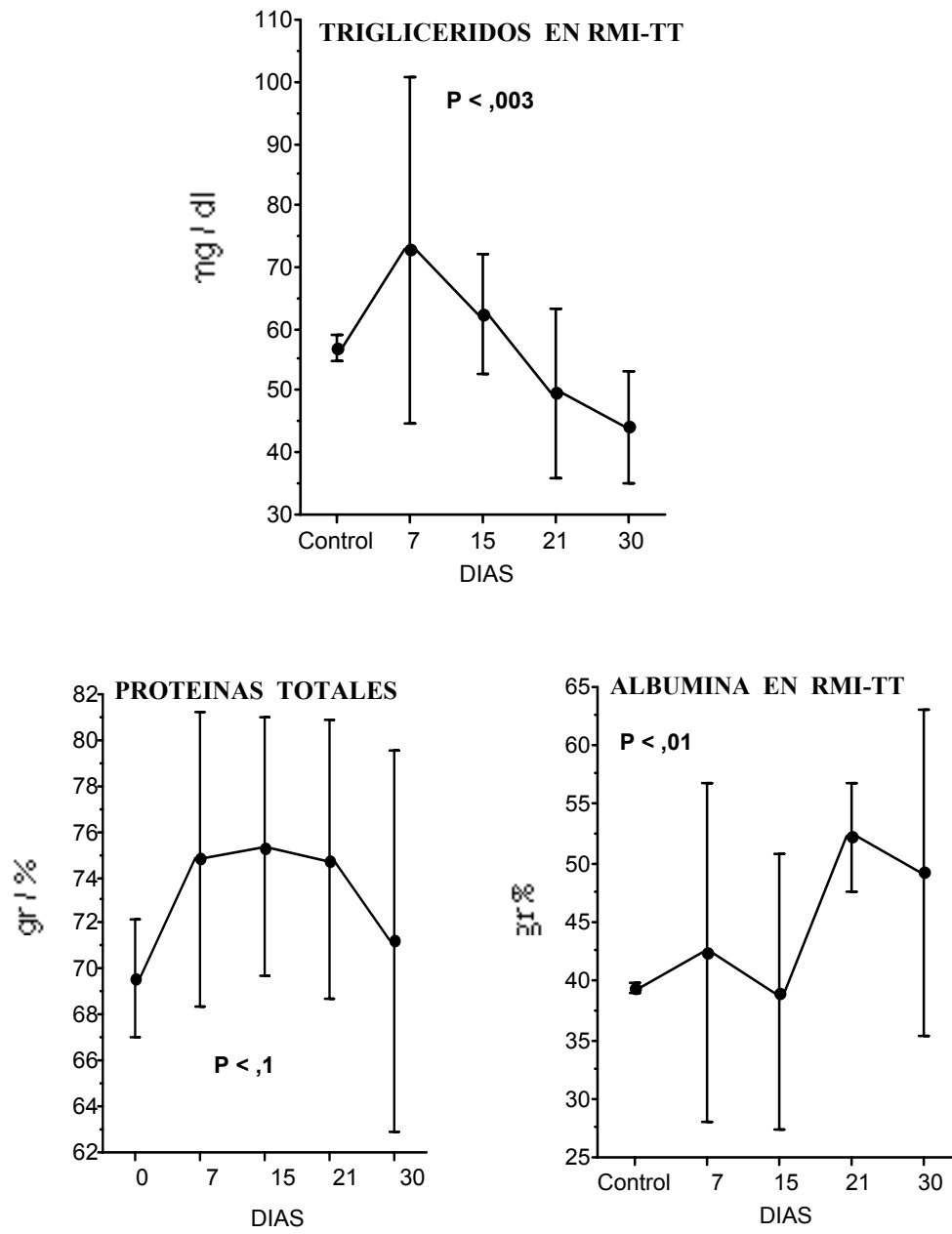


Figura 4.1.3

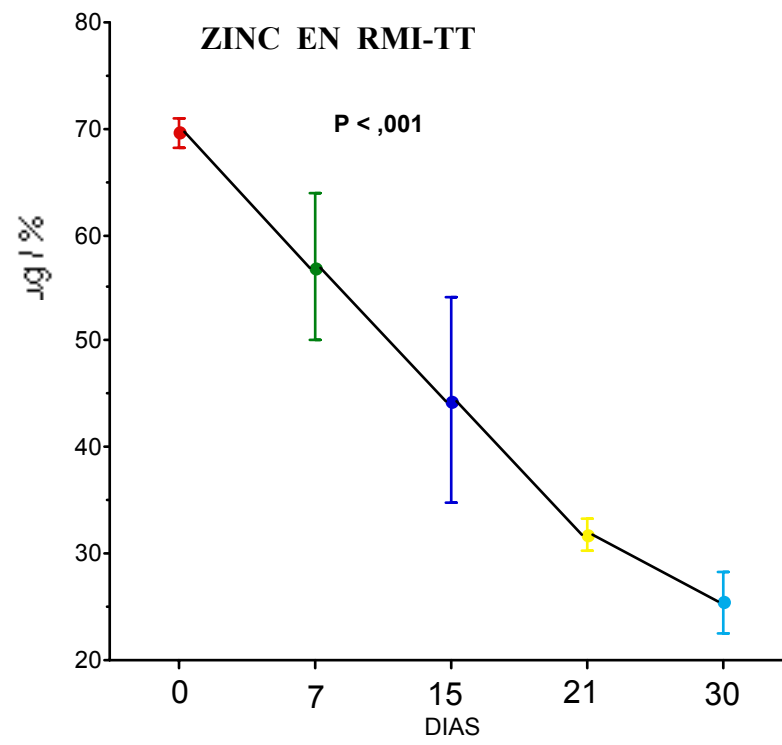


Figura 4.1.4

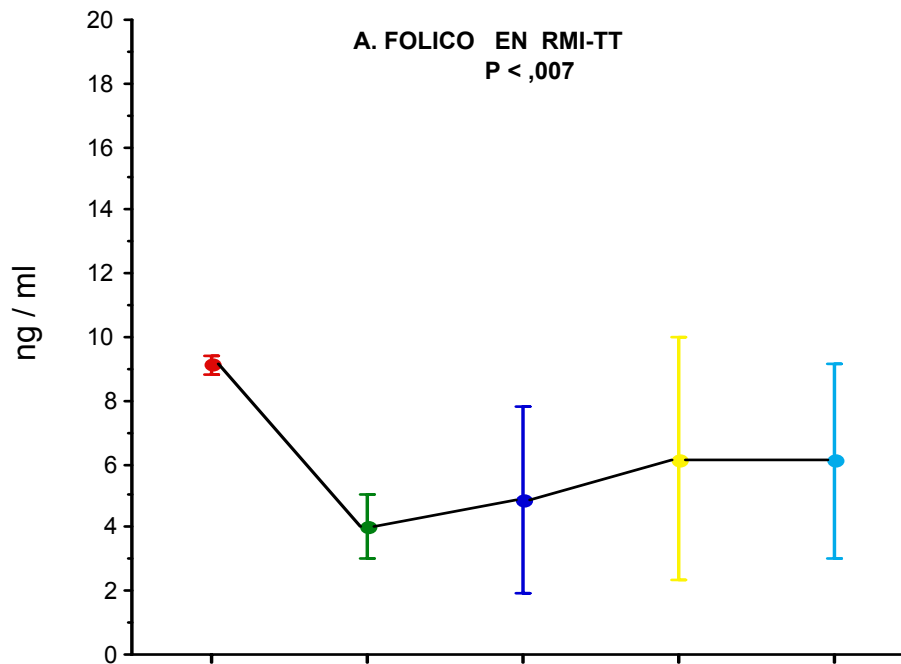
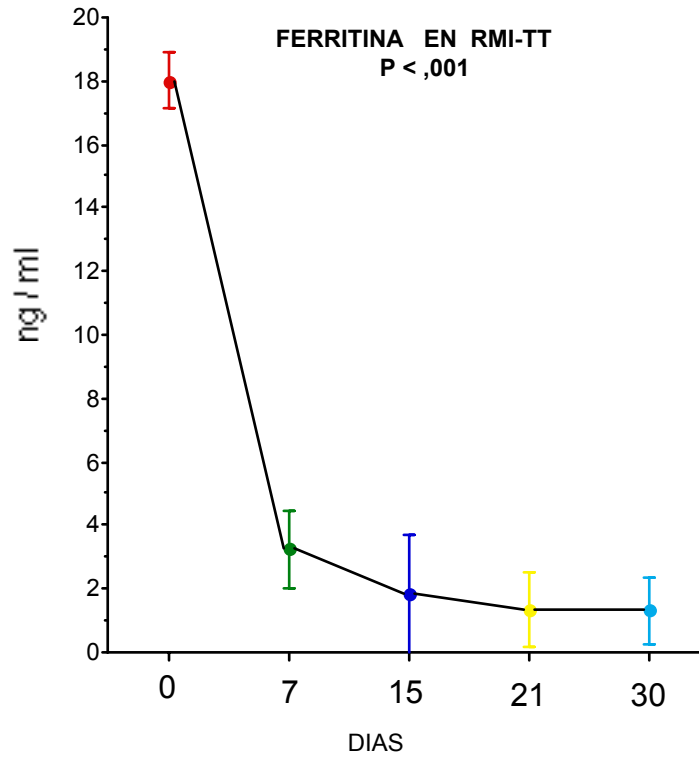
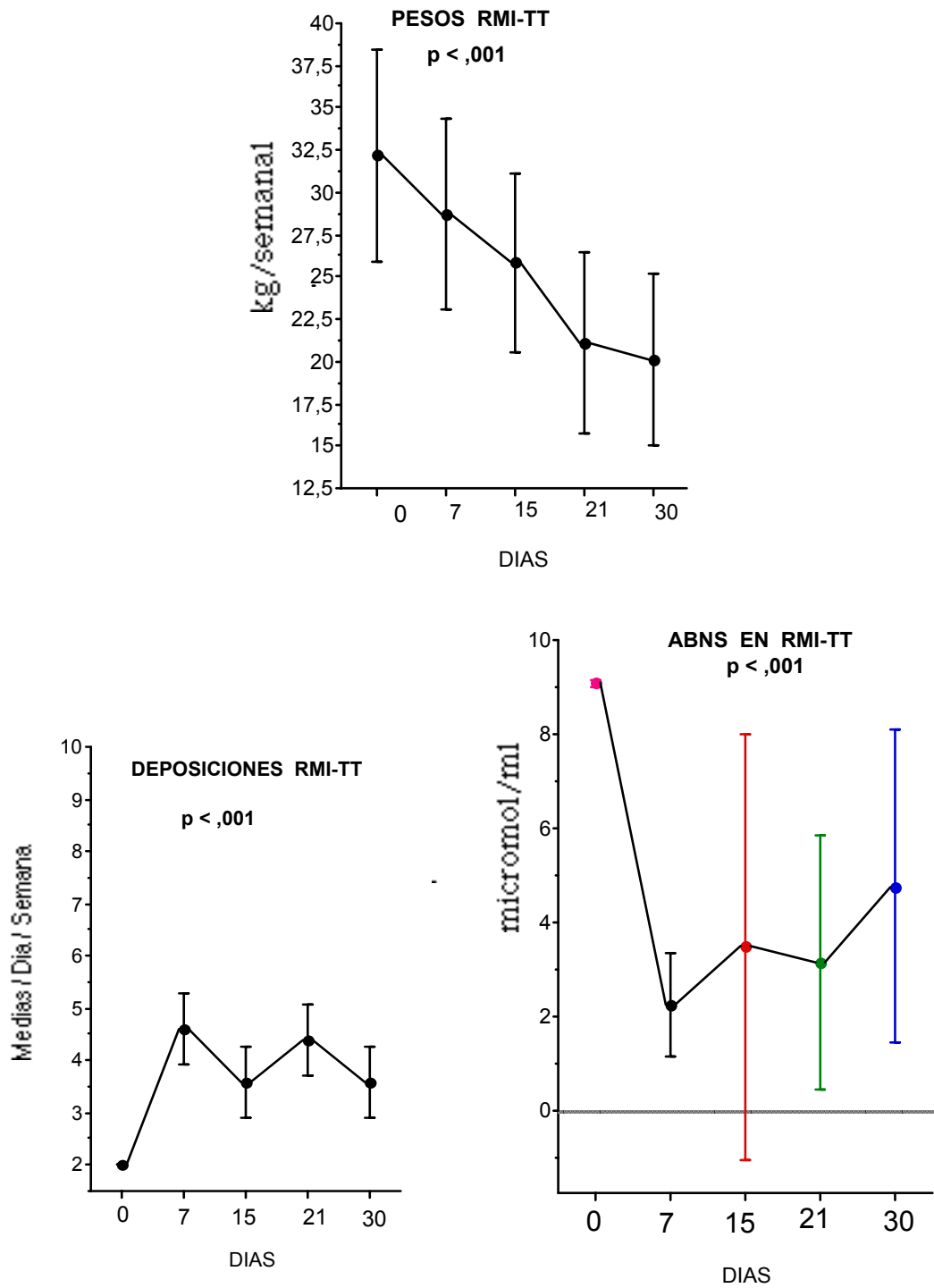


FIGURA 4.1.5



4.2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Los estudios microbiológicos realizados han sido los siguientes:

1) Perros Controles

- a) Relación Aerobios-Anaerobios en Luz Intestinal.
- b) Relación Aerobios-Anaerobios en Mucosas intestinales.
- c) Relación Aerobios-Anaerobios en Ganglios Mesentéricos.
- d) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado.
- e) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo.
- f) Hemocultivos en Sangre Periférica.
- g) Hemocultivos en Vena Porta.

2) Perros Operación Simulada

- a) Relación Aerobios -Anaerobios en Luz intestinal
- b) Relación Aerobios-Anaerobios en Mucosas intestinales.
- c) Relación Aerobios-Anaerobios en Ganglios Mesentéricos.
- d) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado.
- e) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo.
- f) Hemocultivos en Sangre periférica.
- g) Hemocultivos en Vena Porta.

3) Perros con Resección Masiva Intestinal

- a) Relación Aerobios-Anaerobios en Luz Intestinal.
- b) Relación Aerobios-Anaerobios en Mucosas Intestinales.
- c) Relación Aerobios-Anaerobios en Ganglios Mesentéricos.
- d) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado.
- e) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo.
- f) Hemocultivos en Sangre Periférica.
- g) Hemocultivos en Vena Porta.

Las cifras corresponden, tanto en las TABLAS como en las FIGURAS, a los *Exponenciales Logaritmicos del N° de Colonias* y los exponenciales del N° de Colonias correspondientes a 7, han oscilado entre 10^7 y 10^{11} , siendo los cultivos que se han determinado los siguientes:

Total Aerobios

Total Anaerobios

Enterobacterias

Bacteroides

Clostridium.

A continuación presentamos los Resultados Microbiológicos correspondientes a los tres grupos de animales y obtenidos de la Luz Intestinal, Mucosas, Hígado, Bazo, Ganglios Mesentéricos, Sangre Periférica y Sangre de Vena Porta.

4.2.1. LUZ INTESTINAL

4.2.1.1. *GRUPO CONTROL*

En la **TABLA 4.2.1** se presentan los valores medios y el intervalo de confianza del 95% del número total de bacterias Aerobias y de Anaerobias y del parcial de Enterobacterias, Bacteroides y Clostridium en la Luz Intestinal de Colon, Yeyuno y Duodeno de 40 animales controles.

El contenido de la Luz Intestinal en **Aerobios** es **similar** en los 3 tramos digestivos estudiados.

Los **Anaerobios predominan** en Colon y son casi inexistentes tanto en Yeyuno como Duodeno. En Yeyuno únicamente 5 animales (12%) tenían 10^1 colonias de Anaerobios en la Luz Intestinal y en Duodeno 7 animales (18%) tenían 10^1 y 10^2 unidades formadoras de colonias (UFC) de Anaerobios en la luz intestinal.

TABLA 4.2.1

**MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS HALLADOS EN LA LUZ
INTESTINAL DE 40 ANIMALES CONTROLES**

Germen		X + SD	Lim N	Lim N
Aerobios	Colon	3,42± ,63	3	4
"	Yeyuno	3,02 ± ,11	3	4
"	Duodeno	3,10 ± ,98	3	4
Enterobacterias	Colon	4,57 ± 1,1	4	5
"	Yeyuno	3,02 ± 1,1	3	4
"	Duodeno	3,10 ± ,98	3	4
Anaerobios	Colon	6,30 ± ,84	6	7
"	Yeyuno	,12 ± ,33	,1	1
"	Duodeno	,25 ± ,58	0	1
Bacteroides	Colon	3,9 ± 1,34	3	5
"	Yeyuno	,12 ± ,33	0	1
"	Duodeno	,25 ± ,58	0	1
Clostridium	Colon	2,45 ± 1,1	2	3
"	Yeyuno	0 ± 0	0	0
"	Duodeno	0 ± 0	0	0

4.2.1.2. **GRUPO OPERACION SIMULADA**

En la **TABLA 4.2.2** se presentan los valores medios y el intervalo de confianza del 95% del total de Aerobios y de Anaerobios y del parcial de Enterobacterias, Bacteroides y Clostridium en la Luz Intestinal de Colon, Yeyuno y Duodeno, en los 10 animales sometidos a **Operación Simulada**, a los 30 días de la misma.

El contenido en bacterias de la Luz Intestinal del grupo de Operación Simulada en **Aerobios** es similar en los 3 tramos digestivos estudiados.

Los **Anaerobios** predominan en el Colon y son casi inexistentes tanto en Yeyuno como en Duodeno.

En la **TABLA 4.2.4** se comparan las poblaciones bacterianas de la luz intestinal entre los Animales **Controles** y los sometidos a **Operación Simulada**.

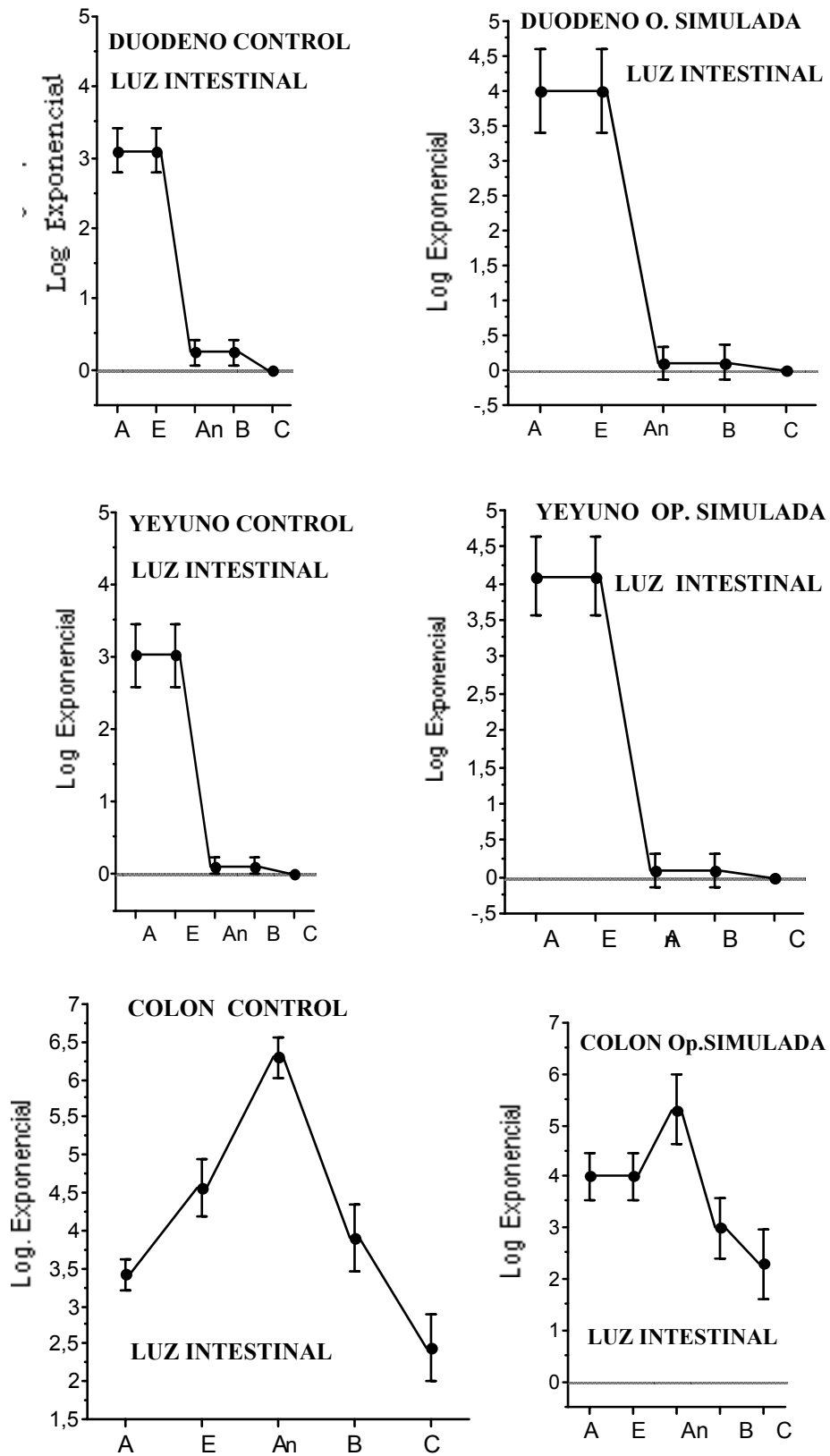
A pesar de que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, **no se aprecian** diferencias significativas en el intervalo de confianza del 95%. Como puede comprobarse en la **Figura 4.2.1** correspondiente a la comparación entre el grupo **Control** y el de **Operación Simulada** del Duodeno, Yeyuno y Colon.

TABLA 4.2.2

**MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS HALLADOS EN LA LUZ
INTESTINAL DE 10 ANIMALES EN OPERACION SIMULADA**

Germen		X+ SD	Lm N	Lm. P
Aerobios	Color	4 ± ,66	3	5
"	Yeyun	4 ± ,73	3	5
"	Duoder	4 ± ,81	3	5
Enterobacterias	Color	4 ± ,66	3	5
"	Yeyun	4 ± ,73	3	5
"	Duoder	4 ± ,81	3	5
Anaerobios	Colon	5 ± ,94	4	7
"	Yeyun	,1 ± ,31	0	1
"	Duoder	,1 ± ,31	0	1
Bacteroides	Colon	3 ± ,81	2	4
"	Yeyun	,1 ± ,31	0	1
"	Duoder	,1 ± ,33	0	1
Clostridium	Colon	2,3 ± ,95	2	3
"	Yeyun	0 ± 0	0	0
"	Duoder	0 ± 0	0	0

Figura 4.2.1



4.2.1.3. GRUPO RESECCION MASIVA INTESTINAL

En la **TABLA 4.2.3** se presentan los valores medios y el intervalo de confianza del 95%, del total de microorganismos Aerobios y del total de Anaerobios y del parcial de Enterobacterias, Bacteroides y Clostridium en la **Luz Intestinal** de Colon, Yeyuno y Duodeno en 5 animales sometidos a **RMI-TT** del 90% (**Subgrupo 1°**) y sacrificados a los 30 días.

El contenido en la Luz Intestinal de **Aerobios** en este grupo de animales con RMI-TT es sensiblemente superior tanto al de los Animales **Controles**, como al de los de **Operación Simulada**, especialmente en Yeyuno y Duodeno.

Respecto a los **Anaerobios** las cifras en Colon pueden ser superponibles al de los otros dos grupos de estudio. Sin embargo en los tramos digestivos residuales de Yeyuno y de Duodeno sí existe una gran diferencia en número, entre las **RMI-TT** y los grupos **Controles** y **Operación Simulada**.

De los 5 animales, 4 (80%) tenían 10^5 o más colonias de **Aerobios** en Duodeno y solo 1 de ellos presentó 10^1 UFC. De **Anaerobios** en Duodeno se encontraron 3 animales en los que había 10^3 o más UFC, en otro animal había 10^2 UFC y en uno 10^1 UFC. Hay que señalar que el animal en el que se contaron 10^1 de Aerobios en Duodeno, presentó solamente 10^1 de Anaerobios en dicho tramo digestivo.

En la **TABLA 4.2.4** se presentan las diferencias estadísticas entre los **RMI-TT** y el grupo **Control**, donde cabe **destacar un incremento** en el número de **Aerobios** de la Luz Intestinal en los distintos tramos digestivos y sobre todo un gran aumento de **Anaerobios** en Yeyuno y Duodeno, que llegan a ser casi similares a los del Colon.

En las **Figura 4.2.2** pueden observarse los cambios en el contenido de bacterias en la luz intestinal entre el grupo **Control** y los **Resecados Masivos** (Subgrupo 1°) en Duodeno, Yeyuno y Colon.

En el **Subgrupo 2°**, la determinación de microorganismos **Aerobios-Anaerobios** en la luz intestinal es similar a los 40 animales Controles, y tras la RMI-TT la flora intraluminal también es igual ya desde las primeras 48 horas, a los animales sometidos a RMI-TT y sacrificados a los 30 días (Subgrupo 1°).

TABLA 4.2.3
SUBGRUPO 1°

**MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS HALLADOS EN LA LUZ
INTESTINAL DE 5 ANIMALES CON RESECCION MASIVA INTESTINAL**

Germen		X±SD	Lm N	Lm. P
Aerobios	Color	5,4 ± 1,51	4	7
"	Yeyun	5,4 ± 1,51	4	7
"	Duoder	4,8 ± 2,88	1	7
Enterobacterias	Color	5,8 ± ,83	5	7
"	Yeyun	4,6 ± 2,70	0	7
"	Duoder	2,4 ± 2,40	0	5
Anaerobios	Colon	6,2 ± ,83	5	7
"	Yeyun	6,2 ± ,83	5	7
"	Duoder	4,2 ± ,58	1	7
Bacteroides	Colon	3,8 ± 2,38	1	7
"	Yeyun	3,6 ± 1,81	2	6
"	Duoder	1,6 ± 2,07	0	5
Clostridium	Colon	4,2 ± 2,58	1	7
"	Yeyun	3,4 ± 2,30	0	6
"	Duoder	3,4 ± 2,07	0	5

TABLA 4.2.4

**DIFERENCIAS ESTADISTICA ENTRE LOS 3 GRUPOS ESTUDIADOS EN
MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS EN LA LUZ INTESTINAL**

ANALITICAS		40 Cont	10 Op.	5 RMI -
Germen		X + SI	X + SI	X + SI
Aerobios	Color	3,42 ± ,4	4 ± ,67	5,4± 1,5
"	Yeyun	3 ± 1,3	4 ± ,7 [#]	5,4 ± 1,5
"	Duoder	3,10 ± ,4	4 ± ,8 [#]	4,8± 2,3
Enterobacterias	Color	4,6 ± 1,	4 ± ,67 [†]	5,8 ± ,8
"	Yeyun	3 ± 1,3	4 ± ,74	4,6 ± 2,
"	Duoder	3,10 ± ,4	4 ± ,82	2,4 ± 2,
Anaerobios	Colon	6,3 ± ,8 [‡]	5,3 ± 9,	6,2 ± ,8
"	Yeyun	,12 ± ,3	,1 ± ,3 [‡]	6,2± ,84
"	Duoder	,25 ± ,5	,1 ± ,3 [‡]	4,2± 2,5
Bacteroides	Colon	3,9 ± 1,	3 ± ,8 [‡]	3,8 ± 2,
"	Yeyun	,12 ± ,3	,1 ± ,3 [‡]	3,6± 1,8
"	Duoder	,25 ± ,5	,11 ± ,3	1,6 ± 2 [‡]
Clostridium	Colon	2,45 ± 1	2,3 ± ,9	4,2 ± 2,
"	Yeyun	0 ± 0	0 ± 0	3,4± 2,3
"	Duoder	0 ± 0	0 ± 0	3,4 ± 2 [‡]

= entre Op Simul.y Control

* = entre RMI-TT y Control

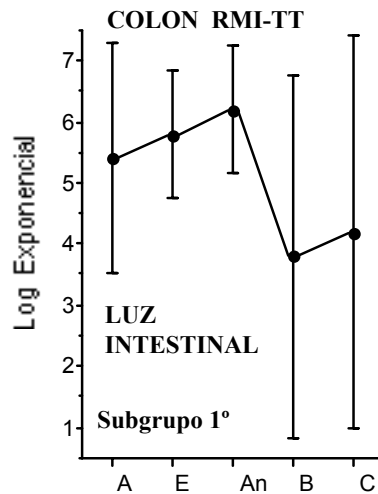
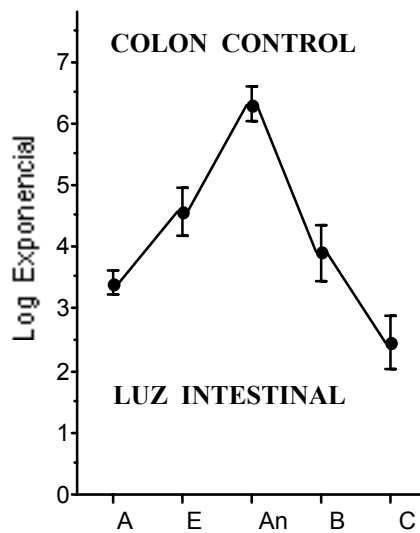
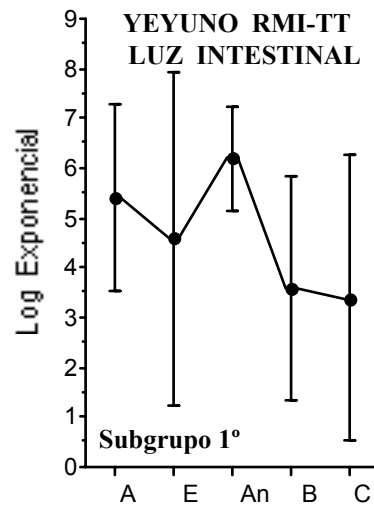
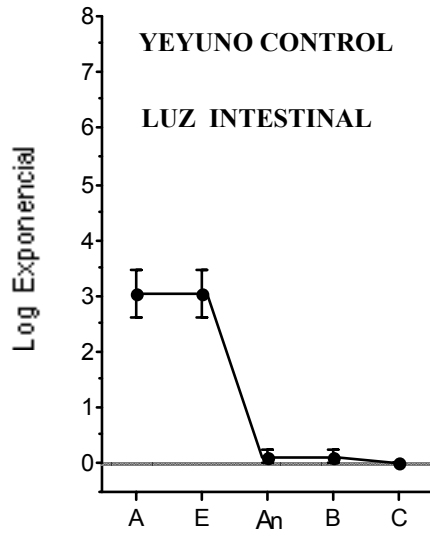
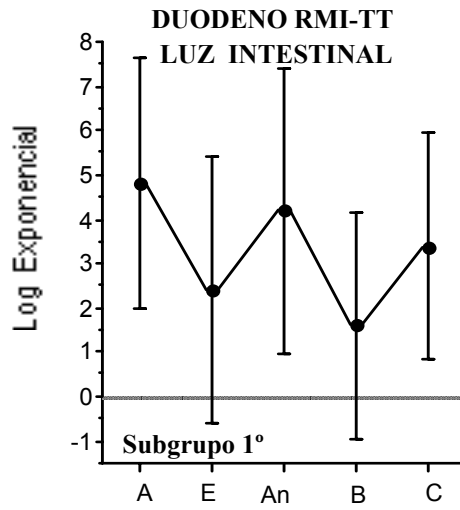
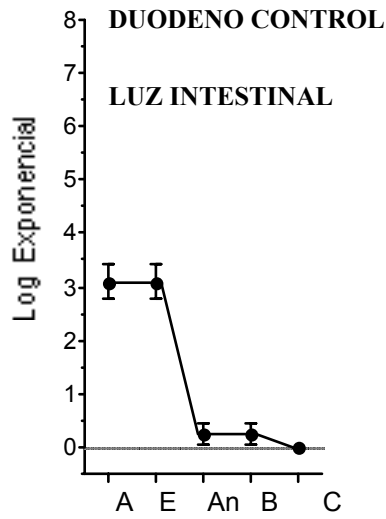
= p < 0,05

* = p < 0,05

= p < 0,005

** = p < 0,001

Figura 4.2.2



4.2.2. MUCOSAS INTESTINALES

En la **TABLA 4.2.5** se presentan los resultados microbiológicos de **Aerobios** y **Anaerobios** obtenidos en las **Mucosas intestinales de Colon, Yeyuno y Duodeno** en: 52 Animales **Controles**, 10 animales sometidos a **Operación Simulada** y sacrificados a los 30 días de la mismas y 5 animales con **Resección Masiva Intestinal** término-terminal (**Subgrupo 1º**) y sacrificados a los 30 días.

Es de señalar que **los cambios son similares** a los que se presentan en el contenido de la Luz Intestinal. Así, **no se observaron** variaciones significativas del intervalo de confianza entre el grupo **Control** y de **Operación Simulada**, mientras que en el grupo correspondiente a la **Resección Masiva Intestinal** (Subgrupo 1º) **se observa un aumento** uniforme de **Aerobios** en Colon, Yeyuno y Duodeno y una gran proliferación de **Anaerobios** tanto en Yeyuno como en Duodeno, como puede comprobarse gráficamente en la **Figura 4.2.3 (Control y Operación Simulada)** y la **Figura 4.2.4 (Control y RMI-TT)** correspondientes a Duodeno, Yeyuno y Colon entre los tres grupos de estudio.

TABLA 4.2.5

**DIFERENCIAS ESTADISTICAS ENTRE LOS 3 GRUPOS ESTUDIADOS DE
MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS EN MUCOSAS INTESTINALES**

ANALITICAS		52 Cont	10 O.S	5 RMI
Germen		X+SD	X+SD	X+SD
Aerobios	Color	2,9 ± 1	2,7 ± 1,7	4,2 ± ,84*
"	Yeyun	3,1 ± 1,6	2,6 ± 1,8 ⁻	5,2 ± ,84 ⁺
"	Duoder	2,1 ± 1,1	1,7 ± 1,2 ⁻	3,2 ± ,45 ⁺
Enterobacterias	Color	2,9 ± 1,3	2,7 ± 1,7 ⁻	4,2 ± ,84
"	Yeyur	3 ± 1,57	2,6 ± 1,8 ⁻	5,2 ± ,84 ⁺
"	Duoder	2,1 ± 1,1	1,7 ± 1,2 ⁻	3,2 ± ,45 ⁺
Anaerobios	Colon	4,3 ± ,95	4,5 ± ,85	4 ± ,84
"	Yeyun	,1 ± ,30	,1 ± ,32 ⁺	4,6 ± ,89*
"	Duoder	,1 ± ,30	,1 ± 32 ⁺⁺	3,6 ± ,55*
Bacteroides	Colon	4,3 ± ,95	4,5 ± ,85	4,6 ± ,9
"	Yeyun	,1,30	,1 ± ,32 ⁺	4,6 ± ,9**
"	Duoder	,1 ± ,30	,1 ± ,32 ⁺	3,6 ± ,55*
Clostridium	Colon	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
"	Yeyun	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
"	Duoder	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

* = entre RMI-TT y Control

+ entre RMI-TT y Op.Simulada

* = p < 0,05

+ = p < 0,05

** = p < 0,001

++ = p < 0,001

En las **TABLAS 4.2.6, 4.2.7 y 4.2.8** se exponen los valores exponenciales de las **Mucosas Duodenal, Yeyunal y Cólica** encontrados en los 10 animales correspondientes al **Subgrupo 2°** (RMI-TT) y divididos en grupos de a 2 y que fueron sacrificados a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haber sido sometidos a RMI-TT, comparándose los valores obtenidos en el momento de la resección masiva intestinal y en el día del sacrificio, animal por animal y en grupo.

4.2.2.1 FLORA DE LAS MUCOSAS DUODENALES SUBGRUPO 2°

A) Los datos bacteriológicos obtenidos de **AEROBIOS** en los 10 animales, antes de la RMI-TT sirvieron de Control para su comparación con las del momento del sacrificio tras la RMI-TT. Estos resultados son similares a las 52 muestras correspondientes al grupo de animales Controles.

Respecto a los **ANAEROBIOS** en tan sólo 2 animales se detectaron cifras muy bajas (10^1 UFC) y similar al grupo de Control General.

B) En el momento del sacrificio se evidencia que los **AEROBIOS** casi comienzan a duplicarse en los animales a partir de los 6 días, siendo más evidente a los 8 y 10 días de la intervención.

Los **ANAEROBIOS** presentan una gran proliferación desde las 48 primeras horas (10^2 UFC) y permanecen más elevados y estables, a partir de los 4 días (10^4 UFC), pero con cifras algo más elevadas que las que se aprecian en los animales sometidos a RMI-TT sacrificados a los 30 días. Como en éstos, tampoco se detectaron Clostridium.

TABLA 4.2.6

FLORA DE LA MUCOSA DUODENAL SUBGRUPO 2°

MUESTRAS PEROPERATORIAS						
ANIMALES	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTROL	0	2	2	0	0	0
"	0	2	2	0	0	0
"	0	3	3	0	0	0
"	0	2	2	0	0	0
"	0	3	3	1	1	0
"	0	2	2	1	1	0
"	0	2	2	0	0	0
"	0	2	2	0	0	0
"	0	2	2	0	0	0
"	0	2	2	0	0	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO						
ANIMAL	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-T]	2	2	2	2	2	0
"	2	2	2	2	2	0
"	4	3	3	4	4	0
"	4	3	3	4	4	0
"	6	4	4	5	5	0
"	6	3	3	4	4	0
"	8	5	5	4	4	0
"	8	3	3	4	4	0
"	10	4	4	4	4	0
"	10	4	4	4	4	0

4.2.2.2. FLORA DE LAS MUCOSAS YEYUNALES SUBGRUPO 2º

A) En las muestras correspondientes a los 10 animales, las cifras de **AEROBIOS** controles previos a la RMI-TT, son superponibles a las 52 muestras tomadas como Control General, oscilando de 10^3 UFC en 7 animales, 10^4 UFC en 2 animales y un animal presentó 10^5 UFC.

Respecto a los **ANAEROBIOS** las muestras control presentaban cifras superponibles a los 52 animales utilizados como Controles Generales. Tan sólo 2 animales presentaban **ANAEROBIOS** en cifras muy bajas (10^1 UFC) y que coinciden con las que también los presentaban en Duodeno.

B) En los mismos animales y tras su sacrificio se evidenció:

1º.- Elevación progresiva a partir de las 48 horas de **AEROBIOS** y casi llegando a duplicar su número a partir de los sacrificados al 4º día.

2º.- Respecto a los **ANAEROBIOS**, a partir de las 48 horas, se evidencia una cifra muy elevada (un animal con 10^3 UFC, un animal con 10^4 UFC, 5 animales con 10^5 UFC y 3 animales con 10^6 UFC) y que es incluso más elevada que la observada en la mucosa cólica. Dichas cifras son superiores a las obtenidas en el primer Subgrupo de 5 animales con RMI-TT y sacrificados a los 30 días y esto lo evidenciamos a partir de los 4 días de ser sometidos a RMI-TT. No se evidenciaron Clostridium.

TABLA 4.2.7

FLORA DE LA MUCOSA YEYUNAL SUBGRUPO 2°

MUESTRAS PEROPERATORIAS

ANIMAL	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTRC	0	3	3	0	0	0
"	0	5	2	0	0	0
"	0	3	3	0	0	0
"	0	4	3	0	0	0
"	0	4	3	1	1	0
"	0	3	3	1	1	0
"	0	3	3	0	0	0
"	0	3	4	0	0	0
"	0	3	2	0	0	0
"	0	3	3	0	0	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

ANIMALES	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-TT	2	4	4	4	4	0
"	2	4	4	3	3	0
"	4	5	5	5	5	0
"	4	6	6	6	6	0
"	6	5	5	5	5	0
"	6	5	5	5	5	0
"	8	5	5	5	5	0
"	8	5	6	6	0	5
"	10	5	6	6	0	5
"	10	6	5	5	0	6

4.2.2.3. FLORA DE LA MUCOSA COLICA SUBGRUPO 2°

1°.- En las muestras de la mucosas cólicas obtenidas de los 10 animales, previo a la RMI-TT, las cifras de **AEROBIOS** oscilaron 10^3 UFC en 7 animales, 2 presentaron 10^2 UFC y un animal 10^4 UFC. Son cifras similares a las obtenidas en las 52 muestras de Controles Generales.

Las cifras de **ANAEROBIOS** son **discretamente superiores** a las obtenidas en las 52 muestras Controles, aunque no significativas estadísticamente.

2°.- En el momento del sacrificio, los estudios de **AEROBIOS** son similares a los Controles, mientras que en las cifras de **ANAEROBIOS** tampoco muestran diferencias estadísticamente significativas con los Controles ni con el Subgrupo de 5 animales que fueron sometidos a RMI-TT y sacrificados a los 30 días.

En las **Figuras 4.2.5** y **4.2.6** correspondientes al **Subgrupo 2°**, en su parte izquierda se presentan los resultados de los 10 animales previos a la **RMI - TT** y en la derecha se presentan los resultados en el momento del sacrificio y entre la Microflora Propia de las Mucosas Intestinales y la Microflora de la Luz Intestinal en el mismo grupo de animales y en los mismos segmentos digestivos y ambos en el momento del sacrificio.

TABLA 4.2.8

FLORA DE LAS MUCOSAS COLICAS SUBGRUPO 2°

MUESTRAS PEROPERATORIAS						
MUCOSAS	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTROL	0	3	3	4	4	0
"	0	2	2	4	4	0
"	0	3	3	4	4	0
"	0	3	3	5	5	0
"	0	3	3	4	4	0
"	0	3	3	5	5	0
"	0	3	3	5	5	0
"	0	4	4	4	4	0
"	0	2	2	4	4	0
"	0	3	3	4	4	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO						
MUCOSAS	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-TT	2	3	3	3	3	0
"	2	3	3	4	4	0
"	4	4	4	4	4	0
"	4	3	3	5	5	0
"	6	5	5	4	4	0
"	6	4	4	4	4	0
"	8	4	4	4	4	0
"	8	4	4	4	4	0
"	10	4	4	4	4	0
"	10	4	4	4	4	0

Figura 4.2.3

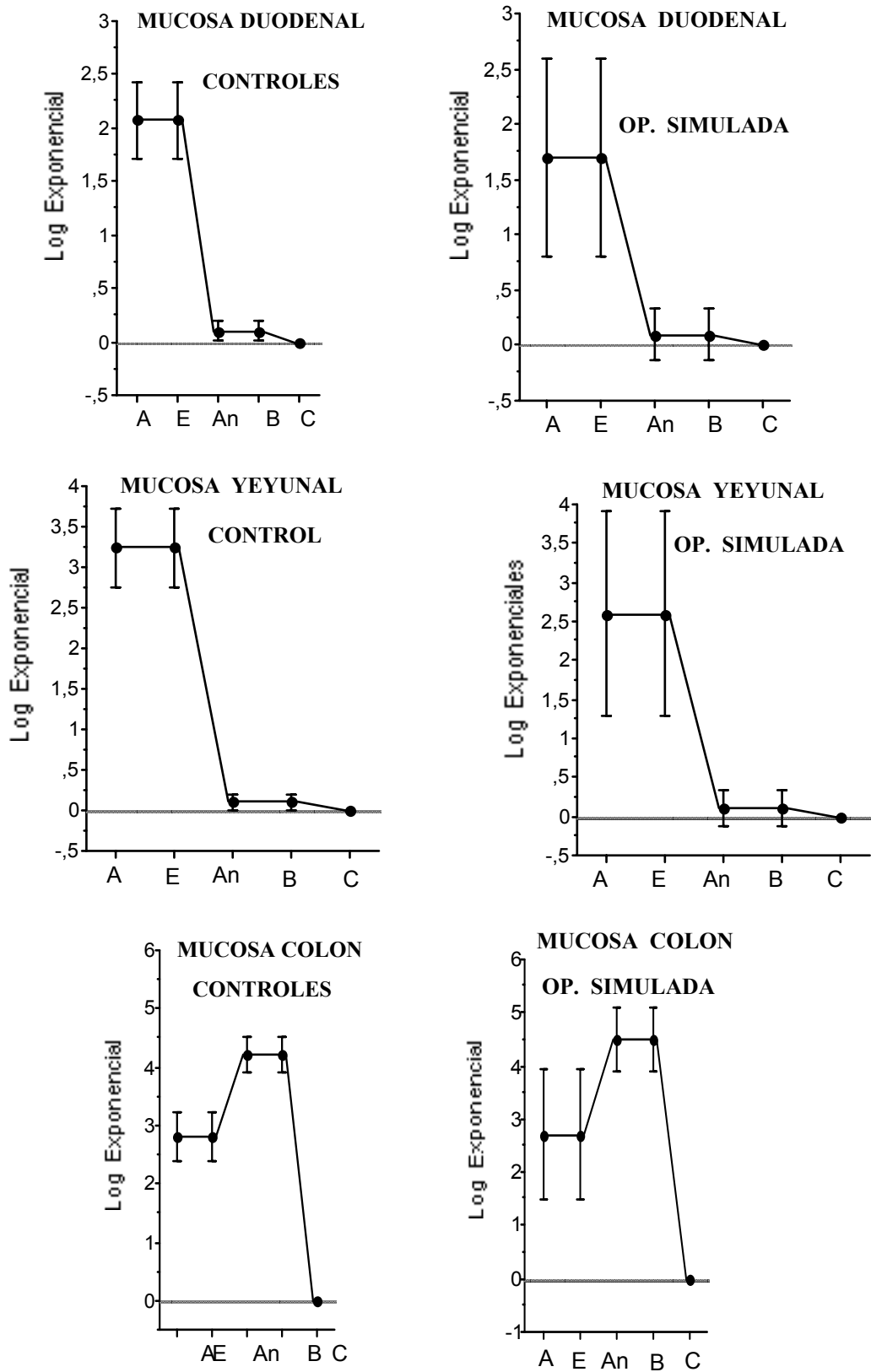


Figura 4.2.4

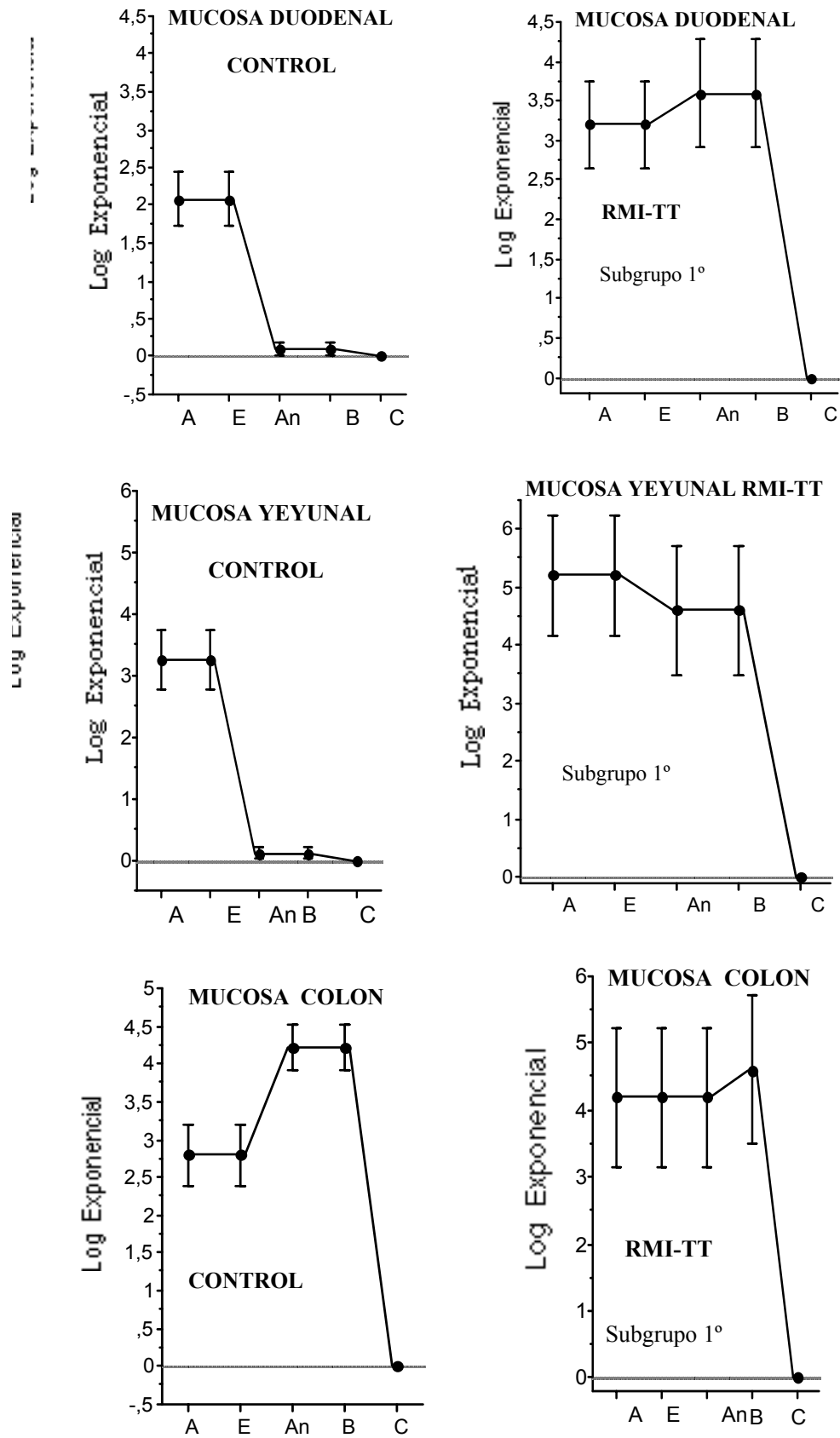


Figura 4. 2. 5.

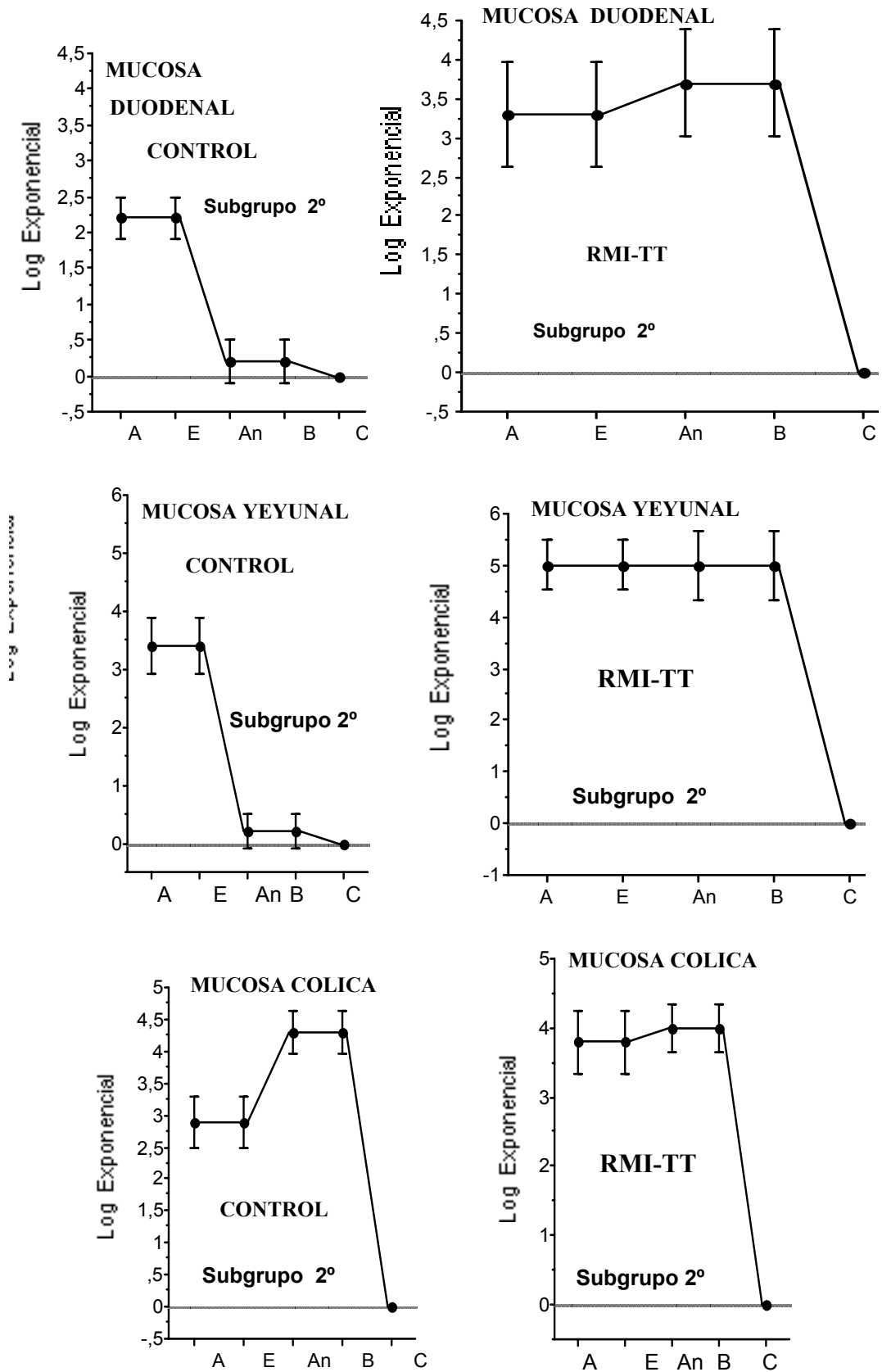
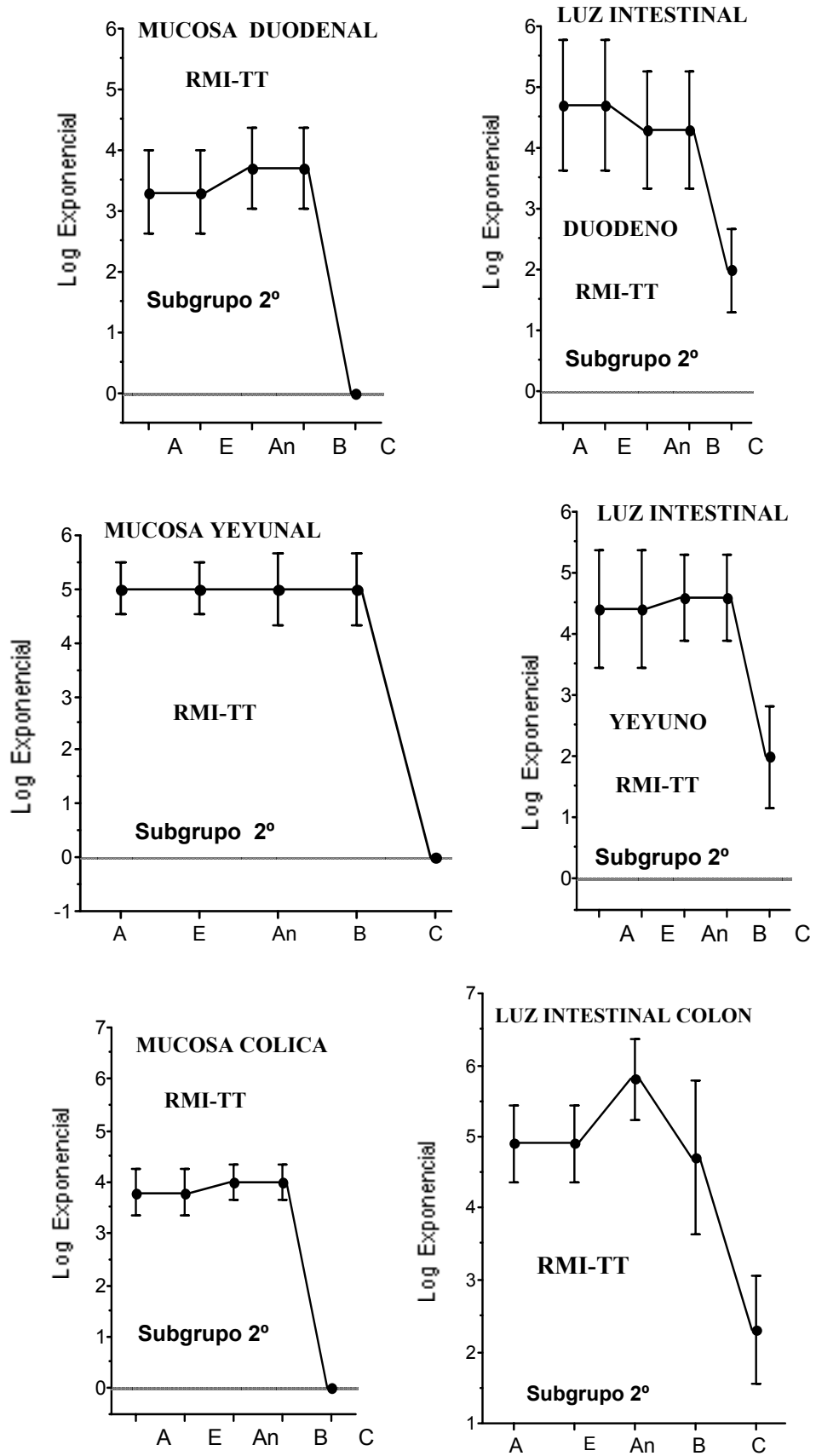


Figura 4.2.6



4.2.2.4. **GANGLIOS, HIGADO y BAZO**

En la **TABLA 4. 2.9** se presenta la comparación de **Aerobios** y **Anaerobios** entre los 3 grupos de animales en **Ganglios, Hígado** y **Bazo** correspondiente a los 51 animales **Controles**, 10 sometidos a **Operación Simulada** y los 5 animales con **Resección Masiva Intestinal** (Subgrupo 1°)

A) En los perros sanos, lo habitual es la ausencia de gérmenes en estos órganos, sin embargo **se ha observado en algunos perros un discretísimo número de Aerobios y Anaerobios** tanto en Ganglios, como en Hígado y Bazo en los **Animales Controles**.

En los **Ganglios** sólo 1 perro (2%) presentaba 10^2 UFC de Aerobios y ninguno presentaba presencia de Anaerobios.

En las **muestras hepáticas** no se encontraron Aerobios ni Anaerobios.

En los **Bazos Controles**, 45 de ellos (88%), estaban libres de Aerobios, 5 (12%) tienen 10^1 UFC y uno sólo tiene 10^2 UFC de aerobios. De Anaerobios sólo 2 animales (4%) presentaron 10^1 UFC.

B) Respecto a los 10 animales sometidos a **Operación Simulada** también **se ha apreciado una muy baja cifra** de Aerobios en Ganglios, Hígado y Bazo y de Anaerobios solamente en Ganglios.

Respecto a los **Ganglios** en este grupo de Operación Simulada, se ha observado la presencia de 2 animales con 10^1 UFC de Aerobios y solamente existe 1 animal con 10^1 UFC de Anaerobios.

En las **muestras hepáticas** de este grupo de animales, hay 1 solo animal con 10^1 UFC de Aerobios y ninguno con Anaerobios.

En el **Bazo** de este grupo se ha encontrado 1 animal con 10^1 UFC (10%) de Aerobios y ninguno de Anaerobios. Coincide el animal con presencia Aerobios en hígado y en ganglio.

C) Hemos de destacar que los animales que han sido sometidos a **Resección Masiva Intestinal** término-terminal, **en todos ellos se ha puesto de manifiesto la presencia** de Aerobios y de Anaerobios, tanto en Ganglios como en Hígado y en Bazo.

En los **Ganglios** de este grupo de animales sometidos a RMI-TT **todos tienen Aerobios** y un valor mínimo de 10^2 UFC y **todos tienen Anaerobios** y con un valor mínimo de 10^3 UFC.

En el **Hígado** de este grupo **todos tienen Aerobios** y con un valor mínimo 10^2 UFC y **todos tienen Anaerobios** y con un valor mínimo 10^1 UFC.

En **Bazo todos** los animales **presentan Aerobios**, con cifras de 10^3 de UFC y asimismo todos presentan **Anaerobios** y con un valor mínimo 10^2 UFC.

En las **Figuras 4. 2. 7, 4. 2. 8 y 4. 2. 9** se exponen el número de microorganismos de Aerobios y Anaerobios en **Ganglios, Hígado y Bazo** en los 3 grupos distintos de animales.

En la **Figura 4. 2. 10** se exponen la relación de Aerobios - Anaerobios del Subgrupo 2º de Hígado, Bazo y Ganglios mesentéricos, comparándose en el momento de la Resección Masiva Intestinal y en el momento del sacrificio.

TABLA 4. 2.9

**MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS HALLADOS EN GANGLIOS
MESENERICOS, HIGADO Y BAZO**

GERMENES

	51 C.	10 Op.S.	5 RMI
GANGLIO	X+ SD	X+ SD	X+SD
Aerobios	,04 ± ,3	,2 ± ,42	3,4 ± 1,1*
Anaerobios	0 ± 0	,1 ± ,31#	4 ± ,70**
Enterobacterias	,04 ± ,3	,2 ± ,42	3,8 ± ,83*
Bacteroides	0 ± 0	,1 ± ,31#	2,4 ± ,89*
Clostridium	0 ± 0	0 ± 0	1,6 ± 1,1*
HIGADO	X+ SD	X+ SD	X+ SD
Aerobios	0 ± 0	,1 ± ,31#	2,4 ± ,54*
Anaerobios	0 ± 0	0 ± 0	2,6 ± ,54*
Enterobacterias	0 ± 0	,1 ± ,31#	2,4 ± ,54*
Bacteroides	0 ± 0	0 ± 0	1,4 ± 89*
Clostridium	0 ± 0	0 ± 0	1,2 ± 83*
BAZO	X+ SD	X+ SD	X+ SD
Aerobios	,13 ± ,4	,1 ± ,32	2,8 ± ,44*
Anaerobios	,03 ± ,2	0 ± 0	3,4 ± 1,1*
Enterobacterias	,13 ± ,4	,1 ± ,31	2,8 ± ,44*
Bacteroides	,13 ± ,4	,1 ± ,31	2,8 ± 44*
Clostridium	0 ± 0	,1 ± ,31#	1,2 ± ,45*

= entre Op Simul y Control

* = entre RMI-TT y Control

= p < 0,05

** = p < 0,001

Figura 4.2.7

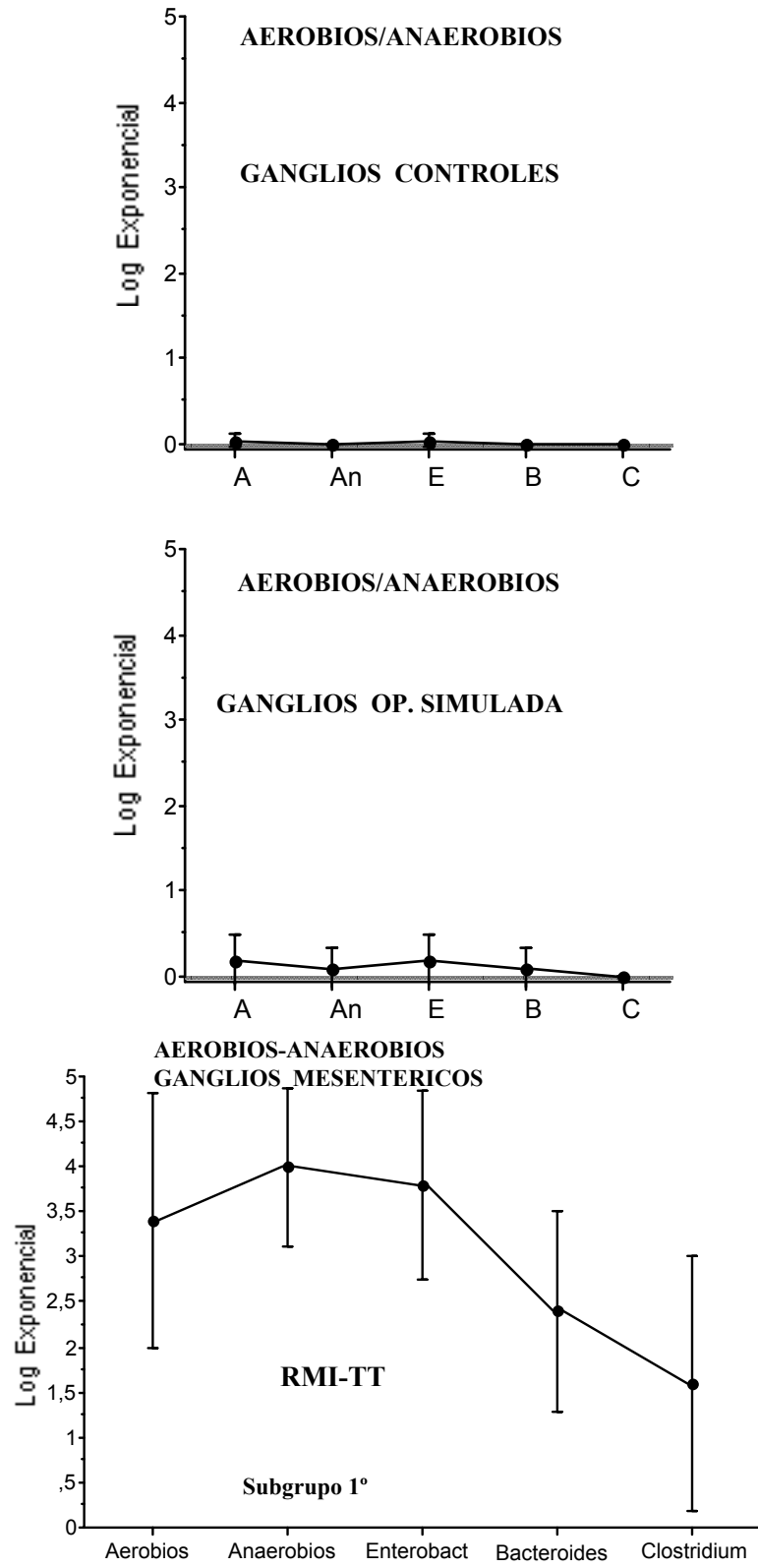


Figura 4.2.8

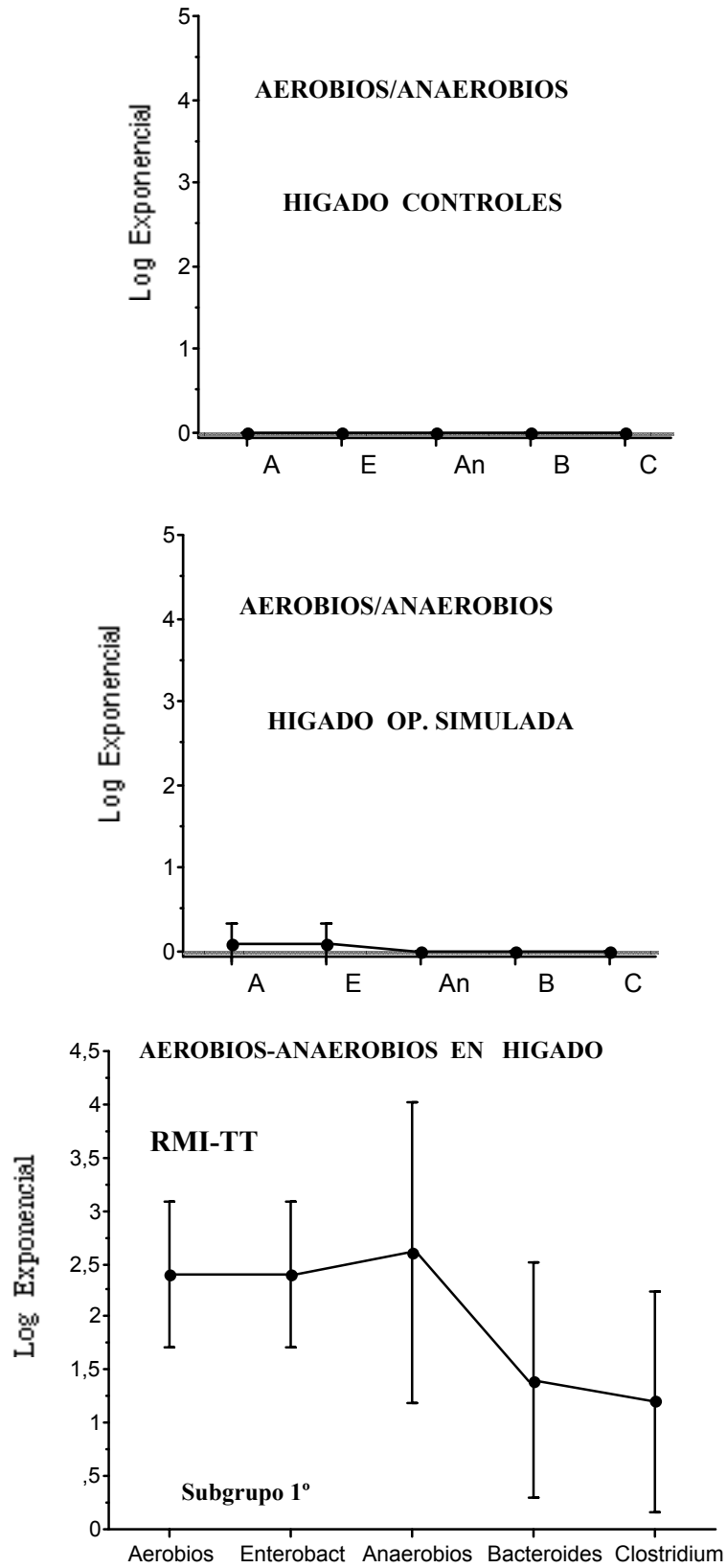
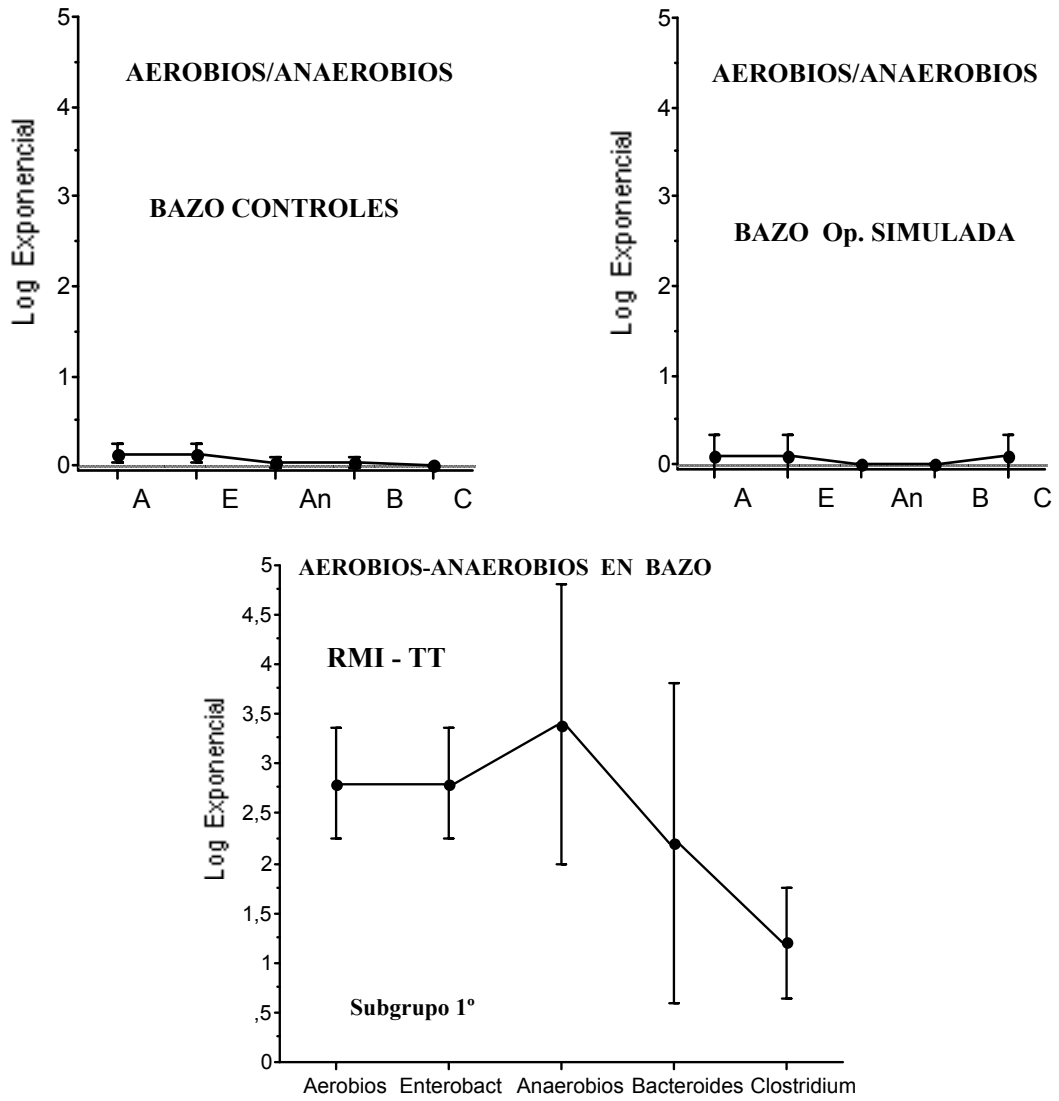


Figura 4.2.9



SUBGRUPO 2°

En las **TABLAS 4. 2. 10, 4. 2. 11 y 4. 2. 12** se exponen los valores exponenciales de las **Ganglios Mesentéricos, Hígado y Bazo** encontrados en los 10 animales correspondientes al **2° Subgrupo con RMI-TT** y divididos en grupos de a 2 y que fueron sacrificados a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haber sido sometidos a RMI-TT, comparándose los valores obtenidos en el momento de la resección masiva intestinal y en el día del sacrificio, animal por animal y en grupo.

4.2.3. MICROBIOLOGIA DE GANGLIOS MESENTERICOS SUBGRUPO 2°

En la **TABLA 4.2.10** se presentan los datos obtenidos en los 10 animales en el momento de ser sometidos a RMI-TT y cuando son sacrificados en grupos de a dos, a los 2, 4, 6, 8 y 10 días, en los Ganglios Mesentéricos.

1°.- Las muestras obtenidas como **Controles** en todos los animales en el momento de realizarse la RMI-TT, son todas ellas **Negativas** tanto para **AEROBIOS** como para **ANAEROBIOS**.

2°.- Las muestras correspondientes a los Ganglios linfáticos mesentéricos en el día del sacrificio de estos 10 animales sometidos a RMI-TT, todas revelaron la existencia de **AEROBIOS** (10^2 UFC a las 48 horas y 10^4 UFC a partir del 4° día y hasta el 10° día).

Los **ANAEROBIOS** presentaron, desde las primeras 48 horas y hasta el final del estudio, cifras de 10^4 UFC, observándose la presencia de Clostridium (10^2 UFC) en 2 animales, y en uno de ellos a los 2 días y en el otro a los 10 días de haber sido sometidos a la RMI-TT.

TABLA 4.2.10

MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS EN GANGLIOS MESENERICOS

MUESTRAS PEROPERATORIAS

GANGLIOS	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTR	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

GANGLI	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-T	2	2	2	0	0	0
"	2	2	2	4	4	2
"	4	4	4	4	4	0
"	4	4	4	4	4	0
"	6	4	4	3	3	0
"	6	4	4	4	4	0
"	8	4	4	4	4	0
"	8	4	4	4	4	0
"	10	4	4	4	4	2
"	10	4	4	4	4	0

4.2.4. HIGADO SUBGRUPO 2°

Se tomaron muestras hepáticas en el día de la resección masiva intestinal y en el día del sacrificio de los animales a los 2, 4, 6, 8 y 10 días y cuyos resultados se expresan en la **TABLA 4.2.11.**

1°.- En las muestras tomadas a los 10 animales en el momento de la RMI-TT, y que nos han servido de Control para su comparación con el momento del sacrificio, todas fueron Negativas tanto para **AEROBIOS** como para **ANAEROBIOS**.

2°.- Respecto a los resultados obtenidos en el momento del sacrificio, ya se evidencian en los animales sacrificados a las 48 horas la presencia de **AEROBIOS** (10^2 UFC y 10^3 UFC) y 10^1 UFC de **ANAEROBIOS**. A los 4 días las cifras de **AEROBIOS** son de 10^4 UFC y manteniéndose 10^1 UFC la cifra de **ANAEROBIOS**.

A partir de entonces se mantienen prácticamente la cifra de 10^4 UFC de **AEROBIOS** y llegando casi a doblarse el número de **ANAEROBIOS** a los 8 días (10^2 UFC) y triplicándose en un caso (10^3 UFC) a los 10 días.

A partir de los 6 días, en 6 de los 10 animales se detectaron Clostridium. Uno de estos perros también presentaba Clostridium en Ganglio mesentérico a los 10 días.

TABLA 4.2.11

MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS EN HIGADO Subgrupo 2°

MUESTRAS PEROPERATORIAS

HIGAD	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTR	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

HIGAD	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-T	2	2	2	1	1	0
"	2	3	3	0	0	0
"	4	4	4	1	1	0
"	4	4	4	1	1	0
"	6	4	4	2	2	1
"	6	3	3	1	1	1
"	8	4	4	2	2	2
"	8	4	4	2	2	2
"	10	4	4	2	2	1
"	10	4	4	3	3	2

4.2.5. BAZO SUBGRUPO 2°

1°.- En la **TABLA 4.2.12**, las 10 muestras esplénicas tomadas en el momento de realizar la RMI-TT, (como Controles) evidenciamos en 3 animales cifras de 10^1 UFC de **AEROBIOS** y en uno de ellos también 10^1 UFC de **ANAEROBIOS** (bacteroide).

2°.- En el momento del sacrificio en los días correspondientes, hemos observado:

A) Presencia de **AEROBIOS** y **ANAEROBIOS** (10^1 UFC) en un animal sacrificado a las 48 horas y en otro animal de este mismo Subgrupo, sólo se evidenció 10^2 UFC de **ANAEROBIOS**.

B) A los 4 días los **AEROBIOS** están presentes en los 2 animales con cifras de 10^1 UFC y de **ANAEROBIOS** se obtuvieron cifras de 10^2 UFC y de 10^3 UFC y en éste último se apreció 10^1 de Clostridium.

C) A los 6 días los 2 animales presentaron 10^1 UFC y 10^2 UFC de **AEROBIOS** y de **ANAEROBIOS** se obtuvieron cifras de 10^3 UFC y de 10^4 UFC (presentando ambos animales 10^2 UFC de Clostridium).

D) A los 8 días se evidencian 10^2 UFC de **AEROBIOS** en ambos animales y de 10^4 UFC y 10^3 UFC de **ANAEROBIOS** (un sólo animal presentó 10^1 UFC de Clostridium).

E) A los 10 días presentan 10^2 UFC y 10^3 UFC de **AEROBIOS** y 10^5 UFC y de 10^4 UFC de **ANAEROBIOS** (ambos animales presentaron 10^2 UFC de Clostridium).

TABLA 4.2.12

MICROORGANISMOS AEROBIOS y ANAEROBIOS EN BAZO SUBGRUPO 2°

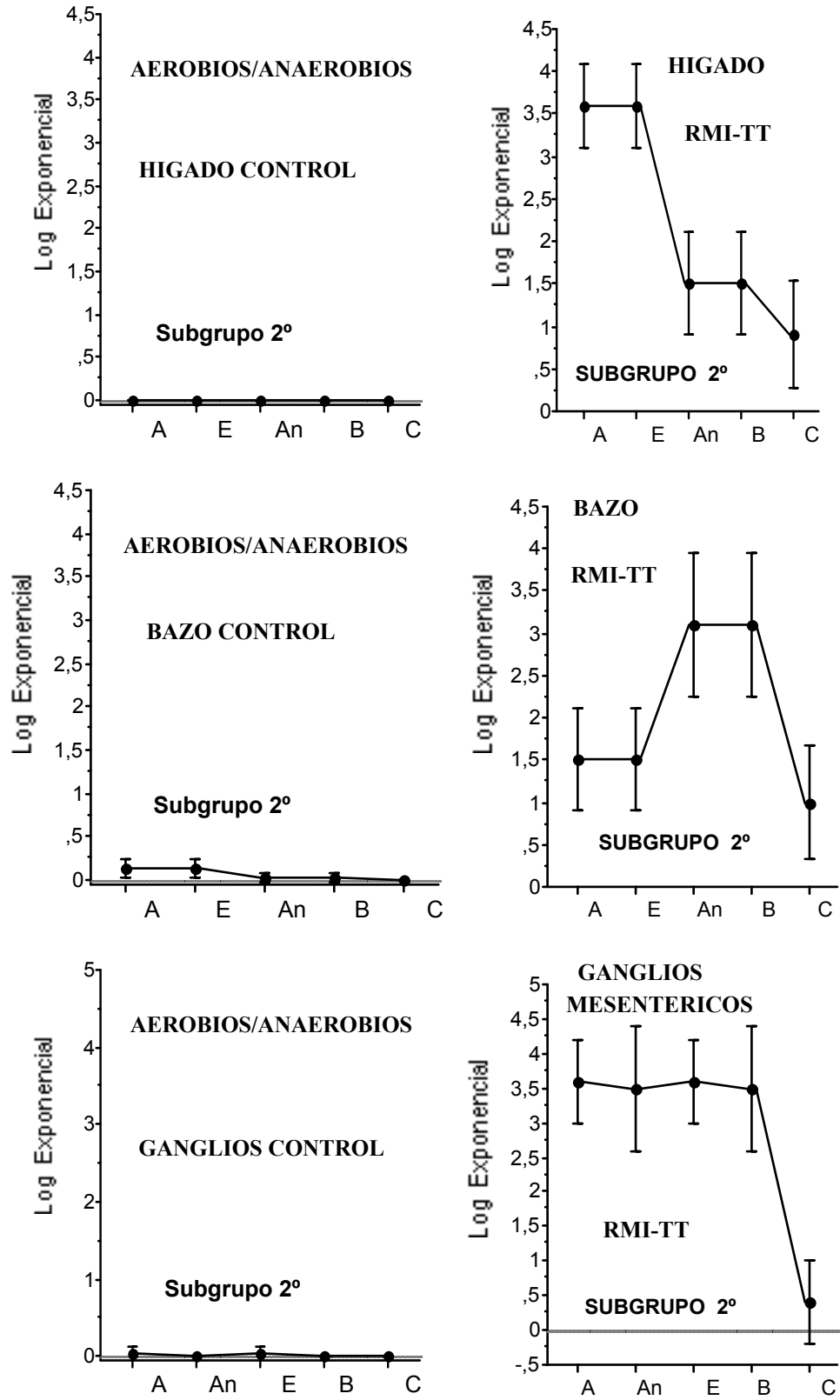
MUESTRAS PEROPERATORIAS

BAZC	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
CONTR	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	1	1	1	1	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	1	1	0	0	0
"	0	1	1	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0
"	0	0	0	0	0	0

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

BAZC	DIA	AEF	ENTE	ANA	BAC	CLO
RMI-T	2	1	1	1	1	0
"	2	0	0	2	2	0
"	4	1	1	2	2	0
"	4	1	1	3	3	1
"	6	2	2	3	3	2
"	6	1	1	4	4	2
"	8	2	2	4	4	1
"	8	2	2	3	3	0
"	10	2	2	5	5	2
"	10	3	3	4	4	2

Figura 4. 2. 10



4.2.6. HEMOCULTIVOS

Se practicaron hemocultivos en sangre periférica y en vena porta.

4.2.6.1. *HEMOCULTIVOS SANGRE PERIFERICA*

60 CONTROLES, 10 OPERACION SIMULADA y 5 RMI-TT

Respecto a los hemocultivos de **Sangre Periférica**, se determinaron **60** muestras en **60 animales** que habían permanecido como **Controles** durante 30 días. Asimismo se realizaron **Hemocultivos** a los **10 animales** que tras haber permanecido los 30 días correspondientes en control, fueron sometidos a **Operación Simulada** y sacrificados a los 30 días de la misma.

Por último a los **5 animales** sometidos a **Resección Masiva Intestinal** le fueron determinadas las muestras el día de la intervención y a los 7, 15, 21 y 30 días de la misma, y siendo positivas ya a partir del 7° día (**TABLA 4.2.13**).

Hemos aplicado la regla del **chi cuadrado**, tras la cual pudo evidenciarse la presencia de **Flora Mixta** en todos los animales que fueron sometidos a **Resección Masiva Intestinal**, estadísticamente significativa ($p < 0,001$) respecto a los grupos **Control** (todas negativas) y **Operación Simulada** (todas negativas).

Como Flora Mixta hemos determinado a los animales en los que se encuentran más de 10^3 UFC tanto de Aerobios como de Anaerobios.

TABLA 4.2.13

FRECUENCIAS OBSERVADAS SANGRE PERIFERICA

CULTIVOS	Controle	RMI-TI	OP. SIMU	Totales
Negativo	60	0	10	70
Flora Mixta	0	5	0	5
Total	60	5	10	75

4.2.6.2. **HEMOCULTIVOS DE SANGRE DE VENA PORTA**

60 CONTROLES, 10 OPERACION SIMULADA y 5 RMI-TT

Respecto a los hemocultivos de **Sangre de Vena Porta**, se realizaron **60** muestras en **60 animales** que habian permanecido como **Control** durante 30 dias. Asimismo se determinaron hemocultivos a los **10 animales** con **Operación Simulada** que tras haber permanecido los dias correspondientes en control fueron sometidos a intervención y sacrificados a los 30 dias de la misma. Por último, al grupo de **5 animales** sometidos a **Resección Masiva Intestinal** (Subgrupo 1º) les fueron determinadas las muestras a los 30 dias de la intervención (**TABLA 4.2.14**)

Aplicando la regla del **chi cuadrado**, pudo evidenciarse la presencia de **Flora Mixta** en todos los animales que fueron sometidos a **Resección Masiva Intestinal**, estadísticamente significativa ($p < 0,001$) respecto a los grupos **Control** (todos negativos) y **Operación Simulada** (todos negativos).

Como Flora Mixta hemos determinado a los animales en los que se encuentran más de 10^3 UFC tanto de Aerobios como de Anaerobios.

TABLA 4.2.14

FRECUENCIAS OBSERVADAS SANGRE PORTAL

CULTIVOS	Controle	RMI-TT	OP. SIMU	Totales
Negativo	60	0	10	70
Flora Mixta	0	5	0	5
Total	60	5	10	75

En las **TABLAS 4.2.15 y 4.2.16** se exponen la **POSITIVIDAD** o **NEGATIVIDAD** de los **HEMOCULTIVOS en SANGRE PERIFERICA y SANGRE PORTAL**, encontrados en los 10 animales correspondientes al **Subgrupo 2º** y divididos en grupos de a 2 y que fueron sacrificados a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haber sido sometidos a RMI-TT, comparándose los valores obtenidos antes de la resección masiva intestinal y en el día del sacrificio, animal por animal y en grupo.

HEMOCULTIVOS EN SANGRE PERIFERICA SUBGRUPO 2º

Respecto a los **Hemocultivos de Sangre Periférica**, se tomaron en cada animal de cada grupo 2 muestras y de idéntica forma que en el resto de los grupos de estudio y de los RMI-TT sacrificados a los 30 días.

La primera muestra se tomó antes de someter a cada uno de los 10 animales a resección masiva intestinal y de la vena cefálica, en condición aséptica, de una pata delantera. La segunda muestra se tomó de idéntica forma a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haber sido intervenidos y coincidiendo con la fecha del sacrificio y antes de la inducción anestésica.

Todas las muestras previas a la RMI-TT en los 10 animales fueron **NEGATIVAS**. Por el contrario, todas las muestras tomadas el día del sacrificio y en las mismas condiciones de extracción y asepsia, evidenciadonse **FLORA MIXTA (> 10³ UFC tanto de Aerobios como de Anaerobios)**.

Estas cifras son totalmente coincidentes con las obtenidas en los animales sometidos a RMI-TT y sacrificados a los 30 días.

TABLA 4.2.15

HEMOCULTIVOS SANGRE PERIFERICA**MUESTRAS PEROPERATORIAS**

CULTIVOS	Nº	DIA	NEGAT	F. MIXT
CONTROL	1	0	SI	NO
"	2	0	SI	NO
"	3	0	SI	NO
"	4	0	SI	NO
"	5	0	SI	NO
"	6	0	SI	NO
"	7	0	SI	NO
"	8	0	SI	NO
"	9	0	SI	NO
"	10	0	SI	NO

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

CULTIVOS	Nº	DIA	NEGAT	F.MIX
RMI-TT	1	2	NO	SI
"	2	2	NO	SI
"	3	4	NO	SI
"	4	4	NO	SI
"	5	6	NO	SI
"	6	6	NO	SI
"	7	8	NO	SI
"	8	8	NO	SI
"	9	10	NO	SI
"	10	10	NO	SI

HEMOCULTIVOS EN SANGRE VENOSA PORTAL SUBGRUPO 2º

Respecto a los **Hemocultivos de Sangre Portal**, se determinaron sólo una muestra a cada animal y coincidiendo con la fecha del sacrificio, es decir, a los 2, 4, 6, 8 y 10 días de haberseles practicado una resección masiva intestinal del 90%.

Los resultados obtenidos en todas las muestras han sido **POSITIVAS** para **Flora Mixta** (**>10³ UFC tanto de Aerobios como de Anaerobios**).

Estas cifras son totalmente coincidentes con las obtenidas en los animales sometidos a RMI-TT y sacrificados a los 30 días.

TABLA 4. 2. 16

HEMOCULTIVOS SANGRE PORTAL

MUESTRAS PEROPERATORIAS

CULTIVO	Nº	DIAS	NEGATIVO	F. MIXT.
CONTRO	1	0	SI	NO
"	2	0	SI	NO
"	3	0	SI	NO
"	4	0	SI	NO
"	5	0	SI	NO
"	6	0	SI	NO
"	7	0	SI	NO
"	8	0	SI	NO
"	9	0	SI	NO
"	10	0	SI	NO

MUESTRAS MOMENTO SACRIFICIO

CULTIVO	Nº	DIAS	NEGATIVO	F. MIXT.
RMI-TI	1	2	NO	SI
"	2	2	NO	SI
"	3	4	NO	SI
"	4	4	NO	SI
"	5	6	NO	SI
"	6	6	NO	SI
"	7	8	NO	SI
"	8	8	NO	SI
"	9	10	NO	SI
"	10	10	NO	SI

4.3. ESTUDIOS HISTOLOGICOS

A) Se han realizado estudios histológicos de Microscopia Optica del parénquima hepático, duodeno, yeyuno, colon y riñón en todos los grupos de animales y cuyas muestras fueron recogidas con el animal vivo y bajo anestesia general convencional. Las características histológicas encontradas han sido:

4.3.1. MICROSCOPIA OPTICA

4.3.2. HIGADO

HIGADO CONTROL (HE X 100)

Parénquima hepático con arquitectura general conservada, y con normal distribución porto-portal y porto-venosa y ausencia de fenómenos inflamatorios tanto a nivel portal como a nivel parenquimatoso. Epitelio cilíndrico hiliar sin alteraciones. Hepatocitos de distribución trabecular, sin fenómenos esteatósicos ni inflamatorios. **(Figura 4.3.0)**

CONTROL (HE X 400)

En el parénquima hepatocitario se observan hepatocitos de distribución trabecular con hematies en el interior de los sinusoides; ocasionales células de Kupffer aplanadas a este nivel y ausencia de alteraciones citológicas.

HIGADO OPERACION SIMULADA (HE X 160)

Se aprecia un espacio porta sin alteraciones, destacando congestión hemática portal y periportal sinusoidal, con presencia de ocasionales células inflamatorias mononucleares. No se observan otras alteraciones.

HIGADO EN LAS RMI-TT (HE X 400)

Hígado con arquitectura conservada en el que destaca abundante celularidad inflamatoria predominantemente de polimorfonucleares de distribución intrasinusoidal, acompañado de acúmulos de pigmento ceroides en células de Kupffer, ligera hipercromasia nuclear a nivel hepatocitario, con presencia de ocasionales nucleolos evidentes, así como microesteatosis intracitoplásmica (**Figura 4.3.1 y 4.3.2**).

Se hicieron tinciones de **PAS,GRAM y ZIEHL-NIELSEN** no observándose presencia de microorganismos.

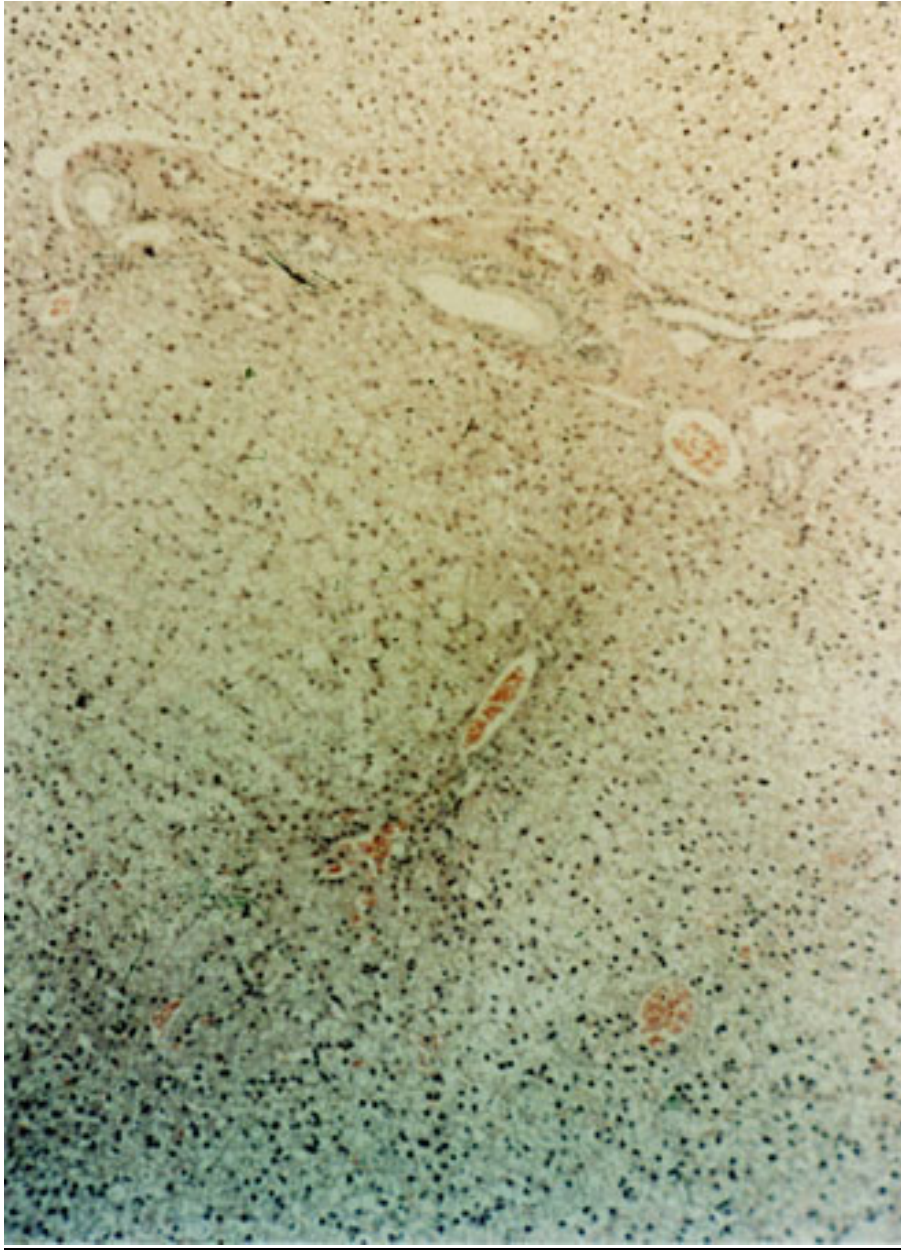


Figura 4.3.0. Parénquima hepático normal. Ausencia de fenómenos inflamatorios (HE x 100)

HIGADO OPERACION SIMULADA (HE X 160)

Se aprecia un espacio porta sin alteraciones, destacando congestión hemática portal y periportal sinusoidal, con presencia de ocasionales células inflamatorias mononucleares. No se observan otras alteraciones.

HIGADO EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 400)

Hígado con arquitectura conservada en el que destaca abundante celularidad inflamatoria predominantemente de polimorfonucleares de distribución intrasinusoidal, acompañado de acúmulos de pigmento ceroide en células de Kupffer, ligera hipercromasia nuclear a nivel hepatocitario, con presencia de ocasionales nucleolos evidentes, así como microesteatosis intracitoplásmica. (Figura 4.3.1 y 4.3.2).

Se hicieron tinciones de **PAS**, **GRAM** y **ZIEHL-NIELSEN**, no observándose presencia de microorganismos.

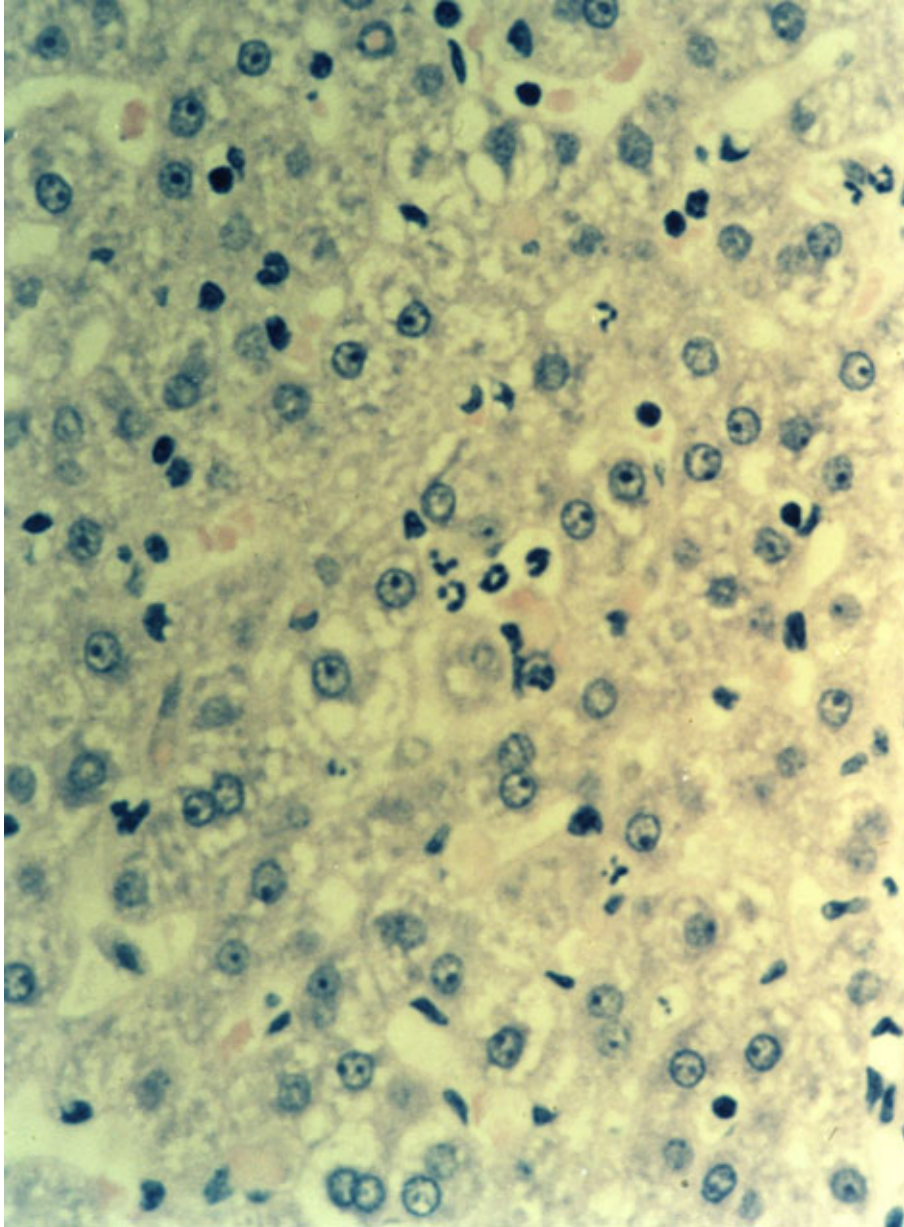


Figura 4.3.1. HIGADO EN RMI-TT: Parénquima hepático con cambios inflamatorios agudos y hepatocitarios reactivos compatibles con Hígado de sepsis (HE x 400)

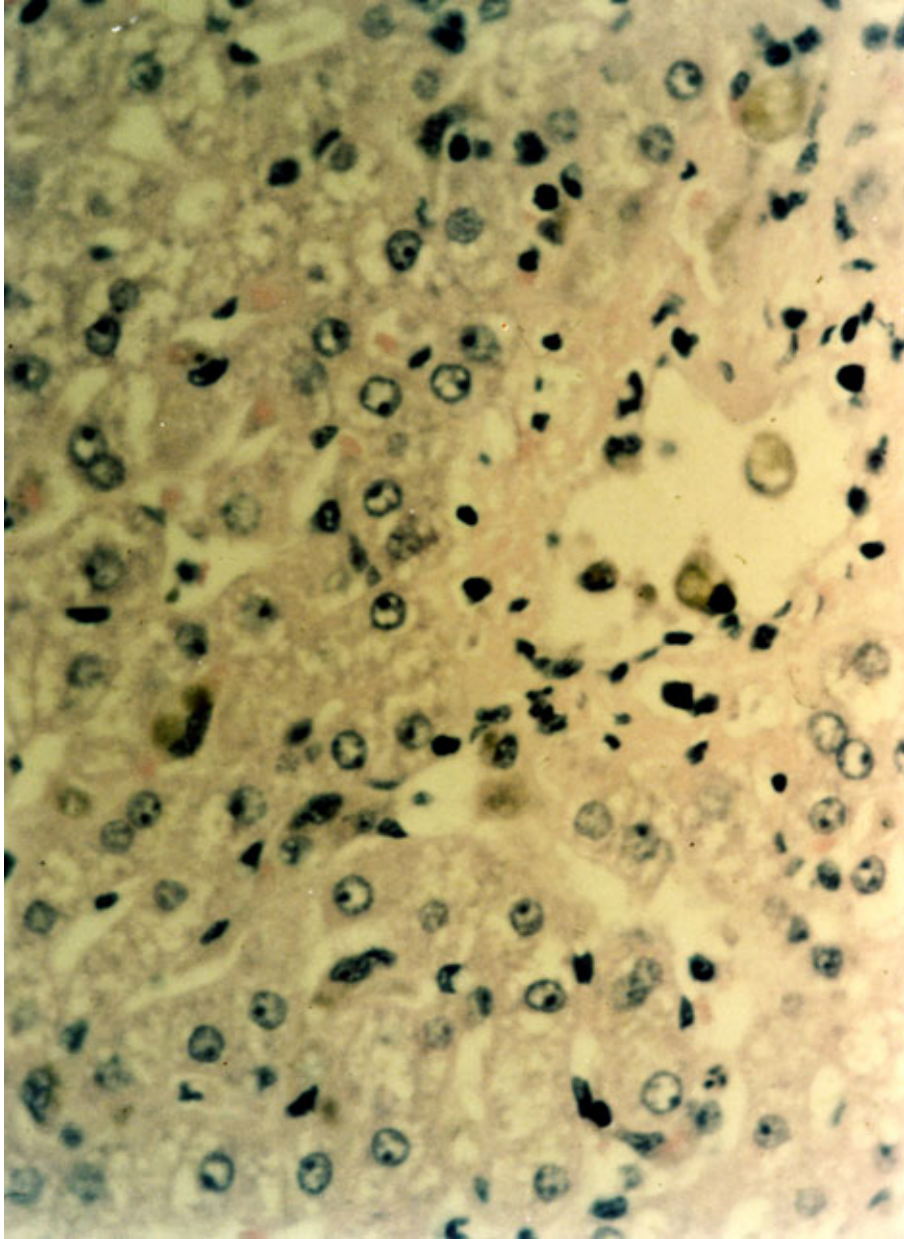


Figura 4.3.2. HIGADO EN RMI-TT: Cambios inflamatorios agudos y hepatocitarios reactivos, compatibles con hígado de Sepsis (HE x 400)

4.3.3. DUODENO

DUODENO CONTROL (HE x 400)

No se evidenciaron ningún tipo de alteraciones histológicas.

DUODENO OPERACION SIMULADA (HE X 160)

Muestra un epitelio con vellosidades conservadas y con altura dentro de la normalidad; presencia de celularidad inflamatoria por células plasmáticas, ligeramente aumentada en la lámina propia y descamación del epitelio superficial, que se interpretan como debidas al estrés (en 6 de los 10 animales).

DUODENO EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 160)_

Se observa epitelio glandular con desorganización arquitectural, ocasionales luces dilatadas y pérdida de células caliciformes.

DUODENO EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 400)_

Se observa un denso infiltrado inflamatorio en la lámina propia, predominantemente por linfocitos y células plasmáticas, con fenómenos de exocitosis a través del epitelio glandular el cual muestra asimismo pérdida de células caliciformes y marcados fenómenos regenerativos (**Figura 4.3.3**).

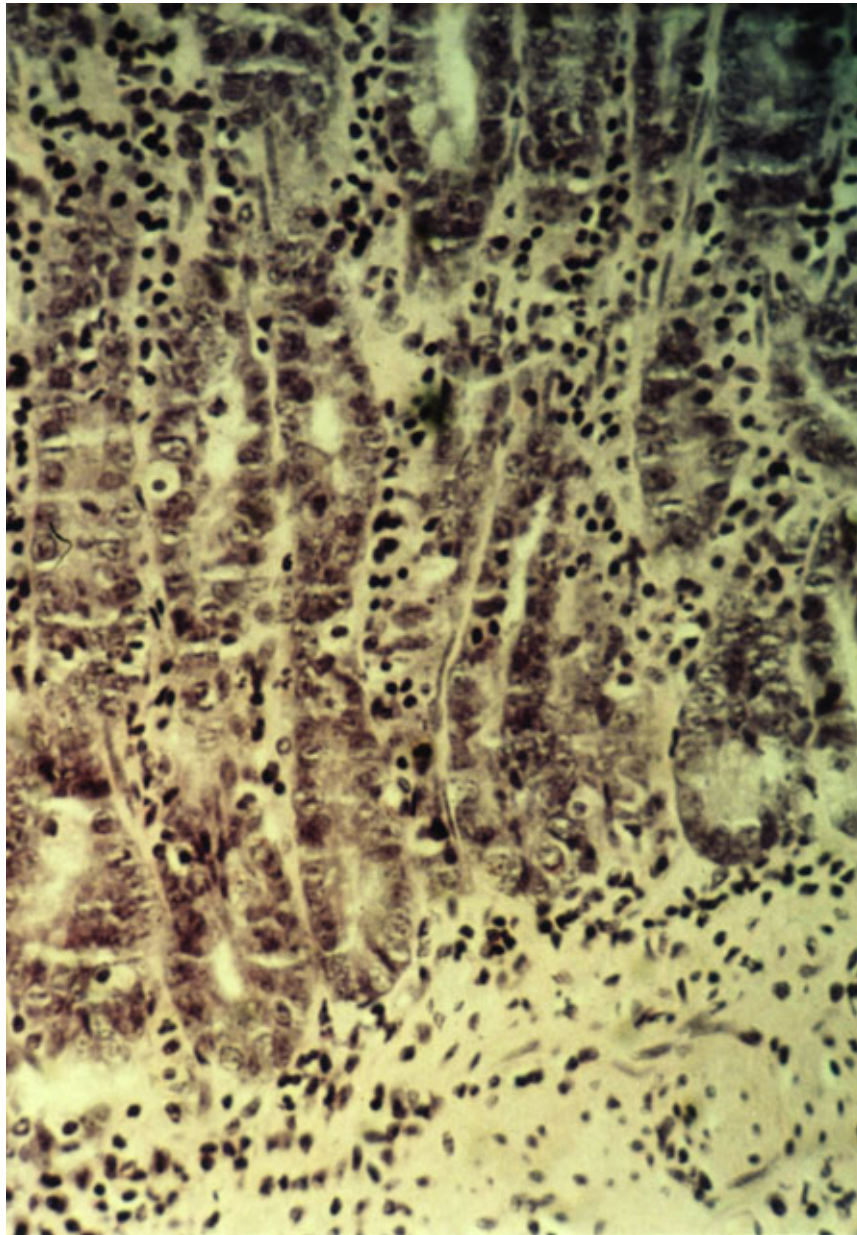


Figura 4.3.3. DUODENO EN RMI-TT: Fenómenos regenerativos con pérdida de caliciformes a nivel glandular; inflamación linfoplasmocitaria de la lámina propia y fenómenos de exocitosis intraglandular (HE x 400)

4.3.4. YEYUNO

YEYUNO CONTROL (HE X 40)

Se observa epitelio glandular con vellosidades de altura normal, presencia de escaso infiltrado linfoplasmocitario en lámina propia y la muscular de la mucosa sin alteraciones. Tampoco se observan alteraciones a nivel del epitelio glandular que es, de tipo cilíndrico alto, de núcleos basales y ocasionales células caliciformes.

YEYUNO EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 400)

Se observan vellosidades con marcada expansión de la lámina propia a expensas de celularidad inflamatoria linfoplasmocitaria, con presencia de polimorfonucleares neutrófilos (**Figura 4.3.4 y Figura 4.3.5**)

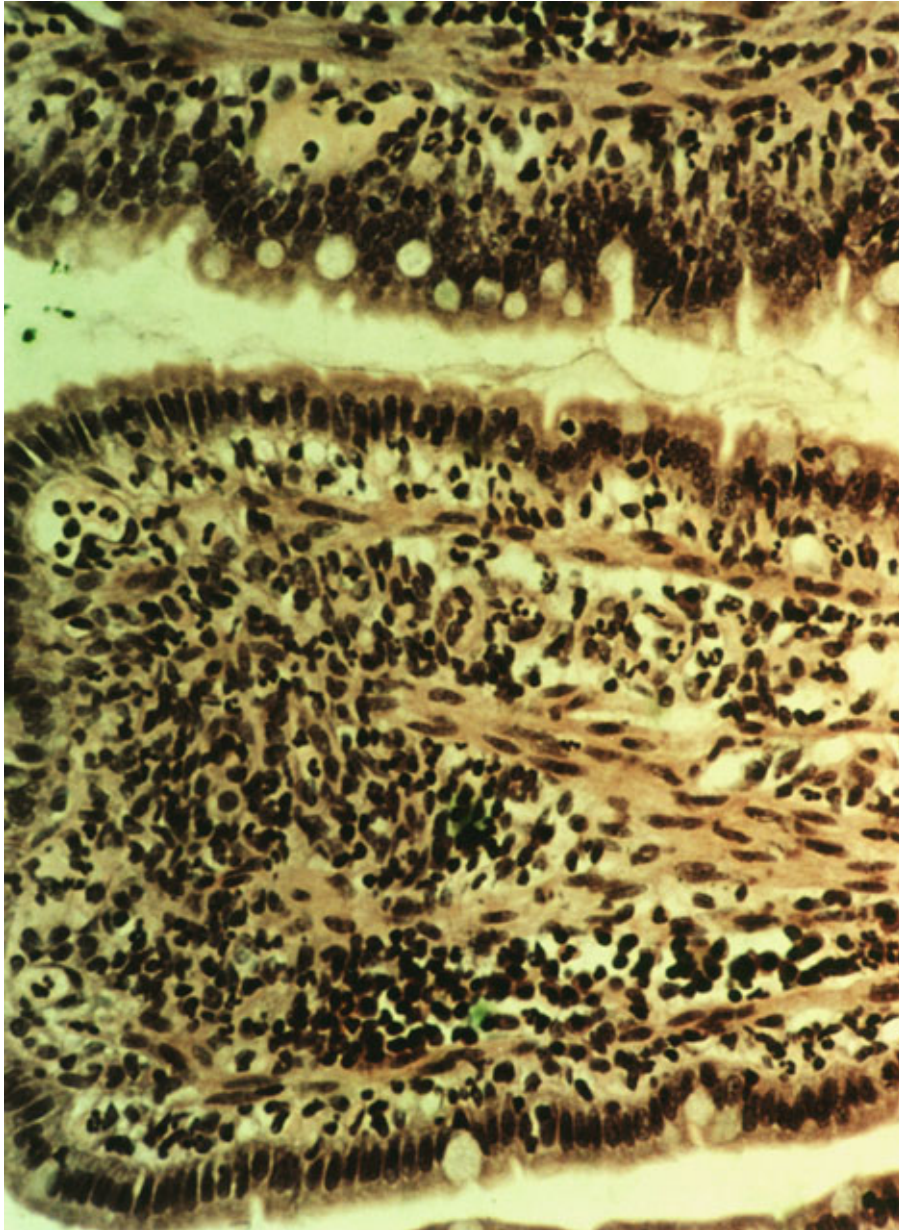


Figura 4.3.4. YEYUNO EN RMI-TT: Vellosidad dilatada con presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonucleares. (HE x 400)

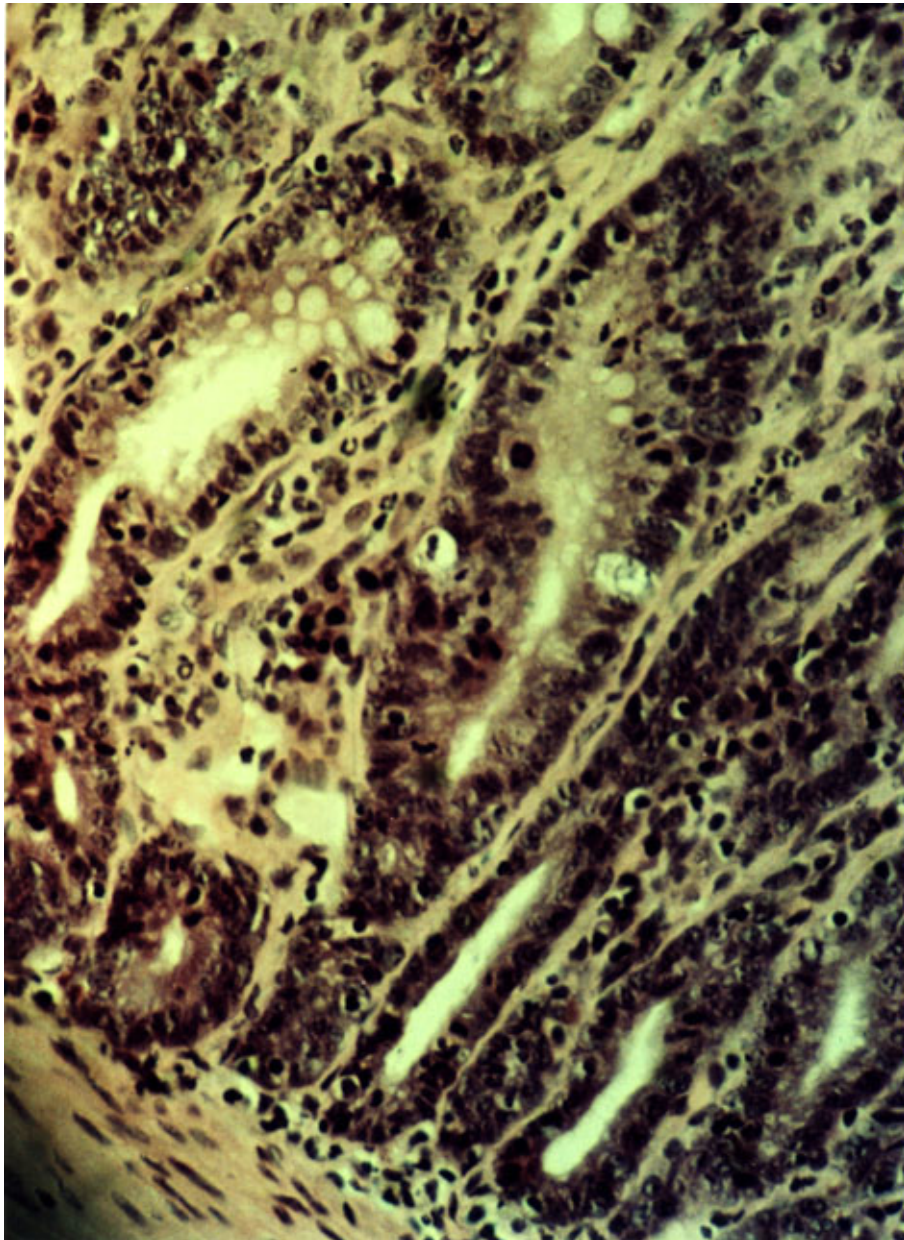


Figura 4.3.5. YEYUNO EN RMI-TT: Células del epitelio glandular con marcados fenómenos regenerativos con hipercromasia y despolarización nuclear, acompañados de fenómenos inflamatorios (HE x 400)

4.3.5. COLON

COLON CONTROL (HE X 100)

Mucosa de intestino grueso con arquitectura conservada y abundantes células caliciformes, escasas células mononucleadas a nivel de la lámina propia y de la muscular de la mucosa, la cual es de grosor normal.

COLON OPERACION SIMULADA (HE X 160)

Se observa tejido glandular sin alteraciones morfológicas significativas.

COLON EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 400)

Se observan áreas de atrofia de la mucosa, con erosión superficial del epitelio, fenómenos focales inflamatorios y regenerativos a nivel glandular, con áreas de pérdida de células caliciformes y dilataciones focales glandulares.

(Figuras 4.3.6 y 4.3.7)

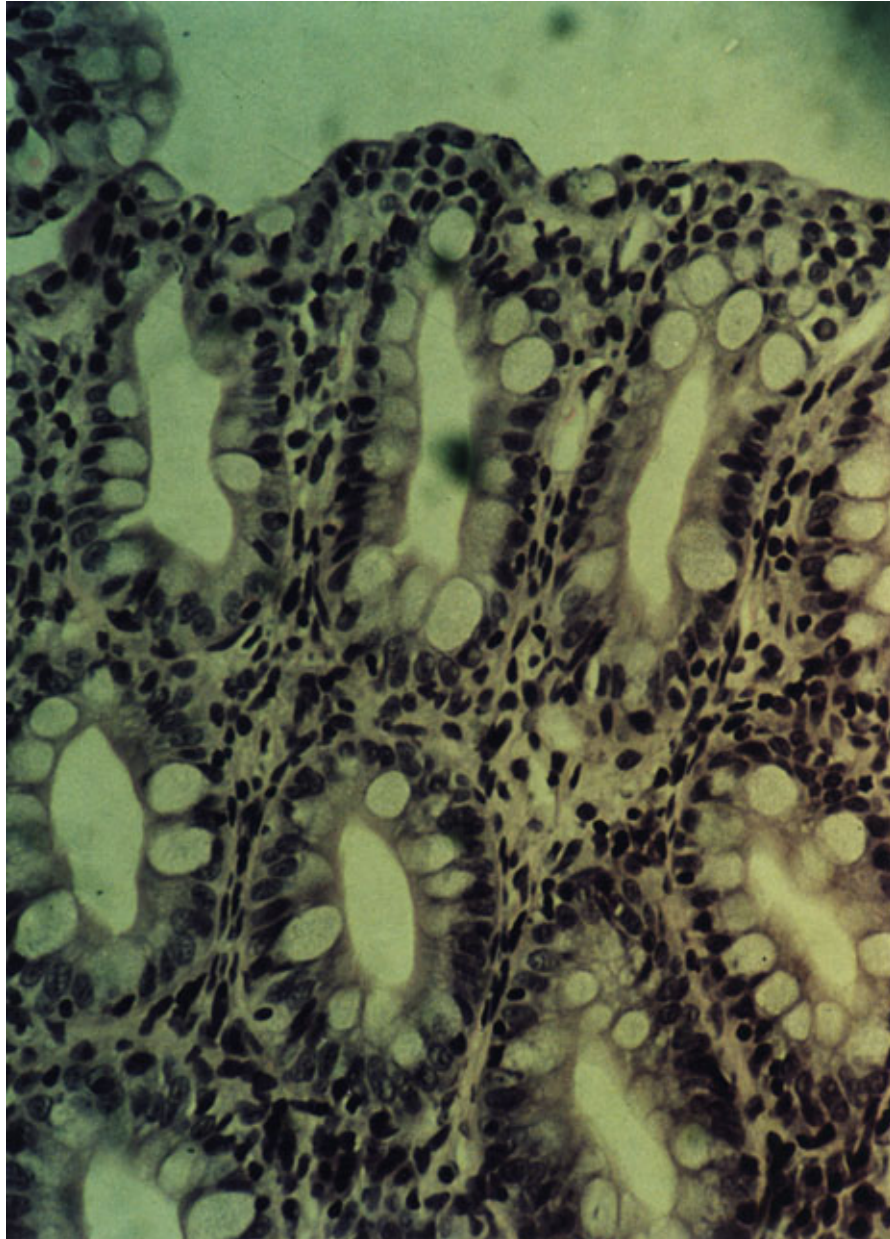


Figura 4.3.6. COLON EN RMI-TT: Se observa epitelio atrófico con erosión de superficie e inflamación crónica de la lámina propia. (HE x 400)

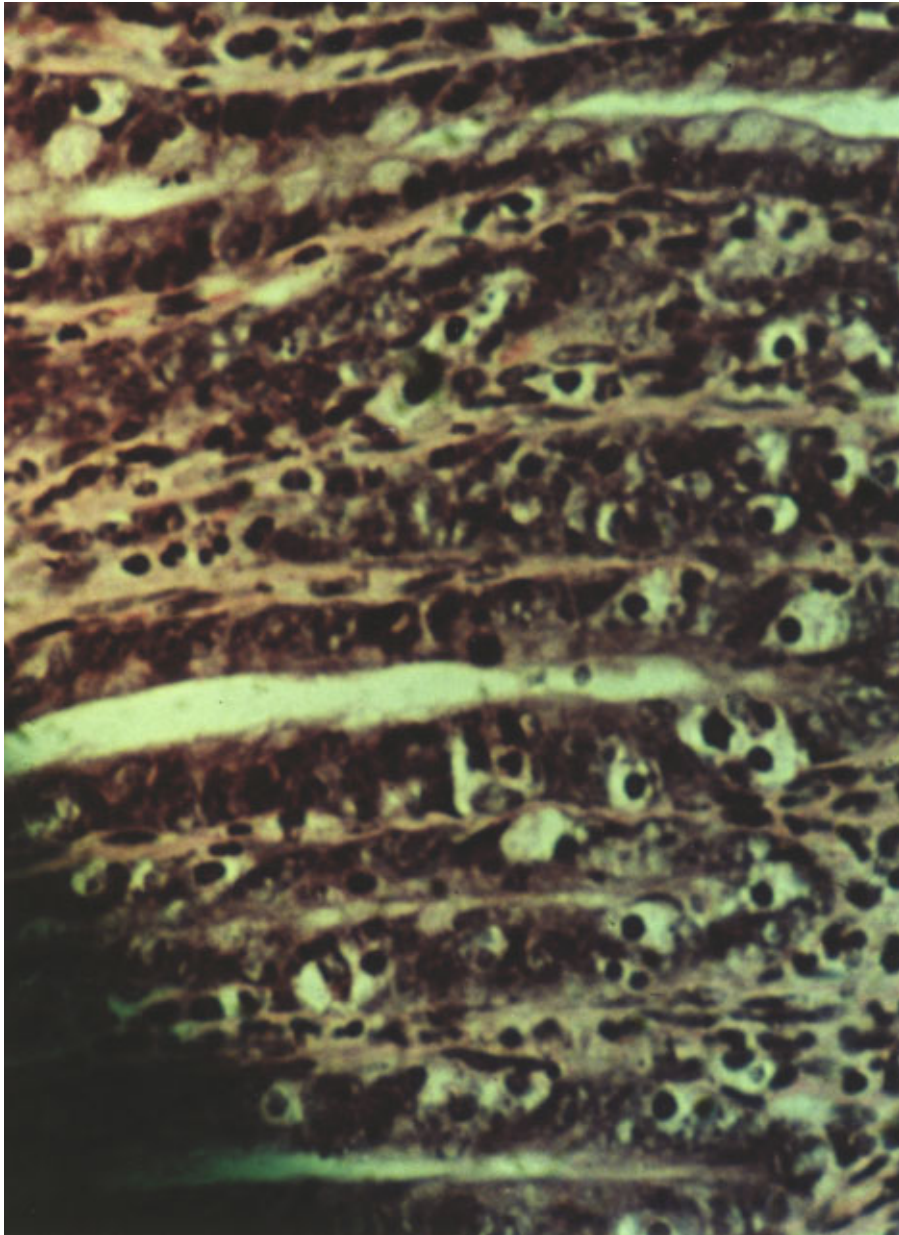


Figura 4.3.7. COLON EN RMI-TT: Epitelio glandular con cambios regenerativos, escasas células caliciformes y fenómenos inflamatorios crónicos en la lámina propia. (HE x 400)

4.3.6. RIÑÓN

RIÑÓN CONTROL (HE x 400)

Glomérulo renal de aspecto normal en el que se observa una cápsula de Bowman revestida de epitelio aplanado, ovillo glomerular con capilares conteniendo hematies y celularidad y matriz mesangial dentro de la normalidad. Epitelio tubular periglomerular sin alteraciones significativas.

(Figura 4.3.8).

RIÑÓN EN LAS RESECCIONES MASIVAS INTESTINALES (HE X 400)

Todos los glomérulos muestran una marcada hiper celularidad con adherencias a la cápsula de Bowman, que aparece reforzada. Se observa un incremento tanto de la celularidad como de la matriz mesangial, sin depósito de inmunocomplejos a nivel de la membrana basal, ni reduplicación de la misma (**Figura 4.3.9 y Figura 4.3.10**). En la **Figura 4.3.11**, a nivel de la papila se observan ocasionales acúmulos intersticiales e intratubulares de polimorfonucleares neutrófilos, **compatibles con fenómenos de sepsis**. En la **Figura 4.3.12** se observa a nivel medular focal, dilatación de los túbulos con aplanamiento del epitelio tubular y **presencia en algunos de ellos de material cálcico (nefrocalcinosis)**.

LAS LESIONES GLOMERULARES DESCRITAS CORRESPONDEN A UNA GLOMERULONEFRITIS MESANGIO - PROLIFERATIVA DIFUSA, OBSERVÁNDOSE LOCAL Y FOCALMENTE Y A NIVEL INTERSTICIAL FENOMENOS INFLAMATORIOS COMPATIBLES CON SEPSIS.

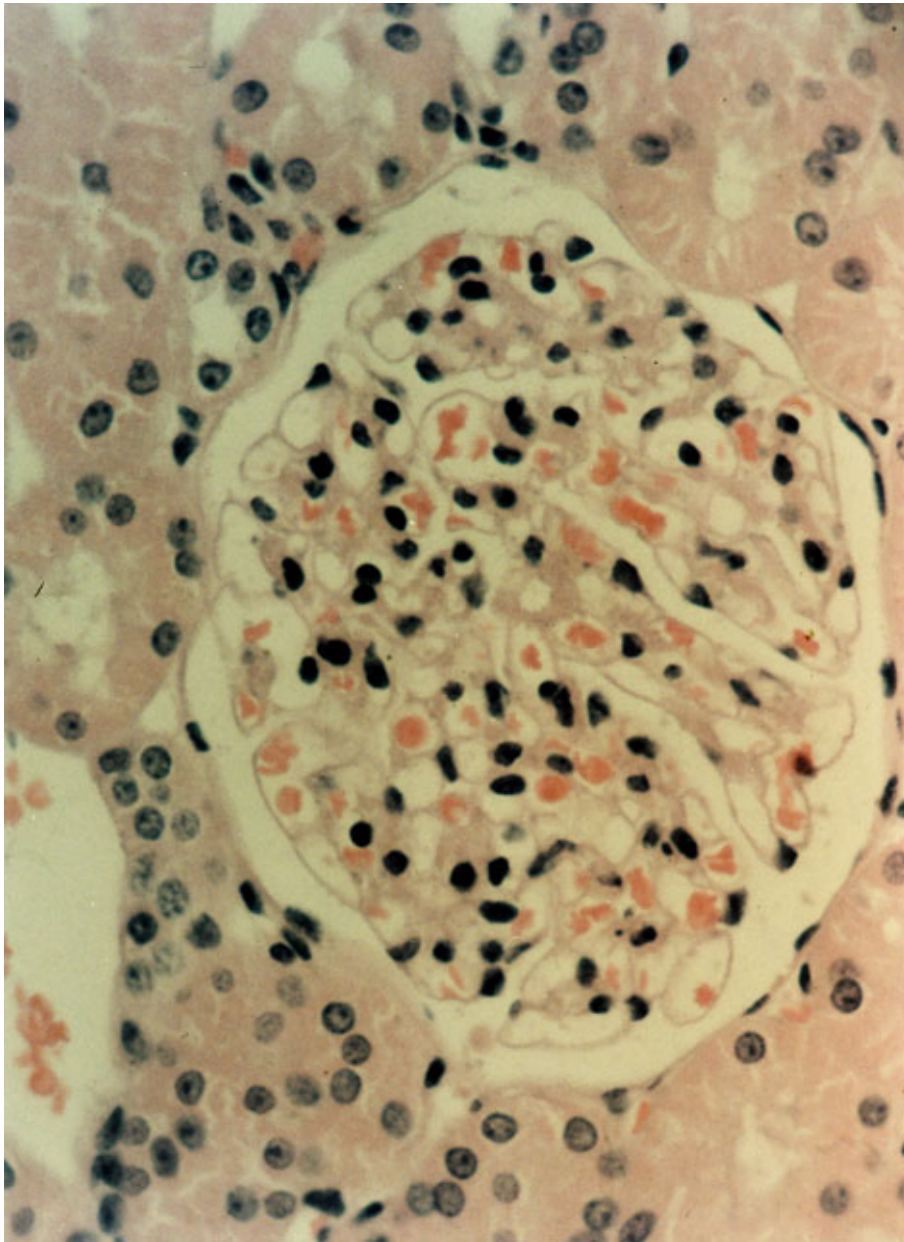


Figura 4.3.8 RIÑON CONTROL: Glomérulo normal. Epitelio tubular sin alteraciones. (H.E X 400)

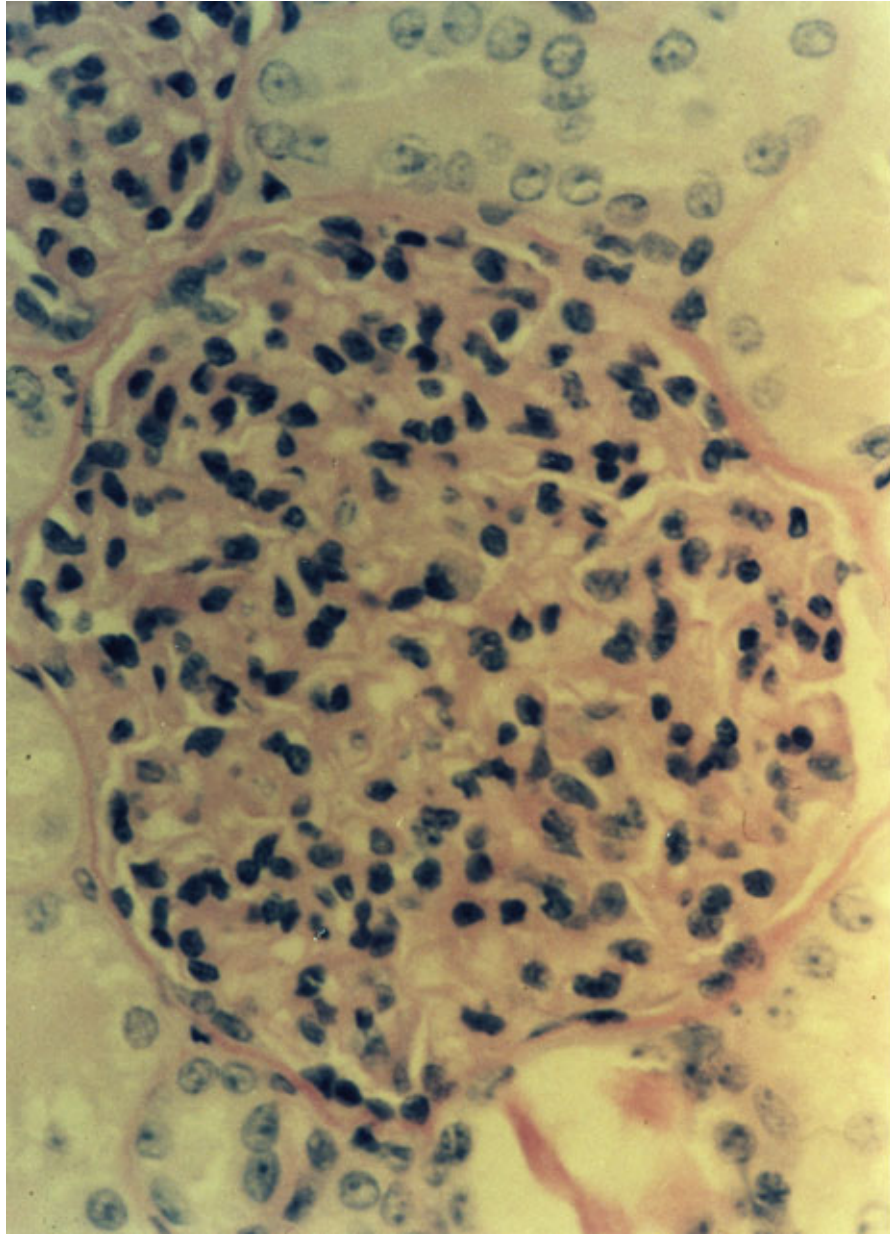


Figura 4.3.9 RIÑON EN RMI-TT: Glomérulo renal hipercelular con marcado aumento de matriz y celularidad mesangial, adherencias y retracción de la cápsula de Bowman. (HE x 400)

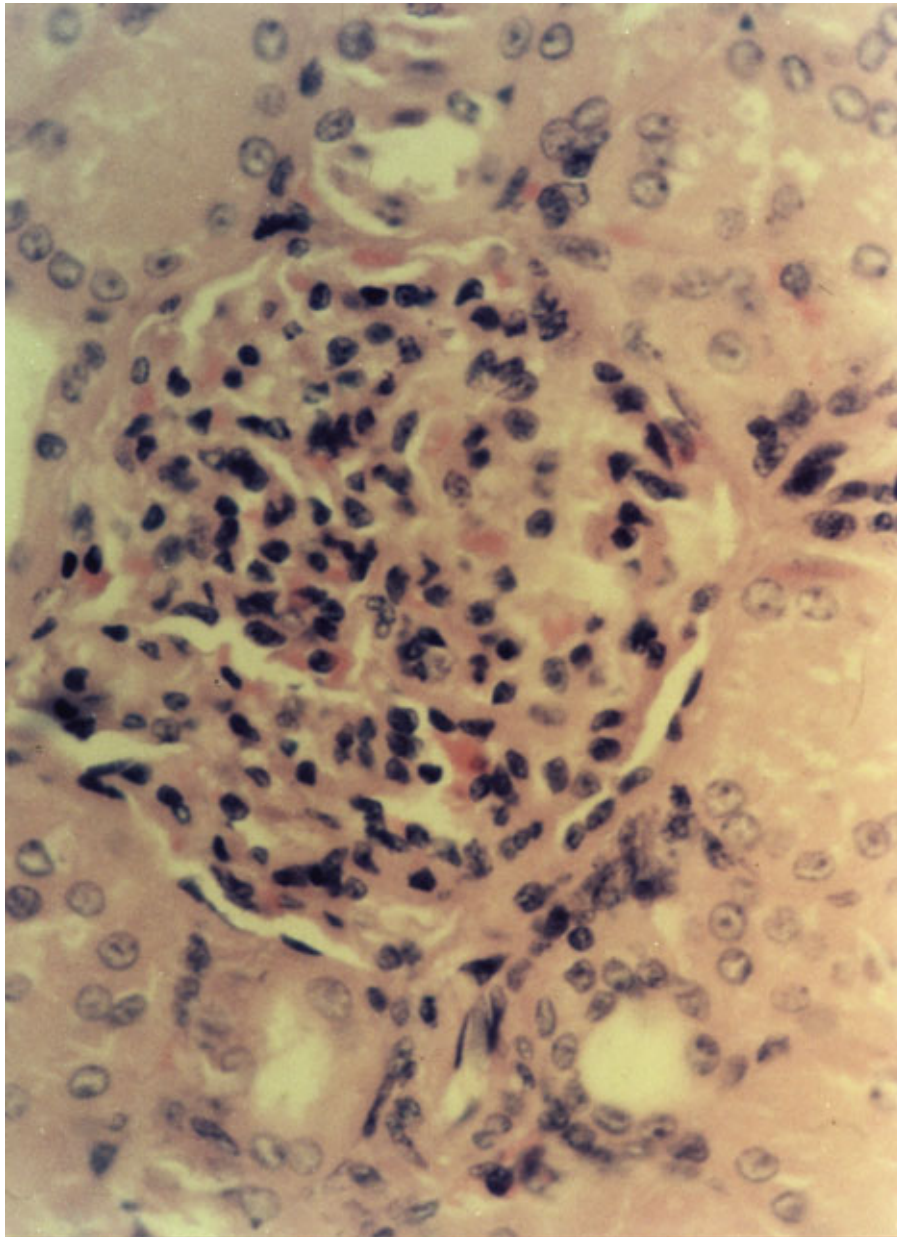


Figura 4.3.10 RIÑÓN EN RMI-TT: Glomérulo renal hipercelular con marcado aumento de matriz y celularidad mesangial, adherencias y retracción de la cápsula de Bowman. (HE x 400)

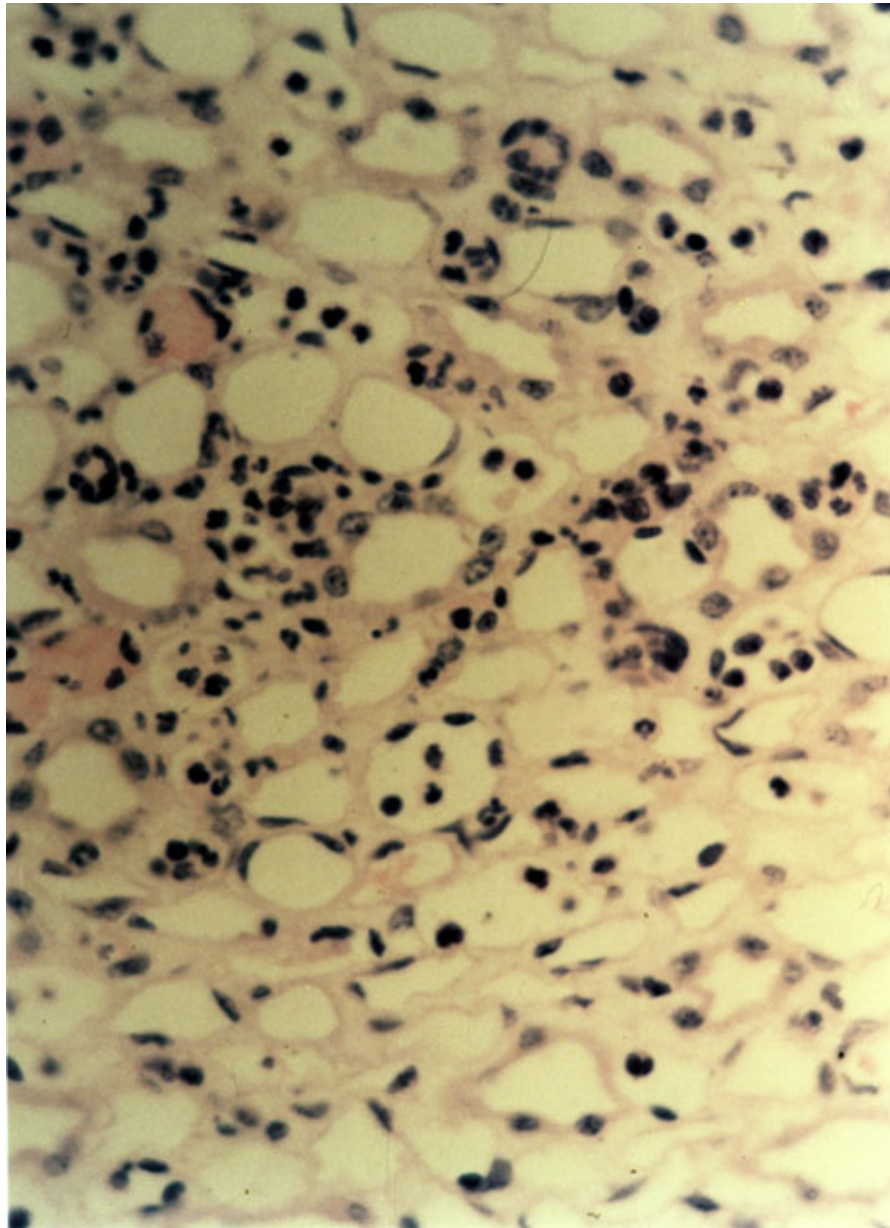


Figura 4.3.11 RIÑÓN EN RMI-TT: Ocasionales acúmulos intersticiales e intratubulares de polimorfonucleares neutrófilos a nivel de la papila, compatibles con fenómenos de sepsis (HE x 400)

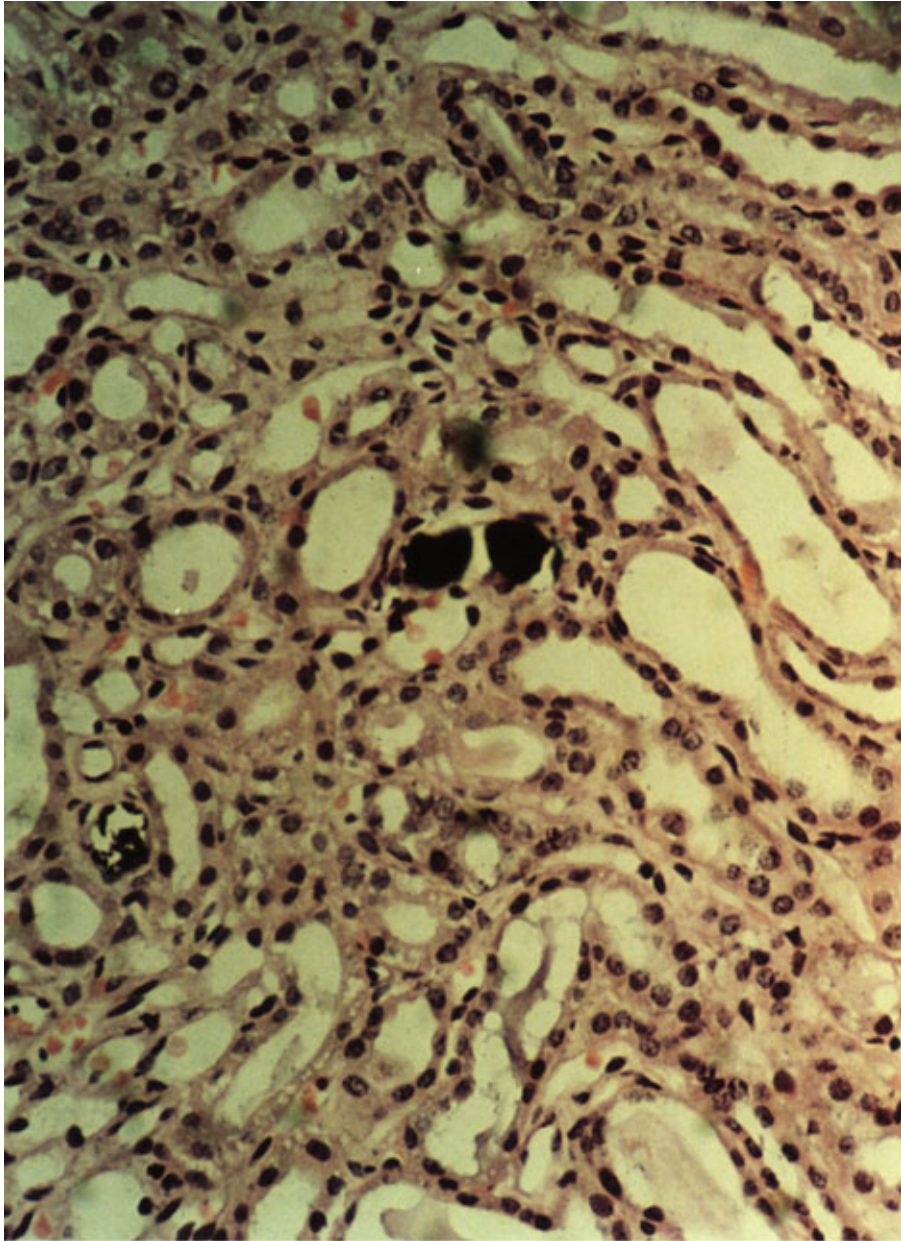


Figura 4.3.12 RIÑON EN RMI-TT: Nefrocalcinosis (HE x 400)

5. DISCUSION

5.1. ESTUDIOS BIOQUIMICOS y HORMONALES

De los 34 parámetros practicados en la RMI-TT (**Subgrupo 1º**) a cada animal y en distintos tiempos, sólo han sido significativos Dieciocho, procediéndose a continuación a su descripción e incluyéndose otros, que aunque no significativos, sí han presentado serias oscilaciones en el periodo postoperatorio.

Glucemia. No suelen modificarse sus valores al no alterarse el metabolismo de los hidratos de carbono. En nuestro estudio se produce una bajada importante de sus valores a los 7 y 15 días respecto al valor medio inicial, recuperándose a partir de entonces, aunque los valores totales son algo más bajos que los basales. Estadísticamente no es significativa.

Urea. Aunque los valores se incrementan paulatinamente a partir de la primera semana y hasta el final, estadísticamente no es significativa. Su incremento podría ser debido al aumento en el consumo de proteínas estructurales utilizadas para mantener el balance calórico y a la presencia de fracaso renal en 2 animales.

Colesterol. Se incrementa desde el inicio para retornar a la normalidad, aunque no es estadísticamente significativo. Están descritos discretos descensos que pudieran estar relacionados con la resección ileal.

El perro tiende a mantener constante su concentración en sangre y su intestino tiene poca importancia en la síntesis del mismo (**de DIEGO** 1979). Otros autores (**RODRIGUEZ MONTES** 1984) encuentran descensos no significativos.

Colesterol HDL. En nuestro estudio bajan las cifras en la primera y segunda semana, elevándose por encima de la media a partir de entonces y siendo estadísticamente significativo (**p < ,01**).

Triglicéridos. Su evolución es inversa a la del HDL, se incrementan en la primera y segunda semanas y descienden en las dos últimas, siendo estadísticamente significativo (**p < ,003**).

Creatinina. Aunque no es estadísticamente significativa, sus cifras se incrementan paulatinamente con el tiempo. Para **RODRIGUEZ MONTES** (1984) no hay cambios al no existir variaciones en el

metabolismo de las nucleoproteínas ni afecciones renales. *Hemos de destacar que en todos nuestros animales sometidos a RMI, se han detectado lesiones renales calificadas como Glomerulonefritis Mesangio - Proliferativas Difusas* como asimismo la presencia de insuficiencia renal en 2 animales.

Calcio. No es significativo. Otros autores (**SERRANO** 1984 y **RODRIGUEZ MONTES** 1984) indican la presencia de hipocalcemia tardía y después recuperable, que podría estar relacionado con la absorción de grasas y de vitamina D (ambas disminuidas en el SIC)

Calcio A.A. Las cifras no son estadísticamente significativas.

Fósforo. Observamos discreta elevación a partir de la primera semana hasta la tercera, presentando al final valores totales algo menores que los basales, pero que no tienen significación estadística. Se incrementa en la insuficiencia renal y en la sepsis.

Sodio, Potasio y Cloro. No encontramos diferencias estadísticamente significativas. Están descritos trastornos por diarrea provocada por microorganismos (*E. coli*) al colonizar el ID (**GORBACH** y **ETKIN** 1970).

Hierro. Suben las cifras las tres primeras semanas, normalizándose en la última, no teniendo significación estadística. Según **PARIS** (1970) son suficientes 15 cm de duodeno y de yeyuno para evitar anemias hiposiderémicas.

Bilirrubinemia. No hemos observado diferencias estadísticas significativas. **De DIEGO** (1979) indica moderado descenso con relación al tiempo y podría ser un signo indirecto de alteración de la función hepática.

GOT. No hemos encontrado diferencias significativas aunque sí un descenso en la primera y segunda semanas y un incremento por encima de la basal en las dos últimas semanas. Podrían indicar alteraciones de la función hepática.

GPT. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas aunque sí un incremento progresivo a partir de la primera semana. Podría orientar hacia signos indirectos de alteraciones de la función hepática.

GGT. No se han observado diferencias estadísticamente significativas.

Fosfatasas Alcalinas. Hemos observado un descenso progresivo en relación con el tiempo y estadísticamente significativo ($p < ,02$). Pudiese existir relación con la Isoenzima intestinal que en parte es eliminada por la resección intestinal y con los descensos del Zn y de la vitamina D.

Amilasemia. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, a pesar de presentar cifras por encima de la basales desde el inicio.

Lipasa. Hemos encontrado aumento progresivo y en relación con el tiempo, aunque no existen diferencias significativas estadísticamente.

Magnesio. No se han encontrado diferencias estadísticas significativas.

Cobre. Se evidencia un discreto aumento progresivo con el tiempo, no presentando diferencias estadísticas significativas. Podría relacionarse dicho incremento en casos de infecciones.

Zinc. Se observa un descenso progresivo manifestándose más a partir de la segunda semana y en relación con el tiempo, siendo estadísticamente significativa ($p < ,001$). En el SIC se presenta un descenso del Zn, porque las pérdidas fecales del mismo son mayores que las que se proporcionan por ingesta oral ad libitum. Asimismo se encuentran cifras bajas del mismo en la Malnutrición y en el Síndrome de Malabsorción (LADEFOGED 1982) y en las infecciones.

Ferritina. Se aprecia un descenso progresivo y en relación con el tiempo, siendo estadísticamente significativa ($p < ,001$). ¿En relación con la cantidad de mucosa reseca? y con la Malnutrición.

Acido Fólico. Se apreció disminución progresiva en relación con el tiempo con una discreta recuperación final, pero permaneciendo bastante más bajas las cifras totales que las basales. Estadísticamente es significativa ($p < ,007$). En relación con la contaminación bacteriana por un mecanismo competitivo entre las bacterias y la mucosa intestinal, sobre todo en el SCB.

Vitamina B12. Aunque estadísticamente las cifras no son significativas, se aprecia un aumento a partir de la primera semana y acercándose a la cifra basal al final. ¿Absorción de pequeñas cantidades en yeyuno?. Su malabsorción estaría ocasionada por la captación de la misma por bacterias, especialmente negativas, en el intestino delgado proximal (DONALSON 1972) disminuyendo la cantidad de esta vitamina que alcanza el ileon distal para su absorción normal.

Gastrinemia. Observamos un incremento en relación con el tiempo siendo estadísticamente significativa ($p <,001$). Probablemente en relación con la disminución de los inhibidores de la secreción gástrica y con la cantidad de intestino delgado superior resecado.

Insulinemia. Se aprecia un descenso progresivo en relación con el tiempo e inverso a la evolución de la gastrina, siendo estadísticamente significativa ($p <,001$) y probablemente en relación con la ingesta.

Proteínas Totales. Aunque no estadísticamente significativa hemos encontrado un aumento progresivo de las cifras hasta el final del estudio, permaneciendo siempre por encima de la basal. Para **de DIEGO** (1979) y **RODRIGUEZ MONTES** (1984) hay una disminución discreta, mientras que **SERRANO** (1984) apunta una perturbación transitoria aludiendo que el estómago, colon y sobre todo el duodeno pueden absorberlas. Este aumento podría estar condicionado por la emaciación de la masa muscular, deshidratación y por el incremento de la producción de gammaglobulinas (infecciones, peritonitis).

Albúmina. Se ha observado un incremento progresivo con el tiempo y estadísticamente significativo ($p <,01$) y en posible relación con la deshidratación. Otros autores (**de DIEGO** y **RODRIGUEZ MONTES**, 1979 y 1984) señalan disminución en las cifras en las primeras semanas para después estabilizarse. Dicha disminución podría estar relacionada al poder ser desaminadas las proteínas (**CURTIS** 1979) y por otra parte tiende a alterarse la síntesis protéica hepática probablemente por absorción en la sangre portal de algunos metabolitos bacterianos tóxicos (**YAP et al** 1974) y así como con el **SCB**.

Alfa - 1. Estadísticamente significativa ($p <,02$). Su incremento se evidencia en las reacciones inflamatorias en fase aguda.

Gamma. Estadísticamente significativa ($p <,03$) y relacionada con el tiempo.

Cociente A/G. Estadísticamente significativo ($p <,002$), siendo progresivo con el tiempo.

Chylo. Estadísticamente significativa ($p <,001$), va disminuyendo las dos primeras semanas y subiendo hasta el final, aunque los valores siempre están por debajo de los valores basales.

Beta - lipoproteína. Estadísticamente significativa ($p <,006$) sobre todo en las dos últimas semanas. Disminuidas en la desnutrición.

Alpha. Estadísticamente significativo ($p < ,05$) es más evidente el descenso en las dos primeras semanas.

Ácidos Biliares Nivel Sérico. Estadísticamente significativo ($p < ,001$), siendo más manifiesto en las tres primeras semanas y con una discreta recuperación en la cuarta semana y muy en relación con el número de deposiciones.

D-Xilosa en sangre. No es estadísticamente significativa, evidenciándose una bajada brusca en las dos primeras semanas. Está descrito, que como los hidratos de carbono pueden ser digeridos por los microorganismos intestinales en el intestino delgado y, en caso de **SCB** pueden aparecer malabsorción de los mismos y por ello la prueba de la D-Xilosa puede ser normal frecuentemente.

Pesos. Estadísticamente significativo ($p < ,001$) puesto de manifiesto desde la primera semana y con una gran emaciación de la masa muscular por:

- hipercatabolismo e hipermetabolismo por estrés.
- Síndrome de malabsorción debido al SIC.
- Ingesta insuficiente.
- Fusión de la masa muscular por escasa movilidad.

Deposiciones. Estadísticamente significativa en número desde la primera semana ($p < ,001$) por tránsito acelerado debido al **SIC** y con aspecto de diarrea de ácidos biliares.

5.2. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

5.2.1. LUZ INTESTINAL

a) Relación Aerobios-Anaerobios en la Luz Intestinal en los Animales Controles

En la recopilación de la bibliografía referente a los animales utilizados en nuestro estudio (perros) no hemos encontrado referencias de estudios sobre la microflora intestinal en los distintos tramos del tubo digestivo, por lo tanto se realizó su estudio utilizando 40 animales como controles para determinación de **Aerobios y Anaerobios en Duodeno, Yeyuno proximal y Colon distal**, cuyos datos ya han sido reseñados en el capítulo de Resultados.

Los **Aerobios son similares en los tres tramos digestivos**, mientras que los **Anaerobios son casi inexistentes en Duodeno y Yeyuno**, predominando como es lógico en el Colon.

b) Relación Aerobios-Anaerobios en la Luz Intestinal en animales sometidos a Operación Simulada.

En el capítulo de resultados se indicó que existen diferencias estadísticamente significativas para el número de **Aerobios y Anaerobios** en los 3 tramos digestivos estudiados, aunque **no se aprecian diferencias significativas en el intervalo de confianza del 95% entre ambos grupos**.

Dichos incrementos pudieran ser debidos al ileo paralítico postoperatorio inmediato que afectarían a los tramos digestivos del intestino delgado.

c) Relación Aerobios-Anaerobios en la Luz Intestinal en animales sometidos a Resección Masiva Intestinal término-terminal (Subgrupo 1°)

En la **Tabla 4.2.4** se analiza la relación estadística de los 3 grupos y en la **Figura 4.2.2** se aprecian las diferencias estadísticas observadas entre los grupos **Control** y el grupo de **RMI-TT**.

En el estudio de **Aerobios** su número es sensiblemente superior en los animales sometidos a **RMI -TT** respecto a los grupos **Control** y **Operación Simulada**, sobre todo a nivel **Duodenal** y **Yeyunal**.

Respecto a los **Anaerobios** las cifras de Colon pueden ser superponibles en los 3 grupos de estudio, **pero sin embargo en los tramos digestivos Duodenal y Yeyunal sí existe una gran diferencia en número entre los animales sometidos a RMI-TT y los grupos Control y Operación Simulada y que llegan a acercarse a los valores encontrados en el Colon.**

En nuestro estudio la **RMI-TT** (del 90%) incluye la válvula ileocecal, estando demostrado (**RODRIGUEZ MONTES 1975**) que la ausencia de dicha válvula ocasiona un tránsito intestinal acelerado y que dicha ausencia permite el paso retrógrado de la flora colónica hacia el intestino delgado, favoreciendo de esta forma la proliferación bacteriana y ocasionando al mismo tiempo un sobrecrecimiento de la misma.

*Ateniéndonos al término **Sobrecrecimiento bacteriano (SCB)**, éste incluye todas aquellas situaciones en las que en la luz del intestino delgado existe una proliferación anormal de la flora bacteriana normal del tracto digestivo bajo (grampositivos y gramnegativos) y que en aquellos casos de gran intensidad puede adquirir los caracteres de la flora colónica, como evidenciamos en nuestro estudio.*

Así pues, los animales sometidos a **RMI-TT** presentan situaciones anatomoclínicas que favorecen el **SCB** y la **contaminación retrógrada bacteriana** (ausencia de válvula ileocecal y alteraciones de las mucosas intestinales, **KLIPSTEIN 1969**), junto con otros mecanismos reguladores de la flora alterados (secreciones digestivas, peristaltismo anormal, mecanismos de defensa defectuosos, etc.).

5.2.2. MUCOSAS INTESTINALES

a) Relación Aerobios-Anaerobios en la Mucosa Intestinal en los animales Controles.

No hemos encontrado trabajos referentes al estudio de la flora propia de la **mucosa gastrointestinal en el perro**. Por lo tanto se tomaron 52 muestras de Duodeno, Yeyuno y de Colon, según la técnica de recogida, transporte y estudio ya descrita.

Las cifras de **Aerobios en la mucosa intestinal**, han sido muy **similares** a los de la **Luz Intestinal** en estos animales Controles tanto en el Yeyuno como en el Colon, excepto en el Duodeno en que están disminuidos.

Respecto a los **Anaerobios en la mucosa intestinal**, no existen cambios significativos tanto en el Duodeno como en el Yeyuno respecto a la **Luz intestinal** y se evidencia una cifra discretamente menor en la mucosa del Colon.

b) Relación Aerobios-Anaerobios en la Mucosa Intestinal en los animales sometidos a Operación Simulada.

Comparándolos con los animales Controles, los **Aerobios en la mucosa** presentaban un discreto aumento probablemente por ileo paralítico postquirúrgico, mientras que los **Anaerobios** no presentaron cambios en Duodeno, Yeyuno y Colon.

Comparado con la luz intestinal, los **Aerobios en la mucosa** están disminuidos mientras que los Anaerobios no presentaron diferencias.

c) Relación Aerobios-Anaerobios en la Mucosa Intestinal en los animales sometidos a Resección Masiva Intestinal término-terminal

SUBGRUPO 1º

En este grupo de animales se observa un **incremento uniforme de Aerobios** en Colon, Duodeno y Yeyuno comparado con los animales **Controles** y de **Operación Simulada**.

Respecto a los **Anaerobios** que prácticamente son inexistentes en Duodeno y Yeyuno del grupo Control, se aprecia una **gran proliferación tanto en el Duodeno como en el Yeyuno**.

Comparando con la luz intestinal, hay una reducción de **Aerobios**, principalmente en Duodeno y una reducción aún más importante de **Anaerobios** en el mismo.

SUBGRUPO 2º

A) Flora de las Mucosas Duodenales: en ellas se observa un incremento progresivo de los **AEROBIOS** a partir del 6º día y hasta el final del estudio. Los valores de Aerobios a partir del 6º día son parecidos a los encontrados en el **Subgrupo 1º** y sacrificados a los 30 días.

En cuanto a los **ANAEROBIOS** se evidencia también un incremento a partir de las 48 horas y hasta el final del estudio, encontrándose cifras semejantes a las de los animales del **Subgrupo 1º** y sacrificados a los 30 días.

B) Flora de las Mucosas Yeyunales y en relación a los **AEROBIOS**, encontramos un aumento progresivo a partir de las 48 horas respecto a los mismos animales en el momento de la intervención (control). Son bastante superiores a las cifras encontradas en el grupo de **Operación Simulada** y a partir de estas primeras 48 horas las cifras obtenidas son muy similares a las encontradas en el **Subgrupo 1º** y sacrificados a los 30 días.

Los **ANAEROBIOS** presentan una gran proliferación a partir de las primeras 48 horas, siendo las cifras encontradas muy superiores a las de las mucosas **Controles** de los mismos

animales, como asimismo a la de las mucosas yeyunales del grupo Operación Simulada, presentando cifras similares en relación con el **Subgrupo 1°**.

C) Flora de las Mucosas Cólicas

En relación con los **AEROBIOS** se encuentra un discreto incremento en su número en los animales, tras haber sido sometidos a RMI-TT y a partir del 6° día. Son asimismo superiores a las encontradas en las mucosas cólicas en los animales sometidos a **Operación Simulada** y sobre todo al 6° día de la RMI-TT.

Las cifras en los **Subgrupos 1° y 2°** son muy similares a partir del 6° día, siendo inferiores en los primeros 4 días en el **Subgrupo 2°**.

Respecto a los **ANAEROBIOS** presentan cifras similares en los mismos animales que nos sirvieron de **Control**, como asimismo con los animales del grupo **Operación Simulada** y del **Subgrupo 1°** de RMI-TT y que fueron sacrificados a los 30 días.

Respecto a la comparación entre **AEROBIOS-ANAEROBIOS** en estas mismas mucosas en relación con las halladas en la luz intestinal en los animales de éste **2° Subgrupo**, no se aprecian diferencias significativas en ninguno de los tres tramos digestivos estudiados (**Figura 4.2.6**).

Por otra parte sí **evidenciamos** que en la Luz Intestinal los **Aerobios** en Duodeno están discretamente aumentados y sobre todo un incremento importante en los **Anaerobios**.

Respecto al **Yeyuno** y en la Luz Intestinal los **Aerobios** están incrementados respecto a los animales **Controles** y muy significativos con respecto a los **Anaerobios**.

En el **Colon** se evidencia un incremento discreto de **Aerobios** respecto a los Controles, siendo los **Anaerobios** similares a éstos.

Por ello podemos indicar que el SCB y la Contaminación Retrógrada Bacteriana ya se han iniciado a las 48 horas de haber sido sometidos los animales a una RMI-TT.

Coincide el incremento de las cifras de **AEROBIOS** y **ANAEROBIOS** en los animales sacrificados a los 4, 6, 8 y 10 días con el aumento de dichos microorganismos en Ganglios mesentéricos, Hígado y Bazo.

Estos resultados indicarían que las alteraciones bacterianas de la Flora propia de las mucosas intestinales, se presentan desde el inicio de la RMI-TT, y que persisten como mínimo hasta los 30 días.

En el hombre no está demostrado la existencia de una verdadera flora de las mucosas gastrointestinales con bacterias unidas a las células de las mismas como en algunos animales, habiéndose evidenciado que ésta es menos abundante que la existente en la Luz Intestinal.

Dicha flora de la mucosa tiene un efecto mayor sobre la misma que la de la Luz Intestinal, al poder destruir el moco protector mediante enzimas o toxinas extracelulares y *parece existir cierta evidencia en los animales, de que la flora propia de la mucosa puede ser antagonista de las bacterias potencialmente patógenas.*

Entre las funciones propias de la mucosa intestinal destacan las Inmunológicas y las de Barrera, siendo esta última debida en parte a los complejos de unión entre las células epiteliales, los cuales desempeñan un triple papel: de **valla**, **puerta** y **puente** (DAIMOND 1977). Asimismo la **Mucina** tiene una función adicional como gel protector.

El epitelio gastrointestinal es un tejido dinámico y rápidamente renovable pero profundamente afectado por estrés metabólicos y por determinados tipos de agresiones (quemaduras, traumatismos, cirugía mayor, sepsis, etc). En estas circunstancias (la función de barrera para las bacterias y endotoxinas intraluminales) pueden alterarse las funciones normales de la mucosa gastrointestinal, lesionando la propia mucosa y facilitando el paso de gérmenes a su través (una de las posibles vías) para alcanzar los ganglios linfáticos y después tejidos extraintestinales (TLB), actuando el intestino como reservorio de bacterias causantes de infecciones sistémicas.

Existen 3 factores (DEITCH 1990) que predisponen a la TLB y que están comúnmente presentes en el paciente críticamente grave.:

1) disrupción del balance ecológico de la microflora intestinal normal, que ocasionaría **SCB**; **2)** deterioro de las defensas inmunológicas del huésped y **3)** disrupción física de la barrera mucosa intestinal.

Por otra parte en otros modelos de experimentación se encuentran disrupciones de la continuidad del epitelio al ser examinados a microscopía óptica (DEITCH 1987), sugiriendo que las bacterias atraviesan el epitelio entre las células por medio de pequeñas roturas en la integridad de la barrera de la mucosa intestinal. Esta permeabilidad alterada puede por otra parte conducir a una absorción sistémica de **LPS** u otras toxinas microbianas (Van DEVENTER 1988) y, tan sólo una pequeña cantidad absorbida de LPS puede ocasionar como está demostrado en el humano (WOLF 1973), efectos importantes en la hemodinámica pulmonar y metabólica.

En la actualidad no se conoce si la TLB y la Permeabilidad alterada de la mucosa ocurren de forma concomitante o no.

5.2.3. GANGLIOS MESENERICOS

a) Relación Aerobios-Anaerobios de Ganglios Mesentéricos en los animales Controles.

Al igual que el caso de las mucosas intestinales, no hemos encontrado trabajos sobre la microflora en ganglios mesentéricos en el perro, con el propósito de objetivar como una vía de inicio de la TLB, por lo que estudiamos en 51 animales la microflora en ganglios mesentéricos y cuyo resultado se expone en la **Tabla 4.2.6**.

Lo normal será la ausencia de gérmenes, aunque hemos observado un discretísimo aumento en **Aerobios** y **Anaerobios** en algunos animales y que probablemente presentaban algún tipo de patología que no detectamos antes del sacrificio.

b) Relación Aerobios-Anaerobios de Ganglios Mesentéricos en los animales sometidos a Operación Simulada.

En los animales sometidos a esta técnica se han evidenciado una **muy baja cifra** tanto de **Aerobios** como de **Anaerobios** y es difícil relacionarlo con la agresión quirúrgica, ya que se mantiene la misma proporción de perros con crecimiento positivo en los ganglios, que en el grupo de perros Controles. No hemos encontrados referencias sobre este tipo experimental.

c) Relación Aerobios-Anaerobios de Ganglios Mesentéricos en los animales sometidos a Resección Masiva intestinal término-terminal.

SUBGRUPO 1º

Respecto a los animales sometidos a una resección masiva intestinal del **90%**, en todos ellos se ha puesto de manifiesto la presencia de **Aerobios** y de **Anaerobios**, teniendo como mínimo 10^2 UFC de Aerobios y de 10^3 UFC de Anaerobios.

SUBGRUPO 2º

En los animales de este Subgrupo todas las muestras ganglionares fueron **NEGATIVAS** tanto para **AEROBIOS** como para **ANAEROBIOS**, como se esperaba.

Sin embargo una vez sometidos a RMI-TT, en todos los animales se evidenció **presencia** de **AEROBIOS** y a partir de las 48 horas y con cifras de 10^2 UFC, y a partir del 4º día 10^4 UFC, cifra que permaneció constante hasta el final del estudio.

Respecto a los **ANAEROBIOS** fueron **positivos** 9 de los 10 animales (un negativo a las 48 horas y su homólogo en el grupo/tiempo presentó en cambio 10^4 UFC), manifestando cifras todos ellos de 10^4 UFC a partir del 4º día.

Estas cifras son similares a las del **Subgrupo 1º**, animales que fueron sacrificados a los 30 días.

Estos resultados sugieren que la TLB está presente como mínimo desde el 2º día de la RMI-TT y que perdura también como mínimo hasta los 30 días.

La presencia de **TLB** no implica necesariamente la existencia de una lesión de la barrera epitelial, aunque la **TLB per se** ya representa un fallo en la integridad de la función de barrera mucosa.

Si dicha función de barrera depende tanto de las células epiteliales como del espacio intercelular en el ápex de las mismas y, dado que son células con un elevado nivel metabólico, son muy sensibles a los déficit de oxígeno y nutrientes (**PHILLIPS 1988**).

SAYDJARI (1991) en experimentos con cerdos sometidos a isquemia mesentérica y lesión térmica, demostró **TLB** a ganglios linfáticos mesentéricos que confirmaban un deterioro de la integridad de la mucosa.

La depleción del material mucoso, que en el animal de experimentación se traduce con un **SCB** intestinal, se acompaña de **TLB** a ganglios mesentéricos, hígado y bazo (**WELLS** 1988). Asimismo influye el déficit de IgA secretora, que impide en circunstancias normales la fijación de las bacterias a las células de la barrera mucosa (**BOUNOUS** 1990) y por lo tanto una eficaz defensa contra la **TLB** y, por otra parte el ayuno va a impedir la proliferación de las bacterias comensales, las cuales en circunstancias normales se fijarían a los enterocitos e impedirían la fijación y crecimiento de patógenos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden orientarnos a que puede ser usada la vía de drenaje linfático como medio de **TLB** de gérmenes tanto **Aerobios** como **Anaerobios** y de acuerdo con trabajos de autores ya citados, aunque **MOORE** (1990) en su estudio sugiere que la diseminación bacteriana más allá de los nódulos mesentéricos hasta la vía portal no es lo frecuente ni lo normal, permaneciendo la posibilidad de que la diseminación ocurra a través de la vía linfática (vía de la cisterna del quilo y del conducto torácico).

5.2.4. HIGADO

a) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado en los animales Controles

Como en los estudios anteriores, no hemos encontrado estudios en perros sobre el tema. Se determinaron 51 muestras en animales Controles y como esperábamos **no se encontraron Aerobios ni Anaerobios** en ninguna de ellas.

b) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado en los animales sometidos a Operación Simulada.

Respecto a este grupo de estudio se apreció una muy baja cifra de **Aerobios**, que quizás pudiera ser atribuida a la agresión quirúrgica y/o ileo paralítico postquirúrgico. Tan sólo un animal presentó 10^1 UFC de **Aerobios**.

c) Relación Aerobios-Anaerobios en Hígado en los animales sometidos a Resección Masiva Intestinal término-terminal

Como en los casos de los Ganglios Linfáticos, todas las muestras controles hepáticas obtenidas fueron negativas tanto para **AEROBIOS** como para **ANAEROBIOS**.

Hay que destacar que **en todos** los animales del **Subgrupo 1º** sometidos a este tipo de intervención, **se ha manifestado la presencia de Aerobios y de Anaerobios** a los 30 días de ser sometidos a RMI-TT.

En el **Subgrupo 2º**, tras ser los animales sometidos a RMI-TT, en todos ellos se evidenciaron presencia de **Aerobios** a partir de las 48 horas (10^2 UFC y 10^3 UFC) y 10^4 UFC a partir del 4º día. Estas cifras son superiores durante todo el estudio de este **Subgrupo 2º** a partir del 4º día y hasta finalizar el mismo.

Respecto a los **Anaerobios** , excepto en un animal que a las 48 horas fué negativo, **todas las demás muestras cultivadas fueron positivas** con cifras progresivas de 10^1 UFC a 10^3 UFC (9 de 10 animales).

Estos resultados sugieren que la TLB está presente como mínimo desde el 2º día de la RMI-TT y que perdura como mínimo hasta los 30 días.

5.2.5. BAZO

a) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo en animales Controles

Se han utilizado 51 animales para este estudio y aunque lo normal sería la ausencia de gérmenes en este órgano, se han observado un discretísimo aumento de **Aerobios** (5 animales presentaron 10^1 UFC y uno 10^2 UFC) y de **Anaerobios** (2 animales presentaron 10^1 UFC). Podría existir la posibilidad de contaminación previa al sacrificio.

b) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo en animales sometidos a Operación Simulada.

Como en el grupo Control se ha apreciado una cifra muy baja de **Aerobios** (un animal con 10^1 de UFC) y en ninguno de ellos se evidenció presencia de **Anaerobios**. Este animal coincide con el que presentaba Aerobios (10^1 UFC) en hígado y ganglio mesentérico. Lo normal es no encontrar microorganismos, pudiéndose considerar a este animal como portador previo a la intervención.

c) Relación Aerobios-Anaerobios en Bazo en animales sometidos a Resección Masiva Intestinal término-terminal.

Sin embargo en el **Subgrupo 1°** de las RMI-TT y sacrificados a los 30 días **en todos los animales** se ha puesto de manifiesto la **presencia** tanto de **Aerobios** como de **Anaerobios** , presentando todos los animales **Aerobios** con cifras de 10^3 UFC y de **Anaerobios** con cifras mínimas de 10^2 UFC.

En el **Subgrupo 2°** una vez realizada la RMI-TT aparecen **Aerobios** en un animal a las 48 horas con cifras de 10^1 UFC, pero a partir de los 4 días, las cifras varían de 10^1 UFC a 10^3 UFC a

los 10 días, cifras bien superiores a la de los animales sometidos a **Operación Simulada** y similares a la de los 8 y 10 días del **Subgrupo 1°** y sacrificados a los 30 días.

Estos resultados al igual que en los Ganglios mesentéricos e Hígado, sugieren que la TLB está presente como mínimo desde el 2° día de la RMI-TT y que perdura como mínimo hasta los 30 días.

Como en el caso de los estudios microbiológicos hepáticos (**DEITCH** 1987), también aquí se evidencia **TLB**. Por otra parte tanto el hígado como el bazo son ricos en tejido linfoide y en sangre arterial y venosa, sirviendo ambos como filtros en sus múltiples funciones.

5.3. SANGRE PERIFERICA Y SANGRE PORTAL

a) Relación Aerobios-Anaerobios en Sangre Periférica y Sangre Portal en los animales Controles.

Se determinaron 62 muestras para cada estudio de otros tantos animales, no habiéndose encontrado en ninguno de ellos contaminación de las mismas, tanto para **Aerobios** como para **Anaerobios**, indicándonos que potencialmente los animales **Controles** no estaban contaminados.

b) Relación Aerobios-Anaerobios en Sangre Periférica y Sangre Portal en los animales sometidos a Operación Simulada.

Como en el grupo **Control**, no se demostró contaminación de la Sangre Periférica ni de la muestra Venosa Portal, ni en el momento de la Operación Simulada ni en el momento del sacrificio al cabo de 30 días, lo que nos hace presuponer que dichos animales ni estaban ni se contaminaron con la laparotomía exploradora.

c) Relación Aerobios-Anaerobios en Sangre Periférica y Sangre Portal en los animales con Resección Masiva Intestinal término-terminal.

SUBGRUPO 1º

En este grupo de 5 animales pudo evidenciarse **en todos ellos la presencia de Flora Mixta** y estadísticamente significativa.

SUBGRUPO 2º

En los 10 animales estudiados, todos han presentado en el momento del sacrificio (a los 2, 4, 6, 8 y 10 días) **Flora Mixta**, idéntica a los sacrificados a los 30 días.

En un trabajo reciente, **MOORE** (1991) no consigue demostrar **TLB** al sistema portal ni tampoco bacteriemias sistémicas en un grupo de 20 pacientes en estado crítico (30% con FMO) obteniendo muestras venosas portales a través de un catéter colocado en la vena porta hasta el 5º día y, por otro lado muestras de sangre periférica (un total de 212), como tampoco presencia de endotoxinas en sangre portal o periférica en las primeras 48 horas. Considera que la diseminación bacteriana desde los ganglios mesentéricos hasta la circulación portal es infrecuente, no descartando por otra parte la vía linfática como alternativa.

5.4. ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

5.4.1. HIGADO

Respecto a los estudios de las muestras que han servido como **Controles**, no se evidenciaron ningún tipo de lesión ni en la arquitectura parenquimatosa, ni en la distribución porto-portal ni porto-venosa y con total ausencia de fenómenos inflamatorios. Podemos considerar a los animales como sanos y cuyo patrón histológico nos sirva de control.

En los animales sometidos a **Operación Simulada** destaca congestión hepática portal y periportal sinusoidal con ocasionales células inflamatorias mononucleales, que pudieran corresponder a un proceso inflamatorio leve inespecífico y posiblemente secundario a la agresión quirúrgica.

Respecto a los animales sometidos a **RMI-TT** existen lesiones compatibles con hígado de sepsis y creemos que por vía sanguínea, ya que la sangre portal que aportaría las procedentes de la región esplénica y del área mesentérica del intestino delgado y grueso residual, en todos los animales se han evidenciado hemocultivos positivos para Flora Mixta.

Se sabe que el 35% de las células hepáticas corresponden al sistema retículo endotelial (SRE), con funciones de aclaramiento de bacterias y toxinas bacterianas antes de que alcancen la circulación general y, que bien por fenómenos isquémicos o por estados de shock, pueden afectarse estas funciones favoreciendo de esta forma la extensión de los fenómenos de **TLB** desde el intestino. Los fenómenos de esteatosis se evidencian en el sobrecrecimiento bacteriano en individuos con cortocircuito e igual que en nuestro grupo de **RMI-TT**.

5.4.2. DUODENO

En los animales **Controles** no se evidenciaron lesiones histológicas.

En los animales sometidos a **Operación Simulada**, aunque las vellosidades están conservadas existe presencia de celularidad inflamatoria (células plasmáticas) sobre todo en la lámina propia y descamación del epitelio superficial y probablemente debidas al estrés y evidenciándose en 6 de los 10 animales. El epitelio glandular está desorganizado y con pérdida de células caliciformes.

En los animales sometidos a **RMI-TT** se evidencia denso infiltrado en la lámina propia con fenómenos de exocitosis y pérdida de células caliciformes con marcados fenómenos regenerativos posiblemente por lesiones secundarias al estrés. No se ha evidenciado atrofia vellositaria como consecuencia de que los animales han sido alimentados por vía oral inmediatamente de ser sometidos a la resección intestinal.

5.4.3. YEYUNO

En los animales **Controles** no se han evidenciado alteraciones en las vellosidades existiendo escaso infiltrado linfoplasmocitario de la lámina propia, ni alteraciones a nivel del epitelio glandular. Se han observado escasas células caliciformes.

En los animales sometidos a **RMI-TT** se evidencian vellosidades dilatadas (por inflamación crónica) con presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y de polimorfonucleares y a nivel del epitelio glandular fenómenos regenerativos con hipercromasia y despolarización nuclear con fenómenos inflamatorios. A existir un **Sobrecrecimiento bacteriano** hay que pensar en que las bacterias y sus productos (glucosidasas, proteasas y posiblemente toxinas) pueden dañar la mucosa intestinal causando lesiones mucosas leves o moderadas junto con las ocasionadas en el glicocáliz lo que interferirá la absorción normal. Tampoco se han evidenciado atrofia vellositaria y que creemos es consecuencia de que estos animales han ingerido alimento ya inmediatamente tras la resección intestinal.

5.4.4. COLON

En los animales **Controles** se ha encontrado una arquitectura normal con abundantes células caliciformes.

En los animales sometidos a **Operación Simulada** no se han encontrado ningún tipo de alteración.

En los animales sometidos a **RMI-TT** se ha evidenciado un epitelio atrófico (en 3 de los 5 animales) con erosión de superficie e inflamación crónica de la lámina propia. Asimismo se aprecian cambios regenerativos a nivel del epitelio glandular bien por **estrés** o por **SCB** debido a la disminución de la ingesta oral, lo que limitará su capacidad para mantener el medio ecológico intraluminal normal con crecimiento bacterianos anormales (**KLIPSTEIN** 1969). Asimismo se han apreciado escasas células caliciformes y cuya disminución podría ser comparable a las encontradas en la colitis isquémica, colitis ulcerosa, etc. La mucina forma normalmente una capa de grosor comparable al de la capa hídrica permanente y respondiendo a la agresión con un incremento de su secreción. Aunque la disminución de la secreción de mucina no está claro, se sabe que sus células secretoras necesitan unos requerimientos energéticos elevados, pudiéndose encontrar el epitelio intestinal profundamente afectado por la falta de alimentos, por el ayuno y por el estrés. Esta disminución del número de células caliciformes puede ocasionar una disminución (¿por agotamiento de la renovación del tiempo celular de las células caliciformes?) de la cantidad de mucina secretada que determinaría que la capa de moco sea de un espesor menor, con la consiguiente alteración de la función antibacteriana de la mucina contra los gérmenes de la luz intestinal, lo que permitiría el paso de ellos hacia la mucosa intestinal y de aquí por vía ganglionar llegar al la circulación general con determinación de un incremento notable de la TLB.

5.4.5. RIÑÓN

En los animales **Controles** no se han evidenciado lesiones ni a nivel glomerular ni a nivel del epitelio tubular periglomerular.

En los animales sometidos a **RMI-TT** se observa un glomérulo hipercelular con marcada aumento de matriz y celularidad mesangial y con adherencias y retracción de la cápsula de Bowman. Se aprecian ocasionales acúmulos intersticiales e intratubulares de polimorfonucleares neutrófilos a nivel papilar, que son compatibles con fenómenos de sepsis.

*El diagnóstico es de **Glomerulonefritis mesangio-proliferativa difusa, de origen séptico y cuya vía de diseminación es sanguínea.***

Se han evidenciado presencia de **Nefrocalcinosis** en todos los animales por hiperoxaluria, patología ya descrita hace años en los grandes resecados intestinales y en los by-pass antiobesidad.

6. CONCLUSIONES

En la presente TESIS, realizada en perros sanos, se obtienen las siguientes *Conclusiones*:

A.- La **Laparotomía Simple** en el grupo de animales sometidos a Operación Simulada **no ocasiona**:

- *Contaminación Retrógrada Bacteriana*
- *Sobrecrecimiento Bacteriano*
- *Translocación Bacteriana*

B.- En los 2 grupos de animales sometidos a *Resección Masiva Intestinal Término-terminal* (RMI-TT) del 90%, *se evidencia*:

1°.- *Sobrecrecimiento Bacteriano tanto en la Luz Intestinal como en las Mucosas Intestinales de todos los segmentos digestivos de Intestino Delgado y Grueso residuales*, y como mínimo a partir del 2° día de ser sometidos los animales a la RMI-TT y hasta el 30° día de la misma.

2°.-*Síndrome de Malabsorción* con pérdida importante de peso, esteatorea, diarrea de ácidos biliares y las alteraciones bioquímicas típicas del Síndrome de Intestino Corto.

3°.-*Translocación Bacteriana en Ganglios linfáticos mesentéricos, Hígado, Bazo, Sangre periférica y en Sangre Venosa Portal*, como mínimo desde el 2° día de ser los animales sometidos a la RMI-TT y hasta el 30° día.

4°.- *Fracaso Multiorgánico con afectación histopatológica en mucosas gástricas, duodenales, intestinales, hígado y riñón* de todos los animales, *como asimismo alteraciones bioquímicas en 2/5 de los perros*.

7. BIBLIOGRAFIA

ABRAMS G. D.: Microbial effects on mucosal structure and function. *Am. J. Clin. Nutr.* 30 : 1880-1886, 1977

ADAR R, FRANKIN A, SPARK RF et al.: Effect of dehydration and cardiac tamponade on SMA flow : Role of vasoactive substances. *Surgery* 1976; 79: 534.

ALBERT DH, SNYDER F.: Biosynthesis of platelet activating factor from 1-alkyl-2-acyl-sn-glycero-3-phosphocholine by rat alveolar macrophages, phospholipase A₂ and acetyltransferase activities during phagocytosis and ionophore stimulation. *J Biol Chem* 1983; 258 : 97-102.

ALEXANDER JV, BOYCE ST, BABCOCK GF et al.: The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496.

ALEXANDER JV.: Nutrition and translocation. *JPEN*, 14: 170S-174S, 1990.

ALVERDY JC, AOYS E and MOSS GS.: Effect of commercially available chemically defined liquid diets on the intestinal microflora and bacterial translocation from the gut. *JPEN*, 14: 1-6, 1990.

ALVERDY JC, AOYS E y MOSS GS.: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery*, 104: 185-190, 1988.

AMENT, M.E, SHIMODA, S.S, SAUNDERS, D.R. y RUBIN, C.E.: Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. *Gastroenterology.*, 65, 903, 1972.

ANDERSON W D and ANDERSON BG.: Comparative Anatomy. In Anderson, N. V. (ed) : *Veterinary Gastroenterology*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1980, pp. 127-171.

ANTONSSON JB, BOYLE CC III, KRUIHOFF KL et al.: Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990; 259: G519.

ARANHA GV, PICKLEMAN J, PIFARRE R, SCANLON PJ, GUNNAR RM.: The reasons for gastrointestinal consultations after cardiac surgery. *Am Surg* 1984; 50: 301-304.

ARVIDSSON S., FALK K., MARKLUND S. et al.: Role of free oxygen radical in the development of gastrointestinal mucosal damage in Escherichia coli sepsis. *Circ Shock* 1985; 16: 383.

AULICK LH, GOODWIN CW, BECKER RA et al.: Visceral blood flow following injury. *Ann Surg* 1981; 193: 112.

AUSCHER C, AMORY N, EMP P et al.: Xanthine oxidase activity in human intestines. Histochemical and radiochemical study. *Adv Exp Med Biol* 122: 197, 1979.

AUSTGEN TR., CHEN MK, FLYNN TC et al.: The effects of endotoxin on the splanchnic metabolism of glutamine and related substrates. *J Trauma*, 31: 742- 752, 1991.

BAILEY RW, BULKLEY GB, LEVY KI et al.: Pathogenesis of non occlusive mesenteric ischemia : Studies in a porcine model induced by pericardial tamponade. *Surg Forum* 1982; 33: 194.

BAKER JW, DEITCH EA, BERG, RD, SPECIAN, RD.: Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28: 896-906.

BAKER SJ.: Malnutrition and intestinal disease, in Jerzy-Glass G (ed): *Progress in Gastroenterology*. New York., Grune and Stratton Inc, 1977, vol 3, pp 563-594.

BAKER T, DEITCH EA et al.: Hemorrhagic shock promotes the systemic translocation of bacteria from the gut. *J. Trauma* 1988; 28: 896.

BARTON RG, WELLS CL, CARLSON A et al.: Dietary Omega-3 fatty acids decrease mortality and Kupffer cell prostaglandin E₂ production in a rat model of chronic sepsis. *J Trauma* 31: 768-774, 1991.

BARZA M.: Listeriosis in milk. *N Engl J Med* 1985; 312 : 438.

BATELLI MG, MOLRENZONI E, STRIPE F.: Milk xanthine oxidase type D (dehydrogenase) and tipo O (oxidase). Purification, interconversion and some properties. *Bioche J.* 131: 191, 1973.

BAUE AE.: Gastrointestinal tract. An active metabolic organ that can fail. In : *Multiple organ failure. Patient care and prevention*. Mosby year Book. St. Louis 1990; pp 364-373.

- BAUM TD, WANG H, ROTHSCCHILD HR et al.:** Mesenteric oxygen metabolism, ileal mucosal hydrogen ion concentration and tissue edema after crystalloid or colloid resuscitation in porcine endotoxic shock: Comparison of Ringer's lactate and 6% hetastarch. *Cir Shock* 30: 385, 1990.
- BEDNAR M, SMTIH B, PURTO A and MULANE KM.:** Nazotrión induced salvage of ischemia myocardium in anesthetized dogs is mediated through inhibition of neutrophil function. *Circ. Res.*, 57: 131-141, 1985.
- BENTLEY DW, NICHOLS RL, CONDON RE and GORBACH SL.:** The microflora of the human ileum and intraabdominal colon: Results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of the technique. *J. Lab. Clin. Med.*, 79: 421-429, 1972.
- BERG RD.:** Bacterial translocation from the gastrointestinal tracts of mice receiving immunosuppressive chemotherapeutic agents. *Curr Microbiol* 1983; 8: 285.
- BERGER R y ADAMS L.:** Nutritional support in the critical care setting (Part 2). *Chest*, 96: 372-380, 1989.
- BERGOFSKY EH.:** Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers : Effect of breathing enriched O₂ mixtures. *J Clin Invest* 1964; 43: 193.
- BETTS CW and CRANE SW.:** Manual de Terapéutica quirúrgica de los pequeños animales. Ed Salvat, pp 80-82, 1988
- BLOOM SR and POLACK JM.:** The hormonal pattern of intestinal adaptation: A major role for enteroglucagon. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl): 93.
- BLUM H, SUMMERS JJ, SCHANALL MD et al.:** Acute intestinal ischemia studies by phosphorous nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Ann Surg* 204: 83, 1986.
- BORDER J, HASSETT J, LaDUCA J et al. :** The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS-40). *Ann Surg.* 1987; 206: 427-488.
- BOUNOUS G.:** Pancreatic proteases and oxygen-derived free radicals in acute ischemic enteropathy. *Surgery* 1986; 99: 92-94.
- BOUNOUS G.:** The intestinal factor in multiple organ failure and shock (Editorial). *Surgery* 1990; 107: 118-119.

- BOUNOUS G.:** The intestinal factor in multiple organ failure and shock. *Surgery*, 107: 118-119, 1989.
- BRAQUET P, TOUQUI L, SHEN TY et al.:** Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev* 1987; 39: 97.
- BRAWN K, FRIDOVICH I:** Superoxide radical and superoxide dismutases: threat and defense. *Acta Physiol Scand* 1980; 492: 9-18.
- BROWN MF, ROSS AJ, DASHER J et al. :** The role of leukocytes in mediating mucosal injury of intestinal ischemia-reperfusion. *J Pediatr Surg* 25: 214, 1990.
- BULKLEY GB, KVIETYS PR, PARKS DA et al.:** Relationship of blood flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. *Gastroenterology* 1985; 89: 852.
- BULKLEY, GB.:** Pathophysiology of free radical-mediated reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1987; 5: 512-517.
- BULKLEY, GB.:** The role of oxygen free radicals in human disease processes. *Surgery* 1983; 94: 407-411.
- BUMASCHNY E, DOGLO G, PUSAJO et al.:** Postoperative acute gastrointestinal tract hemorrhage and multipleorgan failure. *Arch Surg* 1988; 123: 722-726.
- BURKE D, ALVERDY JC, AOYS E, MOSS GS.:** Glutamine supplemented TPN improves gut immune function. *Arch Surg* 1989; 124: 1396-1399.
- BURKE V, STONE DE, BEAMAN J and GRACEY M.:** Effects of biliary diversion on intestinal microflora in the rat. *J. Med. Microbiol.*, 10: 241-244, 1977.
- BYRNE BM and DANKERT J.:** Volatile fatty acids and aerobic flora in the gastrointestinal tract of mice under various conditions. *Infect. Immun.*, 23: 559-563, 1979.
- CAIRNIE AB, LAMBERTON LF, STEEL GG.:** Cell proliferation studies in the intestinal epithelium of the rat : I. Determination of the kinetic parameters. *Exp Cell Res* 1965; 39 : 528.
- CAMERON, P.G., WATSON, G.M. and WITTS, L.J.:** The experimental production of anaemia by operations on the intestinal tract. *Blood*, 4: 803 - 805, 1949.
- CARDEN DL, SMITH JK, ZIMMERMAN BJ et al.:** Reperfusion injury following circulatory collapse: The role of reactive oxygen metabolites. *J Crit Care* 4: 294, 1989.

CARRICO CJ, MEAKINS JL, MARSHALL JC, FRY D, MAIER RV.: Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121: 196-208.

CARTER EA, TOMPKINS RG, SCHIFFRIN E et al.: Cutaneous thermal injury alters macromolecular permeability of rat small intestine. *Surgery* 1990; 107: 335.

CARTER PB, COLLINS FM.: The route of enteric infection in normal mice. *J Exp Med* 1974; 139: 1189.

CATY MG, SCHMELING DJ, FRIEDL HP et al.: Histamine : A promoter of xanthine oxidase activity in intestinal ischemia reperfusion. *J. Pediatr Surg* 25: 218, 1990.

CERRA FB, McPHERSON JP, KONSTANTINIDES FN et al.: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104: 727-733.

CERRA FB, NEGRO F and EYER S.: Multiple organ failure syndrome: patterns and effects of current therapy. En Vicent JL (ed.). *Updake in intensive care and emergency medicine*. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York, 22-31, 1990.

CERRA FB.: The role of nutrition in the management of metabolic stress. *Cirt Care Clin*, 2: 807-819, 1986.

CEZARD JP, BROYART JP, CUISINIER-GLEIZES P et al.: Sucrase-isomaltase regulation by dietary sucrose in the rat. *Gastroenterology* 1983; 84: 18.

CLARKE JS, CONDON RE, BARTLETT JG et al.: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: Results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann. Surg.*, 186: 251-259, 1977.

CLARKE RM.: The time-course of changes in mucosal architecture and epithelial cell production and cell shedding in the small intestine of the rat fed after fasting. *J Anat* 1975; 120: 321.

CLARKE RTJ.: Methods for studing gut microbes. In: *Microbial Ecology of the Gut*, edited by R. T. J. Clarke and T. Bauchop, pp. 1-33. Academic Press, New York, 1977.

CLARKE, R.M.: Luminal nutrition versus functional work-load as controllers of mucosal morphology and epithelial replacement in the rat small intestine. *Digestion.*, 15: 411-424,1977.

CLIFTON GL, ROBERTSON CS and CONTANT CF.: Enteral hyperalimentation in head injury. *J Neurosurg*, 62: 186-193, 1985.

- COATES ME and FULLER B.:** The gnotobiotic animal in the study of gut microbiology. In: *Microbial Ecology of the Gut*, edited by R. T. J. Clarke and Bauchop, pp 311-346. Academic Press, New York, 1977.
- COHN SM, FINK MP, LEE PC et al.:** LY171883 preserves mesenteric perfusion in porcine endotoxic shock. *J Surg Res* 1990. 49: 37
- COLOMER J, FERNADEZ-CRUZ, L SAEZ A et al.:** Radicales libres de oxígeno y transplantes de organos. *Rev Quir Esp* 1988; 6: 305-312.
- COLLETTI LM, REMICK DG, BURTCH GD, KUNKEL SL, STRIETER RM, CAMPBELL DA.:** Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 1936-1943.
- COOKE EM, EWINS SP and SHOOTER R.:** The changing fecal population of *E. coli* in hospital medical patients. *Br. Med. J.*, 4: 593-595, 1969.
- CORRODI P.:** Jejunioileal bypass : Change in the flora of the small intestine and its clinical impact. *Rev. Infect. Dis.*, 6: S80-S84, 1984.
- CRABBE PA, NASH DR, BAZIN H et al.:** Inmuno-histochemical observations on lymphoid tissues from conventional and germ-free mice. *Laboratory Investigation*, 1970, 22, 448-457.
- CRANE RK, MILLER D, BIHLER I.:** The restriction on possible mechanism of intestinal active transport of sugars, in Kleinzeller A, KotyK A (ed): *Membrane Transport and Metabolism*. London, Academic Press, 1961, pp 439-449.
- CRISSINGER KD, GRANGER DN.:** Mucosal injure induced by ischemia and reperusión in the piglet intestine : Influences of the age and feeding. *Gastroenterology* 97: 920, 1989.
- CROSS CE, HALLIWELL B, BORISH, ET et al.:** Oxygen radical and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-545.
- CROWELL JW, JONES CEE and SMITH EE.:** Effect of allopurinol on hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.*, 216: 747-748, 1969.
- CUNNIGHAN SK, KEAVENY TV and FITZGERALD P.:** Effect of allopurinol on tissue ATP, ADP and AMP concentration in renal ischemia. *Brit. J. Surg.*, 61: 562-565, 1974.

- CURTIS, KJ.:** Protein digestion and absorption in the blind loop syndrome. *Digestive Diseases and Sciences.*, 2 (24): 923 - 929, 1979.
- CHADWICK BS, MODHA K and DOWLING RH.:** Mechanism for hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction. *New Engl. J. Med.*, 289:172, 1973.
- CHAMBERS DE, PARKS DE, PATTERSON and others.:** Xantina-oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 17: 145-152, 1985.
- CHANG RWS, JACOBS S, y LEE B.:** Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. *Crit Care Med*, 17: 367-370, 1989.
- CHANG SW, FEDDERSEN CO, HENSON PM et al.:** Platelet-activating factor mediates hemodynamic changes and lung injury in endotoxin treated rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1498.
- CHAVES M, SMITH MW, WILLIAMSON RCN.:** Increased activity of digestive enzymes in ileal enterocytes adapting to proximal small bowel resection. *Gut* 1987; 28: 981.
- CHERRY, W. B. and MOSS, C. W.:** The role of gas chromatography in the clinical microbiological laboratory (Editorial). *J. Infect. Dis.*, 119: 658-662, 1969.
- DAHINDEN C, GALANOS C, FEHR J.:** Granulocyte activation by endotoxi. I. Correlation between adherence and other granolocyte functions and role of endotoxin structure on biologic activity. *J Immunol* 1983; 130: 857.
- DAHNS MS, LANGE P, LOBDEL K et al.:** Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 1987; 100: 69.
- DAWSON AM, TRENCHARD D, GUZ A.:** Small bowel tonometry: Assesment of small oxygen tension in dog and man. *Nature (London)* 1965; 206 : 943.
- DEITCH E.A, Ma L, Ma WJ, et al.:** Inhibition of endotoxin-induced bacterial translocation in mice. *J. Clin.Invest* 84: 36, 1989.
- DEITCH E.A.:** Does the gut protec or injure patients inthe ICU ?. In: Cerra F, ed. *Perspectives in Critical Care*, St Louis, Mo: Quality Medical Publishing Inc; 1988; 1: 15-32
- DEITCH EA .:** Gastrointestinal damage and translocation of gastro-intestinal bacteria. In Roche AF editor: *The gastrointestinal response to injury, starvation and enteral nutrition*. Columbus. Ohio. Ross Laboratories ; pp 26-27, 1988

DEITCH EA, BERG R, SPECIAN R.: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. Arch Surg 122: 185, 1987.

DEITCH EA, BERG RD. : Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. J Trauma 1987; 27: 161-166.

DEITCH EA, BRIDGES RM.: Effect of stress and trauma on bacterial translocation from the gut. J Surg Res 1987; 42: 536.

DEITCH EA, BRIDGES W, MA L. et al.: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: The role of neutrophils and hydroxyl radicals. J Trauma 1990, 30: 942.

DEITCH EA, BRIGES W, BAKER J. et al.: Hemorrhagic shock induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. Surgery 1988; 104: 191.

DEITCH EA, Ma L et al.: Protein malnutrition predisposes inflammatory induced gut-origin septic states. Ann Surg 211: 560, 1990.

DEITCH EA, Ma WJ, Ma L et al.: Endotoxin-induced bacterial translocation: A study of mechanisms. Surgery 106: 292, 1989.

DEITCH EA, MAEJIMA K, BERG R.: Effect oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI microflora in humed rats. J Trauma 1985; 35: 385.

DEITCH EA, TAYLOR M, GRISHAM M, et al.: Endotoxin induces bacterial translocation and increases xanthine oxidase activity. J. Trauma 29: 1679, 1989.

DEITCH EA, WINTERTON J, MA L et al.: The gut, a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. Ann Surg 1987; 205: 681.

DEITCH EA. : Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. Surgery 1990; 107: 411.

DEITCH EA.: Bacterial translocation of the gut flora. J Trauma, 30: S184-S189, 1990.

DEITCH EA.: Infection in the compromised host. Surg Clin North Am; 68: 181-197, 1988.

DEITCH EA.: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg 1989; 124: 699.

DEITCH, EA.: The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development infection and multiple organ failure. Arch Surg 1990; 125: 403-404.

- Del MAESTRO RF, BJORK J and ARTORS KF.:** Increase in microvascular permeability induced by enzymatically generated free radicals. In vivo studies. *Microvasc. Res.*, 22: 239-254, 1981.
- Del MAESTRO RF.:** An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980 ; 492 (supl.): 153-168.
- Della CORTE E, STIRPE F.:** The regulation of rat liver xanthine oxidase. Involvement of thiol groups in the conversion of the enzyme activity from dehydrogenase (type D) into oxidase (type O) and purification of the enzyme. *Biochem J.* 126: 739, 1972.
- DEMLING RH, LALONDE C, RYAN P et al.:** Endotoxemia produces an increase in arterial but not venous lipid peroxides in sheep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 592.
- DIAMOND JM.:** The epithelial junction : Bridge, gate, and fence. *Physiologist* 1977; 20: 10.
- DIAZ FL, NIETO ML, FERNANDEZ-GALLARDO S et al.:** Occupancy of platelet receptors for platelet-activating factor in patients with septicemia. *J Clin Invest* 1989; 83: 1733.
- M DIEGO, A CAMPOS Y C LUCEA.:** Modificaciones ultraestructurales y bioquímicas del hígado y páncreas en la resección masiva experimental de intestino. *Rv Esp Enf Ap Digest*, 3: 549-558, 1979.
- DIXON JMS.:** The fate of bacteria in the small intestine. *J. Pathol. Bacteriol.*, 79: 131-140, 1960.
- DOE WF and HENSON PM.:** Macrophage stimulation by bacterial lipopolysaccharides. I. Cytolytic effect on tumor target cells. *Journal of Experimental Medicine*, 1978, 148, 544-556.
- DOGLIO GR, PUSAJO JF, EGURROLA MA, BONFIGLI GC, PARRA C, VETERE L, HERNANDEZ MES, FERNANDEZ S, PALIZAS F y GUTIERREZ G.:** Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1037-1040.
- DOMINGUEZ JM, MURILLO F, MUÑOZ MA y GONZALEZ E.:** El traumatismo craneoencefálico grave y su repercusión sobre el estado nutricional. *Nutr Hosp*, 3: 30-34, 1988.
- DONALDSON, R.M. CORRIGAN, H. and NATSIOS, G.:** Malabsorption of ⁶⁰Co-labelled cyanocobalamin in rats with intestinal diverticula. II. Studies on contents of the diverticula. *Gastroenterology*, 43 : 282, 1962.

DONOF RB, McLENNAN JE and GRILLO HC.: Preparation and properties of collagenases from epithelium and mesenchyme of healing mammalian wounds. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1971, 227, 639-653.

DORMANDY TL.: An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 2: 1010-1014.

DOWLING RH.: Small bowel adaptation and its regulation. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl 74): 53.

DRASAR BS, JENKINS, DJA. and CUMMINGS JH.: The influence of a diet rich in wheat fiber on the human fecal flora. *J. Med. Microbiol.* 9: 423-431, 1976.

DRASAR BS.: Cultivations of anaerobic intestinal bacteria. *J. Pathol. Bacteriol.*, 94: 417-427, 1967.

DRUDE RB. and HINES C, Jr.: The pathophysiology of intestinal bacterial overgrowth syndromes. *Arch. Intern. Med.*, 140: 1349-1352, 1980.

DUDRICK PS, SOUBA WW.: The role of glutamine in nutrition. *Current opinion in Gastroenterology* 1991; 7: 299-305.

DUFLOUR C, DANDRIFOSSE G, FORGET P et al.: Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology* 1988; 95: 112.

DUQUE E, BOLANOS O, LOTERO H et al.: Enteropathy in adult protein malnutrition: Light microscopic findings. *Am J Clin Nutr*, 1975; 28: 901.

EARNEST DL.: Physiologic consequences of surgical treatment for inflammatory bowel disease, in Kirsner JB, Shorter RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia, Lea and Febiger 1988, pp 715-744.

EASTWOOD G L.: Gastrointestinal epithelial renewal. *Gastroenterology* 72: 962-975, 1977.

ELIA M, GOREN A, BEHRENS R et al.: Effect of total starvation and very low calorie diets on intestinal permeability in man. *Clin Sci* 1987; 73: 205.

ENANKER LK, NILSSON F, RYDEN, AC and SCHWAN A.: The aerobic and anaerobic microflora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth II resection. *Scand. J. Gastroenterol.*, 17: 715-720, 1982.

- ENDRES S, GHORBANI R, KELLEY VE et al.:** The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids of the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*, 320: 265-271, 1989.
- ENGERSON TD, McKELVEY TG, RHYNE DB et al.:** Conversion of xantine dehydrogenase to oxidase in ischemic rats tissues. *J. Clin. Invest.*, 79: 1564-1570, 1987.
- EPHGRAVE KS, KLEIMAN-WEXLER RL y ADAIR CG.:** Enteral nutrients prevent stress ulceration and increase intragastric volume. *Crit Care Med*, 18: 621-624, 1990.
- ETEMADI AR, TEMPLE GE, FARAH BA et al.:** Beneficial effects of a leukotriene anatagonist in endotoxemia in the rat. *Circ Shock* 1987; 22: 55.
- FAIST F, BAUE AE, DITTMER H, HEBERER G.:** Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 1983; 23: 775-787.
- FALK A, MYRVOLD HE, LUNDGREN O et al.:** Mucosal lesions in the feline small intstine in septic shock. *Circ Shock* 1982; 9: 27.
- FALK A, REDFORS S, MYRVOLD H et al.:** Small intestinal mucosal lesions in feline septic shock: A study on the pathogenesis. *Circ Shock* 1985; 17: 327.
- FIDDIAN-GREEN RG and BAKER S.:** Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: Comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15: 153.
- FIDDIAN-GREEN RG and GANTZ NM.:** Transient episodes of sigmoid ischemia and their relation to infection from intestinal organisms after abdominal aortic operations. *Crit Care Med* 1987; 15: 835-839.
- FIDDIAN-GREEN RG, PITTENGER G, WHITEHOUSE WM.:** Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res* 1982; 33: 39.
- FIDDIAN-GREEN RG.:** Splachnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Ro Coll Surg Engl* 1988; 70: 128-134.
- FIDDIAN-GREEN, RG.:** Studies in splachnic ischemia and multiple organ failure. In: *Splachnic Ischemia and multiple organ failure*. Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund U. eds Edward Arnold. London/C.V. Mosby Co. St Louis. Missouri 1989; pp 349-363.

- FIDDIAN-GRENN RG, McGOUGH E, PITTENGER G, ROTHMAN ED.:** Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983; 85: 613-620.
- FIKRI, E. and CASSELLA, R.R.:** Jejunoileal bypas for massive obesity: results and complication in 52 patients. *Annals of Surgery.*, 179: 460 - 464, 1974.
- FILEZ L, STALMANS W, PENNINCHX F, KERREMANS R.:** Influences of ischemia and reperfusion of the feline small-intestinal mucosa. *J Surg Res* 1990; 49: 157-163.
- FINEGOLD SM.:** *Anaerobic Bacteria in Human Disease*, pp 30-31. Academic Press. New York, 1977.
- FINK MP, ANTONSON JB, WANG H et al.:** Etiology of increased intestinal permeability in endotoxic pigs: Limited role for mesenteric hypoperfusion. *Arch Surg* 1991, 126: 211.
- FINK MP, ANTONSSON JB, WANG H, ROTHSCHLID HR.:** Increased intestinal permeability endotoxic pigs. Mesenteric hypoperfusion as an etiologic factor. *Arch Surg* 1991; 126: 211-218.
- FINK MP, COHN SM, LEE PC, et al.:** Effect of lipopolysaccharide on intestinal intramucosal hydrogen ion concentration in pigs: Evidence of gut ischemia in a normodynamic model of septic shock. *Crit Care Med* 17: 641, 1989.
- FINK MP, FIALLO V, STEIN FL et al.:** Systemic and regional hemodynamic changes after intraperitoneal endotoxin in rabbits: Development of a new model of the clinical syndrome of hyper-dinamyc sepsis. *Circ Shock* 1987; 22: 73.
- FINK MP, ROTHSCCHILD HR, DENIZ YF et al.:** Systemic and mesenteric O₂ metabolism in endotoxic pigs: Effect of ibuprofen and meclofenamate. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1950.
- FINK MP.:** Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 627-641.
- FINK MP.:** Leaky gut hypothesis : A historical perspective. *Crit Care Med*, 15: 909-914, 1987.
- FOLK A, REDFORS S, MYRVOLD HE, HAGLUND U.:** Small intestinal lesions in feline septic shock. A study on the pathogenesis. *Circ Shock* 1985; 17: 327-337.

FOLMAN EJ, DOWLING RH, McNAUGHTONJ y PETERS TJ.: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small resection in the dog. *Gastroenterology*, 70: 712-719, 1976.

FONG Y , MARANO MA, MOLDAWER LL, HE WEI, CALVANO SE, KENNEY JS, ALLISON AC, CERAMI A, SHIRES GT, LOWRY SF.: The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896-1904.

FONG YM, MARANO MA, BARBER A et al.: Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 1989; 210: 449-456.

FOX AD, KRIPKE SA, BERMAN JR et al.: Reduction of the severity of enterocolitis by glutamine-supplemented enteral diets. *Surg Forum* 1987; 38: 43.

FRANKENFIELD DC y BEYER PL.: Soy-polysaccharide fiber: effect on diarrhea in tube-fed, head-injured patients. *Am J Clin Nutr*, 50: 533- 538, 1989.

FRIDOVICH I.: Quantitative aspects of the production of superoxide anion radical by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem* 245: 4053, 1970.

FRIDOVICH I.: The biology of oxygen radicals. *Science* 1978; 201: 875-880.

FRIEDL HP, TILL GO, TRENTZ O, et al.: Roles of histamine complement and xanthine oxidase in thermal injury of the skin. *Am J Pathol* 135: 203, 1989.

FULLER BJ, LUNNEC J, HEALING G, SIMPKLIM S and GREN CJ.: Reduction of susceptibility to lipid peroxidation by desferrioxamine in rabbit kidneys subjected to 24-hour cold ischemia and reperfusion. *Transplantation*, 43: 604-606, 1987.

GADISSEUX P, WARD J D, YOUNG H F et al.: Nutrition and the neurosurgical patient. *J Neurosurg* 60: 219-232, 1984.

GALAT JA, ROBINSON AV, RHODES RS.: Postischemic renal dysfunction: The limited role of xanthine oxidase-generated OFR. *J Surg Res* 1990, 49: 488-492.

GARCIA de LORENZO A, ORTIZ LEYVA C, JIMENEZ JIMENEZ, J y MONTEJO GONZALEZ JC.: Situación actual de la nutrición enteral en el paciente crítico. Una visión multicéntrica. *Medicina Intensiva*. 14: 274-285, 1990.

GIANELLA, RA., BROITMANN, A y ZANCHECK, N.: Competition between bacteria and intrinsic factor for Vit B₁₂ ; implication for Vit B₁₂, malabsorption in intestinal bacteria overgrowth. *Gastroenterology*, 62, 255, 1972.

GIBBONS RJ and KAPSIMALIS B.: Estimates of the overall rate of growth of the intestinal microflora of hamsters, guinea pigs and mice. *J. Bacteriol.*, 93: 510-512, 1967.

GIS T, HUBENS A, NEELS H et al.: The prognostic value of gastric intramural pH surgical intensive care patients. *Crit care Med* 1988; 1222- 1224.

GOLDIN RB, PEPPERCORN, MA and GOLDMAN P.: Contribution of host and intestinal microflora in the metabolism of L-Dopa by the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 186: 160-168, 1973.

GOODLAD RA, WRIGHT NA.: The effects of starvation and refeeding on intestinal cell proliferation in the mouse. *Cell Pathol* 1984; 45: 63.

GORBACH SL, NAHAS L, LERNER PI and WEINSTEIN L.: Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man, *Gastroenterology*, 53: 845-855, 1967.

GORBACH SL, PLAUT AG, NAHAS L, and HEPNER GW.: Studies of intestinal microflora. II. Microorganism of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. *Gastroenterology*, 53: 856-867, 1967.

GORBACH SL.: Intestinal microflora. *Gastroenterology*, 60: 1110-1129, 1971.

GORBACH SL.: The effect of diet on the intestinal microflora and its metabolic functions. In : *Defined Formula Diets for Medical Purposes.*, edited by M. E. Shills. American Medical Association, Chicago, 1977.

GORDON HA and BRUCHORE-KARDOS E.: Effect of normal microbial flora on intestinal surface area. *Am. J. Physiol.*, 201: 175-182, 1961.

GORIS RJA, BOEKHOLTZ WKF, VAN BEBBER IPT et al.: Multipleorgan failure and sepsis without bacteria: An experimental model. *Arch Surg*, 121: 897-901, 1986.

GOROSTIZA E, MATRCHE C, BROYART JP et al.: Influence of starvation on sucrose regulation by dietary sucrose in the rat. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1017.

- GRACEY M.:** The contaminated small bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am. J. of Clin. Nutr.*, 32: 234 - 243, 1979.
- GRAND JP.:** Complicaciones relacionadas con la nutrición en los pacientes críticos. En Lumb PhD y Bryan-Brown CW (eds). *Complicaciones en cuidados críticos*. Ediciones Consulta. Barcelona 1990, 230-257.
- GRANGER DN, HOLLWARTH ME, PARKS DA.:** Ischemia-reperfusion injury: Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand* 1986; 548 (Suppl): 47.
- GRANGER DN, KVIETYS PR, PERRY MA.:** Role of exchange vessels in the regulation of intestinal oxygenation. *Am J Physiol* 1982; 242: G570.
- GRANGER DN, RUTILI G, McCORD JM.:** Superoxide radical in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 81: 22, 1981.
- GREGORY JC, PARK KY and SCHOENBERG HW.:** Oxalate stone disease after intestinal resection. *J. Urol.*, 117:631, 1977.
- GRISHAM M, GRANGER DN.:** Neutrophil-mediated mucosal injury: Role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 3: 6S, 1988.
- GRISHAM MB, EVERSE J, JANSSEN HF.:** Endotoxemia and neutrophil activation in vivo. *Am J Physiol* 1988; 254: H1017.
- GRISHAM MB, HERNANDEZ LA, GRANGER DN.:** Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 251: G567, 1986.
- GRUM CM, FIDDIAN-GREEN RG, PITTENGER GL et al.:** Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1065-1069.
- GUTIERREZ J, MONTEJO JC, SANCHEZ-IZQUIERDO JA, BERMEJO S et al.:** Nutrición enteral precoz en el traumatismo craneoencefálico. *Medicina Intensiva*, 15: S92, 1991.
- GUTIERREZ, G.:** Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 1991; 19: 619-626.
- GYS T, HUBENS A, NEELS H et al.:** Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 1222.

GYS T, VAN ESBROECK G, HUBENS A.: Assesment of the perfusion in peripheral tissue beds by subcutaneous oximetry and gastric intramucosal pH-metry in elective colorectal surgery. *Intensive Care Med* 1991; 17: 78-82.

HAGEMANN RF, STRAGAND JJ.: Fasting and refeeding: Cell kinetic response of the jejunum, ileum and colon. *Cell Tissue Kinet* 1977; 10: 3.

HAGLUND UH, MORRIS JB, BULKLEY GB.: Haemodynamic characterization of the isolated (denervated) parabiotically perfused rat jejunum. *Acta Physiol Scand* 1988; 132: 151.

HANSON WR.: Proliferative and morphological adaptation of the intestine to experimental resection. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl): 11.

HANSON, W.R., OSBORNE, J.W. y SHARP, J.G.: Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. I. Influence of amount of tissue removed. *Gastroenterology.*, 73: 692-700, 1977.

HARTMANN M, MONTGOMERY A, JONSSON K, HAGLUND U.: Tissue oxygenation in hemorrhagic shock measured as transcutaneous oxygen tension, subcutaneous oxygen tension, and gastrointestinal intramucosal pH in pigs. *Crit Care Med* 1991; 19: 205-210.

HERNANDEZ LA, GRISHAM MB, TWOHIG B, et al.: Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 253: H699, 1987.

HERNANDEZ LA, GRISHAM MB, VON RITTER L and GRANGER N.: Biochemical localization of xanthine-oxidase in the cat small intestine. *Gastroenterology*, 92: 1433, 1987 (Abst).

HILL MJ.: Diet and the human intestinal bacterial flora. *Cancer Res.*, 4: 3778-3780, 1981.

HINDER RA, STEIN HJ.: Oxygen derived free radical. *Arch Surg* 1991; 126: 104-105.

HINSHAW DB, BURGER JM, DELIU RE et al.: Mechanism of protection of oxidant-injured endothelial cells by glutamine. *Surgery* 1990; 108: 298.

HINSHAW DB, BURGER JM.: Protective effect of glutamine on endothelial cell ATP in oxidant injury. *J Suurg Res* 49 222, 1990.

HIRSH D W.: Microflora, Mucosa, and Immunity. In Anderson, N.V. (ed): *Veterinary Gastroenterology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1980, pp. 199-219.

HIRYZMANN M and REUTER G.: Klinische Erfahrungen mit einer neuen, automastich gesteuerten Kapsel zur gewinnung von Darminhalt und Bakteriologische Untersuchungen des Inhalts hoerer Darmabschnitte. *Klin. Prax.*, 35: 1408-1412, 1962.

HOLT PR, SHU W, KWO-YIH Y.: Ileal hyperplastic response to starvation in the rat. *A. J Physiol* 1986; 251: G124.

HOLLANDER D.: Crhon's disease. A permeability disorder of the tigh junction ? *Gut* 1988; 29: 1621.

HOYT DB, OZKAN AN, HANDSBROUGH JF et al. : Head imjury : An immunologic deficit in T-cell activation. *J Trauma*, 30: 759-767, 1990.

HSUEH W, GONZALEZ-CRUSSI F, ARROYAVE JL et al.: Plateletacivating factor induced ischemic bowel necrosis: The effect of platelet activating factor anatagonists. *Am J Pharmacol* 1986; 123: 79.

HYSLOP PA, HINSHAW DB, HALSEY WA Jr et al.: Mechanisms of oxidant-mediated cell injury. The glycolitic and mitochondrial pathways of ADP phosphorylation are major intracellular targets inactivated by hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1988; 263: 1665.

JACOBS DO, EVANS DA, MEALY K et al.: Combined effetes of glutamine and epidermal growth factor on the rat intestine. *Surgery* 1988; 104: 358-364.

JACOBSON LF, NOER RF.: The vascular pattern of the intestinal villi in various laboratory animals and man. *Anat Rec* 1952; 114: 85.

JAHOOR F y WOLFE RR.: Regulation of protein catabolism. *Kidney International*, 32: S81-S93, 1987.

JAMES WPT.: Effects of protein calorie malnutrition on intestinal absorption. *Ann NY Acad Sci*, 1971; 176-244.

JARASCH ED, GRUND C, BRUDER G, et al.: Localization of xanthine oxidase mammary--gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* 25: 67, 1981.

JARASH ED, BUNDER G and HEID HW.: Significance of xantine-oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol. Scand (Suppl)* 548: 39-46, 1986.

- JEEJEEBHOY KN.:** Is enteral nutrition required for maintenance of enterocyte structure and function ? Intake 1990; 3: 203.
- JENKINS RT, BELL R. A.:** Molecular radii of probes used in studies of intestinal permeability. Gut 28: 110, 1987.
- JOBISS FF.:** Oxidative metabolism at low PO₂. Fed Proc 1972; 31: 1404.
- JODAL M, LUNDGREN O.:** Plasma skimming in the intestinal tract. Acta Physiol Scand 1970; 80: 50.
- JOHNDTON R B.:** The production of superoxide by cultured macrophages. In Greenwald, R. A. edit. "Handbook of methods for oxygen radical research", pp 373-377. CRC Press, Florida, 1987.
- JOHNSON, LR, COPELAND, EM and DUDRICK, SJ.:** Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. Gastroenterology., 63: 1117-1183, 1975.
- JONES TN, MOORE FA, MOORE EE et al.:** Gastrointestinal symptoms attributed to jejunostomy feeding after major abdominal trauma. A critical analysis. Crit Care Med, 17: 1146-1150, 1989.
- JONES WG II, MINEI JP, BARBER AE et al.:** Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. Ann Surg 1990; 211: 399.
- KAMATH PS, PHILLIPS SF, ZINSMEISTER AR.:** Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. Gastroenterology 1988; 95: 1496-1502.
- KAMPP M, LUNDGREN O, NILSSON NJ.:** Extravascular shunting of oxygen in the small intestine of the cat. Acta Physiol Scand 1968; 72: 396.
- KEMP AS, CRIPPS AW and BROWN S.:** Suppression of leucocyte chemokinesis and chemotaxis by human IgA. Clinical and Experimental Immunology, 1980, 40, 388-395
- KENWORTHY R.:** Observations on the reaction of the intestinal mucosa to bacterial challenge. J. Clin. Pathol., 24: 138-145, 1971.
- KIEL JW, RIEDEL GL, SHEPHERD AP.:** Effects of hemodilution on gastric and intestinal oxygenation. Am J Physiol 1989; 256: H171.
- KING, CE and TOSKES, P.:** Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Gastroenterology., 80 : 834 - 845, 1981.

- KING, CE, TOSKES, PP, GUILARTE, TR et al.:** Comparison of the one gram of the small intestine and their relation to oral and fecal flora. *Gastroenterology*, 53: 856, 1967. D-(¹⁴C) xylose breath test to the (¹⁴C) bile acid breath test in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Digestive*
- KIVISAARI J, NIINIKOSKI J.:** Use of silastic tube and capillary sampling technique in the measurement of tissue PO₂ and PCO₂. *Am J Surg* 1973; 125: 623.
- KLEIBER M.:** Respiratory exchange and metabolic rate. In: *Handbook of Physiology*. Vol 2. Section 3: Respiration. Fenn WO, Rahn H (Eds). Washington, DC, American Physiological Society, 1965; p: 927.
- KLIMBERG VS, SALLOUM RM, KASPER M et al.:** Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990; 125: 1040.
- KLIPSTEIN, FA.:** Treatment of overt and subclinical malabsorption in Haiti. *Gut*, 10 : 315, 1969.
- KLOCK M, MAILER K and STEPKOWSKI S.:** Superoxide dismutase decrease in cardiac transplants. *Transplantation*, 41: 794-797, 1986.
- KOLDOVSKY O, JOLMA VH, KENDALL K.:** Development of the jejunoileal villous size gradient in isografts of fetal rat intestine. *Gastroenterology* 1979; 76: 1172.
- KORUDA MJ, GUENTER P y ROMBEAU JL.:** Enteral nutrition in the critically ill. *Crit Care Clin*, 3: 133-153, 1987.
- KOSHLAND ME.:** Structure and function of the J chain. In *Advances in Immunology*. (Ed). DIXON F.S. and KUNKEL H.G. 1975. Vol. 20, pp. 41-69. New York: Academic Press.
- KULKAMI A, FANSLOW W, RUDOLPH F et al.:** Nucleotide deprivation enhance bacterial sepsis. *Arch Surg* 121: 169-176, 1976.
- KUNDGREN O, SVANVIK J.:** Mucosal hemodynamic in the small intestine of the rat during reduced perfusion pressure. *Acta Physiol Scand* 1973; 88: 551.
- KUNDGREN O.:** Studies on blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. *Acta Physiol Scand* 1967; 303: 5.

- LADEFOGEG K.:** Intestinal and renal loss of infused minerals in patients with severe short bowel syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, 36: 59-67, 1982.
- LANDOW L, PHILLIPS D, PREVOST D et al.:** Correlation between gastric mucosal pH, hepatic venous lactate and oxygen saturation (Abs). *Chest* 1990; 98:53 S.
- LANGE R, KLONER RA, ZIERLER M et al.:** Time course of ischemic alterations during normothermic and hypothermic arrest and its reflection by on-line monitoring of tissue pH. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 418.
- LEVINE GM, DEREN JJ YEZDIMIR E.:** Small-bowel resection: oral intake is the stimulus for hyperplasia. *Amer. J. Dig. Dis.*, 21: 542-546, 1976.
- LEVINE JS, NAKANE PK and ALLEN RH.:** Immunocytochemical localisation of intrinsic factor-cobalamin bound to the guinea pig ileum in vivo. *Gastroenterology*, 82, 284-290, 1982.
- LEWIS MS, WHATLEY RE, CAIN P et al.:** Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest* 1988; 82: 2045.
- LINDENBAUM J, RUND DG, BUTLER VP Jr, TSE-ENG D and SAHA JR.:** Inactivation of digoxin by the gut flora : Reversal by antibiotic therapy. *N. Engl. J. Med.*, 305: 789-794, 1981.
- LIPPTON HL, ARMSTEAD WM, HYMAN AL et al.:** Vasoconstrictor effects of leukotrienes C₄ and D₄ in the feline mesenteric vascular bed. *Prostaglandins* 1984; 27: 233.
- LUCCHESI BR and MULLANE KM.:** Leukocytes and ischemic induced myocardial injury. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 26: 201-224, 1986.
- LYKKEGAARD NIELSEN M, JUSTESEN T, LENZ K, VAGN NIELSEN O, and LINDKAER S.:** Bacterial flora of the small intestine and bile acid metabolism in patients with hepatico-jejunostomy roux en Y. *Scand. J. Gastroenterol.*, 12: 977-982, 1977.
- MACKOWIAK PA.:** The normal microbial flora. *N. Engl. J. Med.*, 307: 83-93, 1982.
- MADARA JL and STAFFORD J.:** Interferon-gamma directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1989; 83: 724.
- MAEJIMA K, DEITCH EA, BERG RD.:** Promotion by burn stress of the translocation of bacteria from the gastrointestinal tract of mice. *Arch Surg* 1984; 119: 166.

- MAHONAR M and TYAGI R. P.:** Experimental intestinal ischemic shock and dogs. *Am. J. Physiol.*, 4: 887-891, 1973.
- MARSHALL JC, CHRISTOV NV, HORN R.:** The microbiology of multiple organ failure: The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 123: 309.
- MAXWELL JD.:** Intestinal bypass and the liver. In *Surgical Management of Obesity* (Ed). Maxwell, J. D., Gazet, J. C. and Pilkington, T., pp 235-255. London: Academic Press. 1980.
- McCORD J.:** OFR, a link between reperfusion injury and inflammation. *Federation Proc* 1987; 46: 2402-2406.
- McCORD JM, FRIDOVICH I.:** Superoxide dismutase: An enzyme function for erythrocyte (hemocytin). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-6055.
- McCORD JM.:** Free radicals and inflammation: Protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science* 1974; 185 : 529-531.
- McCORD JM.:** Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
- McCORD JM.:** The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology. *Surgery* 1983; 94: 407-411.
- McNEILL JR, STARK RD, GREENWAY CV.:** Intestinal vasoconstriction after hemorrhage: Roles of vasopressin and angiotensin. *Am J Physiol* 1970; 219: 1342.
- MEAKINS JL, MARSHALL JC.:** Multi-organ-failure syndrome. The gastrointestinal tract: The "motor" of shock. *Arch Surg* 1986; 121: 196-208.
- MEKHJIAN HS, PHILLIPS SF y HOFMANN AF.:** Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *Journal of Clinical Investigation.*, 50, 1569-1577, 1971.
- MEREDITH JW, DITESHEIM JA and ZALOGA GP.:** Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. *J Trauma*, 30: 825-829, 1990.
- METZ G, GASSULL MA, DRASAR BS et al.:** Breath-hydrogen test for small intestinal bacterial colonisation. *Lancet*, 1: 668-669, 1976.

MIAZZA BM.: Hyperenteroglucagonaemia and small intestinal mucosal growth after colonic perfusion of glucose in rats. *Gut* 1985; 26: 518.

MOODY FG, CALABUIG R, LI YF, RODRIGUEZ LF and WEISBRODT NW.: Biliary and gut function following shock. *J Trauma*, 30: S179-S184, 1990.

MOORE EE. y JONES TN.: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma : a prospective randomized study. *J Trauma*, 26: 874-880, 1986.

MOORE FA, MOORE EE, POGGETTI R, MCANENA DJ, PETERSON VM, ABERNATHY CM, PARSONS PE.: Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991; 31: 629-638.

MOORE WEC and HOLDEMAN, LV.: Discussion of current bacteriologic investigation of the relationships between intestinal flora, diet, and colon cancer. *Cancer Res.*, 35: 3418-3420, 1975.

MORIN CL, GREY VL, GAROFALO C.: Influence of lipids on intestinal adaptation after resection, in Robinson JW, Dowling RH, Riecken EO (eds): *Intestinal Adaptation and its Mechanism*. Lancaster, England, MTP Press, 1982, pp 175-184.

MORRIS SE, NAVARATNAM N, HERNDON DN.: A comparison of effects of thermal injury and smoke inhalation on bacterial translocation. *J Trauma* 1990; 30: 639.

MORRIS SE, NAVARATNAM N, TOWNSEND CM Jr et al.: Decreased mesenteric blood flow independently promotes bacterial translocation in crhonicly instrumented sheep. *Surg Forum* 1989; 40: 88.

MORRIS SE, NAVARATNAM N, TOWSEND CM. et al.: Bacterial translocation and mesenteric blood in a large animal model after cutaneous thermal smoke inhalation injury. *Surg Forum* 1988; 39: 189.

MUSCROFT T, DEANE SA, BURDON DW. and KEIGHLEY MRB.: The microflora of the postoperative stomach. *Br. J. Surg.*, 68: 557-559, 1981.

NAWABI MOD, BLOCK KP, CHAKRABARTI MC et al.: Administration of endotoxin tumor necrosis factor, or interleukin 1 to rats activates skeletal muscle branched-chain-keto acid dehydrogenase. *J Clin Invest* 1990; 85: 256.

NORDENVALL, B, HALLBERG, D, LARSSON, L and NORD CE.: The effect of clindamycin on the intestinal flora in patients with enteric hyperoxaluria. *Scand. J. Gastroenterol.*, 18 : 177-181, 1983.

NORDSTROM C, DAHLQVIST A.: Quantitative distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine. *Scand J Gastroenterol* 1973; 8: 407.

NORSDTROM G, SEEMAN T and HASSELGREM PO.: Beneficial effect of allopurinol in liver ischemia. *Surgery*, 97: 679-683, 1985.

NORTON J, OTT L et al.: Intolerance to enteral feeding in brain injured patients: possible mechanisms. *JPEN*, 11: 10S, 1987.

NSI-EMVO E and RAUL F.: Stimulation of lactase synthesis induced by starvation in the jejunum of adult rat. *Enzyme* 1984; 31: 45.

NUÑEZ REIZ A y MONTEJO GONZALEZ JC. : Soporte nutricional en el traumatismo craneal severo. *Nutr Hosp*, 3: 147-155, 1988.

NYGAARD, K.: Resection of the small intestine in rats. Morphological changes in the intestinal tract. *Acta. Chir. Scand.*, 133, 233, 1967.

NYLANDER, G y OLEREUD, S.: Intestinal adaptation following extensive resection in the rat. *Acta .Chir. Scand.*, 132, 731, 1966.

OLDHAM KT, GUICE KS, TILL GO et al.: Activation of complement by hydroxyl radical in thermal injury. *Surgery* 1988; 104: 272.

OTAMIRI T, LINDAHL M, TAGESSON C.: Phospholipase A₂ inhibition prevents mucosal damage associated with small intestine ischaemia in the rat. *Gut* 1988; 29: 489-494.

OTAMIRI T.: Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989; 105: 593-597.

OWENS WE, BERG RD.: Bacterial translocations from the gastrointestinal tract of athymic (Nu/nu) mice. *Infect Immun* 1980; 27: 461.

O'DWYER ST, MICHIE HR, ZIEGLER TR, et al.: A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch Surg* 123: 1459, 1988.

O'DWYER ST, MICHIE HR, ZIEGLER TR, REVHAUG A, SMITH RJ, WILMORE D.: A simple dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch Surg* 1988; 1213: 1459-1464.

O'DWYER ST, SMITH RJ, HWANG TL, WILMORE DW.: Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *J.P.E.N.* 1989; 13: 579-585.

PARIS J.: Le traitement diététique et médicamenteux à appliquer aux patients adults ayant subi une résection étendue de l'intestine grêle. *Ann Chir.*, 24: 551, 1970.

PARKS DA and GRANGER DN.: Ischaemia induced vascular changes: Role of xanthine oxidase an hydroxil radicals. *Am. J. Physiol.*, 1983; 8: 285-28.

PARKS DA, BULKLEY GB, GRANGER DN, et al.: Ischemia injury in the cat small intestine: Role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 82: 9, 1982.

PARKS DA, BULKLEY GB, GRANGER DN, HAMILTON SR, McCORD J.: Ischemic injury in the cat small intestine: rolo of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982; 82: 9-15.

PARKS DA, BULKLEY GB, GRANGER DN.: Role of oxygen derived free radicals in digestive tract diseases. *Surgery* 1983; 94: 415-422.

PARKS DA, GRANGER DN.: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 250: G749, 1986.

PARKS DA, GRANGER DN.: Ischemia-induced vascular changes: Role of xanthine oxidase and hidroxy radicals. *Am J Physiol* 245: G285, 1983.

PARKS DA, GRANGER DN.: Role of oxygen radicals in gastrointestinal ischemia. In: *Superoxide and Superoxide Dismutase in Chemistry, Biology, and Medicine*. Rotilio G (Ed). Elsevier, Amsterdam, pp 614-617, 1986.

PARKS DA, WILLIAMS TK, BECKMAN JS.: Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: A reevaluation. *Am J Physiol* 254: G768, 1988.

PEACH, SL, DRASAR, BS, HAWLEY, PR, HILL, ML and MARCKS, CG.: Mucosal flora of the human colon. *Gut*, 16,824, 1975.

PEDERSON, RA y BROWN JC.: Inhibition histamine, pentagastrin and insulin stimulated canine gastric secretion by pure gastric inhibitory polipeptide. *Gastroenterology*, 67, 393, 1972.

PEREZ HD and GOLDSTEIN JM.: Generation of chemotactic lipid from arachidonic acid by exposure to superoxide generating system. Fed Proc., 1170- 1173, 1980.

PEREZ HD, WEKSLER BB, GOLDSTEIN IM.: Generation of a chemotactic lipid from arachidonic acid by exposure to a superoxide-generating system. Inflammation 4: 313, 1980.

PESOLA GR, HOGG JE, EISSA N et al.: Hypertonic nasogastric tube feeding: do they cause diarrhea ?. Crit Care Med, 18: 1378-1382, 1990.

PETERSON VM, MOORE EE y JONES TN.: Total enteral nutritiun versus total parenteral nutrition after major torso injury: attentuation og hepatic protein repriorization. Surgery, 104: 199-207, 1988.

PETRONE WF, ENGLISH DK, WONG K et al.: Free radical and inflamation: Superoxide-dependent activation of neutrophil chemotactic factors in plasma. Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 1159.

PFLUGER E.: Uber die diffusion des sauerstoffs, den ort und die gesetze des oxydationsprozesses des tierischen organismus. Arch Ges Physiol 1872; 6: 43.

PHILLIPS RW.: Normal function of the gastrointestinal mucosa and changes caused by injury and metabolic stress. In Roche AF editor: The gastrointestinal response to injury, starvation and enteral nutrition. Columbus, Ohio. Ross Laboratories 1988; pp 6-8.

PICK E.: The mechanism of action soluble lynphocyte mediators. IV. Effect of migration inhibitory factor (MIF) on macrophage cyclic AMP and responsiveness to adenylate cyclase stimulators. Cellular Immunology, 1977, 32, 329-339.

PLAA GL.: The enterohepatic circulation. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 28 (3), edited by J. R. Gillete, pp. 130-149. Springer-Verlag, New York, 1975.

POPIEL I, TUMBULL PCB.: Pasage of Salmanella enteriditis and Salmonella thompson through chick ileocecal mucosa. Infect Inmun 1985; 47: 786.

PORTER JM, SUSSMAN MS, BULKLEY GB.: Splanchnic Vasospasm in Circulatory Shock in Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure. Marston A, Bulbkley GB, Fiddian-Green RG et al (Eds). London, E Arnold 1989; pp 73-88.

- PUSAJO JF, DOGLIO GR, EGURROLA AM et al.:** Tonometría gástrica intramural (pHi). Relación con el síndrome multiorgánico. *Medicina Intensiva* 1991; 15: 75-79.
- RACZ P, TENNER K, MERO E.:** Experimental listeria enteritis: I. An electron microscopic study of the epithelial phase in experimental listeria infection. *Lab Invest* 1972; 26: 694.
- RATYCH RE, CHUKNYISH RS and BULKEY GB.:** The primary localization of free radical generation after anoxia-reoxygenation in insolated endotelial cells. *Surgery*, 102: 122-131, 1987.
- RAUL F, NORIEGA R, NSI-EMVO et al.:** Lactase activity is under hormonal control in the intestine of adult rat. *Gut* 1983; 24: 648.
- RAUL P, SIMON PM, KEDINGER M et al.:** Effect of sucrose refeeding on disaccharidase and aminopeptidase activities of intestinal villus and crypt cells in adult rats: Evidence for a sucrase-dependent induction of sucrase in the cryp cells. *Biochim Biopys Acta* 1980; 630: 1.
- RAURICH JM e IBAÑEZ J.:** Perfil de la calorimetría indirecta en la fase aguda del TCE. *Nutr Hosp*, 3: 221-223, 1988.
- REILLY PM, BULKLEY GB.:** Tissue injury by free radicals and other toxic oxygen metabolites. *Br J Surg* 1990; 77: 1323-1324.
- RHODES, J. M., MIDDLETON, P. and JEWELL, D.P.:** The Lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth. *Scand. J. Gastroenterol.*, 14: 333-336, 1979.
- RIBY JE, KRETCHMER N.:** Effect of dietary sucrose on synthesis and degradation of intestinal sucrase. *Am J Physiol* 1984; 246: G757.
- RODANLELLI RH.:** La barrera intestinal en el paciente crítico. En Net A, Sánchez JM, Benito S (eds). *Nutrición artificial en el paciente grave*. Ediciones Doyma. Barcelona, 24-34, 198
- RODRIGUEZ MONTES, J. A., ARCELUS, I. y MURILLO, A.:** Importancia de la válvula ileocecal y su significado en la absorción digestiva. *Rev. Quir. Esp.*, 2, 455, 1975.
- JOSE BALLESTER, ENRIQUE DE MIGUEL, LUIS SANTAMARIA y JOSE A. RODRIGUEZ MONTES.:** Alteraciones analíticas después de la resección subtotal del intestino dlgado en el perro. *Rev AVEPA*, 4,14: 127-134, 1984
- ROEDIGER WEW.:** Metabolic basis of starvation diarrhoea: Implications for tratment. *Lancet* 1986; 1: 1082.

ROLFE RD.: Interactions among microorganism of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect. Dis.*, 6: S73-S79, 1984.

ROMBEAU JL y KRIPKE SA.: Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN*, 14: 181S-185S, 1990.

ROMBEAU JL, ROLANDELLI RH, KRIPKE SA et al.: Experimental investigations of short-chain fatty acids as colonic fuels. In Roche AF editor: *The gastrointestinal response to injury, starvation and enteral nutrition*. Columbus. Ohio 1988; Ross Laboratories, pp 79-82.

ROSENSWEIG NS and HERMAN RH.: Time response of jejunal sucrase and maltase activity to a high sucrose diet in normal man. *Gastroenterology* 1969; 56: 500.

ROSSOMANDO ET and BERTOLAMI CH.: Alterations in purine salvage and hypoxanthine levels in granulation tissue during skin wound repair. *J. Surg Res.*, 35: 259-263, 1983.

ROTMAN D, LATHAM MC, WALKER WA.: Transport of macromolecules in malnourished animals: I. Evidence of increased uptake of intestinal antigens. *Nutr Res* 1982; 2: 467.

ROY R, McCORD JM.: Ischemia induced conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *Fed Proc* 1982; 31: 767-770.

ROY RS and McCORD JM.: Superoxide and ischemia. Conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. In Grenwald R. A. y Cohen G., eds.: *Oxy radicals and their scavengers systems: Cellular and medical aspects*, 145-153, vol. 2. Elsevier Science, New York, 1983.

RUSH BF Jr, SORI AJ, MURPHY TF et al.: Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: The link between trauma and sepsis ?. *Ann Surg* 1988; 207: 549.

SAKATA T, von ENGELHARDT W.: Stimulatory effect of short chain fatty on the epithelial cell proliferation in at large intestine. *Comp Biochem Physiol* 1983; 74A: 459.

SALLOUM RM, SAOBA WW, FERNANDEZ A, STEVENS BR.: Dietary modulation of small intestinal glutamine transport in intestinal brush border membrane vesicles in rats. *J Surg Res* 1990; 48: 635-638.

SAYDJARI R, BEERTHUIZEN GIJM, HEGGERS JP et al.: Bacterial translocation and its relationship to visceral blood flow and gut mucosal ornithine decarboxylase (ODC) and DNA in pigs. *Abst J Trauma* 1990; 30: 929.

SAYDJARI R, BEERTHUIZEN GIJM, TOWNSEND CM, HERNDON DN, THOMPSON VC.:

Bacterial translocation and its relationship to visceral blood flow, gut mucosal ornithine decarboxylase activity and DNA in pigs. *J Trauma* 1991; 31: 639-644.

SCHELINE RR.: Metabolism of foreign compounds by gastrointestinal microorganisms. *Pharmacol. Rev.*, 25: 451-523.

SCHEPPACH W, BURGHARDT W, BARTRAM P et al.: Addition of dietary fiber to liquid formula diets: The pros and cons. *JPEN*, 14: 204-209, 1990.

SCHIEDLER MG, CUTLER BS, FIDDIAN-GREEN RG.: Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. A comparison with risk factors and inferior mesenteric artery stump pressures. *Arch Surg* 1987; 122: 881-886.

SCHMIDT W.: Morphologische Grundlagen der enteralen Resorption. *Naunyn Schmiedeberg's Archiv for Pathologie*, 250, 178-189, 1965.

SCHOENBERG MH, FREDHOLM BB, HAGLUND U, et al.: Studies of the oxygen radical mechanism involved in small intestinal reperfusion damage. *Acta Physiol Scand* 124: 581, 1985.

P. SERRANO SANCHEZ, A CLERIGUE LOZANO, JM OLALLA SERRADILLA y A BURGUEÑO CARBONELL.: Déficit de la absorción intestinal en el síndrome de asa corta. *Rv Esp Enf Ap Digest.*, 66, 2: 134-141, 1984.

SHALABY MR, AGGARWAL BB, RINDERKNECHT E et al.: Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factors. *J Immunol* 1985; 135: 2069.

SHAW JHF y WOLFE RR.: And integrated analysis of glucose, fat and protein metabolism in severely traumatized patients. *Ann Surg*, 209: 63-72, 1989.

SHERR HP, SABAKI Y, NEWMAN A, et al.: Detection of bacterial deconjugation of bile salts by a convenient breath analysis technic. *N. Engl. J. Med.*, 285: 656 - 661, 1971.

SILK DBA.: Peptide enteral formulas. *Crit Care Med*, 17: 708-709, 1989.

SIMON GL and GORBACH SL.: Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 86: 174-193, 1984.

SIMPSON PJ and LUCHESSI BR.: Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J. Lab. Clin. Med.*, 110: 13-30, 1987.

SKEIE B, KVETAN V, GIL KM et al.: Branched chain amino acids: their metabolites and clinical utility. *Crit Care Med*, 18: 549-571, 1990.

SKOGLUND G, COTGREAVE I, RINCON J et al.: H₂O₂ activates DC11b/CD18-dependent cell adhesion. *Biochem Biophys Res Comm* 1988; 157: 443.

SOUBA WW, KLIMBERG VS, PLUMLEY DA et al.: Current research review. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990; 48: 383.

SOUBA WW, KLIMBEY VS, HAUTAMOKI RD et al.: Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J Surg Res* 1990; 48: 1-5.

SPRAGG RG, HINSHAW DB, HYSLOP PA et al.: Alterations in adenosine triphosphate and energy charge in cultured endothelial and P388D₁ cells after oxidant injury. *J Clin Invest* 76: 1471, 1985.

STAHL GL, CRAFT DV, LENTO PH et al.: Detection of platelet-activating factor during traumatic shock. *Circ Shock* 1988; 26: 237.

SUN X-M HSUEH W.: Bowel necrosis induced by tumor necrosis factor in rats is mediated by platelet-activating factor. *J Clin Invest* 1988; 81: 1326.

SUTTON HC, WINTERBOURN CC.: On the participation of higher oxidation states of iron and copper in Fenton reactions. *Free Radical Biol Med* 6: 53, 1989.

SUZUKI M, INAUEN W, KVIETYS PR et al.: Superoxide mediates reperfusion-induced leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol* 257: H1740, 1989.

TABAQCHALI S.: The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora. *Scand. J. Gastroenterol. (Suppl)*, 6: 139-163.

TABAQCHALI, S., HATZIOANNON, J. and BOOTH, C.C.: Bile salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant loop syndrome. *Lancet*, 2: 12, 1968.

TABAQCHALI, S.: The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora. *Scand. J. Gastroent.*, 6, 139 (supl), 1970.

TAKEDA K, SHIMADA Y, OKADA T et al.: Lipid peroxidation in experimental septic rats. *Crit Care Med* 1986; 14: 719.

TARGARONA EM, LOPEZ-BOADO MA, SANFEY H y FERNADEZ-CRUZ L.: Síndrome de isquemia-reperusión. *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 15, 3: 163- 170.

TASICH M and PIPER DW.: Effect of human colonic microsomes and cel-free extracts of *Bacteroides fragilis* on the mutagenicity of 2-aminoanthracene. *Gastroenterology*, 8: 30-34, 1983.

THOMPSON GR and TREXLER PC.: Gastrointestinal structure and function in germ-free or gnostobiotic animals. *Gut*, 12: 230-235.

TILSON, M. D.: Fisiopatología y tratamiento del Síndrome de intestino corto. *Clin. Quir. Nort.*, vol 6, p.p: 1295-1307, 1980.

TILL GO, BEAUCHAMP C, MANAPACE D et al.: Oxygen radical dependent lung damage following thermal injury of rat skin. *J Trauma* 1983; 23: 269.

TOMASI T.: *The Innune System of Secretions* (1976) (Ed) Osler, A. G. and Weiss L. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice- Hall.

TOSKES PP.GIENNELLA RA, JERVIS HR et al.: Small intestinal mucosal injury in the experimental blind loop syndrome. *Gastroenterology*, 68: 1193-1203, 1975.

TRACEY KF, FONG Y, HESSE DG et al.: Anti-cachectin/tumor necrosis factor monocleal antibodies prevent septic shock duing lethal bacteremia. *Nature* 1987; 330: 662.

VALLANCE P, MONCADA S.: Hyperdinamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide ? *Lancet* 1991; 33: 776-778.

VAN BUREN CT, KULKARNI AD, FANSLOW WC et al.: Dietray nucleotides: A requirement for helper/inducer T-lynfphocytes. *Transplantation*, 40: 694-696, 1985.

VAN DEVENTER SJH, CATE JW, TYTGAT GNJ.: Intestinal endotoxemia: Clinical significance. *Gastroenterology* 1988; 94: 825.

VARANI J, GINSBURG I, SCHUGER L et al.: Endothelial cell billing by neutrophils: Synergistic interaction of oxygen products and proteases. *Am J Pathol* 1989; 135: 435.

VAZQUEZ JA, MORSE EL and ADIBI SA.: Effect of starvation on amino acid and peptide transport and peptide hidrolisis in humans. *Am J Physiol* 1985; 249: G563.

VITERI FE, SCHNEIDER RE.: Gastrointestinal alterations in protein calorie malnutrition. *Med Clin North Am* 1974; 58: 1487.

WAN JM, TEO TC, BABAYAN VK et al.: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *JPEN*, 12: 43S-52S, 1988.

WELLS CL, ERLANDSEN SL.: Factors influencing the translocation of normal intestinal bacteria, including a possible association with a dietary lectin. In Roche af editor. *The gastrointestinal response to injury, starvation and enteral nutrition*. Columbus. Ohio 1988 Ross Laboratories pp 27-31.

WELLS CL, MADDAUS MA, ERLANDSEN SL et al.: Evidence for the phagocytic transport of intestinal particles in dogs and rats. *Infect Immun* 1988; 56: 278.

WELLS CL, MADDAUS MA, JECHOREK RP et al.: Ability of intestinal *Escherichia coli* to survive within mesenteric lymph nodes. *Infect Immun* 1987; 55: 2834.

WELLS CL, ROTSTEIN OD, PRUETT TL et al.: Intestinal bacteria translocate into experimental intra-abdominal abscesses. *Arch Surg* 1986; 121: 102.

WELLS CV, SIMMONS RL.: Proposed mechanism for the translocation of intestinal bacterial. *Rev Infect Dis*, in press.

WERNSS SS, SJEAM and LUCCHESI B.: Free radical and myocardial injury Pharmacological implications. *Circulation*, 74: 1-5, 1986.

WHITWORTH PW, CRYER HM, GARRISON RN et al.: Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreased cardiac output during live *Escherichia coli* sepsis in rats. *Circ Shock* 1989; 27: 111.

WICKEN AJ and KNOX KW.: Bacterial cell surface amphiphiles. *Biochimica et Biophysica Acta Membrane Reviews*, 1980, 604, 1-26.

WILMORE DW, DUDRICK RJ and DALY JM.: The role of nutrition in the adaptation of the small intestine after massive resection. *Surg. Gynec. Obstet* 132: 673-680, 1971.

WILMORE DW, GOODWING CW, AULICK LH et al.: Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann Surg* 1980; 192: 491.

WILMORE DW, SMITH RJ, O'DWYER ST et al.: Clinical review. The gut: A central organ after surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 907.

WILMORE DW.: Catabolic illness. Strategies for enhancing recovery. *N Eng J Med*, 325: 695-702, 1991.

WILLIAMSON RCN.: Intestinal adaptation: Structural functional and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 1978; 298: 1393.

WINDEMUELLER HG.: Metabolism of vascular and luminal glutamine by intestinal mucosa in vivo, in Haussinger D, Sies H (eds): *Glutamine Metabolism in Mammalian Tissues*. Springer-Verlag 1984, pp 61-77.

WINNIGER A. L.: L'ischemia aigue de l'intestin et sa revascularitation. *J. Chir.*, 104: 441-447, 1972.

WOLFF SW.: Biological effects of bacterial endotoxins in man. *J Infect Dis* 1973; 128 (Suppl): S259.

YAMADA K, GODA T, BUSTAMENTE S, and KOLDOVSKY O.: Different effect of starvation on activity of sucrase and lactase in rat jejunioileum. *Am J Physiol* 1983; 244: G449.

YAP SH, HAFKENSCHIED JC and VAN TONGEREN JHM.: Rate of synthesis of albumin in relation to serum levels of essential amino acids in patients with bacterial overgrowth in the small bowel. *European Journal of Clinical Investigation.*, 4: 279 - 284, 1974.

ZIEGLER TR, SMITH RJ, O'DWYER ST et al.: Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988; 12: 1313.

ZIMMERMAN BJ and GRANGER DN.: Reperfusion-induced leukocyte infiltration: Role of elastase. *Am J Physiol* 1990; 259: H390.

ZIMMERMAN J, GRISHAM MB, GRANGER DN.: Role of oxidants in ischemia reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol* 1990; 258: 185-190.