



11224
5
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Medicina
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRITICA
"DR. MARIO SHAPIRO"

**NUTRICION ENTERAL PARCIAL EN LA
PREVENCION DE TRANSLOCACION BACTERIANA
RELACIONADA A QUEMADURAS**

**T E S I S
DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO
P R E S E N T A:**

DR. CESAR AUGUSTO CORTEZ MEJIA

**PROFESOR TITULAR DE CURSO
DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ**

**ASESORES DE TESIS
DR. JOSÉ J. ELIZALDE, DR. JUVENAL FRANCO**


**HOSPITAL
A B C**

MEXICO, D.F.

1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
III. Objetivo.....	21
IV. Material y métodos.....	22
V. Resultados.....	26
VI. Discusión.....	30
VII. Conclusiones.....	32
VIII. Bibliografía.....	33

**NUTRICION ENTERAL PARCIAL EN LA
PREVENCION DE TRANSLOCACION
BACTERIANA RELACIONADA A
QUEMADURAS**

INTRODUCCION

La mucosa intestinal es una barrera importante para prevenir la colonización bacteriana del intestino y su diseminación a otros órganos y tejidos (7,12,14). En ciertas situaciones, bacterias normalmente confinadas al tracto gastrointestinal pueden atravesar esta barrera y aparecer en ganglios linfáticos mesentéricos y otros órganos; proceso denominado Translocación Bacteriana (TrB) (1,3,5); esta TrB se promueve por alteración de la microflora intestinal que conduce a sobrecrecimiento bacteriano, una disminución de la respuesta inmune (principalmente IgA) y daño en la barrera mucosa; aunque esto último no es suficiente para que esta TrB ocurra (5,7,8).

Clásicamente la TrB ha sido descrita en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, neutropénicos, receptores de trasplante de médula ósea, quemados y con síndrome de disfunción orgánica múltiple; sin embargo, puede ocurrir en cualquier paciente en quien su respuesta inmune se encuentre comprometida (2,4,14). De éstos, en donde más ha sido estudiada es la que se relaciona a Quemaduras (Qd), donde ocurre disminución individual de algunos componentes del complemento (principalmente C3), disminución de la función de opsonización y neutrófilos, retraso en las reacciones de hipersensibilidad, disminución de la masa y función linfática e incremento de la susceptibilidad a la infección, lesión de la mucosa intestinal secundaria a vasoconstricción mesentérica donde el tromboxano A2 parece ser el mayor mediador en la disminución del flujo sanguíneo (4,5,6,11,14,17).

Se ha logrado comprobar que iniciando Nutrición Enteral (NE) temprana (antes de 72 horas) se disminuye hasta en un 80% la respuesta metabólica al trauma, y la frecuencia de TrB en un 60 a 80% (3,4,5). De la misma manera, la asociación de glutamina, arginina, péptidos y fibra disminuyen el grado de atrofia y lesión

a la mucosa intestinal (3,4,5,9,16,18,22,25); sin embargo hasta el momento no existen estudios que demuestren fehacientemente si una NE Parcial (NEP) con suplemento de dichos nutrientes puede ser de utilidad para este fin.

ANTECEDENTES

El apoyo nutricional en pacientes con trauma severo, quemaduras grave, sepsis y otros estados críticos representa un reto constante en una unidad de cuidados intensivos, ya que un aporte inadecuado conduce a incremento importante en la morbi mortalidad de los pacientes. El objetivo principal es proporcionar una dieta que atienda las necesidades especiales del paciente, en función de promover la cicatrización, alcanzar las demandas metabólicas y favorecer las funciones del sistema inmune. Dicha dieta proporcionada a través de un soporte nutricional adecuado del intestino se le debe considerar dentro del concepto "Soporte nutricional óptimo"(28,29).

La respuesta metabólica al trauma se caracteriza por dos fases: la primera; en la que ocurre un descenso en el consumo de oxígeno, una circulación deficiente, un desequilibrio de líquidos y choque celular, lo que se conoce como estado hipometabólico; este período puede durar de 24 a 72 hrs. La segunda se caracteriza por un estado hipermetabólico, también conocido como respuesta al estrés, en la cual ocurre activación de hormonas (cortisol, catecolaminas, hormona del crecimiento, glucagón e insulina) y otros mediadores como prostaglandinas, citoquinas y endotoxinas, lo cual contribuye a aumentar el requerimiento de energía, el hipermetabolismo e hipercatabolismo. Esta fase se puede iniciar durante los 4 a 8 días después del evento traumático, y puede durar de 2 a 3 semanas dependiendo del control que se tenga a la causa desencadenante y sus complicaciones (27,28,30).

Sepsis es la complicación clínica más importante en una unidad de cuidados intensivos, con una frecuencia de hasta el 60% en pacientes con más de 6 días de

hospitalización. La sepsis no siempre se encuentra asociada a una causa identificable como abscesos intraabdominales, neumonía, etc; y no es raro encontrar un síndrome de sepsis clínica no bacterémica. En este sentido, se ha puesto cada día más atención al papel del intestino como desencadenante de este cuadro, habiéndose documentado alteraciones importantes en la arquitectura de la mucosa intestinal, en su función mecánica y en la respuesta inmune del intestino, lo cual predispone a migración de bacterias y/o endotoxinas intraluminales a otros órganos y tejidos, proceso denominado TRANSLOCACION BACTERIANA, la cual recientemente ha asumido mucha importancia como factor contribuyente en el desarrollo de sepsis y Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) (4,5,14,22,29).

Una función primaria del intestino es la digestión y absorción de nutrientes, sin ser menos importantes la función inmunológica y de barrera, que en estado normal evita que suceda TrB. Sin embargo, en ciertas situaciones fisiopatológicas, esta función de barrera puede verse alterada, ocurriendo así la migración bacteriana. Estas circunstancias incluyen: a) alteración en el balance ecológico de la microflora habitual, resultando en crecimiento desproporcionado de un tipo de bacterias y/u hongos; b) alteración de la respuesta inmune y c) alteración física como barrera de la mucosa (7,11,13).

Como el ayuno y la malnutrición proteica han sido documentados que imposibilitan la defensa inmune, alteran la microflora intestinal y son causa de atrofia de la mucosa intestinal, es evidente que variables nutricionales son importantes moduladores de la función de barrera intestinal y de translocación bacteriana. Sin embargo debe existir un insulto adicional para que ocurra como ha sido demostrado en animales de experimentación, donde al administrar una

dieta deficiente en proteínas por 21 días, no ocurre TrB a pesar de alcanzar una pérdida del peso corporal de 30% y 75% del peso de la mucosa intestinal; sin embargo en situaciones de estrés, principalmente cuando se asocian con endotoxemia, el porcentaje de TrB incrementa en forma significativa. Se ha documentado que al proporcionar un soporte nutricional intestinal adecuado (separándolo de nutrición tisular sistémica) se logra disminuir la frecuencia en infección sistémica, complicaciones y eventualmente mortalidad (2,13).

MECANISMOS DE DEFENSA EN LA PREVENCIÓN DE TrB.

El organismo cuenta con cuatro mecanismos para evitar el proceso de TrB: a) La estabilización de la microflora intestinal b) defensas mecánicas c) defensas inmunológicas y d) el eje intestino-hígado (28,29).

La resistencia a la colonización describe el papel protector de la microflora en la prevención del sobrecrecimiento de patógenos potenciales, en la cual las bacterias anaeróbicas son las que tienen el papel más importante, ya que superan en número a las bacterias gram-negativas y gram-positivas (relación 10,000 a 1), encontrándose en estrecha relación con el epitelio intestinal y formando una barrera física que limita la adherencia de patógenos potenciales. El uso de antibióticos de amplio espectro puede interferir con esta resistencia a la colonización y predisponer a la TrB (5,22,29).

Las defensas mecánicas también tienen un papel importante; así, existe una capa de moco que cubre el epitelio e impide la adherencia de bacterias, proporcionando un medio adecuado para las bacterias anaeróbicas. Otros mecanismos de defensa no menos importantes son la función de peristalsis que

evita la estasis bacteriana y la acidez gástrica que puede producir lisis bacteriana, ambas evitando el sobrecrecimiento bacteriano (28,30).

El sistema inmune, también conocido como tejido linfoide asociado al intestino, regula la respuesta inmune local. El papel exacto de este mecanismo en la prevención de la TrB es poco clara, sin embargo, parece ser que la secreción de IgA producida primariamente por las células B que tapizan la mucosa intestinal previene la invasión de la mucosa. También tienen importancia los anticuerpos sistémicos encontrados en la lámina propia (IgE, IgM, IgA e IgG), los cuales en un momento dado pueden suplir la función de la IgA, lo cual ha sido documentado en casos congénitos de deficiencia de IgA. Así mismo, en la lámina propia existen linfocitos, eosinófilos y macrófagos, que también tienen importancia en la defensa del huésped (1,6,11).

El hígado tiene importancia a través de varios mecanismos. En primer lugar, las células reticuloendoteliales funcionan como un filtro de bacterias y endotoxinas que logran alcanzar la circulación porta; luego las sales biliares que ayudan a prevenir la endotoxemia por bloquear las endotoxinas intraluminales, formando complejos jabonosos que tienen una pobre absorción; y por último, en el hígado se puede iniciar la síntesis de algunos mediadores que tendrán como objetivo el regular la respuesta a la sepsis originada por la TrB (4,29).

De lo anterior se deduce que la TrB puede ocurrir sobre la base de tres mecanismos fisiopatológicos: 1) alteración de la microflora intestinal. 2) alteración del mecanismo inmune, y 3) lesión de la mucosa intestinal (22,29).

EL PROCESO DE TRANSLOCACION BACTERIANA

La migración de bacterias a través del intestino puede ocurrir por dos vías; la vía tradicional de lesión consiste en invasión de la mucosa intestinal por patógenos entéricos específicos, por ejemplo Salmonella, Listeria, Vibrio, Campylobacter, Entamoeba. esta invasión bacteriana puede causar destrucción del epitelio normal o resultar de lesión previa; esta vía incluye la virulencia inherente de las bacterias y alteración de la microflora intestinal. La otra vía, definida propiamente como translocación bacteriana, consiste en la migración de bacterias de la microflora normal a través de la mucosa intestinal presumiblemente normal. Las causas principales de translocación bacteriana se resumen en la siguiente tabla (2,30).

Factores etiológicos asociados a TrB

- Ictericia
- Radiación
- Endotoxemia
- Trauma
- Peritonitis
- Falla renal
- Alteración de microflora
- Cambio en la mucosa intestinal
- Obstrucción intestinal
- Choque hemorrágico
- Defectos de inmunidad celular
- Deficiencia en IgA
- Defectos en fagocitosis
- Quimioterapia
- Interacciones sinérgicas
- Antibióticos e inmunosupresión
- Lesión térmica y trauma, crecimiento bacteriano, anergia o lesión por inhalación

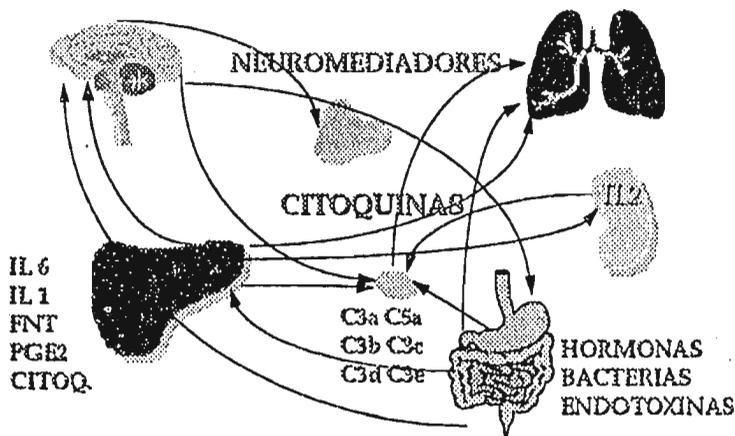
El paso inicial para la translocación bacteriana es la adhesión de las bacterias a la superficie epitelial o a una área ulcerada de la mucosa intestinal. Posteriormente las bacterias pueden pasar a través o entre las células epiteliales y así atravesar la membrana basal alcanzando la lámina propia en un estado viable; es en este punto donde la TrB técnicamente ha ocurrido. Sin embargo este proceso es cuestionable, a menos que bacterias viables o sus endotoxinas difundan de la lamina propia a la circulación sistémica y otros órganos (3).

La consecuencia inmediata de la adhesión bacteriana a las células epiteliales es el inicio de una serie de señales que servirán como ayuda para evitar la diseminación bacteriana. Un evento de este proceso es la liberación de interleucina 6 (IL-6), la cual estimula la producción de IgA por las células B, y dispara la síntesis de reactantes de fase aguda (ceruloplasmina, alfa 2 macroglobulina y transferrina) por las células epiteliales. Esto es importante como parte de la defensa inmunológica de la mucosa, en la cual debe existir un estímulo antigénico para que los linfocitos B inicien, la proliferación, síntesis y transporte de IgA específica hacia el sitio antigénico. El contacto íntimo de la bacteria con la célula epitelial parece ser requisito importante para la producción de IL-6, la cual puede no ocurrir a pesar de existir grandes concentraciones locales intraluminales de toxina. Estos datos ponen en evidencia la importancia del epitelio en la defensa del huésped contra gérmenes potencialmente invasores de la mucosa intestinal (2,7,11).

Como consecuencia del paso de bacterias y/o endotoxinas a través de la mucosa (ver siguiente figura), se estimula también la síntesis de tromboxano A₂, el cual incrementa la isquemia y favorece el daño a la mucosa, facilitando a su vez la TrB. La activación de los macrófagos, produce a nivel hepático IL-6, IL-1, factor

de necrosis tumoral y algunos derivados del ácido araquidónico como tromboxanos y prostaglandinas. Las citoquinas a su vez, estimulan a nivel central la producción de neuromediadores que a nivel endocrino periférico estimularán la síntesis de cortisol, catecolaminas y glucagon. Concomitantemente, las citoquinas inducen una mayor liberación de reactantes de fase aguda y PGE2 que será responsable de Inmunosupresión. A nivel de los ganglios mesentéricos se produce activación del complemento (principalmente C3) y liberación de citoquinas, las cuales en unión con las sintetizadas a nivel hepático estimularán la producción de IL2 a nivel esplénico y serán finalmente las causantes de lesión a nivel de la membrana alveolo-capilar, iniciándose así lo que será el punto de partida para el Síndrome de disfunción orgánica múltiple, ciclo que de no romperse se perpetuará, conduciendo esto finalmente a la muerte (4).

TRANSLOCACION BACTERIANA



Crit Care Med 1990, 18: S 149

La importancia del apoyo nutricional en el paciente en estado crítico ha venido reportada desde su introducción en los años sesenta, sin embargo es hasta esta última década se ha puesto mayor atención a los efectos no deseados relacionados a su uso indiscriminado y poco racional.

Al analizar el papel del soporte nutricional en el desarrollo de TrB se deben tomar en cuenta varias consideraciones: 1) Nutrición parenteral total vs nutrición enteral; 2) calidad de los nutrientes; y 3) momento, ruta y cantidad del soporte nutricional.

NUTRICION PARENTERAL VS NUTRICION ENTERAL

Dado el estado de hipermetabolismo que caracteriza al enfermo en estado crítico, resulta fácil comprender que el apoyo nutricional representa una parte importante en el tratamiento de este tipo de pacientes; jugando de esta manera la Nutrición Parenteral Total (NPT) un papel primordial, principalmente en aquellos pacientes que no puede utilizarse el Tracto Gastrointestinal (TGI). A pesar de este beneficio indiscutible, en la actualidad se acepta que el uso indiscriminado de NPT en pacientes con TGI íntegro no está justificado, con excepción de aquellos individuos en los que los requerimientos energéticos no puedan ser suplidos por vía enteral (30).

El primer reporte que sugirió que la NPT podía disminuir la defensa inmune del huésped fue publicado en 1970 por Boeckman y Krill; ellos encontraron en una serie de 15 pacientes pediátricos, 6 casos de sepsis por *Cándida*, y 8 de sepsis bacteriana, no habiéndose documentado crecimiento de gérmenes en las soluciones de NPT (29).

Estos hallazgos marcaron el punto de partida para múltiples estudios en los cuales se llegó a comprobar que la NPT imposibilita la blastogénesis linfocitaria, la inmunidad relacionada al intestino y la función de los neutrófilos; aumenta la respuesta a reactantes de fase aguda (glucagon, epinefrina y citoquinas) y la respuesta mediada por hormonas contrarreguladoras, incrementando la producción de lactato.

En contraste a la NPT se ha llegado a comprobar que la Nutrición Enteral Total (NET) conserva la respuesta innata y mantiene la función de barrera del intestino, esto a través de una mejor función de linfocitos, neutrófilos y de la defensa inmune relacionada al intestino. También está documentado en pacientes quemados y con sepsis que, iniciando nutrición enteral temprana, se puede disminuir la respuesta metabólica al trauma, atenuando de esta manera la liberación de hormonas catabólicas (1,6,28).

Existen otros beneficios adicionales como la disminución del índice de infecciones cuando se compara la NET con NPT como se demuestra en la siguiente tabla.

TRANSLOCACION BACTERIANA MORBILIDAD POR SEPSIS

Sepsis	NET	NPT	p
Neumonía	6/51(12%)	14/45(31%)	<0.02
Absc. Iabd.	1/51(2%)	6/45 (13%)	<0.04
Empiema	1/51(2%)	4/45 (9%)	NS
Seps. Lin.	1/51(2%)	6/45 (13%)	<0.05
Fasceftis/D	3/51(6%)	4/45 (9%)	NS
Empiema	2/51(4%)	8/45 (28%)	<0.03
Nem/Absc	8/51(14%)	17/45(38%)	<0.02
Ne/Ab/SL	9/51(16%)	18/45(40%)	<0.02

Ann Surg 1992, 215:503-513

Aunque es claro que en pacientes con TGI íntegro la NET es preferible a la NPT, el proveer nutrientes por esta vía no necesariamente garantiza una función de barrera intestinal normal. Así, se ha llegado a demostrar en estudios de experimentación que al administrar NPT por vía enteral no solamente no previene la TrB, sino también existe una depresión de la respuesta inmune mediada por los linfocitos T, cambios que pueden ser revertidos al modificar la dieta y proporcionar nutrientes adecuados. De esta manera parece que no solamente es importante el tipo de nutrientes sino también la vía de administración. Lo que nos conduce a la siguiente consideración (1,29).

CALIDAD DE LOS NUTRIENTES

Son múltiples los nutrientes en forma aislada o combinada que se han utilizado con el objetivo de disminuir la frecuencia de TrB, sin embargo solamente la fibra, la arginina, los péptidos, la glutamina y los ácidos grasos omega 3, han

logrado comprobar beneficio. Así mismo, se han empleado otras alternativas como la bombesina (estimula la secreción hormonal intestinal), la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento epitelial, el factor de crecimiento de fibroblastos y sucralfato (9,16,25,29).

La importancia de la fibra estriba en su capacidad para mantener el balance de la microflora intestinal normal a través de la formación de bolo y el efecto trófico sobre las células epiteliales del intestino por productos de su fermentación. De estos dos mecanismos el primero es el más importante, como se pudo demostrar al disminuir la frecuencia de TrB utilizando celulosa y kaolina (formadoras de bolo y fermentación) en comparación con la pectina (produce fermentación pero no bolo) donde la TrB continuó siendo alta (3,29).

La arginina; aminoácido semiesencial rico en nitrógeno cuya fuente son otros aminoácidos provenientes de la dieta; es indispensable durante situaciones de estrés como la cicatrización, cirugía, trauma, quemaduras, sepsis o para el mantenimiento del balance nitrogenado y crecimiento pondoestatural. Este aminoácido en unión con la glutamina, ácidos grasos omega 3, hierro, zinc y vitaminas A, C y E desempeñan un papel importante en lo que últimamente se ha dado en llamar inmunomodulación nutricional (4,21,28).

Aunque la arginina puede ser sintetizada en forma endógena a partir de la ornitina vía la citrulina, las concentraciones obtenidas son insuficientes para el crecimiento y la síntesis proteica óptima. Así que su obtención en forma exógena es sumamente importante. Esta se consigue a través de la absorción intestinal por un sistema de transporte compartido con la lisina, ornitina y cisteína, el cual es dependiente de energía y sodio. Las lesiones y las situaciones de estrés en general, producen importantes alteraciones en la concentración

Intra y extracelular; es así que en niños con quemaduras severas se ha demostrado una disminución del 57% de la concentración plasmática, de la misma forma que en postquirúrgicos, donde los niveles se ven disminuidos entre un 30 a 50% durante las 48 horas posteriores a una cirugía abdominal. El efecto de la sepsis sobre estos niveles es muy importante, con disminución hasta del 70%, existiendo una relación directa con la mortalidad cuando los niveles séricos disminuyen hasta un 95% (21,28,29).

La arginina sirve como un vehículo para el transporte, almacenamiento y excreción de nitrógeno, mejorando los niveles séricos de albúmina y el metabolismo hepático de las proteínas. Esto lo hace a través de su desaminación, resultando en ácido guanidín acético que posteriormente es metilado para formar fosfatos de alta energía. En forma reversible, también se puede producir fumarato, a través del ácido argininosuccinato, el cual por medio del ciclo del ácido tricarbóxico servirá como fuente energética para la función celular. La arginina y su metabolito la ornitina también son utilizados para la biosíntesis de poliaminas y ácidos nucleicos, substratos importantes para la duplicación celular, la que se ha asociado con el mantenimiento de la función de los linfocitos T después del trauma, ya que reduce la inmunodepresión asociada a las lesiones, promoviendo la síntesis de colágeno en el sitio donde se requiere cicatrizar, esto se ha comprobado por aumento en el contenido de hidroxiprolina y de proteína total en los sitios de lesión (21,29,30).

Los niveles altos de arginina producen secreción hormonal por estimulación de algunas glándulas como la hipófisis (hormona del crecimiento y prolactina), el páncreas (insulina, glucagon, somatostatina, polipéptido pancreático), las adrenales (catecolaminas y aldosterona) y el cerebro (vasopresina). El

mecanismo exacto no se conoce, sin embargo, se cree que lo hace a través del incremento en la síntesis del óxido nítrico, del que se conoce tiene una acción directa sobre la producción hormonal (28,30).

Otro de los efectos beneficios de la arginina es su acción sobre el sistema inmune, particularmente los dependientes del timo y reacciones dependientes del los linfocitos T.

El papel de la arginina en sepsis y trauma en la última década ha recibido una considerable atención, ésto, a partir del descubrimiento que la arginina sirve como sustrato para la óxido nítrico sintetasa y la producción de óxido nítrico, y esto dentro de sus funciones incluye citotoxicidad para bacterias, hongos y parásitos; proporciona apoyo a la quimiotaxis; inhibe la agregación plaquetaria y por tanto la trombosis; previene la lesión producida por los radicales libres de oxígeno; además que media la hipotensión del choque séptico. El punto de partida para ésto es la estimulación de la óxido nítrico sintetasa-inductora en células endoteliales, macrófagos y hepatocitos por algunas citoquinas y lipopolisacáridos, lo que incrementa las demandas de arginina, que de no ser suplidas en forma adecuada, predispondrán a mayor daño por los patógenos desencadenantes de la sepsis (22,21).

Los péptidos (proteína hidrolizada), que en unión con los aminoácidos libres y la proteína intacta representan las tres formas de disponibilidad proteica, han demostrado ser de mucha utilidad en el soporte nutricional de pacientes en estado crítico, principalmente en pacientes que cursan con malabsorción, diarrea, atrofia del TGI y disfunción orgánica. Los péptidos y los aminoácidos libres han sido definidos tradicionalmente como elementales, dada la mayor

facilidad de absorción, sin embargo existen diferencias entre ambos de acuerdo a la tolerancia cuando se administran como suplemento nutricional. Así, varios estudios sugieren que la administración de fórmulas a base de péptidos, en vez de aminoácidos libres, pueden dar como resultado un mayor grado de absorción, menor náusea vómitos y diarrea, mayor retención de nitrógeno (probablemente por su capacidad de fomentar la microcirculación intestinal y por lo tanto la absorción), mayor crecimiento y reparación de tejidos (independiente del número de calorías y cantidad de proteínas aportadas), mejor funcionamiento hepático y por tanto mejor síntesis proteica. La forma de la proteína también influye en la conservación de la integridad de la mucosa, habiéndose llegado a demostrar que la translocación bacteriana es mucho menor cuando se utilizan péptidos en vez de aminoácidos libres, relacionado esto al mantenimiento de la integridad intestinal y estimulación de la masa entérica por existir una mejor y mayor fuente energética para el enterocito. Los péptidos pequeños, en el rango de 4 a 12 aminoácidos, parecen estimular en mejor forma las peptidasas de la mucosa intestinal, reduciendo potencialmente la TrB (29,31).

La glutamina es un aminoácido no esencial en humanos, ya que puede ser sintetizado por casi todos los tejidos corporales. Es el aminoácido más abundante del plasma y del músculo esquelético. Interviene en varias funciones como el equilibrio ácido base y la síntesis de ácidos nucleicos. Durante situaciones de estrés la glutamina se convierte en esencial, y su liberación por parte del músculo ha sido asociada a su disminución en el plasma debido a la alta demanda intestinal. Otras funciones de la glutamina incluyen: a) fuente primaria de respiración del enterocito; b) a través de uno de sus metabolitos, la alanina, sirve como fuente para la gluconeogénesis hepática; c) fuente metabólica para los linfocitos; d) precursor de glutatión, un importante componente del sistema

antioxidante de defensa, que protege al intestino, hígado y otros órganos contra la lesión por reperfusión; e) es un factor inhibidor de la degradación proteica; f) eficiente transportador de nitrógeno y carbono; g) fuente en la producción de amoníaco renal (19,20).

A través de estas funciones la glutamina mantiene las funciones normales de la barrera intestinal, previniendo así la TrB. La tasa de utilización es más elevada cuando se administra en forma de péptidos y no en su forma libre.

Basados en estos conceptos, se han realizado muchos estudios tratando de comprobar la eficacia de la glutamina en disminuir la frecuencia de TrB, sin embargo los resultados han sido variables, y en términos generales se acepta que, el beneficio de su utilización es menor que el de los otros nutrientes arriba mencionados (22).

En pacientes en estado crítico puede haber una disminución de la capacidad para absorber los hidratos de carbono, y en algunos casos como en la sepsis, puede haber preferencia metabólica por las grasas. En pacientes con trauma, se ha sugerido proporcionar del 30 a 40% de las calorías totales en forma de grasas. Como se sabe, los lípidos aparte de sus propiedades nutricionales, también tienen efectos fisiológicos en las reacciones inflamatorias y la respuesta inmune.

Los triglicéridos de cadena larga (16 carbonos, TCL) pueden ser de saturación total, monoinsaturados o poliinsaturados (ácidos grasos poliinsaturados), de los cuales, los esenciales pueden ser de dos tipos: ácido linoléico (omega-6) y el ácido alfa linoléico (omega-3). Estos dos tipos de ácidos grasos son importantes en el metabolismo del colesterol y como precursores de eicosanoides (prostaglandinas,

tromboxanos y leucotrienos). Los ácidos grasos omega-6 generan la producción de ácido araquidónico, que es precursor de los eicosanoides, de las prostaglandinas de la clase 2 (PGE2) y de los leucotrienos del tipo 4 (LTB4), que son considerados inmunosupresores, por que Inhiben la actividad de los linfocitos y los macrófagos, así como la proliferación de las células T supresoras. Los ácidos grasos omega-3 son precursores de las PGE3 y de los LTB5, los cuales Inhiben la función inmunosupresora de los omega-6 (29,31). De esto se deduce que la manipulación del aporte de triglicéridos esenciales en la dieta puede jugar un papel importante en la respuesta del huésped a la sepsis, jugando un papel primordial en las fases de síntesis y secreción, no existiendo influencia sobre la fase de inducción.

Los triglicéridos de cadena media (8-10 carbonos, TCM) pueden ser absorbidos con o sin hidrólisis previa, no requiriendo lipasa pancreática o sales biliares. Pueden ser utilizados por las células intestinales para proporcionar energía, y se ha llegado a documentar que las fórmulas parenterales con reemplazo de los TCL por TCM pueden proteger la capacidad bactericida del huésped, especialmente en pacientes sépticos y críticos (28,29,30,31).

Como hemos podido apreciar, la calidad de los nutrientes juegan un papel importante, sin embargo existe otro punto a considerar.

MOMENTO, RUTA Y CANTIDAD DE SOPORTE NUTRICIONAL

Cuando consideramos el momento óptimo para iniciar soporte nutricional debemos tomar en cuenta al paciente y tipo de enfermedad, así por ejemplo, los pacientes con un estado de estrés importante como politrauma, quemaduras,

sepsis etc, deben recibir nutrición enteral temprana; y en este contexto se ha comprobado que para disminuir los riesgos de TrB es necesario proporcionarla antes de las 72 horas post insulto. Por otro lado, existen otro tipo de pacientes que pueden tolerar unos pocos días de ayuno sin tener consecuencias importantes, por ejemplo un post operado de apendicectomía (8).

En cuanto a la ruta, ya hemos revisado que la enteral es deseable dado sus múltiples beneficios sobre la parenteral, teniendo como alternativas para su administración: la gástrica y la yeyunal. La vía gástrica es la preferida dadas las ventajas de digestión y absorción, lo cual hace posible utilizar fórmulas menos complejas y más concentradas; sin embargo se debe utilizar con cautela en pacientes con riesgo de gastroparesia como quemados, sépticos y con trauma de cráneo, y en aquéllos en los que la estimulación de la secreción biliar y pancreática está contraindicada, por ejemplo en pancreatitis, ascitis pancreática, y fistulas pancreáticas o enterocutaneas proximales, situaciones en las que la vía yeyunal es el método de elección para NE (28,30).

Respecto a la frecuencia de neumonía y su relación con la vía de administración de la NE se han realizado estudios donde se comprueba que no existe diferencia significativa cuando se compara la vía gástrica contra la yeyunal, sin embargo utilizando la segunda, se alcanza una meta nutricional y un nivel de albúmina en forma más rápida (28).

Se ha comprobado en estudios experimentales que al administrar un 30% de los RET por vía enteral, se puede disminuir la respuesta metabólica al trauma en un porcentaje similar, sin embargo no existen trabajos si un aporte similar es capaz de disminuir la frecuencia de TrB. Este último punto es lo que nos motivó a

realizar el presente estudio, utilizando para ello el beneficio de los distintos nutrientes descritos por su utilidad en disminuir la frecuencia de TrB (4).

OBJETIVOS

Determinar si una dieta enteral enriquecida con glutamina, arginina y péptidos que cubra el 20% del requerimiento energético total es eficaz para disminuir la frecuencia de translocación bacteriana asociada a quemaduras.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 ratas cepa Wistar de acuerdo a los lineamientos de manejo de animales de experimentación del Laboratorio experimental del Hospital ABC "BRIMEX II", lugar donde se realizó este estudio.

Se produjo, excepto al grupo control (ver descripción del procedimiento), una Qd de espesor parcial del 20% de Superficie Corporal Total (SCT), reanimándolas con solución salina, al mismo tiempo que se administró meperidina como analgésico; ambas por vía Intraperitoneal (IP). Posteriormente se proporcionó nutrición enteral de acuerdo a los siguientes grupos:

GRUPO I: CONTROL, en quienes no se produjo quemadura, proporcionándoseles NE especial para roedor en forma libre, realizándose los mismos estudios que a los demás grupos.

GRUPO II: NE CON UNA DIETA COMERCIAL POLIMERICA, enriquecida con glutamina, arginina y péptidos (Cruical, de Labs. Clintec), con lo cual se administrará el 100% del Requerimiento Energético Total (RET).

GRUPO III: NE CON LA MISMA DIETA, dando un aporte del 20% del RET.

El número de animales asignados a cada grupo fueron: GI: 10, GII: 15, GIII: 15. Todos los grupos tuvieron acceso libre a la ingesta enteral de líquidos.

Las modalidades nutricionales fueron administradas ad libitum y sustituidas cada 8 horas para evitar riesgos de contaminación bacteriana. Se utilizó saborizante de vainilla y chocolate para mejorar la tolerancia.

MEDICION DE TrB: Previo a la lesión térmica se tomó muestra para coprocultivo basal, se produjo la quemadura y se inició NE por 72 horas,

para obtención de muestras, sacrificándolas posteriormente con solución de KCl intracardíaca. Sin embargo todas las que murieron posterior a las 24 horas de iniciado el estudio, fueron incluidas.

Se tomaron muestras para coprocultivo, hemocultivo y biopsia de los ganglios mesentéricos, ciego, intestino delgado, hígado y bazo. Se hicieron siembras específicas para gérmenes gram positivos y gram negativos, expresando el contenido bacteriano en número Unidades Formadoras de Colonias por gramo de tejido (UFC/gr).

Las biopsias de tejido se fijaron en formol al 10%, para estudio histopatológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los datos se transcribieron a una hoja recolectora (ve hoja adjunta), y posteriormente se procesaron utilizando un programa de computación (SPSS). Se utilizó test de Fisher para comparar los porcentajes de translocación bacteriana entre los grupos. La ingesta nutricional y el crecimiento bacteriano fueron expresados en medias y desviación estándar, utilizando análisis de varianza y test de Student para su comparación.

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

1) INDUCCION ANESTESICA: Se sujetó manualmente al animal por el dorso, realizando antisepsia en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen con solución de iodine durante 30 segundos, se inyectó pentobarbital (Tyopental) 5 mgs/kg por vía intraperitoneal, utilizando una jeringa de 5 cc, con aguja No. 27. Se consideró como efecto anestésico, la flacidez y ausencia de movimientos al pinzamiento de la cola (lo cual se logra entre los 5 primeros minutos) una vez obtenido esto se produjo la lesión térmica.

2) **LESION TERMICA:** Se colocó el animal sobre su vientre, depilándole el dorso en forma parcial, después de lo cual se produjo una quemadura de espesor parcial del 20% de la SCT; para ésto se utilizó un electrocauterio marca Baley Lab Force 2 de Bonaplast, programado para corte, con una intensidad de 8. El tiempo de exposición al cauterio fue el necesario para producir la lesión descrita.

3) **ANALGESIA:** Estando el animal anestesiado, se infiltró con 5 cc de solución de lidocaína al 0.5% el sitio elegido para la quemadura; y después de producida esta, se aplicó un gel estéril con lidocaína, sin antibióticos. Por otro lado, se calculó meperidina a 1 mg/kg, y se administró por vía intraperitoneal con la técnica hipodérmica ya descrita. Durante las siguientes 72 horas se proporcionó, 0.3 mg/kg de temgesic diluidos en la NE.

4) **REPOSICION HIDRICA:** Siguiendo el protocolo de reposición hídrica recomendado por Zapata (3), se administró 4 cc de fisiológico al 0.9% por vía intraperitoneal en forma conjunta con la meperidina como bolo único. A partir del momento de la recuperación postanestesia, la ingesta de agua fue ad libitum hasta completar las 72 horas.

5) **ADMINISTRACION DE LA DIETA ENTERAL:** Las diversas dietas se administraron de acuerdo a lo asignado para cada grupo hasta completar 72 horas, cambiándolas cada 8 horas para evitar contaminación bacteriana. Se midió el total ingerido y se consideró adecuado un consumo entre el 80 y el 100% de lo programado.

6) **TOMA DE MUESTRAS:** A las 72 horas, pesándolas previamente, se administró nuevamente y con la técnica mencionada, una dosis de anestésico

similar a la ya referida. Al tener efectos anestésicos deseados, se colocó al animal en decúbito dorsal, realizando antisepsia y colocación de campos estériles, incidiendo con bisturí No. 15 la línea media del abdomen, interesando piel, tejido celular subcutáneo, fascia y peritoneo. A través de la movilización del colon ascendente hacia la izquierda, se expuso la vena cava inferior, y utilizando una jeringa de 1 cc con aguja No.27, se tomó por punción directa una muestra de 0,5cc de sangre para hemocultivo. Dicha muestra fue sembrada en un medio (PSS) enriquecido con soya triptícase y polanetol sulfonato de sodio como anticoagulante. Se expuso la raíz del mesenterio, y mediante disección con tijera se tomaron dos ganglios, uno de los cuales se colocó en 30 cc de formol al 10 %. El otro se trituró evitando contaminación, y se cultivó en agar sangre, agar Macconkey y agar chocolate.

Se expuso el hígado, el bazo, el ileon y el ciego, tomando una biopsia de cada uno de ellos, siguiendo este orden para evitar contaminación, los cuales se fijaron en formol y fueron llevados a patología para su análisis histopatológico.

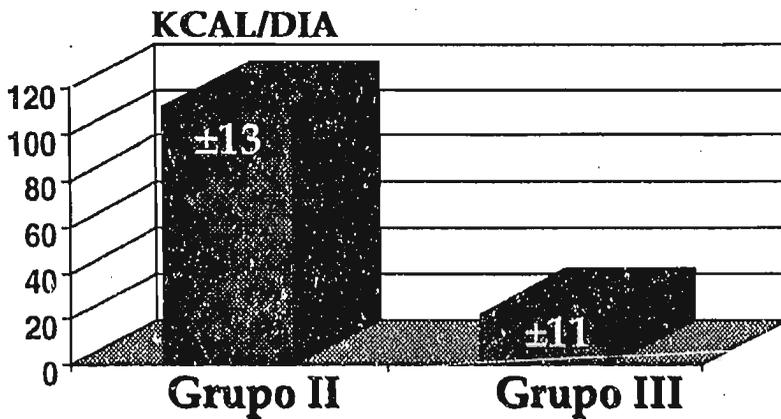
Se tomó una muestra directa con isopo del contenido cecal y se sembró en los medios de cultivo arriba mencionados, debiendo ser informados en forma de colonias bacterianas por gramo de tejido.

Al terminar la toma de muestras, si el animal persistía con vida, era sacrificado, utilizando 5 cc de una solución de KCL al 20% por punción intracardíaca directa, empleando una jeringa de 5 cc, con aguja No. 23.

RESULTADOS

La ingesta nutrional para los grupos II y III se presentan en la gráfica No.1, siendo expresada en kcal/día, no habiendo tenido ningún problema en alcanzar lo programado para cada uno. Esto posiblemente relacionado al empleo de saborisantes. Para el grupo II fue de 112 ± 13 kcal/día, y para el grupo III de 22.5 ± 11 kcal/día.

INGESTA CALORICA

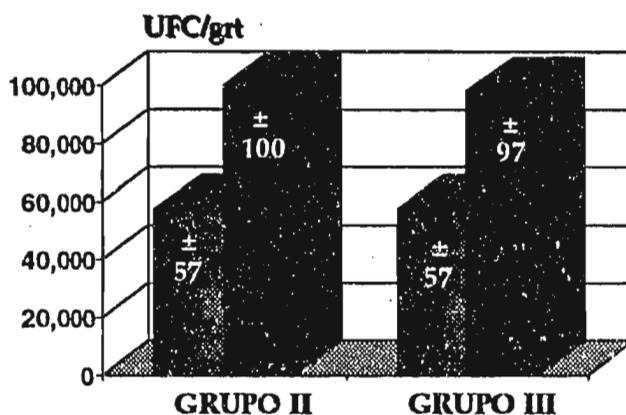


De los estudios realizados al grupo control, encontramos un hemocultivo positivo para *E. pneumonie*, sin embargo esto pudo estar relacionado a infección de la vía respiratoria evidenciado por rinoresaca detectada previo haber sido sometido el animal a estudio. El resto de pruebas tanto para este como para el resto de los

animales del grupo no tuvieron datos de TrB ni alteración morfológica de los tejidos biopsiados.

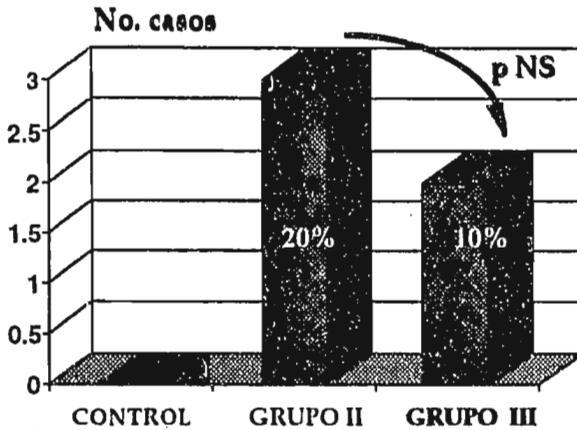
Cuando se comparó (gráfica No.2) el número de UFC bacterianas intestinales al inicio y a las 72 horas para los grupos II y III, se hizo evidente un incremento en dicho número. Para el grupo II de $57,111 \pm 35,158$ a $100,000 \pm 0$ UFC ($p=0.1$) y para el grupo III de $57,111 \pm 39,992$ a $97,777 \pm 8,432$ UFC ($p=0.001$).

CRECIMIENTO BACTERIANO



Ocurrió TrB en 3 casos del grupo II (20%) y en 2 casos del grupo III (10%), detectada esta a través de cultivo de ganglio mesentérico. Los gérmenes aislados fueron *E. coli* en 4 y *E. cloacae* en 1, perteneciendo éste al grupo II.

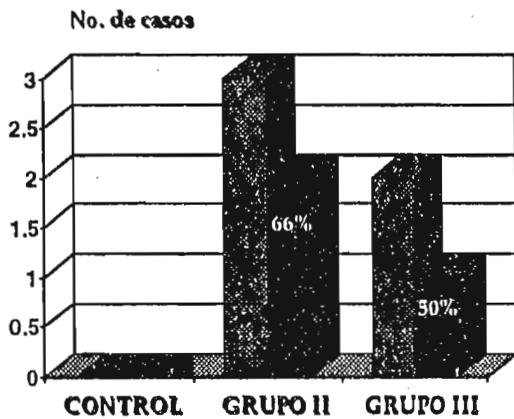
INCIDENCIA



Cuando se analizaron los cortes histológicos del colon e intestino delgado, se encontró lesión de la mucosa en 3 casos (20%) del grupo II y en 3 casos (20%) del grupo III. En el grupo II, 2 correspondieron a animales en los cuales ocurrió TrB; y en el grupo III solamente a 1, no teniendo los otros dos casos relación con dicha translocación. Hubo en el grupo II, un caso con edema importante en la capa mucosa.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

RELACION DE TrB Y ALTERACION DE LA MUCOSA INTESTINAL



Se documentó hipertrofia linfode del ganglio mesentérico en los 5 casos donde ocurrió TrB y en un caso del grupo III no relacionado al aislamiento de algún germen.

Los hemocultivos para los grupos II y III fueron negativos a los 8 días de incubación.

DISCUSIÓN

La importancia del tracto gastrointestinal como barrera que separa el medio interno del externo ha sido ampliamente descrita, y así como el epitelio intestinal separa el lumen intestinal del sistema inmune, también hay una actividad y selectividad de transporte transepitelial de constituyentes lumenales incluyendo microorganismos (5,22,25). Este transporte puede ser ventajoso o desventajoso: Así, la liberación de antígenos resulta en generación de una respuesta inmune protectora. Por otro lado, en ciertas circunstancias como en el choque hemorrágico, lesión térmica, obstrucción intestinal, endotoxemia, etc. el paso de bacterias viables del intestino a otros órganos representa un factor fisiopatológico y causal en el desarrollo de secuelas durante el período post lesión (4,5,25). El paso de bacterias viables y endotoxinas a través de una barrera intestinal intacta o dañada ha sido definida como translocación bacteriana (3,6,8).

En la mayoría de estudios previos la TrB ha sido cuantificada por el número de bacterias viables recuperadas de diferentes tejidos por técnicas de cultivo; sin embargo han sido descritos otros datos indirectos como la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia contra bacterias específicas en ganglio, hígado y bazo así como hiperplasia linfóide, bacterias intrasinusoidales y alteración de la permeabilidad intestinal a macromoléculas (2,3,8,20). En este estudio nosotros utilizamos el aislamiento del germen como indicativo de translocación bacteriana.

Dentro de las medidas para evitar translocación bacteriana ha sido descrito el suplemento nutricional temprano con fibra, glutamina, arginina, péptidos y

ácidos grasos omega 3, los cuales administrados en forma aislada o combinada tienen diferentes resultados en disminuir esta translocación, siendo las dietas enriquecidas con fibra, péptidos y arginina las que han tenido mayor éxito (3,4,5,9,16,18). En nuestro estudio nosotros utilizamos una dieta que combina estos nutrientes, excepto fibra, y propusimos que una nutrición enteral parcial (20% del RET) puede ser útil para disminuir la TrB. Los resultados no demostraron diferencia cuando se comparó el grupo de NE parcial con el de NE total, habiendo tenido un 10% y 20% respectivamente de TrB.

Se ha documentado ampliamente que con el ayuno ocurre atrofia de la mucosa intestinal, y que cualquier situación de estrés puede producir vasoconstricción mesentérica con isquemia concomitante de la mucosa intestinal, lo cual conduce a daños variables en la estructura de la misma (5,7,8,13). Aunque esta alteración puede predisponer a TrB, no es requisito indispensable, pudiendo ocurrir con integridad de la mucosa (12,15). En nuestro estudio ocurrió lesión de la mucosa intestinal en el 40% de las ratas con quemadura, habiendo coincidido con TrB solamente en 3 casos (50%), no existiendo diferencia significativa entre los grupos II y III cuando se analizaron en forma separada.

Uno de los mecanismos de defensa del organismo para evitar la TrB es mantener el estado ecológico de la microflora intestinal. De tal forma, cualquier situación que modifique este aspecto puede predisponer a su desarrollo (4,5,22). En este trabajo, hubo crecimiento significativo en el número de UFC bacterianas del intestino a las 72 horas en los dos grupos a los que se produjo quemadura, habiendo ocurrido TrB solamente en 30%. El significado de este crecimiento bacteriano puede representar un mayor riesgo de TrB, sobre todo si se asocia a infección o endotoxemia como ya se ha comprobado.

CONCLUSIONES

El apoyo temprano con nutrición enteral parcial enriquecida con péptidos, arginina, glutamina y ácidos grasos omega 3 es útil para disminuir la frecuencia de Translocación bacteriana relacionado a quemaduras, lo cual podría ser de beneficio principalmente en aquellos pacientes que por alguna razón tengan limitantes para que se inicie una nutrición enteral total.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alverd JC, Aoyo E: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104:185-90, 1988.
- 2) Deitch EA, Berg R: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 122:185-90, 1987.
- 3) Zapata RL, Hnsbrough JF: Bacterial translocation in burned mice after administration of various diets including fiber and glutamine enriched enteral formulas. *Crit Care Med* 22:690-696, 1994.
- 4) Wesley A, Gottschlich MM: Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med* 18:s149-s153, 1990.
- 5) Herndon DN, Zelgler S: Bacterial translocation after thermal injury. *Crit Care Med* 21 s50-s54, 1993.
- 6) Wells CL, Maddaus MA: Role of the macrophage in the translocation of intestinal bacteria. *Arch Surg* 122:48-53, 1987.
- 7) Jones WG, Minel JP: Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Ann Surg* 21:399-405, 1990.
- 8) Malinos MR, Tso P: Studies of the route, magnitude, and time course of bacterial translocation in a model of systemic. *Arch Surg* 126:33-37, 1991.
- 9) Gianotti L, Wesley A: Reduction of bacterial translocation with oral fibroblast growth factor and sucralose. *Am J Surg* 165:195-201, 1993.
- 10) Salloum RM, Copeland EM: Brush border transport of glutamine and other substrates during sepsis and endotox. *Am J Surg* 165:195-201, 1993.
- 11) Deitch EA, Xu D: Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. *Surgery* 109:269-276, 1991.

- 13) Epstein MD, Tchervenkov JI: Increased gut permeability following burn trauma. Arch Surg 126:198-200, 1991.
- 14) Delthe EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection in the development of systemic infection and multiple organ failure. Arch Surg 127:26-30, 1992.
- 15) Levoyer T, Cloffi GW: Alterations in intestinal permeability after thermal injury. Arch Surg 127:26-30, 1992.
- 16) Wang X, Andersson R: Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulosa prevents bacterial translocation induced by major liver resection in the rat. Ann Surg 217:155-167, 1993.
- 17) Sullivan BJ, Swallow CJ: Bacterial translocation induces procoagulant activity in tissue macrophages. Arch Surg 126:586-590, 1991.
- 18) Burke DJ, Alver JC: Glutamine supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. Arch Surg 124:1396-1399, 1989.
- 19) Dugan M. Luminal glutamine perfusion alters endotoxin related changes in ileal permeability of the piglet. JPEN 19:83-87, 1995.
- 20) Roig J. Localization of rat small intestine glutamine synthetase using immunofluorescence and in situ hybridization. JPEN 19: 179-181, 1995.
- 21) Kelly E: Nitric oxide, sepsis, and arginine metabolism. JPEN 19:234-238, 1995.
- 22) Lipman T. Bacterial translocation and enteral nutrition in humans: an outsider looks in. JPEN 19 156-185, 1995.
- 23) Gianotti L: Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. JPEN 19: 69-74, 1995.
- 24) Wusteman M. The effect of enteral glutamine deprivation and supplementation on the structure of rat small-intestine mucosa during a systemic injury response. JPEN 19: 22-27, 1995.

- 25) Genari R. Effect of different combinations of dietary additives on bacterial translocation and survival in gut-derived sepsis. JPEN 19:319-325, 1995.
- 26) Fang C. Is muscle protein turnover regulated by intracellular by intracellular glutamine during sepsis?. JPEN 19: 279-285, 1995.
- 27) Bower RH. Nutritional and metabolic support of critically ill patients. JPEN 14:257S-259S, 1991.
- 28) Saloga G. Nutrition in Critical Care. Mosby-year book, Inc. 1994.
- 29) Malnour M, Block E. Nutritional support of the gut. How and why. New Horizons 2:193-201, 1994.
- 30) Boy JJ. Nutrition and metabolism in patient care. W. B Saunders Company. 1988.
- 31) Shou J, Ruelaz EA. Dietary protein prevents bacterial translocation from the gut. JPEN 30: 825-829, 1991.
- 32) Wan J, Teo C. Invited comment: lipids and the development of immune dysfunction and infection. JPEN 12:43S-48S, 1988.
- 33) Brett P, Giroir M. Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. Crit Care Med 21:780-789, 1993.