

## EL INTESTINO EN EL PACIENTE CRÍTICO

*El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo de los Dres. Raúl Rodolfo Closs y Juan Andrés De Paula, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha enfatizado la importancia del intestino en la interpretación de la fisiopatología y en el manejo de los enfermos con patología crítica. El reconocimiento de que el intestino cumple con la función de impedir la absorción de noxas lumbales permitió establecer que la falla intestinal no sólo podría comprometer sus funciones clásicas de digestión y absorción, sino también alterar la función de barrera, con consecuencias deletéreas tanto a nivel local como sistémico. Por lo tanto, para el intensivista el intestino pasó de ser un órgano relativamente secundario, considerado sólo cuando en él asentaba la causa primaria de la enfermedad, o cuando sangraba en las etapas finales de la falla multiorgánica, a desempeñar un rol protagónico en la patogenia del shock, la respuesta inflamatoria sistémica, la falla multiorgánica y la inmunodepresión. Esto condujo a profundizar el estudio del rol del intestino en el enfermo crítico y a buscar parámetros que definan su compromiso.

A partir de los años '80, en que se establece que aproximadamente sólo un tercio de los pacientes críticos con falla multiorgánica tiene un foco definido de infección, se propuso que en estos pacientes el daño se originaría por la liberación autoinducida de mediadores inflamatorios endógenos. La falla multiorgánica (FMO) es en realidad el resultado de una respuesta inflamatoria que trasciende la zona inicial de injuria. A esta respuesta inflamatoria se opone una respuesta antiinflamatoria dirigida a reducir las consecuencias de la inflamación.

La información disponible sugiere que la translocación de bacterias o sus productos a nivel intestinal podría intervenir en la iniciación o mantenimiento de la respuesta inflamatoria sistémica. A pesar de que la mayor cantidad de datos proviene de estudios realizados en animales, existe evidencia convincente en humanos de que la barrera intestinal falla en diferentes situaciones críticas. Sin embargo, no es fácil determinar en qué circunstancias la falla de la barrera es causa o consecuencia de la respuesta a la injuria.

Recientemente comenzó a explorarse la posibilidad de modular la barrera intestinal, y por ende las consecuencias sistémicas de su falla, particularmente a través de la intervención nutricional.

En este capítulo se analizarán los principales aspectos de la fisiología y de la fisiopatología del intestino del paciente crítico, en especial la fisiopatología de la barrera intestinal, el rol del intestino como fuente de injuria sistémica (el intestino como motor de la FMO), y sus connotaciones clínicas y terapéuticas.

### EL ROL DE LA BARRERA INTESTINAL

La barrera intestinal fisiológica está formada primariamente por la barrera mecánica celular y por las uniones intercelulares, por la barrera inmunológica, por la flora microbiana normal y por el eje hígado-intestino. Las alteraciones de cualquiera de estos componentes de la barrera intestinal se han considerado como responsables de la traslocación bacteriana y de

toxinas. El fracaso de la barrera intestinal se caracteriza primariamente por el deterioro en la absorción de nutrientes, el compromiso de la respuesta inmunológica intestinal, y el aumento de la permeabilidad intestinal. En los pacientes críticos admitidos a terapia intensiva por diversas condiciones clínicas, en pacientes expuestos a quemaduras, en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar, en traumatizados severos, en recipientes de trasplantes y en alcohólicos con cirrosis se ha comprobado un aumento de la permeabilidad intestinal.

La luz intestinal contiene una enorme cantidad de noxas potenciales capaces de producir daño local y sistémico. Tales noxas pueden provenir de los alimentos (antígenos, lectinas, etc.), de diferentes microorganismos y sus toxinas (virus, parásitos, bacterias, endo y exotoxinas, péptidos formilados, etc.), así como también de las propias secreciones (ácido clorhídrico, enzimas y sales biliares).

Los mecanismos involucrados en la actividad de la barrera intestinal son complejos y diversos. Una forma de clasificar estos mecanismos es dividirlos en: 1) mecanismos preepiteliales destinados a reducir la concentración luminal de noxas potenciales, 2) mecanismos epiteliales involucrados en la propia barrera epitelial, y 3) mecanismos posepiteliales destinados a destruir, procesar o eventualmente tolerar la noxa una vez que ésta ha traspasado la barrera epitelial.

### **La barrera preepitelial**

*El ácido clorhídrico.* La secreción gástrica ácida constituye una potente barrera que limita la entrada y proliferación de bacterias en el tubo digestivo superior. Su disminución por gastritis atrófica, resección gástrica o inhibición por agentes bloqueantes facilita la colonización del tubo digestivo por gérmenes enteropatógenos tales como vibrión colérico o salmonella. Por otra parte, la disminución de la secreción gástrica se asocia con sobredesarrollo de flora bacteriana indígena en el estómago e intestino delgado.

*La secreción biliar, pancreática e intestinal.* Las secreciones biliar e intestinal son ricas en inmunoglobulina A secretora. Su reducción se asocia con mayor incidencia de infecciones por enteropatógenos, sobrecrecimiento bacteriano luminal y mayor adherencia y translocación bacteriana. Las sales biliares ejercen un efecto bacteriostático a nivel de la luz intestinal. La obstrucción biliar o su derivación hacia el exterior se asocia con una mayor incidencia de endotoxemia y de disfunción renal en el posoperatorio de cirugía de la vía biliar. Se ha comprobado que el pretratamiento oral con deoxicolato de sodio previene tanto la endotoxemia como la elevación de la creatinina en el posoperatorio.

Las células de Paneth del intestino y del páncreas segregan defensinas, péptidos de menos de 100 aminoácidos con gran afinidad por las membranas de las bacterias y con potente actividad antibacteriana, que podrían intervenir en el control de la población bacteriana intestinal, sobre todo en la profundidad de las criptas y en las áreas cercanas a la superficie epitelial.

Por otra parte, las proteasas pancreáticas, al degradar las proteínas a péptidos y aminoácidos, reducen la antigenicidad del contenido intestinal.

*La motilidad del intestino delgado.* La motilidad es probablemente el factor de control más importante del desarrollo bacteriano en el intestino delgado. Durante los períodos

interdigestivos, en que el intestino delgado no tiene nutrientes en su luz, tiene lugar un patrón motor con cuatro fases sucesivas. Durante la fase III, la de mayor actividad, se producen contracciones propulsivas rápidas que se inician en un marcapaso gástrico y recorren en dirección oroanal todo el intestino delgado, enviando su contenido residual al ciego.

*La flora bacteriana indígena.* Las bacterias que normalmente residen en el intestino pertenecen a más de quinientas especies y constituyen un factor fundamental en el control de la instalación y desarrollo de gérmenes patógenos o potencialmente patógenos. La inhibición de la flora, en especial de la anaerobia, con el uso de antibióticos, favorece la instalación de enteropatógenos, reduce la capacidad del huésped para deshacerse de los mismos y, experimentalmente, incrementa la translocación bacteriana. En los animales de experimentación, una dosis de antibiótico alcanza para inducir translocación bacteriana.

Los mecanismos involucrados en esta defensa de la estabilidad ecológica del intestino son complejos y no del todo conocidos, sin embargo se acepta que algunos factores importantes son: 1) la competencia por los sustratos disponibles, 2) la producción bacteriana de sustancias inhibitoras del crecimiento de otras bacterias, tales como colicinas y ácidos grasos de cadena corta, 3) el condicionamiento por la flora residente de factores luminales tales como la  $pO_2$ , el pH y el potencial *redox*, 4) la transferencia de resistencia antibiótica, y 5) la síntesis intestinal de factores de crecimiento bacteriano.

### **La barrera epitelial**

Las células epiteliales de la mucosa intestinal, dispuestas en empalizada y recubiertas por una capa de mucus e inmunoglobulinas, constituyen el componente esencial que separa la luz del medio interno. Las células se encuentran unidas entre sí por moléculas de adhesión y por los complejos de unión vinculados al citoesqueleto, que regulan activamente la permeabilidad intercelular a los diferentes solutos. El epitelio tiene además capacidad de expresar moléculas presentadoras de antígenos a los linfocitos de la mucosa. Por otra parte, las mismas células epiteliales son las encargadas de sintetizar la pieza secretoria necesaria para el transporte hacia la luz de la IgA secretora sintetizada por los plasmocitos del subepitelio e intervienen activamente en la iniciación de la respuesta inflamatoria local secretando interleuquina 8, una potente señal quimiotáctica para los neutrófilos, ante la presencia de toxinas o la penetración bacteriana en la membrana epitelial. Es importante destacar que en diferentes condiciones de injuria pueden ocurrir cambios en la permeabilidad, e incluso translocación bacteriana, sin que sea posible demostrar alteraciones estructurales visibles de la barrera epitelial.

El epitelio está sujeto a un rápido recambio celular, renovándose totalmente en condiciones normales en cuatro a seis días en el intestino delgado y en tres a cinco días en el colon. Esta renovación se adecua permanentemente a la demanda funcional. Disminuye con el desuso y aumenta con el incremento de la estimulación trófica o en forma compensadora a una pérdida incrementada de células epiteliales, secundaria a diferentes tipos de injuria de la mucosa. La desnutrición o las carencias de factores esenciales para la reproducción celular, tales como el zinc, el ácido fólico o la vitamina B12, reducen la capacidad trófica y/o la respuesta reproductiva compensadora a la injuria mucosal.

La vitalidad de la barrera mucosa depende de un adecuado flujo vascular. El flujo sanguíneo esplácnico sufre variaciones considerables tanto en situaciones fisiológicas como patológicas. Normalmente recibe alrededor del 25% del gasto cardíaco y extrae sólo un 15 a 20% del oxígeno disponible. En reposo el flujo sanguíneo intestinal por unidad de peso es 10

veces mayor que el del músculo esquelético, y la mitad que el del cerebro o el corazón. Dicho flujo no es igual en todas las porciones del tracto digestivo ya que, por ejemplo, en condiciones de reposo el duodeno recibe el doble que el colon. Asimismo, la distribución del flujo no es pareja dentro de la pared intestinal de un determinado segmento, pues la proporción entre la mucosa-submucosa y la muscular es de 75% y 25% respectivamente, atendiendo a la mayor demanda metabólica de la mucosa en relación con los procesos de absorción, secreción, continuo recambio, etcétera.

El flujo esplácnico está regulado por diferentes factores y estructuras: 1) el endotelio vascular modula el flujo de las arteriolas y vénulas a través de la liberación de agentes vasoconstrictores, como endotelina e interleuquinas, y de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico, bradiquinina y prostaciclina actuando en forma paracrina, 2) el sistema nervioso autónomo regula el flujo esplácnico a través de sus cuatro estructuras: el simpático, el parasimpático, el sensorial primario y el sistema nervioso entérico; todas tienen terminaciones neuronales que liberan neurotransmisores a nivel de la pared muscular de las arteriolas, 3) factores circulantes tales como la gastrina, la CCK o el VIP tienen acción vasodilatadora. Por el contrario la angiotensina II, elevada por ejemplo durante la insuficiencia cardíaca congestiva, tiene una acción vasoconstrictora, al tiempo que prolonga la acción de la epinefrina sobre las arteriolas lo cual reduce aún más el flujo visceral, 4) factores metabólicos locales protegen a la mucosa del daño por isquemia. Tanto la prostaciclina como el óxido nítrico son potentes vasodilatadores que ejercen un efecto citoprotector, aumentando la circulación mucosal a través de la relajación de las arteriolas.

Durante la digestión y absorción de alimentos, el flujo sanguíneo intestinal aumenta entre dos y tres veces. Dicho aumento se encuentra mediado por estímulos hormonales (gastrina, colecistoquinina y secretina) y por el sistema nervioso autónomo. Contrariamente, durante el ejercicio intenso el flujo esplácnico se reduce hasta en un 80%, lo cual se contrarresta con un incremento de la extracción de oxígeno, manteniéndose así la función metabólica del tubo digestivo.

#### **La barrera posepitelial**

Cuando una determinada noxa, luego de atravesar la barrera epitelial, alcanza el subepitelio, podrá ser destruida parcial o totalmente por las células con capacidad macrofágica, podrá ser procesada o no por el sistema inmunológico, y eventualmente podrá alcanzar el torrente sanguíneo, la linfa y/o el peritoneo.

Observaciones basadas en las características fenotípicas, demuestran que las células inmunológicas del intestino en la mucosa y submucosa presentan mayor capacidad de activación que las de la sangre periférica, con mayor producción de citoquinas y capacidad efectora.

La respuesta del sistema inmunológico local a un determinado antígeno es compleja y variable. La mayor parte de los antígenos habituales inducen una inhibición de la respuesta inmunológica sistémica, humoral y celular, lo que se conoce con el término de tolerancia oral. Al mismo tiempo que se genera la inhibición de la respuesta sistémica se induce la secreción de la IgA secretora específica con el fin de excluir en la luz a los antígenos en cuestión. Sin embargo, variando la dosis o el tipo de antígeno, por lo general en condiciones no habituales, es posible inducir intolerancia inmunológica sistémica. Se interpreta que la tolerancia oral evita conflictos inmunológicos innecesarios con antígenos habituales de la luz intestinal, lo cual

reduce la posibilidad de daño local, manteniendo la indemnidad estructural y funcional de la mucosa intestinal.

El estado normal del intestino es el de una inflamación controlada en presencia de supresión de la respuesta inmunológica sistémica a los antígenos habituales. Este estado de "inflamación fisiológica" determina que la mucosa intestinal contenga una enorme masa de células inflamatorias e inmunológicas capaces de producir mediadores de inflamación y reguladores de la inmunidad. En situaciones de falla de las barreras preepitelial o epitelial, una entrada masiva de antígenos, microorganismos, toxinas u otros inflamógenos puede desencadenar mecanismos de inflamación e intolerancia inmunológica, con graves consecuencias tanto locales como sistémicas, probablemente aun cuando la noxa en cuestión sea destruida o neutralizada en la misma mucosa intestinal.

Más allá del intestino, los macrófagos tisulares del hígado y del pulmón cumplen un rol importante como segunda barrera, eliminando bacterias o toxinas que hayan alcanzado la circulación portal o sistémica, respectivamente. Sin embargo, se ha argumentado que, en condiciones patológicas, su estimulación excesiva podría liberar citoquinas, contribuyendo también a la génesis de la respuesta inflamatoria local y sistémica.

## **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DE BARRERA INTESTINAL EN EL PACIENTE CRÍTICO**

La observación microscópica del intestino en autopsias de pacientes fallecidos durante una enfermedad crítica, brindó las primeras evidencias sobre la alta frecuencia de lesiones con necrosis de la mucosa en este tipo de enfermos. La existencia de lesiones con diferentes grados de evolución y reparación demostraba que muchas de ellas no eran tan sólo eventos finales ocurridos en la fase terminal de la enfermedad.

Más adelante, la demostración de endotoxemia en pacientes sin foco de sepsis a Gram negativos fue interpretada por diferentes autores como originada en una falla de la barrera intestinal. La endotoxemia de origen intestinal fue descrita en numerosas situaciones clínicas tales como isquemia intestinal, falla hepática, resección hepática con exclusión vascular, *bypass* cardiopulmonar, donantes de órganos, etcétera.

La búsqueda de parámetros más exactos que describieran la función de la barrera y permitieran medir su eventual modulación llevó al desarrollo de técnicas de medición de la permeabilidad intestinal utilizando moléculas no digeribles y no transportadas por el enterocito, tales como EDTA-Cr51, lactulosa, manitol o diferentes polietilenglicoles. La medición de la excreción urinaria luego de su administración oral permite estimar la capacidad del intestino para excluir la absorción de la sustancia en cuestión. Utilizando un índice de permeabilidad dado por la medición conjunta de la absorción de la lactulosa y el manitol, se ha observado que en los pacientes críticos existe un aumento de la permeabilidad intestinal respecto a controles sanos. A pesar de que en el caso de los pacientes quemados el aumento de la permeabilidad se asoció con una mayor incidencia de infección, en la mayoría de los estudios realizados en otras enfermedades críticas la permeabilidad no se correlacionó con la existencia de infección, ni con la gravedad clínica, ni con las alteraciones histológicas a nivel de la biopsia duodenal. La permeabilidad medida por estos marcadores no necesariamente debe correlacionarse con la absorción intestinal de macromoléculas o con la translocación bacteriana; sólo denotan una alteración estructural y funcional para la exclusión de esa determinada molécula.

Con el fin de estudiar las condiciones metabólicas de la mucosa se desarrolló la tonometría, la cual permite inferir el pH existente en la mucosa intestinal, llamado pH intramucoso (pHi). La medición del pHi permite reconocer alteraciones de la perfusión que no necesariamente se evidencian en los parámetros sistémicos y se la ha propuesto para guiar las medidas de resucitación hemodinámica.

## LA TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

Si bien el pasaje de bacterias desde el intestino hacia el medio interno fue descrito en modelos animales hace ya más de un siglo, su rol en el paciente crítico recién fue jerarquizado en las últimas décadas. Probablemente a ello contribuyó el desarrollo de modelos sencillos para su estudio en diferentes condiciones experimentales. En 1979, Berg y Gatlington acuñaron el nombre de translocación bacteriana, la que fue definida como el pasaje de bacterias viables desde el tubo digestivo a través del epitelio a la lámina propia, luego a los ganglios mesentéricos, y eventualmente a otros órganos más distantes. Esta definición fue luego extendida al pasaje no sólo de bacterias sino de sus productos tóxicos.

En los pacientes críticos, la falla multiorgánica (FMO) puede desarrollarse en una amplia gama de respuestas clínicas. Si bien se acepta que la disfunción intestinal ocurre tempranamente en el shock, el trauma y la sepsis, aún existen dudas en torno de la posible relación causal entre la injuria de la mucosa intestinal y la FMO. Si bien es difícil de afirmar categóricamente, actualmente se propone que la translocación de bacterias y/o sus toxinas induce, perpetúa o empeora el estado inflamatorio a través de la activación de células reactivas y de la liberación de sustancias pro y antiinflamatorias.

Múltiples factores actúan modulando la translocación bacteriana en los pacientes críticos. A continuación se analizan los más conocidos.

### **Sobrecrecimiento bacteriano luminal**

El sobredesarrollo bacteriano luminal en el intestino delgado favorece la translocación. En el paciente crítico se han descrito diferentes factores capaces de condicionar sobrecrecimiento bacteriano. Entre ellos se mencionan: 1) el bloqueo de la secreción ácida, el cual ha sido asociado a una mayor incidencia de diarrea y de neumonía, lo que obligó a revisar los criterios de indicación de los inhibidores de la secreción gástrica y a plantear su eventual sustitución por sucralfato, 2) la desnutrición y la desfuncionalización intestinal que reducen la secreción de IgA, tanto a nivel del intestino como de otras mucosas dependientes del tejido linfoideo asociado al intestino, 3) la obstrucción biliar o su derivación externa, 4) la disminución o ausencia de actividad motora en el intestino delgado por íleo, o la estasis intestinal secundaria a oclusión, suboclusión o drogas, y 5) las alteraciones en la calidad y cantidad de la flora bacteriana indígena, sobre todo la inhibición de los anaerobios, secundaria al uso de antibióticos y/o a la disminución del aporte de sustratos metabólicos específicos.

### **Falla de la barrera epitelial**

En el paciente crítico la función de barrera de la mucosa intestinal puede verse alterada por múltiples mecanismos.

*El trofismo de la mucosa intestinal.* La atrofia de la mucosa intestinal ha sido invocada por numerosos autores como un factor importante en la génesis de la falla de la barrera y,

consecuentemente, diversas medidas terapéuticas se han dirigido a promover el trofismo de la mucosa con el fin de prevenir el daño intestinal. Sin embargo, en el intestino del hombre los cambios tróficos inducidos por el ayuno son menos evidentes que en los modelos animales y, por otra parte, existe poca correlación entre el grado de trofismo de la mucosa, la gravedad de la enfermedad de base y los cambios de la permeabilidad presuntamente relacionados con el funcionamiento de barrera y con la magnitud de la translocación bacteriana.

*El daño intestinal por isquemia y reperfusión.* La mayoría de los pacientes internados en unidades de cuidados intensivos con shock, trauma, quemadura o bacteriemia, presenta un importante compromiso hemodinámico capaz de repercutir negativamente sobre el intestino.

Existe suficiente evidencia experimental de que la isquemia y reperfusión de un órgano puede resultar en disfunción de otros órganos remotos, más aún en el caso del intestino. Los modelos de injuria térmica y trauma se acompañan frecuentemente de hipovolemia, posibilitando los fenómenos de isquemia y reperfusión. Durante el trauma térmico y el shock endotóxico se ha demostrado la disminución del flujo sanguíneo en la mucosa y submucosa del yeyuno, íleon y colon, mientras se mantenía preservado el flujo vascular en otros órganos de la economía. Cuando la presión de perfusión intestinal desciende, las arteriolas precapilares son las encargadas de mantener constante el flujo, inclusive ante variaciones de entre 80 y 160 mm de Hg. Sin embargo, en presencia de hipovolemia o shock cardiogénico, se produce una vasoconstricción generalizada del lecho esplácnico, que es dos a cinco veces mayor que la observada en la circulación sistémica. En modelos animales este vasoespasmo puede persistir aún luego de restablecida la volemia. Esta resistencia aumentada y persistente es mediada por un aumento del tono simpático y de hormonas vasoconstrictoras tales como la angiotensina II y la vasopresina. Por otra parte, la particular arquitectura de la circulación de las vellosidades de la mucosa intestinal, con vasos perpendiculares a la superficie, la hacen especialmente proclive a que, durante los períodos de bajo flujo, se produzcan fenómenos de contracorriente que incrementan la isquemia de las capas más superficiales. En este sentido, la parte superficial de la mucosa intestinal es la primera en presentar signos de disfunción y alteraciones morfológicas durante la isquemia. Quizás este y otros mecanismos de redistribución del flujo vascular expliquen algunas de las alteraciones metabólicas que se observan en la mucosa de animales sujetos a hemorragia e hipotensión. En este sentido, los autores han descrito que, en perros sometidos a hemorragia experimental, la disminución de la  $DO_2$  mesentérica, aún sin modificarse el  $VO_2$ , produce cambios metabólicos del intestino tales como disminución del pH intramucoso (pHi) e incremento de la producción de ácido láctico.

Al daño secundario a la isquemia se agrega, en caso de mejorar la circulación local, el producido por la reperfusión, el cual depende de la generación de radicales libres de oxígeno. Dependiendo del tipo y tiempo de isquemia, el daño por reperfusión puede ser aún mayor que el producido por la isquemia. La producción de radicales libres del oxígeno incrementa las alteraciones de la microcirculación, induce mayor daño endotelial, y recluta y activa leucocitos con generación de más mediadores de injuria. Por otra parte, la hipoxia, la acidosis, la falla metabólica de las células epiteliales, la generación de determinadas citoquinas (interleuquinas, TNF) y de radicales libres, la producción excesiva de óxido nítrico y las alteraciones de la secreción de factores defensivos, aumentan la permeabilidad intestinal a toxinas, bacterias y otros inflamógenos lumenales, lo cual a su vez agrava aún más el daño local y eventualmente sistémico.

Alternativamente, los procesos de isquemia y reperfusión pueden activar primariamente el endotelio de la mucosa intestinal, el cual inicia un proceso inflamatorio local, alterando secundariamente al epitelio intestinal y finalmente a la barrera mucosa.

*El daño intestinal durante la sepsis.* En la sepsis los fenómenos vasculares del intestino son más complejos. En el shock séptico las células endoteliales son el blanco de citoquinas (principalmente factor de necrosis tumoral e interleukina-1), lo cual induce fenómenos procoagulantes y proinflamatorios que finalizan en hiperpermeabilidad vascular, adhesión leucocitaria, trombosis, y vasoplejía, todo lo cual altera la perfusión de la mucosa.

*Otros mecanismos de daño de la mucosa intestinal.* En los pacientes críticos existen frecuentemente otras circunstancias capaces de dañar la barrera mucosal. La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP) aumenta la presión auricular derecha, oponiéndose al retorno venoso, lo cual produce una disminución proporcional del flujo cardíaco y mesentérico. Por otra parte, en situaciones de aumento de la presión intrabdominal también puede verse reducida la perfusión intestinal, lo que se describe con el nombre de síndrome compartimental abdominal.

Durante la cirugía con *by-pass* extracorpóreo, existen evidencias de caída del pHi, con daño de la barrera y endotoxemia de origen intestinal. Si bien la causa de la disfunción intestinal no es clara, se ha sugerido que el flujo no pulsátil y la activación de factores inflamógenos por el circuito podrían ser los responsables.

Es probable que otras injurias tales como el dolor intenso, la hipotermia o las quemaduras puedan también alterar el flujo esplácnico en forma refleja a través del sistema nervioso autónomo.

El uso de drogas vasoactivas tales como la adrenalina o la digital, que disminuyen la perfusión intestinal, puede inducir o incrementar el daño intestinal.

Los antiinflamatorios no esteroideos aumentan la permeabilidad intestinal a diferentes moléculas de prueba, y a dosis altas son capaces de generar daño intestinal severo. Sin embargo, y a pesar de su frecuente utilización, su impacto en el enfermo crítico sobre el intestino y la función de barrera no ha sido aún dilucidado.

Experimentalmente, el óxido nítrico mantiene el flujo y la integridad vascular en el territorio esplácnico, sin embargo la hiperproducción de óxido nítrico también puede ser causa de injuria de la mucosa dilatando las uniones estrechas entre los enterocitos, alterando la función de la barrera. Actualmente se investiga en forma activa el papel del óxido nítrico en la sepsis y sus efectos sobre la microcirculación visceral, así como la posibilidad del uso terapéutico de los inhibidores de su producción.

## **DISFUNCION DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL POSOPERATORIO**

Luego de la cirugía, es frecuente la disfunción del tracto gastrointestinal (DTGIP), asociándose con malestar del paciente, morbilidad, disminución de la sobrevida y prolongación del tiempo de internación. En general, las complicaciones postoperatorias pueden ser definidas por la severidad (mayor o menor), tiempo de instalación (inmediato o retardado) y duración

(horas, días o semanas). En la Tabla 1 se muestra un esquema para clasificar la DTGIP. De estas, las náuseas y vómitos constituyen una complicación muy común. Para los propósitos del presente artículo, se analizarán las DTGIP persistentes, incluyendo la intolerancia a la nutrición enteral. Estas disfunciones cubren un amplio espectro que oscila entre las náuseas y vómitos persistentes hasta el íleo, la disfunción multiorgánica y eventualmente la muerte.

El íleo o parálisis intestinal se ha considerado una consecuencia prácticamente inevitable de la cirugía intestinal. El mismo se produce como consecuencia de un retardo no obstructivo de los movimientos coordinados del tracto gastrointestinal, y resulta en la acumulación de gas y fluido en la luz intestinal, distensión abdominal, dolor, náuseas y vómitos. El íleo es una enfermedad relativamente mal definida, y el diagnóstico cubre un espectro de signos clínicos, incluyendo la distensión abdominal, la falta de ruidos intestinales, y el retardo en la eliminación de gases y materia fecal. Muchas series refieren una incidencia de íleo postoperatorio de hasta el 90%. Publicaciones recientes, sin embargo, tienden a establecer una diferencia en el grado de motilidad intestinal, admitiendo que si bien la paresia o parálisis es frecuente que afecte al estómago y al intestino grueso, el intestino delgado habitualmente retoma su motilidad en el postoperatorio inmediato.

Tabla 1. Esquema de clasificación de la disfunción gastrointestinal en el postoperatorio

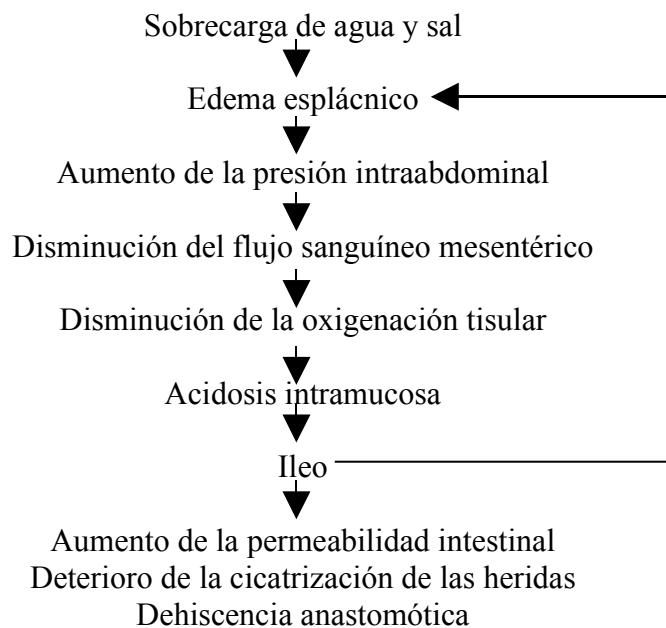
<b>Clasificación</b>	<b>Definición</b>
Comienzo	
Inmediato	<6 horas
Precoz	7-48 horas
Tardío	2-7 días
Duración	
Transitoria	<72 horas
Persistente	>72 horas
Severidad	
Menor	Tolerancia a una dieta enteral adecuada
Moderada	Intolerancia a una dieta enteral adecuada
Severa	Manifestaciones sistémicas/prolongación de la estadía hospitalaria/riesgo de vida

La patogénesis del íleo posoperatorio es multifactorial. Las actividades motoras y secretorias del aparato digestivo están controladas por un amplio rango de sistemas neurales y hormonales. Muchas de estas actividades están controladas por reflejos locales iniciados por una serie de estímulos luminales, tales como la distensión, osmolaridad, pH y la concentración de productos digestivos específicos. Estos estímulos actúan sobre receptores de la pared intestinal desencadenando reflejos que influyen a la musculatura lisa y a las glándulas endocrinas y exocrinas. El control neural puede ser excitatorio o inhibitorio, local o central, y parasimpático o simpático.

Como ya se adelantó, múltiples factores pueden ser responsables de la DTGIP. Es intuitivo que dicha disfunción puede ser consecuencia de la manipulación del intestino. La manipulación puede influenciar las señales neuronales y neurohormonales que por vía local y central alteran la motilidad intestinal. Por otra parte, estudios en animales y humanos han demostrado que prácticamente cualquier estímulo proinflamatorio (trauma, hipoxia, isquemia-reperusión, infección y otros) pueden producir disfunción intestinal. Todas las drogas analgésicas y anestésicas tienen la posibilidad de producir DTGIP. Los opioidos tienen efectos directos e indirectos sobre la motilidad intestinal, produciendo disminución de dicha motilidad y

constipación. Otras drogas tienen el potencial de alterar la motilidad intestinal, ya sea en forma directa o indirecta.

En modelos animales y en el humano se han descrito episodios de alteración de la perfusión del tracto gastrointestinal durante la cirugía. Existe una fuerte asociación entre la hipercarbia luminal, sugestiva de hipoperfusión intestinal, y la disfunción postoperatoria, incluyendo DTGIP. El aparato gastrointestinal es particularmente sensible a la reducción del volumen sanguíneo circulante. Si bien se ha demostrado que la administración de un adecuado reemplazo de volemia contribuye a evitar el daño por hipoperfusión, también se ha comprobado que el exceso de aporte hídrico puede ser desfavorable para la función intestinal. Del mismo modo que la sobrecarga de fluidos produce edema periférico, puede producir edema en el territorio esplácnico, resultando en un aumento de la presión abdominal, ascitis e incluso síndrome compartimental abdominal. Ello puede conducir a una disminución en el flujo sanguíneo mesentérico y una mayor exacerbación del proceso, produciendo íleo u obstrucción funcional de las anastomosis, aumento de la permeabilidad intestinal, fallo intestinal e incluso dehiscencia de las anastomosis. Lobo y col. han propuesto una secuencia para explicar el deterioro de la función gastrointestinal en pacientes con exceso de agua y sal en el postoperatorio (Fig. 1). Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, los autores concluyen que evitando la sobrecarga fluida en el periodo postoperatorio se obtiene una mejor evolución clínica y un retorno más rápido de la función gastrointestinal.



**Fig. 1. Hipótesis para explicar los efectos de la sobrecarga de agua y sal sobre la función gastrointestinal.**

Se han propuesto distintas medidas para tratar o evitar el DTGIP. Se acepta generalmente que una manipulación cuidadosa del tracto gastrointestinal se asocia con menos íleo postoperatorio. Gran parte de esta evidencia surge de estudios que han comparado la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta. Sin embargo, es difícil determinar que los beneficios de la cirugía laparoscópica resultan directamente de una disminución de la manipulación intestinal. La colocación de sonda nasogástrica como medida preventiva para reducir o evitar la incidencia

de DTGIP no está indicada de rutina. Un metaanálisis concluye que por cada paciente al que se le coloca una sonda nasogástrica, 20 podrían no requerirla. El empleo de una técnica anestésica local o regional evitando la anestesia general se asocia con una reducida incidencia de DTGIP. Numerosos estudios demuestran una reducida duración del íleo con la anestesia epidural y local en comparación con la anestesia general.

Se han utilizado numerosas estrategias farmacológicas para el tratamiento del DTGIP. El uso de drogas para estimular los movimientos intestinales en el periodo postoperatorio, sin embargo, no ha brindado resultados concluyentes. Una revisión de la probable patogénesis del DTGIP establece el carácter multifactorial del mismo, por lo que ninguna droga aislada podría resolver todos los caminos fisiopatológicos que conducen a este trastorno.

La mayoría, pero no todos los estudios sobre el empleo de nutrición enteral precoz sugieren que la misma se asocia con un retorno más rápido de la función gastrointestinal, independientemente del sitio de la cirugía. La nutrición precoz también se asocia con una mejoría de la evolución en términos de reducción de la morbilidad y duración de la estadía hospitalaria. Si bien no hay estudios concluyentes sobre este tema, no existe justificación para evitar la administración de nutrientes por vía enteral en la etapa precoz del postoperatorio.

### **CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN LOS PACIENTES CRÍTICOS**

Durante los últimos años se han realizado considerables esfuerzos para intentar modular la falla de la barrera intestinal o la magnitud de las consecuencias derivadas de dicha falla.

#### **Aumento del flujo sanguíneo regional**

El aumento del flujo sanguíneo del área hepatoesplácnica es el primer objetivo en la resucitación del tracto gastrointestinal. Se debe notar que dependiendo del estado fisiológico de base, la respuesta de la circulación regional puede diferir sustancialmente de la del volumen minuto cardíaco total. Por ejemplo, la infección y la sepsis inducen un aumento del VMC que se asocia con un aumento paralelo en los flujos regionales. Sin embargo, este aumento de los flujos regionales no necesariamente se condice con la demanda de oxígeno, que puede resultar en un aumento de la extracción regional, y en consecuencia, en un aumento del gradiente venoarterial de oxígeno, pudiendo esto ser utilizado como un parámetro diagnóstico para indicar si existe una dependencia del consumo en función del aporte. En la Tabla 2 se indican una serie de medidas destinadas a mejorar la circulación y la nutrición esplácnica en el paciente crítico.

Tabla 2. Terapias dirigidas a mejorar la circulación y nutrición esplácnica en el paciente crítico.

- Aumento del flujo esplácnico y la oxigenación:  
Fluidos, agentes inotrópicos con propiedades vasodilatadores esp.ácnicas, anestesia epidural
- Soporte nutricional metabólico:  
Ruta enteral, glutamina, arginina, ácidos grasos poliinsaturados, elementos en traza
- Antioxidantes:  
N-acetilcisteína, vitaminas
- Prostaciclina o análogos estables

#### **Empleo de alimentación enteral**

La observación experimental de Mochizuki y colaboradores, publicada en 1984, de que la alimentación enteral precoz abolía la respuesta hipermetabólica y reducía los niveles de mediadores en animales sometidos a injuria térmica, mostró por primera vez que la ruta de infusión y el tiempo hasta la iniciación de la nutrición pueden ser cruciales en la modulación de

la respuesta a la injuria. En este revelador experimento ni la alimentación parenteral precoz ni la alimentación enteral tardía lograron el efecto moderador de la respuesta inducida por la alimentación enteral precoz.

No sólo la ruta de alimentación sino también la composición de la dieta parecen gravitar en el funcionamiento de la barrera. Numerosas experiencias en animales de laboratorio demuestran que la translocación bacteriana a los ganglios linfáticos aumenta significativamente al suplantar la dieta sólida habitual, rica en fibra, por dietas elementales o poliméricas sin fibra, y más aún si se efectúa alimentación parenteral exclusivamente. Resulta muy interesante que el agregado de ciertos tipos de fibra a las dietas líquidas enterales reduce considerablemente la translocación bacteriana, efecto que se suprime con la administración simultánea de somatostatina y se recrea con la administración de octapéptido de la CCK. Estas observaciones indican que, al menos en condiciones basales, el ayuno no parece ser la mejor situación para la barrera intestinal. Lo que es aún más llamativo es que la alimentación parenteral, y en menor medida las dietas elementales, aumentan la susceptibilidad a las infecciones virales respiratorias experimentales, lo cual demuestra que las manipulaciones de la dieta tienen un efecto inmunomodulador que va más allá del propio intestino.

Estas observaciones, sumadas al desarrollo de técnicas que facilitan la intubación del yeyuno, lo que minimiza el riesgo de broncoaspiración, llevaron a estudiar el efecto de la alimentación enteral precoz en pacientes con diferentes tipos de injuria. La mayor parte de las series publicadas en pacientes en diversas situaciones clínicas tales como quemaduras extensas, politrauma, trasplante hepático o posoperatorio de cirugía mayor, demuestran que la alimentación enteral precoz mejora la respuesta inmunológica, reduce la incidencia de infecciones, acorta el tiempo de internación y reduce los costos. Últimamente se han publicado series sugiriendo que la alimentación enteral podría incluso iniciarse precozmente en la pancreatitis aguda severa, una entidad en la que el ayuno fue tradicionalmente considerado como una de las bases fundamentales del tratamiento. Kalfarentzos y colaboradores describen una menor incidencia de complicaciones sépticas y totales en pacientes con pancreatitis aguda severa, alimentados precozmente por vía enteral, sin observar efectos indeseables, y con un costo de sólo un tercio en comparación con los que recibieron alimentación parenteral.

Si bien la precocidad del inicio de la alimentación enteral parece ser importante, aún no se ha podido establecer con precisión a partir de qué momento el efecto protector disminuye. Para la mayoría de los protocolos de investigación clínica la alimentación enteral precoz se ha definido operativamente como la que se inicia dentro de las 36 horas de ocurrida la injuria. Sin embargo, en la práctica cotidiana no siempre resulta posible o seguro para el paciente cumplir con este plazo tan estricto. Por otra parte, se debe tener presente que la alimentación enteral ha sido ocasionalmente asociada a necrosis intestinal, supuestamente secundaria a un aumento de la demanda metabólica del intestino en condiciones de mala perfusión intestinal. La aparición de distensión abdominal con deterioro del estado general debe alertar la posibilidad de este tipo de complicación.

El mecanismo por el cual la alimentación enteral precoz preserva la barrera intestinal y reduce la respuesta sistémica a la injuria no es totalmente claro. Se presume que este efecto podría explicarse a través de su capacidad para estimular las secreciones digestivas de mucus e inmunoglobulinas, de aumentar el flujo vascular esplácnico previniendo la isquemia, de mejorar el trofismo de la mucosa y/o de modificar a la flora reduciendo su capacidad de adherirse y

penetrar la superficie epitelial. Tampoco se conoce la cantidad de nutrientes necesaria para lograr un efecto protector, pero se estima que probablemente no sea necesario alcanzar en la infusión los requerimientos metabólicos del paciente.

Aunque los efectos beneficiosos de la ruta enteral de nutrición no parecen discutibles, no está definitivamente aclarado el rol de la suplementación con nutrientes especiales. Con el fin de optimizar el efecto benéfico de la nutrición se han buscado fórmulas enriquecidas en determinados nutrientes considerados fundamentales para determinadas situaciones clínicas. Esta corriente dio origen a lo que se denomina la inmunonutrición y la farmaconutrición. Se han ensayado dietas enriquecidas en uno o varios nutrientes tales como glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3, nucleótidos, etcétera. Dos metaanálisis recientes que revisaron 23 ensayos clínicos que incluyeron un total de 2.491 pacientes concluyen que esta estrategia nutricional reduce la estadía hospitalaria de los pacientes críticos, en particular luego de las intervenciones quirúrgicas, pero no influyen la mortalidad (Beale R. y col.; Heys S. y col.). En el caso particular de la glutamina, se ha confirmado que este compuesto sólo presenta efectos beneficiosos cuando se administra por vía parenteral.

En función de lo expuesto, la mayor parte de los autores sugieren que en el enfermo crítico la alimentación enteral sea iniciada lo antes posible, siempre que las condiciones clínicas lo permitan, reservando la alimentación parenteral para cuando la alimentación enteral esté contraindicada o resulte imposible su realización.

### **Otras medidas**

*Decontaminación intestinal selectiva.* A pesar de que la decontaminación selectiva del tubo digestivo en pacientes críticos ha sido analizada en más de 50 estudios controlados, aún es materia de controversia. Si bien muchos de los estudios mostraron una reducción de las infecciones adquiridas en terapia intensiva, los beneficios parecen ser marginales, y no existe aún consenso global sobre su real utilidad. Por otra parte, el uso sistemático de antibióticos preocupa por sus posibles efectos sobre la ecología intestinal y la inducción de resistencias bacterianas.

*Lavado intestinal.* Ante la falla inminente o reciente de la barrera una posibilidad sería desalojar el contenido intestinal con el fin de reducir la carga luminal de bacterias y proinflamógenos luminales. En modelos animales de isquemia-reperfusión intestinal y de colitis experimental, el lavado de la luz intestinal demostró mejorar la respuesta intestinal y sistémica. Aplicando este fundamento, recientemente Alverdy y colaboradores “lavaron” el intestino a través de una sonda yeyunal en pacientes con síndrome séptico severo, utilizando altos volúmenes de una solución de polietilenglicol, observando una disminución de la respuesta febril y mejoría de las variables respiratorias. A pesar de que esta propuesta no deja de ser interesante, la observación fue realizada en muy pocos pacientes, la técnica impresiona como muy engorrosa, no libre de riesgo importante, y difícil de aplicar en la práctica clínica.

*Secuestro intraluminal de endotoxinas.* Diferentes experiencias en animales demuestran que la infusión luminal de sustancias con capacidad de unirse a las endotoxinas e inhibir su absorción, como es el caso de la colestamina o la polimixina B, aminoran los efectos deletéreos locales y sistémicos en modelos de falla de la barrera intestinal.

*Empleo de probióticos.* La posibilidad de mejorar la respuesta intestinal a la injuria a través de la administración de microorganismos con menor capacidad de daño, y/o capaces de inhibir bacterias más agresivas (o sus productos) o de competir por los receptores de superficie, ha mostrado resultados alentadores en diferentes modelos experimentales y resultan una atractiva posibilidad de desarrollo futuro.

### CONCLUSIONES

El intestino, con su luz cargada de antígenos, toxinas y microorganismos, contiene una enorme carga de noxas potenciales, contenidas por un complejo y sutil sistema de barrera. En el paciente crítico existen claras evidencias de falla de la barrera intestinal. La consecuente translocación de bacterias y toxinas desde su luz puede disparar mecanismos de daño local, en la propia mucosa intestinal y a distancia, induciendo, agravando o perpetuando la respuesta inflamatoria sistémica, la falla multiorgánica y la inmunodepresión.

Por el momento no es totalmente clara la importancia relativa de estos eventos en cada grupo de pacientes en particular, y es muy poco lo que sabemos sobre la ecología, la terapia nutricional y la farmacología de la barrera intestinal. Por otra parte, en los pacientes críticos se utilizan habitualmente drogas y procedimientos cuyos efectos sobre la barrera no han sido adecuadamente estudiados. Sin embargo, existe un cuerpo importante de evidencias experimentales y clínicas que sustentan que la modulación de la falla de la barrera intestinal puede ser de utilidad para el tratamiento. Seguramente un mejor entendimiento del papel del intestino en el paciente crítico permitirá entender la real significación de sus alteraciones, evaluar mejor a los pacientes, y optimizar la profilaxis y el tratamiento de la falla intestinal y sus graves consecuencias locales y sistémicas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Alverdy J., Piano G.: Whole gut washout for severe sepsis: Review of technique and preliminary results. *Surgery* 121:89-1997
- Bauer A., Schwarz N., Moore B.: Ileus in critical illness: mechanisms and management. *Curr Opin Crit Care* 8:152-2002
- Beale R., Bryg D., Bihari D.: Immunonutrition in the critically ill: a systemic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27:2799-1999
- Bengmark S., Gianotti L.: Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 20:474-1996
- Beier-Holgersen R., Boesby S.: Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 39:833-1996
- Braga M., Vignali A., Gianotti L.: Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 162:105-1996
- Brandstrup B., Tonnesen H.: Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications. *Ann Surg* 238:641-2003
- De-Souza D., Greene L.: Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamina. *Crit Care Med* 33:1125-2005
- Fox A., Kripke S., De Paula J.: Effect of glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN* 12:325-1988.
- Frost P., Bihari D.: The route of nutritional support in the critically ill: physiological and economical considerations. *Nutrition* 13: 58S-1997
- Fukatsu K., Sakamoto S., Hara E.: Gut ischemia-reperfusion affects gut mucosal immunity: a possible mechanism for infectious complications after severe surgical insults. *Crit Care Med* 34:182-2006

- Chiarelli A., Enzi G., Casadei A.: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 51:1035-1990
- Cholley B., Payen D.: Regulation of Gut Perfusion. En: J. Rombeau y J. Takala (Edit.). *Gut Dysfunction in Critical Illness* Springer-Verlag, Berlin.
- Gianotti L., Nelson J., Alexander J.: Post injury hypermetabolic response and magnitude of translocation: prevention by early enteral nutrition. *Nutrition* 10:225-1994
- Gutierrez G., Palizas F., Doglio G., y col.: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 339: 195-1992
- Groeneveld A.: Gastrointestinal exocrine failure in critical illness. En J. Rombeau y J. Takala (Edit.). *Gut Dysfunction in Critical Illness*. Springer-Verlag. Berlin
- Hamaoui E., Lefkowitz R., Olender L.: Enteral nutrition in the early postoperative period: a new semi-elemental formula versus total parenteral nutrition. *JPEN* 14:501-1990
- Harrison L., Hochwald S., Heslin M.: Early postoperative enteral nutrition improves peripheral protein kinetics in upper gastrointestinal cancer patients undergoing complete resection: a randomized trial. *JPEN* 21:202-1997
- Hasse J., Blue L., Liepa G.: Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *JPEN* 19:437-1995
- Heslin M., Latkany L., Leung D.: A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 226:567-1997
- Heys S., Walker L., Smith I.: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Ann Surg* 229:467-1999
- Houdijk A., Rijnsburger E., Jansen J.: Randomized trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 352:772-1998
- Houdijk A., Teerlink T., Bloemers F.: Gut endotoxin restriction prevents catabolic changes in glutamine metabolism after surgery in the bile duct-ligated rat. *Ann Surg* 225:391-1997
- Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N.: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 84:1665-1997
- Kasravi F., Adawi D., Molin G.: Effect of oral supplementation of lactobacilli on bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *J Hepatol* 26:417-1997
- Kelly D., Wischmeyer P.: Role of L-glutamine in critical illness: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:217-2003
- Kenler A., Swails W., Driscoll D.: Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 223:316-1996
- Kripke S., Fox A., De Paula J.: Inhibition of TPN-associated intestinal mucosal atrophy with monoacetoacetin. *Surg Research* 44:436-1988
- Kudsk K., Minard G., Croce M.: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 224: 531-1996
- Kutayli Z., Domingo C., Steinberg S.: Intestinal failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:123-2005
- Lemaire L., van Laschot J., Stoutenbeek C.: Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Brit J Sur* 84:1340-1997
- Lobo D.: Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proc Nutr Soc* 63:453-2004
- Long C., Nelson K., Di Rienzo D.: Glutamine supplementation of enteral nutrition: impact on whole body protein kinetics and glucose metabolism in critically ill patients. *JPEN* 19:470-1995
- Macafee D., Allison S., Lobo D.: Some interactions between gastrointestinal function and fluid and electrolyte homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:197-2005
- Marshall J.: Clinical markers of gastrointestinal dysfunction. En J. Rombeau y J. Takala (Edit.) *Gut dysfunction in critical illness*, Springer-Verlag. Berlin

- Maynard N., Bihari D., Beale R.: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 270: 1203-1992
- Minard G. y Kudsk K.: Nutritional support and infection: does the route matter? *World J Surg* 22; 213-1998
- Moore E. y Moore F.: Immediate enteral nutrition following multisystem trauma: a decade perspective. *J Am Coll Nutr* 10:633-1991
- Moore F., Feliciano D., Andrassy R.: Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 216:172-1992
- Moore S., Xue H., Attawaybi B.: Resuscitation-induced gut edema and intestinal dysfunction. *J Trauma* 58:264-2005
- Nakad A., Piessevaux H., Marot J.: Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas* 17:187-1998
- McClave S., Greene L., Snider H.: Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN* 21:14-1997
- McVay L.: Immunology of the Gut. En: J. Rombeau y J. Takala (Edit.): *Gut Dysfunction in Critical Illness*, Springer-Verlag. Berlin
- Mochizuki H., Trocki O., Dominioni L.: Mechanisms of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 200:291-1984
- Mythen M.: Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth Analg* 100:196-2005
- Neligan P., Deutschman C., Maccioli G.: Early enteral nutrition. *Contemporary Crit Care* 2:May 2005
- Ramsay G. y van Saene R.: Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we? *World J Surg* 22:164-1998
- Sax H.: Early nutritional support in critical illness is important. *Crit Care Clin* 12:661-1996
- Sedman P., Macfie J., Sagar P.: The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 107: 643-1994
- Suchner U., Senfleben U., Eckart T.: Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 12:13-1996
- Trager K., Radermacher P., Brinkmann A.: Gastrointestinal tract resuscitation in critically ill patients. *Curr Opin Nutr Metab Care* 4:131-2001
- Velez J., Lince L., Restrepo J.: Early enteral nutrition in gastrointestinal surgery: a pilot study. *Nutrition* 13:442-1997
- Watters J., Kirkpatrick S., Norris S.: Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 226:369-1997
- Welsh F., Farmery S., MacLennan K.: Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 42:396-1998
- Wicks C., Somasundaram S., Bjarnason I.: Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 344:837-1994