

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

TRANSLOCACIÓN BACTERIANA EN EL PACIENTE POLITRAUMATIZADO

Tet. Cor. Ariel Lombardo Vaillant,¹ My. Teresita Montero González² y Dr. Rafael Nodarse Hernández³

RESUMEN

El intestino ha llamado la atención de los investigadores como "motor" impulsor de la sepsis y del síndrome de disfunción múltiple de órganos en pacientes politraumatizados, quemados, con choque, entre otros. La translocación de bacterias y sus toxinas son las responsables del proceso que agrava la evolución de estos pacientes por cuanto propician la respuesta inflamatoria generalizada del huésped. Se realizó una exposición de los principales eventos fisiopatológicos que transcurren desencadenados por la ineficacia de la función de barrera del intestino. Se presentaron las pruebas utilizadas en clínica para medir la función de barrera y el estado de oxigenación del intestino y se describieron los medios diagnósticos microbiológicos actuales para determinar la translocación como la detección del ADN microbiano. Se expusieron criterios acerca de las medidas quirúrgicas enérgicas para prevenir y contrarrestar la translocación y otras como el soporte nutricional, la mejor perfusión y oxigenación al intestino y otras medidas, actualmente en controversia por su eficacia o en fase experimental. Se valoró la importancia que todo ello reviste en la práctica quirúrgica diaria.

Descriptor DeCS: INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ORGANOS; TRANSLOCACION BACTERIANA; TRAUMATISMO MULTIPLE.

El manejo del paciente con lesiones agudas despierta interés tanto en el medio militar como civil por el alto nivel de violencia y por los accidentes el tránsito. En Cuba, en 1998, los traumatismos alcanzaron el 1er. lugar como causa de muerte en menores de 40 a y el 3ro. en mortalidad global, después de los fallecidos por enfermedades cardiovasculares (coronarias y cerebrales) y por el cáncer.¹

El intestino y sus funciones ha llamado la atención de los investigadores como generador de sepsis y del síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) en pacientes politraumatizados y con choque hemorrágico. *Cannon*, en 1923, refería un factor tóxico intestinal como responsable de la irreversibilidad del choque;² años más tarde se conoció que las endotoxinas de las bacterias gramnegativas eran las responsables de esta irreversibilidad.

¹Especialista de I Grado en Cirugía General.

²Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

³Especialista de I Grado en Microbiología.

Lillehei, en 1957, encuentra después de provocar estado de choque hemorrágico a perros, que mantener una adecuada perfusión del intestino puede prevenir la irreversibilidad del choque.³ El fallo de la función de barrera efectiva a los microorganismos intraluminares, que conduce al paso de bacterias entéricas y endotoxinas a través de la barrera mucosa a los ganglios linfáticos mesentéricos y los órganos distantes, es a lo que *Wolchow* llamó en 1966 translocación bacteriana (TB).⁴

Los estudios realizados en la década de los 60 fueron ignorados hasta la de los 70, donde se retoman y profundizan. El reconocimiento clínico de que el intestino puede ser el reservorio de las bacterias que causan sepsis sistémica en pacientes graves, llevó a *Border* a utilizar el término de "estado séptico intestinal".⁵ La TB se ha asociado con mortalidad y complicaciones sépticas en el modelo animal; la pregunta si es un evento fisiopatológico importante en las enfermedades del humano o un epifenómeno en el enfermo grave aún permanece. Sin duda la TB es un evento interesante, controversial que transcurre bajo diversas condiciones patológicas, por tanto es importante comprender su fisiopatología, significado clínico, enfocar su diagnóstico y terapéutica, por lo que este trabajo va encaminado a tratar este tema de actualidad.

MECANISMOS PATOGENICOS

El tracto gastrointestinal (TGI) realiza funciones de absorción selectiva de nutrientes, endocrinas, metabólicas, inmunológicas y de barrera entre el medio externo y el interno.⁶ Factores mecánicos como la integridad de las células de la mucosa intestinal, el mucus y el peristaltismo, humorales como la inmunoglobulina

A (IgA) y la fibronectina de las células superficiales y la flora microbiana anaeróbica permiten una resistencia a la colonización, es decir, presencia de agentes biológicos sin provocar una respuesta en el huésped.⁷

Determinados factores causales (FC): el choque, la sepsis, las quemaduras, el politraumatismo y las intervenciones quirúrgicas extensas, entre otros, alteran la función del organismo que trata de mantener la homeostasis; en este afán se provoca una respuesta sucesiva de varios órganos y sistemas: un proceso inflamatorio autoagresivo generalizado cuya severidad determina una alta mortalidad, que afecta con frecuencia a personas en plena vida productiva.⁸

Los FC atraen la circulación de la sangre a órganos vitales y provoca una vasoconstricción espléctica,^{6,7} lo cual genera una isquemia de la mucosa, entre 5' y 10' bastan para que se altere la vitalidad de las puntas de las vellosidades intestinales. La persistencia del daño conlleva a la TB, favorecida por:

- Alteraciones ecológicas por las variaciones del pH y la disminución del peristaltismo, la dieta o alimentación parenteral y el uso prolongado de antibióticos que propician el sobrecrecimiento de bacterias patógenas.
- Alteraciones en la defensa del huésped con adherencias de bacterias a la empalizada de células de la mucosa y al *mucus* y la disfunción de la respuesta del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) que incluyen las placas de Peyer y las células linfoides de la lámina propia, así como la IgA secretora.
- Pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa desde cambios

mínimos por la isquemia en las vellosidades intestinales hasta el infarto transmural, la importante acción de los mediadores y la poca disponibilidad de sustratos para el enterocito (glutamina) y el colonocito (ácidos grasos de cadena corta), cuya demanda se incrementa en el estrés. La malnutrición proteica predispone al daño más grave de la mucosa intestinal.^{6,9}

La lesión anatómica de la mucosa no es requisito indispensable para el paso de bacterias y endotoxinas. Según estudios recientes se pudieran producir por mecanismos de internalización y transporte transmural por las mismas células fagocíticas.⁶ Posteriormente afecta al hígado interactuando con las células de Kupffer del sistema monocítico fagocitario (SMF) y si no se logran controlar los FC y la respuesta que estos desencadenan, estas bacterias y endotoxinas pasan al torrente circulatorio.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) de la pared de las bacterias gramnegativas que interactúan con las células del SMF. Para esta relación necesitan unirse a receptores en las membranas, CD 14; esta unión se cataliza por proteínas ligadoras de LPS (LBP) que se producen en el hígado. El complejo LPS-LBP interactúa con una fracción del CD 14 y envía señales de *transducción* intracelular, y comienza así la liberación de mediadores, en la primera fase las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) alfa e interleucinas (IL) 1 beta que estimulan la respuesta inmune para liberar más citocinas como IL 8, 2, 6, 10, factor estimulador de las colonias granulocitos y monocitos (GM-CSF), interferón (IFN) gamma, además de metabolitos del ácido araquidónico: prostaglandinas y leucotrienos sobre todo el B4, factor

activador de las plaquetas (PAF), óxido nítrico (NO) y proteínas plasmáticas como el complemento y factores de la coagulación o enzimas liberadas por los neutrófilos, entre otros.

El TGI es sensible a la hipoperfusión/reperfusión, su mucosa es rica en xantina oxidasa que genera especies reactivas del oxígeno (ERO), que con sus mecanismos conocidos de lesión en la membrana celular y de cambios intracelulares agrava el daño de la mucosa y de la barrera e incentiva la respuesta inflamatoria que se desencadena incluso desde que se produce el FC.

La inflamación es una respuesta defensiva del huésped que aporta beneficios al organismo, pero en exceso, no modulada, provoca severas reacciones que pueden ser autodestructivas, que ya desde 1901 se le denominó "horror autotóxico" y es innegable la función de acelerador y reservorio del TGI en este proceso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el laboratorio y en la clínica se han caracterizado 2 cuadros bien definidos en relación con el fracaso de la función de barrera del intestino, las bacteriemias sin un foco infeccioso demostrable ni clínica ni anatomopatológico, y en segundo lugar, los cuadros de sepsis abacteriémicas. Ambos pueden evolucionar al SDMO.

Rush y otros,¹¹ a las 2 h de inducir choque hemorrágico en ratas, obtuvieron hemocultivos positivos. El propio autor en pacientes politraumatizados en choque, obtuvo evidencias de bacteriemias sin foco primario de infección, que se acompañó de una elevada mortalidad y alta incidencia de SDMO. *Kale* y otros,¹² en 36 pacientes con traumatismo cerrado de abdomen encontraron que se produjo TB correlacionada con la presencia de choque hemorrágico.

Los pacientes politraumatizados, aún en estadios precoces, tienen una depresión de la inmunidad celular y humoral de origen multifactorial, por lo que cuando aparecen sepsis las defensas antibacterianas se encuentran debilitadas y mueren en ocasiones más con sepsis, que a causa de ella.⁷

Se ha considerado que ni las bacterias ni las endotoxinas necesitan alcanzar, para inducir o contribuir a un estado inflamatorio sistémico, el eje portal, sino la pérdida de función de barrera puede desencadenar una respuesta inflamatoria intestinal local y conducir a la subsecuente liberación de citocinas del MALT, es decir, que el intestino puede ser considerado un órgano generador de citocinas.¹³

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad se cuenta con 2 pruebas diagnósticas para valorar la función de barrera del intestino y el estado de oxigenación en el territorio esplácnico: las pruebas de permeabilidad intestinal con sustancias hidrofílicas y la medición del pH intramural (ϕ) de la mucosa gástrica.

Medida de la permeabilidad intestinal: El método consiste en la administración por vía enteral de sustancias no tóxicas y mínimamente metabolizables que se excretan sin cambios en la orina. La cantidad eliminada en la orina refleja la absorción y el grado de alteración de la permeabilidad intestinal. El más utilizado es la prueba de la lactulosa/manitol. En condiciones normales la lactulosa, al contrario que el manitol, no se absorbe por vía enteral, por lo que un aumento en sus niveles urinarios expresaría un incremento en la permeabilidad intestinal. La absorción intestinal de lactulosa se produce a través de la vía paracelular, mientras que el manitol es por vía transcelular. La uti-

lización de esta prueba en pacientes politraumatizados graves es limitada.

Determinación del ϕ de la mucosa gástrica: El ϕ de la mucosa gástrica nos va a permitir no sólo monitorear el estado de la oxigenación hística en un territorio clave en el desarrollo del SDMO, sino también valora la efectividad de la terapéutica.

La determinación del ϕ permite detectar de forma precoz, la presencia de isquemia en el TGI. Para la medida del PCO_2 intramural gástrico, se utiliza un catéter que combina una sonda de aspiración gástrica estándar con un tonómetro. El tonómetro es un balón de silicona altamente permeable al CO_2 difundido desde la mucosa. Los valores del ϕ son del mismo orden en el resto del intestino. Su fiabilidad se ve afectada si se produce administración de anti- H_2 . El ϕ refleja la existencia de una situación de choque oculto o compensado, en la que existe una anormal dependencia del consumo de oxígeno con respecto al transporte que afecta al TGI.

El intestino es el primer órgano afectado en el choque oculto y el último en recuperarse tras la resucitación.⁶ El prevenir e incluso poder revertir mediante el tratamiento la acidosis intramucosal, sería una forma de actuar sobre etapas precoces de la secuencia patogénica del SDMO: la hipoxia hística y la pérdida de la función de barrera.

Por medio de la microbiología existen medios para determinar la integridad de la barrera y diagnosticar TB. La determinación bacteriológica de gérmenes entéricos traslocados a los ganglios linfáticos mesentéricos, bazo, hígado y sangre se realiza mediante cultivos de éstos, la muestra de sangre se obtiene de la vena porta, así como de venas periféricas. Es posible también tomar muestra de la secreción peritoneal mediante un hisopo, siendo más eficaz el cultivo de tejidos de los ganglios ileales.

Las bacterias que más se aíslan en casos de TB son los bacilos gramnegativos entéricos dentro de los que se destacan *Escherichia coli* y *Flebsiella*, pueden aislarse bacterias intestinales grampositivas como el enterococo y bacterias anaerobias.¹²

En cuanto a la demostración de traslocación de los productos bacterianos existen métodos para demostrar la presencia en sangre de endotoxinas, de anticuerpos antiendotoxinas y otras toxinas, así como la detección del DNA microbiano;¹⁴ para esto último se utilizan técnicas avanzadas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar el material genético microbiano.¹⁵

La incidencia de TB observada puede ser menor que la real debido a que las técnicas clásicas de cultivo miden sólo las bacterias viables que escapan a los mecanismos normales de defensa. Mejores resultados brindan la medida de productos bacterianos ya señalada y el uso del microscopio electrónico.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

El conocimiento de los mecanismos implicados en la TB, permiten enfocar opciones terapéuticas para preservar la función de barrera intestinal. *Border y otros*⁵ establecieron que la cirugía en pacientes traumatizados mejora la supervivencia pues reduce la incidencia de fallo orgánico y sepsis asociada con la disfunción intestinal. Por medio del debridamiento de los tejidos necróticos, que previene el desarrollo de seromas y hematomas, el cirujano retira el medio en el cual las bacterias crecen, lo que mejora la distribución de los factores defensivos antibacterianos del huésped hacia los sitios de lesión. La reintervención encaminada a drenar abs-

cesos y controlar fugas intestinales eleva las defensas del huésped mediante la reducción de los niveles circulantes de varios factores supresores como IL 1, TNF y PgE2 y se limita el período de estrés.

La cirugía precoz previene el desarrollo del círculo vicioso del fallo intestinal con escape de bacterias o endotoxinas del intestino, que empeora aún más la función intestinal. El empleo de "terapéuticas heroicas" como la reoperación planeada para la rápida descompresión del abdomen en pacientes traumatizados con aumento de la presión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal que agrava la hipoperfusión intestinal y hepática, es otra estrategia en manos del cirujano para evitar la TB.¹⁶

La descontaminación selectiva del TGI, es un proceder designado para suprimir selectivamente microorganismos potencialmente patógenos en la orofaringe y el TGI superior con antibióticos no absorbibles que dejan la relación anaerobios/aerobios ($10^6/L$) sin alteración. Su principio está basado en el concepto de resistencia a la colonización que impide la proliferación de bacterias gramnegativas.¹¹ Se pretende con ella disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior, que es la causa principal de muerte en los pacientes en terapia intensiva.

Grotz,¹⁷ no encontró beneficios clínicos con su empleo en pacientes politraumatizados, como los reportados por otros autores,⁷ en la reducción de neumonías nosocomiales, no logró reducir la incidencia de SDMO de un 25 %, por lo que desde el punto de vista riesgo-beneficio no hay argumentos legítimos que permitan implementar este proceder en pacientes en salas de terapia de manera rutinaria.

El manejo nutricional en pacientes politraumatizados reviste especial interés.

La nutrición enteral precoz es más eficaz que la nutrición paraenteral para mantener la secreción de IgA, prevenir la atrofia de la mucosa y el sobrecrecimiento bacteriano,⁶ y mantener la función de barrera del intestino.¹⁷ En cuanto a la composición de la dieta, la glutamina y la fibra como generadora de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) constituyen sustratos indispensables para el enterocito y el colonocito.

La fuente ideal de ácidos grasos poliinsaturados parece ser una mezcla de los procedentes de la serie omega-6 (aceite de coco), que en estudios experimentales puede abolir las respuestas metabólicas de las endotoxinas de *E. coli*, y de la serie omega-3 (aceite de pescado), que determina una menor producción de leucotrienos y prostanoïdes, de esencial importancia en pacientes sépticos y politraumatizados. Hay implicaciones terapéuticas relacionadas con la determinación del phi de la mucosa gástrica, pues en pacientes traumatizados severos la demanda de oxígeno en el territorio espláncico está invariablemente aumentada por lo que se plantea garantizar una supranormalización del transporte de oxígeno a los tejidos, a base de la expansión del volumen plasmático, infusión de dobutamina y transfusión de hematíes. Los pacientes que se benefician en estas medidas son los que a su ingreso presentan un phi mayor de 7,35 y que sufren posteriormente una caída por debajo de este valor.⁶

No por conocidas resultan de menor importancia en el lesionado severo, supri-

mir la ventilación mecánica lo más pronto posible, la corrección de fracturas que permiten la rápida movilización, la duración de la antibioticoterapia, el empleo de antiácidos y anti H₂. Corregir y mantener la actividad motora del intestino, evitar fármacos como la epinefrina, asociada con la reducción significativa del phi y daño precoz de la mucosa, mientras se recomienda el uso de norepinefrina y la dopexamina que no lesionan la integridad intestinal. En pacientes politraumatizados se plantea una relación entre TB inducida por endotoxinas y aumento de la producción de óxido nítrico (NO), por lo que se ha usado la inhibición de la síntesis del NO que logra disminuir el daño mucosal inducido por endotoxinas y la TB.¹⁸

En fase experimental se encuentran los vasodilatadores selectivos del territorio espláncico, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antioxidantes y *scavengers* de radicales libres, las hormonas tróficas de la mucosa como la hormona del crecimiento, productos para optimizar la respuesta inmune del intestino como factor estimulante del crecimiento epidérmico y la inhibición de la cascada del complemento, entre otros.^{6,18}

Por su implicación en la fisiopatología del SDMO, el intestino no puede ser ignorado a pesar de que las manifestaciones clínicas de su disfunción sean poco evidentes y la exploración de su funcionamiento revista alta complejidad, lo que obliga a que su monitorización y las medidas de soporte sean del dominio de todo cirujano.

SUMMARY

The intestine has caught the attention of researchers since it acts as an "engine" for sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in multiple trauma, burned, shocked patients, among others. Bacteria and toxin translocation is the responsible for the process that worsens the condition of these patients since bacteria and toxins encourage a generalized inflammatory response in the host. The main physiopathological events unleashed by the inefficient barrier function of the intestine were also discussed. Also the clinical tests used to measure barrier function and

the state of oxygenation in the intestine were presented and the current microbiologic diagnostic means to determine translocation such as microbial DNA detection were described. Criteria on energetic surgical measures to prevent and counteract translocation and others such as nutritional support, better perfusion and other measures which are currently under controversial discussions regarding their effectiveness or are on experimental phase were also presented. The importance of all these methods for daily surgical practice was assessed.

Subject headings: MULTIPLE ORGAN FAILURE; BACTERIAL TRANSLOCATION; MULTIPLE TRAUMA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. Salud en Cuba. La Habana: SER VIMPRES; 1998:24.
2. Fink MP. Effect of critical illness on microbial translocation and gastrointestinal mucosa permeability. *Semin Respir Infect* 1994;9(4):216-60.
3. Lillehei RC. The intestinal factor in irreversible hemorrhagic shock. *Surgery* 1957;42:1043.
4. Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Read RA. Postinjury shock and early bacteremia. A lethal combination. *Arch Surg* 1992;127:893-8.
5. Border JR, Hassett J, Ia Duca J. Gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS=40) in the ICU. *Ann Surg* 1987;206:427-46.
6. García-Quijada C, González GD. El fracaso de la función de barrera del intestino en el paciente crítico. *Med Int* 1993;17:235-43.
7. Nieuwenhuijzen G, Deitch E, Goris R. Infection in the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg* 1996;162:259-73.
8. Hurtado de Mendoza JE, Montero T, Walwin V, Alvarez R. Daño multiorgánico en autopsias realizadas en Cuba en 1994. *Rev Cubana Med Milit* 1997;26:19-26.
9. Deitch EA, Ma WJ, Ma L, Berg RD, Specian RD. Protein malnutrition predispose to inflammatory included gut origin septic states. *Ann Surg* 1990;211(5):560-7.
10. Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg* 1997;132:703-7.
11. Rush BF, Kosiol JM, Smit SM, Machiedo GW. Occurrence of bacteremia during and after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1988;28:10-6.
12. Kale IT, Kuso MA, Berkem A, Acar N. The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1998;44(1):171-4.
13. Deitch EA, Xu D, Franko I, Ayala A, Chaudry IH. Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1994;1:141-6.
14. Batterschoen K. Plasma concentrations of endotoxin and anti-endotoxin antibodies in patients with multiple injuries. *Eur J Surg* 1996;162(11):853-60.
15. Kane TD, Alexander JW, Johannigman JA. The detection of microbial DNA in the blood: a sensitive method for diagnosing bacteremia and/or bacterial translocation in surgical patients. *Ann Surg* 1998;227(1):1-9.
16. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S. Intraabdominal hypertension, gastric mucosal pH and the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997;43:194.
17. Grotz M, Regel G, Bastian I, Weiman A, Neuhoff K, Stalp M, et al. The intestine as the central organ in the development of multiple organ failure after severe trauma pathophysiology and therapeutic approaches. *Seutralbil-Chir* 1998;123(3):205-17.
18. Mishima S, Xu D, Lu Q, Deitch EA. The relationships among nitric oxide production, bacterial translocation and intestinal injury after endotoxin challenge in vivo. *J Trauma* 1998;44:175-82.

Recibido: 10 de febrero del 2000. Aprobado 15 de marzo del 2000.

Tte. Cor. *Ariel Lombardo Vaillant*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.