

Traslocación bacteriana en el trasplante intestinal

P. Jiménez Almonacid, J. Calleja Kempin, J. Vázquez Estévez, J. Martín Cavanna, T. Jorgensen

Pabellón de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN: Objetivo. Analizar la influencia del uso de ceftriaxona en el índice de traslocación bacteriana (TB) y en la supervivencia tras el trasplante de intestino delgado (TID) en un modelo experimental con animales grandes.

Diseño. Realizamos 21 TID en cerdos. Grupo 1 (n = 5): TID. Grupo 2 (n = 5): TID más inmunosupresión. Grupo 3 (n = 5): TID más ceftriaxona. Grupo 4 (n = 6): TID, inmunosupresión y ceftriaxona.

Sujetos. Cerdos de raza minipig entre 25 y 45 Kg.

Mediciones. Se tomaron muestras de sangre, bazo, hígado y ganglio linfático mesentérico para análisis bacteriológico, así como muestras de intestino delgado (ileon) para análisis histopatológico antes de la extracción del órgano, post-reperusión y en los 3º y 7º días postoperatorios (DPO).

Resultados. Los cultivos fueron positivos para bacterias en el 22% (10/41) de las muestras antes de la extracción y en el 43% (28/67) post-reperusión; en los grupos sin ceftriaxona los cultivos fueron positivos en el 93% (28/30) en el 3º DPO y en el 100% (30/30) en el 7º DPO, y en los grupos con ceftriaxona en el 79,5% (33/41) en el 3º DPO y en el 100% (31/31) en el 7º DPO. En el 3º DPO se cultivaron enterobacterias en 80% (24/30) de las muestras de los grupos no tratados con ceftriaxona y en el 36,5% (15/41) en los grupos 3 y 4. La mortalidad postoperatoria en los primeros 7 DPO no relacionada con complicaciones técnicas fue del 50% (5/10) en los grupos 1 y 2 y del 0% (0/11) en los grupos 3 y 4. No encontramos diferencias en el uso de la inmunosupresión.

Conclusiones. El uso de ceftriaxona puede disminuir la incidencia de TB globalmente y en especial de enterobacterias y parece tener influencia en la supervivencia en los primeros días pots-TID.

PALABRAS CLAVE: Trasplante intestinal; Traslocación bacteriana.

BACTERIAL TRANSLOCATION IN SMALL BOWEL TRANSPLANTATION

ABSTRACT: Objective. To analyse the influence of ceftriaxone on bacterial translocation and survival after small bowel transplantation in an experimental model with large animals.

Design. We performed 21 small bowel transplantation in pigs. Group 1 (n = 5): small bowel transplantation (SBT). Group 2 (n = 5): SBT and immunosuppression with cyclosporine, azathioprine and prednisolone. Group 3 (n = 5): SBT and ceftriaxone. Group 4 (n = 6): SBT, ceftriaxone and immunosuppression.

Subjects. Minipig of 25-45 Kg body weight.

Correspondencia: Dr. P. Jiménez Almonacid, C/ Rector Royo Villanova, 10; bloque 3, 4º E, 28040 Madrid.

Measures. Blood, spleen, liver, and mesenteric lymph nodes for bacterial culture and biopsy of ileum on postoperative days POD 0.3 and 7.

Results. Cultures were positive for bacteria in 22% (10/41) before perfusion, and 43% (28/67) post-reperfusion. Groups 1 and 2: cultures were positive for bacteria in 93% (28/30) on POD 3º, and in 100% (30/30) on POD 7º. Cultures were positive for enterobacteria in 80% (24/30) on POD 3º. Groups 3 and 4: cultures were positive for bacteria in 79.5% (33/41) on POD 3º and in 100% (31/31) on POD 7º. Cultures were positive for enterobacteria in 36.5% (15/41) on POD 3º. Early mortality (before POD 7º), not related with technical complications was 50% (5/10) in groups 1 and 2 and 0% (0/11) in groups 3 and 4. There were no differences with the use of immunosuppression.

Conclusions. Ceftriaxona could decrease bacterial translocation (especially enterobacteria), and early mortality post-small bowel transplantation in pigs.

KEY WORDS: Small bowel transplantation; Bacterial translocation.

INTRODUCCIÓN

El trasplante intestinal se está convirtiendo en una terapia alternativa a la nutrición parenteral total (NPT) en pacientes con síndrome de intestino corto (SIC). No obstante, todavía presenta una elevada morbimortalidad postoperatoria, debido al rechazo y a las infecciones. En el registro internacional de TID del año 1996 se aprecia una elevada mortalidad (50% a los 4 años) y son las infecciones las que producen el 72% de estas muertes⁽¹⁾. Hay series en las que el 100% de los pacientes han sufrido uno o más episodios de infección con una media de dos episodios de bacteriemia por paciente⁽²⁾. Numerosas de estas infecciones tienen como origen gérmenes traslocados desde el intestino. Nuestro trabajo tiene como objetivo analizar la incidencia y los mecanismos de la TB en el TID, así como determinar la influencia de la inmunosupresión y el tratamiento con ceftriaxona sobre la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Sujetos de estudio

Cerdos de raza minipig, machos o hembras, de pesos comprendidos entre los 25 y 45 Kg.

2. Grupos de estudio

Los animales se utilizan por parejas donante-receptor de forma que el donante sea de peso igual o ligeramente inferior al receptor con el fin de evitar problemas de espacio en el implante. Se excluyeron del estudio los TID en los que se produjeron complicaciones vasculares precoces (trombosis arterial o venosa) y dehiscencias de la anastomosis intestinal.

Grupo preliminar. En una primera fase se realizaron 15 experiencias con el fin de perfeccionar la técnica quirúrgica, conseguir supervivencia prolongada y conocer las complicaciones más frecuentes. En este grupo se realizó TID ortotópico y se utilizó inmunosupresión con ciclosporina A (10 mg/kg/día), azatioprina (2,5 mg/kg/día) y prednisolona (2 mg/kg/día). No se realizaron estudios microbiológicos.

Grupo 1 (n = 5): TID.

Grupo 2 (n = 5): TID + inmunosupresión (mismas dosis que en grupo preliminar).

Grupo 3 (n = 5): TID + ceftriaxona (1 g/día).

Grupo 4 (n = 6): TID + inmunosupresión + ceftriaxona.

3. Cuidados preoperatorios y anestesia

a) Preparación. Se mantiene al animal en ayunas 24 horas antes de la intervención. Se realiza lavado completo del animal con jabón y agua a presión.

b) Premedicación. Inyección intramuscular en la región posterolateral del cuello de ketamina (Ketolar) a una dosis de 15 mg/kg más 0,1 mg de atropina. Entre 15 y 20 minutos tras la inyección se pasa el animal al quirófano.

c) Inducción. Se canaliza una vía venosa en la oreja y se conecta un suero fisiológico. Se induce la anestesia con solución de Pentothal (1 g en 20 cc de suero fisiológico) a una dosis de 10 mg/kg.

Se introduce un tubo orotraqueal y se conecta a un respirador con 6 L/min de NO₂ y 4 L/min de O₂.

d) Mantenimiento. La anestesia se mantiene con fentanilo (Fentanest) 0,075 mg y bromuro de pancuronio (Pavulon) 2 mg cada 20 ó 30 minutos por vía intravenosa, según necesidades.

e) Sacrificio. Se inyecta el resto de Pavulon, Fentanest y Pentothal y 40 mg de CIK por vía intravenosa.

4. Técnica quirúrgica

a) Intervención en el donante

Se realiza una incisión xifopubiana. Tras una inspección general se secciona y se liga el ileon distal a 5 cm de la válvula ileocecal. Se realiza disección del mesenterio entre ileon y colon ascendente ligando las ramas del colon ascendente y transversal y se aísla el pedículo mesentérico superior. Para una mejor visualización se reseca el colon ascendente ligando y seccionando el colon transversal.

Se realiza una maniobra de Kocher amplia para la visua-

lización y aislamiento de la cava y la aorta desde su bifurcación en las ilíacas hasta las arterias y venas renales. Se canula la aorta por encima de la bifurcación ilíaca y se liga distalmente tras heparinizar el animal con 10.000 UI de heparina. Se abre el diafragma izquierdo y se aísla la aorta descendente para su posterior clampaje. Se conecta la cánula de perfusión a una alargadera y ésta a la solución de perfusión (1.000 cc de Lactato de Ringer a 4°C). Tras el clampaje de la aorta descendente con un clamp de Satinski se comienza la perfusión a una presión de 100 mmHg y se secciona la cava inferior para drenaje del efluente de la perfusión. La perfusión suele durar unos 5 minutos y se evalúa su eficacia por el cambio de color uniforme de todas las vísceras intraabdominales. Durante la perfusión se irriga el campo quirúrgico con suero fisiológico a 4°C para facilitar el enfriamiento de las vísceras. Cuando el efluente es prácticamente transparente se da por finalizada la perfusión. Se secciona la aorta descendente lo más alto posible para tener un buen segmento para injerto arterial. Se secciona la cava inferior supradiafragmática y el esófago, y por vía retroperitoneal se procede a la extracción en bloque de todas las vísceras intraabdominales (hígado, estómago, páncreas, intestino delgado, colon transversal y descendente, bazo y riñones). Se liga el colon descendente y se seccionan los uréteres y se extrae la pieza en bloque para continuar la disección del injerto intestinal en la cirugía de banco.

b) Cirugía de banco

Se coloca la pieza quirúrgica dentro de una batea estéril con solución fría y hielo pero aislada con una bolsa para no entrar en contacto con el hielo. Se secciona un segmento de 5 cm de aorta descendente y se prepara para injerto arterial para la revascularización del trasplante intestinal ligando sus ramas con polipropileno de 5/0. Se abre longitudinalmente el resto de aorta por su cara posterior visualizando así el ostium del tronco celíaco, la mesentérica superior y las arterias renales. Se aísla el tronco de la mesentérica superior y se secciona un «parche» de aorta que lo incluya. Este parche se fija con un punto para facilitar las maniobras de disección. La porta se aísla y se liga a nivel del hilio hepático o en su porción retropancreática. Con el pedículo vascular del injerto intestinal aislado se procede a separar el resto de las vísceras. La parte más compleja es la separación del colon transversal, páncreas y duodeno que están «enrollados» alrededor del eje vascular mesentérico. Tras esta disección y la ligadura del duodeno se puede separar el injerto intestinal del resto del bloque. Después se comprueba la estanqueidad de la arteria mesentérica y la porta perfundiendo solución fría con una cánula y se reparan las lesiones y ramas que sea preciso.

c) Implante

Inicialmente se realiza una enterectomía completa del intestino delgado del receptor. Se realiza anastomosis portoportal término lateral con polipropileno de 7/0. La recons-

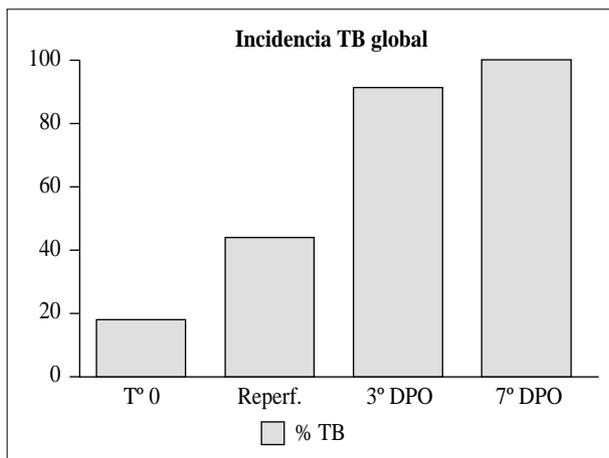


Figura 1. En esta figura se muestra la incidencia de traslocación bacteriana (TB) cronológicamente: antes del enfriamiento, en la reperfusión, al 3° día de postoperatorio y al 7° día de postoperatorio.

trucción arterial se hace mediante el injerto de aorta torácica del donante anastomosándolo a la aorta infrarrenal del receptor por un lado, y por el otro, al parche de la mesentérica del donante. Se realiza la revascularización del injerto y tras comprobar la eficacia de la misma y la hemostasia se realiza el reestablecimiento del tránsito intestinal mediante anastomosis duodeno-duodenal e ileostomía terminal.

5. Cuidados pre y postoperatorios

Sueroterapia: 1.000-1.500 cc de suero glucosalino. Analgesia: Metamizol magnésico 1 g/6 h, iv. Inmunosupresión y antibioterapia según grupo.

6. Diagnóstico microbiológico

Toma de muestras. Tejidos obtenidos por exéresis quirúrgica con técnica estéril o por punción arterial o venosa en el caso de las muestras de sangre. Se tomaron muestras para análisis cualitativo de ganglio, bazo e hígado en el momento inicial tras la laparotomía, tras la reperfusión del injerto intestinal y al tercer y séptimo día postoperatorio. También se tomaron muestras de pulmón al séptimo día postoperatorio antes del sacrificio.

Envío al laboratorio. Se realizó inmediatamente después de la toma de muestras y por el médico encargado. Las biopsias de tejido se transportan en envases de plástico estéril con una mínima cantidad de suero fisiológico. Las muestras de sangre se transportan en frascos para hemocultivo de aerobios y anaerobios.

A la llegada al laboratorio de microbiología se asignó un número de registro a las muestras de cada experiencia.

Procesamiento. Las muestras se homogenizaron y cultivaron en los siguientes medios: agar sangre, agar chocolate, McConkey agar, BCYE agar, BHI y anaerobios BAPA.

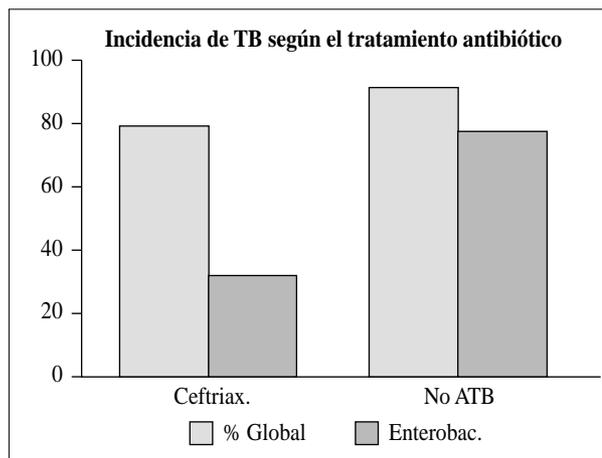


Figura 2. Esta figura muestra la incidencia de TB y enterobacterias y sus diferencias entre el grupo tratado con ceftriaxona y el grupo no tratado.

7. Estudio anatomopatológico

Se enviaron muestras de ileon para estudio de microscopía óptica y electrónica.

RESULTADOS

En una fase inicial realizamos 15 TID sin estudio microbiológico hasta establecer la mejor técnica quirúrgica y conseguir porcentajes de supervivencia elevados. En esta fase la supervivencia media fue de 9,5 días (3-23) y las complicaciones más frecuentes fueron: trombosis venosa (3/20%), intolerancia digestiva (7/4,6%), absceso intraabdominal (3/20%) y obstrucción de la ileostomía (1/6,6%).

En la siguiente fase (grupo de estudio) se produjo una mortalidad del 20% relacionada con complicaciones técnicas (dehiscencia de anastomosis intestinal y/o trombosis vascular). Estos animales se excluyeron del estudio.

La incidencia de TB global (todos los grupos) fue del 22% antes de la extracción, del 43% tras la reperfusión del injerto, del 91% al 3° DPO y del 100% al 7° DPO (Fig. 1). La incidencia de TB al 3° DPO fue del 85% en el grupo 1, del 100% en el grupo 2, del 77,8% en el grupo 3 y del 82,7% en el grupo 4. Agrupados según el tratamiento antibiótico, la incidencia de TB en los grupos 1 y 2 fue del 93,4% y en los grupos 3 y 4 del 81,5% al 3° DPO.

La tasa de enterobacterias al 3° DPO en los cultivos fue del 69% en el grupo 1, del 88,2% en el grupo 2, del 55,5% en el grupo 3 y del 21,7% en el grupo 4. Si analizamos los grupos según el tratamiento antibiótico, en los grupos 1 y 2 la tasa de enterobacterias fue del 80%, más del doble que en los grupos tratados con ceftriaxona (36,5%) (Fig. 2). La proporción de gérmenes aerobios/anaerobios fue superior a 10/1, invirtiendo la proporción de los mismos en el intestino (Fig. 3).

La supervivencia al 7° DPO fue: Grupo 1, 40% (2/5);

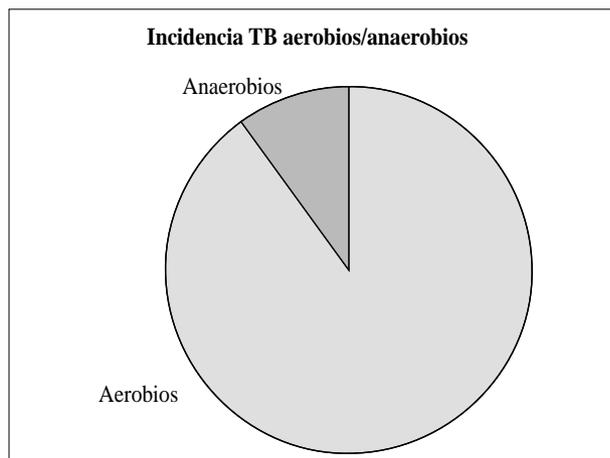


Figura 3. Esta figura muestra la incidencia de TB y el cociente aerobios/anaerobios en todos los grupos estudiados.

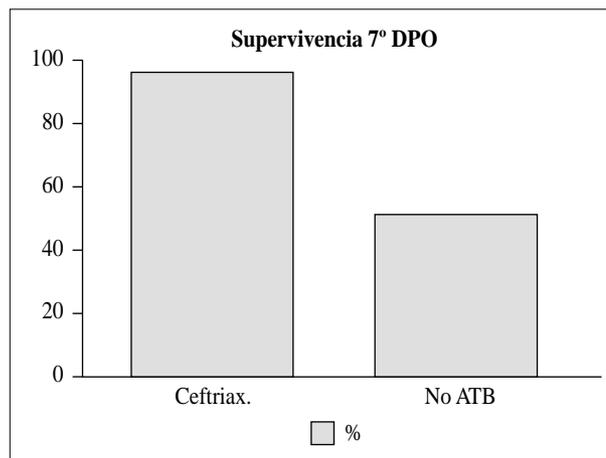


Figura 4. Esta figura muestra el porcentaje de supervivencia entre el grupo tratado con ceftriaxona y el grupo no tratado.

Grupo 2, 60% (3/5); Grupo 3, 100% (5/5) y Grupo 4, 100% (5/5) (Fig. 4).

DISCUSIÓN

La infección es la complicación más frecuente en el trasplante intestinal y la causa fundamental de muerte. La inmunosupresión es un mecanismo común a otros trasplantes y facilita la infección por gérmenes oportunistas de los pacientes trasplantados. Hay, sin embargo, una característica especial en el TID que hacen a sus receptores especialmente sensibles a la infección ya que el intestino es el único órgano que se trasplanta colonizado por gérmenes. Numerosas de estas infecciones están producidas por gérmenes del tubo digestivo (50% del total y un tercio de las bacteriemias) siendo la TB el mecanismo propuesto para producirlas⁽¹⁾. No obstante, la TB es un proceso de reconocimiento antigénico que podría considerarse como «fisiológico», así ocurre en nuestra experiencia con una incidencia del 22% de las muestras en «tiempo 0». Son precisas concentraciones elevadas de bacterias en los ganglios mesentéricos para que se produzca bacteriemia⁽³⁾ y parece que hay una relación directa entre la tasa de traslocación y la repercusión clínica de la misma.

Además de la inmunosupresión, en el trasplante se dan los otros dos mecanismos que favorecen la TB (alteración de la barrera mucosa y sobrecrecimiento bacteriano)⁽⁴⁾. Para disminuir la incidencia de TB tras el TID se han estudiado numerosos protocolos basados en protectores de la mucosa (nutrientes, hormonas)⁽⁵⁻⁸⁾, y diversos regímenes antibióticos por vía parenteral o como decontaminación intestinal selectiva⁽⁹⁻¹⁴⁾ con resultados dispares. Se ha conseguido disminuir la incidencia de TB de enterobacteria con el uso de quinolonas como único tratamiento antibiótico⁽¹¹⁾ en un trabajo similar al nuestro. No hemos encontrado diferencias entre los grupos

según el tratamiento con inmunosupresión, hecho comprobado por otros autores; sin embargo, es probable que esto se produzca en las fases iniciales postrasplante^(15, 16). Otro resultado de nuestro estudio que llama la atención es la mayor facilidad de los gérmenes aerobios para traslocarse frente a los anaerobios, invirtiendo su proporción en la luz intestinal. Este fenómeno se atribuye a la ausencia de mecanismos especiales de adhesividad bacteriana en los gérmenes anaerobios⁽¹⁷⁾. En nuestro trabajo encontramos una mortalidad precoz (antes del 7º DPO) elevada en los animales que no recibieron tratamiento con ceftriaxona. Esta mortalidad puede atribuirse a complicaciones infecciosas (sepsis), ya que en las necropsias no se encontraron otros hallazgos que las justifiquen.

CONCLUSIONES

1. La TB es responsable de numerosas infecciones y de mortalidad en el TID, a pesar de que se trata de un fenómeno precoz y espontáneo.
2. En sus fases iniciales se produce TB por la manipulación quirúrgica y el daño por isquemia-reperusión.
3. Existen mecanismos que favorecen la TB de gérmenes aerobios.
4. El uso de ceftriaxona en el TID disminuye la incidencia de TB de enterobacterias y puede mejorar la supervivencia en la fase inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grant D. Resultados actuales del trasplante intestinal. *The Lancet* (ed esp) 1996;29:301-303.
2. Kusne S, Manez R, Bonet H, Abu-Elmagd K, Furukawa H, Irish W, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Infections complications after

- small bowel transplantation in adults. *Transplant Proc* 1994;**26**:1682-1683.
3. Koh IJH, Montero EFS, Keller R, Silva MHG, Goldenberg S, Silva RM. Can bacterial translocation to the mesenteric lymph node be correlated with systemic infection? *Transplant Proc* 1996;**28**:2673.
 4. Browne BJ, Johnson CP, Edminston CE, Hlava MA, Moore GH, Roza AM, Telford GL, Adams MB. Small bowel transplantation promotes bacterial overgrowth and translocation. *J Surg Res* 1991;**51**:512-517.
 5. Zhang W, Frankel W, Adamson W, Roth J, Mantell M, Bain A, Ziegler T, Smith R, Rombeau J. Insuline like growth factor I improves mucosal structure and function in transplant rat small intestine. *Transplantation* 1995;**59**:755-761.
 6. Zhang W, Frankel W, Bain A, Choi D, Klurfeld DM, Rombeau J. Glutamine reduces bacterial translocation after small bowel transplantation in cyclosporine treated rats. *J Surg Res* 1995;**58**:159-164.
 7. Oca J, Bettonica C, Cuadrado S, Vallet J, Montañés T, Martín E. Protective effects of ornithin alpha ketoglutarate supplementation on intestinal mucosa after orthotopic small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1996;**28**:2657.
 8. Biffi R, Privitera G, Matinato C, Pozzi S, Marzona L, Conte E, Luca F, De Rai P, Andreoni B. Bacterial translocation and pulmonary infections in a swine model of small bowel transplantation: influence of enteral nutrition. *Transplant Proc* 1996;**28**:2662-2663.
 9. Lee TK, Heeckt P, Smith S, Lee K, Rowe M, Schraut W. Postoperative selective bowel decontamination prevents gram negative bacterial translocation in small bowel grafts recipients. *J Surg Res* 1995;**58**:496-502.
 10. Lee TK, Heeckt P, Lee K, Rowe M, Schraut W. Bacterial translocation and the role of postoperative selective bowel decontamination in small intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1994;**26**:1668.
 11. Privitera G, Rossi G, Conte E, Gatti S, Matinato C, Reggiani P. Parenteral fluoroquinolones prevent translocation of enterobacteria following combined liver-small bowel transplantation in pigs. *Transplant Proc* 1996;**28**:2669-2670.
 12. Hamamoto I, Akram HM, Izuishi K, Maeba T, Tanaka S. Effect of pretreatment and luminal flush with antibiotics on the outcome of small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1994;**26**:1962-1963.
 13. Privitera G, Biffi R, Conte E, Andreoni B, Gatti S. Influence of different protocols of antibiotic prophylaxis on the endoluminal bacterial overgrowth and translocation following small bowel or combined liver-small-bowel transplantation in a large animal model. *Transplant Proc* 1997;**29**:1826-1828.
 14. Biffi R, Privitera G, Matinato C, Pozzi S, Marzona L, Rai P, Andreoni B, Tiberio G, Frezza E, Van Thiel D. Parenteral antibiotics and selective intestinal decontamination do not prevent enteric bacterial overgrowth or translocation observed in a swine model of small bowel transplantation.
 15. Biffi R, Privitera G, Andreoni B, Matinato C, Pozzi S, Marzona L, Rai P, Trivella M, Ferrario L, Montagnolo G, Morte M, Tiberio G. Bacterial translocation in pigs given cyclosporine or 15-deoxyspergualin after small bowel allografts: comparison with auto-transplanted animals. *Transplant Proc* 1994;**26**:1686-1687.
 16. Montero E, Silva R, Keller R, Neto A, Pessuto J, Kim H, Goldenberg S, Koh I. Role of cyclosporine A in bacterial translocation. *Transplant Proc* 1996;**28**:2676.
 17. Wells C, Maddaus M, Simmons R. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Inf Dis* 1988;**10**:958-978.