

La traslocación bacteriana asociada al intestino corto: Papel de la válvula ileocecal y del ciego

I. Eizaguirre¹, P. Aldazábal², N. García², I. Orgiles², J.M. García-Arenzana³, C. Ariz⁴

Servicios de ¹Cirugía Pediátrica, ²Unidad Experimental, ³Microbiología, ⁴Farmacia, Hospital Aranzazu, Complejo Hospitalario Donostia, Osakidetza (San Sebastián)

RESUMEN: En el síndrome de intestino corto (SIC) es muy frecuente la aparición de sépsis, que puede ser debida a la traslocación bacteriana (TB). La nutrición parenteral (NP), tan a menudo necesaria, también favorece la aparición de TB.

La conservación de la válvula ileocecal (VIC) se ha considerado siempre como un factor de buen pronóstico en el SIC. Por otro lado, la presencia o ausencia de ciego (como gran reservorio de bacterias) podría tener alguna influencia en la evolución de los niños con SIC.

El objeto de este trabajo es estudiar el efecto de la presencia o ausencia de la VIC y del ciego sobre la TB, en cinco modelos diferentes de resección intestinal en la rata.

Cincuenta y cinco ratas Wistar adultas fueron asignadas de manera aleatoria a uno de los siguientes cinco grupos:

- Grupo 1 (N = 14): dieta oral + resección del 80% del intestino delgado.
- Grupo 2 (N = 10): dieta oral + resección del 80% del intestino delgado incluyendo ciego.
- Grupo 3 (N = 10): dieta oral + resección del 80% del intestino delgado incluyendo VIC.
- Grupo 4 (N = 11): NP + resección del 80% del intestino delgado.
- Grupo 5 (N = 10): NP + resección del 80% del intestino delgado incluyendo ciego y VIC.

Tras diez días de permanencia en jaulas metabólicas, los animales fueron sacrificados y se tomaron muestras para cultivo de ganglios mesentéricos, sangre portal y sangre periférica.

En ganglios mesentéricos y sangre portal, los grupos 3 (sin válvula, con ciego) y 5 (sin válvula ni ciego) tuvieron un 60% de TB, mientras que los grupos 1 y 4 (con válvula y ciego), 93% y 91%, respectivamente ($p < 0,05$). En sangre periférica, el grupo 3 tuvo menos TB que los grupos 1 y 4 (10% vs 43% y 55%, respectivamente; $p < 0,05$) y el grupo 5, menos que los grupos 1, 2 y 4 (0% vs 43%, 30% y 55%, respectivamente; $p < 0,01$).

Estos datos sugieren que la ausencia de válvula ileocecal disminuye la TB en el intestino corto experimental y que el ciego, por el contrario, no parece tener ninguna influencia.

PALABRAS CLAVE: Traslocación bacteriana; Síndrome de intestino corto; Nutrición parenteral; Válvula ileocecal; Ciego; Resección intestinal.

Correspondencia: I. Eizaguirre, Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Aranzazu, Complejo Hospitalario Donostia, Osakidetza, San Sebastián.

PRESERVATION OF THE ILEOCECAL VALVE AND CECUM IN EXPERIMENTAL SHORT BOWEL WITH TOTAL PARENTERAL NUTRITION AND ITS EFFECT ON BACTERIAL TRANSLOCATION

ABSTRACT: Sepsis in short bowel syndrome (SBS) is due in part to bacterial translocation (BT). Parenteral nutrition (PN) is often necessary in SBS and promotes BT. The presence of ileocecal valve (ICV) has been considered as a good prognostic factor in the outcome of this children.

The aim of this study was to assess the effect of the presence or absence of ICV and cecum in five different models of gut resection in the rat. Fifty-five adult Wistar rats were randomly assigned to one of five groups:

- Group 1 (N = 14): standard rat chow + 80% small bowel resection.
- Group 2 (N = 10): standard rat chow + 80% small bowel resection including cecum.
- Group 3 (N = 10): standard rat chow + 80% small bowel resection including ICV.
- Group 4 (N = 11): NP + 80% small bowel resection.
- Group 5 (N = 10): NP + 80% small bowel resection including ICV and cecum.

Ten days after surgery they were sacrificed and mesenteric lymph nodes (MLN), spleen and peripheral (PBL) and portal blood (POBL) specimens were recovered and cultured.

Groups 3 (without ICV, with cecum) and 5 (without ICV, without cecum) showed 60% BT in MLN and POBL, and groups 1 and 4 (with ICV, without cecum) 93% and 91% respectively ($p < 0.05$).

In PBL, group 3 (without ICV, with cecum) showed also less BT than groups 1 and 4 (10% vs 43% and 55% respectively, $p < 0.05$) and group 5 (without ICV and cecum) had less BT than groups 1, 2 and 4 (0% vs 43%, 30% and 55%, $p < 0.01$).

In conclusion, these results suggest that the absence of ICV decreases BT and that the cecum does not seem to play a role on this.

KEY WORDS: Bacterial translocation; Short bowel syndrome; Parenteral nutrition; Ileocecal valve; Cecum; Gut resection.

INTRODUCCIÓN

La sépsis por gram negativos es frecuente en pacientes con síndrome de intestino corto (SIC) que reciben nutrición parenteral (NP), y puede ser debida a la traslocación bacte-

Tabla I Traslocación bacteriana en los diferentes grupos

Grupos	Traslocación bacteriana a sangre portal o ganglios mesentéricos n(%)	Traslocación bacteriana en sangre periférica n(%)
1 (n=14) (con ciego y VIC)	13 (93%)	6 (43%)
2 (n=10) (sin ciego)	8 (80%)	3 (30%)
3 (n=10) (sin válvula)	6 (60%)*	1 (10%)*
4 (n=11) (con ciego y VIC, bajo NP)	10 (91%)	6 (55%)
5 (n=10) (sin ciego ni VIC, bajo NP)	6 (60%)*	0 (0%)**

*p < 0,05 vs grupos 1 y 4; **p < 0,05 vs grupos 1, 2, 3 y 4.

riana (TB)^(1, 2). Es también conocido que la incidencia de TB es alta en el SIC y que es favorecida por la NP⁽³⁾.

Los gérmenes pasan a la circulación portal o al sistema linfático, actuando el hígado y los ganglios mesentéricos como un filtro bacteriano. Sin embargo, en ocasiones pueden alcanzar la circulación general, produciendo sépsis, que es una de las causas más importantes de muerte en estos pacientes.

La conservación de la válvula ileocecal (VIC) se ha considerado siempre como un factor de buen pronóstico en el SIC. Sin embargo, la supervivencia general no depende de su presencia o ausencia⁽⁴⁻⁸⁾.

Por otro lado, el ciego (como gran reservorio de bacterias) podría tener alguna influencia en la TB de los niños con SIC⁽⁹⁾.

El objeto de este trabajo es estudiar el efecto de la presencia o ausencia de la VIC y del ciego sobre la TB, en cinco modelos diferentes de resección intestinal en la rata.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cincuenta y cinco ratas Wistar adultas (200-300 g) (CRL: [WI] BR. Criffa, Barcelona, España), criadas y mantenidas en nuestras instalaciones de acuerdo con la legislación actual⁽¹⁰⁾ fueron asignadas de manera aleatoria a uno de los siguientes cinco grupos:

- Grupo 1 (N = 14): dieta oral (A04 diet, Panlab, Barcelona, España) + resección del 80% del intestino delgado desde la primera asa de yeyuno hasta 10 cm de la VIC.
- Grupo 2 (N = 10): dieta oral + resección como el grupo 1, pero incluyendo el ciego.
- Grupo 3 (N = 10): dieta oral + resección del 80% del intestino delgado e incluyendo VIC.
- Grupo 4 (N = 11): resección como en el grupo 1 + NP (300 mL/kg/24 h), conteniendo 1,8 g de aminoácidos, 15,7 g de glucosa, 2,5 g de grasa, 4,8 mEq de Cl y 2,8 mEq de K por 100 mL; así como cantidades adecuadas de Ca, P y Mg, vitaminas y oligoelementos; lo que representa un aporte calórico total de 280 kcal/kg/24 h.

Setenta y cinco por ciento de calorías no proteicas se aportaron como carbohidratos y 25% en forma de grasa^(11, 12).

- Grupo 5 (N = 10): NP + resección del 80% del intestino delgado, desde 20 cm distal al ángulo de Treitz, incluyendo ciego y VIC.

A los animales de los grupos 4 y 5 se les colocó un catéter (Silastic 602-155, Dow Corning Corp. USA) en la vena cava superior a través de la vena yugular interna. El catéter se exteriorizó entre ambas escápulas y su extremo libre se conectó a una conexión giratoria (Swivel 56-1309, Harvard Apparatus Ltd. UK). Por último, se conectó a una bomba de infusión de jeringa (Harvard Syringe infusion pump 22, Harvard Apparatus Ltd. UK). La parte del catéter entre el animal y la conexión giratoria se protegió con un muelle metálico para evitar mordeduras.

Los animales se colocaron en jaulas metabólicas individuales y fueron observados diariamente durante diez días, pesados y anotadas sus ingestas, deposiciones y cantidad de orina.

Al final del estudio los animales fueron sacrificados en condiciones estériles, anestesiados (pentobarbital 20 mg/kg i.p.) y exanguinados por punción portal y cardíaca. Se tomaron muestras para cultivo de ganglios mesentéricos, sangre portal y sangre periférica.

Las muestras de sangre portal (1 mL) y periférica (2 mL) se inocularon en frascos de hemocultivo (Bactec, Becton-Dickinson, Maryland, USA) e incubaron en un sistema automático de hemocultivo (Bactec 9240, Becton-Dickinson, Maryland, USA) durante siete días. Las muestras de ganglios mesentéricos se mezclaron en la misma cantidad de suero salino estéril, homogeneizaron y cultivaron con una asa calibrada de 100 µL (0,1 mL) en placas de triptycasa agar soja con sangre de caballo desfibrinada, manitol agar sal y MacConkey agar. Las placas se incubaron durante 48 horas a 35°C.

La identificación de las bacterias se hizo por medios convencionales: catalasa, bilisesculina y coagulasa para gram positivos, y por un sistema convencional de identificación (Api 20E,B Biomerieux, France) para Enterobacteriaceas y otras

cepas gram-negativas. El cultivo de tejidos se consideró positivo con un crecimiento ≥ 100 CFU/g.

Todas las variables de cada grupo se describieron por métodos estadísticos comunes. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante ANOVA, test de la «t» de Student. Se aceptó para todo el estudio una $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

RESULTADOS

Los porcentajes de TB en cada uno de los grupos del estudio se hallan reflejados en la tabla I.

Los animales a los que se reseco la VIC (grupos 3 y 5) mostraron de manera significativa menos TB que los grupos con la VIC conservada. En ganglios mesentéricos y sangre portal, los grupos 3 y 5 tuvieron un 60% de TB, mientras que los grupos 1 y 4, 93% y 91%, respectivamente ($p < 0,05$). En sangre periférica, el grupo 3 (sin VIC) tuvo menos TB que los grupos 1 y 4 (10% vs 43% y 55%, respectivamente; $p < 0,05$) y el grupo 5 (sin VIC ni ciego), menos que los grupos 1, 2 y 4 (0% vs 43%, 30% y 55%, respectivamente; $p < 0,01$).

La presencia del intestino ciego no influyó significativamente en los resultados, lo que se desprende del hecho de que los grupos 1 y 2, a los que sólo diferencia tener o no tener ciego, no presentaron diferencias significativas en la TB, ya sea en ganglios mesentéricos y sangre portal (93% vs 80%) o en sangre periférica (43% vs 30%).

El germen más frecuentemente encontrado fue *Escherichia coli* (48%), seguido por *Proteus mirabilis* (23%), *Enterococcus* (21%) y *Klebsiella* (8%).

DISCUSION

La TB es favorecida por el sobrecrecimiento bacteriano, la disrupción de la barrera mucosa intestinal o por alteraciones del sistema inmune del huésped⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En el SIC hay varias circunstancias que hacen frecuente la TB. Por una parte, el sobrecrecimiento bacteriano, debido probablemente a alteraciones de la motilidad y, por otra, que el uso de NP va acompañado de un aplanamiento de las vellosidades intestinales⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La VIC juega un papel importante en la adaptación intestinal tras la resección. Su presencia enlentece el paso de contenido ileal al ciego, lo que produce un contacto más prolongado entre el contenido intestinal y la parte intestinal. También actúa como una barrera contra el reflujo de la flora bacteriana cólica hacia el intestino delgado^(19, 20).

En las diversas series revisadas, la duración del tratamiento con NP fue menor por efecto de la VIC, y la proporción de pacientes que pudieron dejar la NP fue mayor cuando la VIC estaba presente⁽⁴⁻⁸⁾. Curiosamente, la supervivencia general no se vio afectada por la VIC. De 154 casos pro-

cedentes de tres series^(4, 7, 8) sobrevivieron 125 (81%), 68/83 con VIC (82%) y 57/71 sin VIC (80%).

La reciente publicación de Kaufman y cols., sin embargo, contradice en parte estos datos. En su serie de 49 niños con SIC encontró que la duración de la NP en los niños que pudieron dejarla no fue mayor en aquellos que no tenían VIC; sin embargo, todos los niños NP-dependientes tenían falta de VIC. También vio que no había mayor sobrecrecimiento bacteriano en los que tenían VIC⁽²²⁾.

Desde un punto de vista bacteriológico, se ha considerado hasta ahora que la presencia de sépsis por gram-negativos en el SIC tenía como origen la TB^(2, 4, 18). Se ha sugerido recientemente que, incluso cuando la infección está causada por gram-positivos (estafilococo aureo, estreptococo, estafilococo coagulasa negativo), la sépsis podría ser debida también a la TB, siempre que esos gérmenes hayan crecido en cultivos tomados en la garganta o en el recto, y no lo hayan hecho en el sitio de entrada del catéter⁽¹⁾.

Los animales sin VIC han mostrado menos TB en términos de cantidad y calidad, sugiriendo que la preservación de la VIC produce un enlentecimiento del tránsito intestinal y, como resultado, más contacto entre la flora bacteriana y la mucosa, favoreciendo así la TB.

Quizá los niños con intestino corto y válvula preservada deberían recibir medidas más fuertes de profilaxis de la TB, como proponen Meehan y Georgeson (antibióticos orales no absorbibles y agentes que mejoren la motilidad intestinal)⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

Los datos que se han obtenido en este estudio sugieren que en el intestino corto experimental:

1. La ausencia de válvula ileocecal disminuye la presencia de traslocación bacteriana.
2. La traslocación bacteriana no parece verse afectada por la presencia o ausencia del intestino ciego.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd DA. Central venous catheters for parenteral nutrition: a double-edged sword. *J Pediatr Surg* 1996;**32**:943-948.
2. Pierro A, Van Saenne HFK, Donnell SC y cols. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Surg* 1996;**31**:176-179.
3. Alverdy JC, Aoys E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;**104**:185-190.
4. Kurkchubasche AG, Smith SD, Rowe MI. Catheter sepsis in short bowel syndrome. *Arch Surg* 1992;**1217**:21-25.
5. Cooper A, Floyd TF, Ross III AJ, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: an update. *J Pediatr Surg* 1984;**19**:711-718.
6. Bianchi A. Longitudinal intestinal lengthening and tailoring: results in 20 children. *J R Soc Med* 1997;**90**:429-432.

7. Goulet OJ, Revillon Y, De Potter S, Jan D, Maurage C, Lortat-Jacob S y cols. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991; **119**:18-23.
8. Georgeson KE, Breaux CW. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:344-350.
9. Sahin M, Yol S, Ciftci E, Baykan M, Ozer S, Akoz M, Yilmaz O, Kuru C. Does large-bowel enema reduce septic complications in acute pancreatitis? *Am J Surg* 1998; **176**:331-334.
10. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, 18-12-1986, NL358/1 to NL358/28.
11. Aldazábal P, Eizaguirre I, Tovar JA y cols. Nutrición parenteral total en la rata. *Cir Pediatr* 1992; **3**:6-12.
12. Martins FM, Wennberg A, Khilberg R y cols. Total parenteral nutrition with different ratios of fat, carbohydrates and lipids at two energy levels: an animal study. *JPEN* 1985; **9**:47-52.
13. Wren SM, Simmons RL, Ildstad ST. Bacterial Translocation: the gut as a mucosal barrier. En: Fonkalsrud y Krummel. *Infections and Immunological Disorders in Pediatric Surgery*. Washington: C.V. Mosby, 1993; pp. 53-61.
14. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; **5**:822-829.
15. Deich EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; **125**:403-404.
16. Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997; **32**:473-475.
17. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome in children and small intestinal transplantation. *Ped Clin North Am* 1996; **43**:533-570.
18. Weber TR. Enteral feeding increases sepsis in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1995; **30**:1086-1089.
19. Verga G, Spina P, Minniti S, Verga L. A follow-up study in individuals subjected to ileo-cecal resection in infancy and childhood. *Minerva Pediatr* 1996; **48**:365-371.
20. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-Bowel Syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:592-596.
21. Matsuo Y, Kubota A, Imura K, Kamata S, Takagi Y, Okada A y cols. Long-term prognosis after massive small bowel resection in children. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988; **89**:1406-1409.
22. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, Young RJ, Murray ND, Van der Hoof JA y cols. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997; **131**:356-361.