

Importancia clínica de la translocación bacteriana

A. García de Lorenzo y Mateos*, J. Acosta Escribano** y J. A. Rodríguez Montes***

*Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Universitario. Alicante. *Catedrático de Cirugía-UAM. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

El tracto gastrointestinal está colonizado por una inmensa cantidad de microorganismos, a los que denominamos flora intestinal. Aunque el intestino proporciona una barrera funcional entre estos organismos y el huésped, la traslocación bacteriana no es un evento infrecuente entre las personas sanas. Sin embargo, en los pacientes críticamente enfermos, que son portadores de diferentes entidades nosológicas, la translocación bacteriana puede condicionar infecciones e incrementos en la morbi-mortalidad. Varios son los mecanismos propuestos para explicar la etiología, génesis y vías de esta entidad y, frecuentemente, los resultados de las investigaciones realizadas tanto *in vitro* como en animales de experimentación son controvertidos y de difícil aplicación a los humanos. Muchas enfermedades se han relacionado o están implicadas en el fenómeno de translocación pero desgraciadamente el sumatorio de estudios metodológicamente insuficientes, poblaciones reducidas y resultados conflictivos dejan, hoy en día, muchas preguntas abiertas y otras sin respuesta lógica. Esta problemática también se refleja a la hora de estudiar y valorar las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas así como los métodos empleados para detectar la traslocación.

(Nutr Hosp. 2007;22:49-54)

Palabras clave: *Translocación bacteriana. Permeabilidad intestinal.*

Introducción

A pesar de los avances en los métodos de diagnóstico y en las estrategias de tratamiento, las infecciones nosocomiales sigue constituyendo un problema frecuente en el enfermo grave, que condiciona un aumento de la morbi-mortalidad, prolonga la estancia y aumenta los costes¹.

Correspondencia: Abelardo García de Lorenzo.
E-mail: agdl@telefonica.net

Recibido: 20-I-2007.
Aceptado: 10-II-2007.

CLINICAL IMPORTANCE OF BACTERIAL TRANSLOCATION

Abstract

The gastrointestinal tract is colonized by a huge number of microorganisms that we call intestinal flora. Although the bowel provides a functional barrier between these organisms and the host, bacterial translocation is not an infrequent event in healthy people. However, in critically ill patients, carriers of different morbid entities, bacterial translocation may favor infections and increased morbimortality. There are several proposed mechanisms explaining the etiology, genesis, and ways for this entity, and frequently the results from both *in vitro* and animal experimental investigations are controversial and difficult to apply to humans. Many diseases have been linked or are implicated in the translocation phenomenon, although studies with insufficient methodology, reduced populations, and conflicting results still leave open questions and others with no logical answer. This problem is also reflected when studying and assessing different therapeutic strategies used as well as on the methods used to detect translocation.

(Nutr Hosp. 2007;22:49-54)

Key words: *Bacterial translocation. Intestinal permeability.*

En las dos últimas décadas, el intestino ha sido un importante foco de investigación en la patología crítica y el órgano diana responsable en la génesis de complicaciones infecciosas no determinadas y el desencadenante final en el desarrollo del fallo multiorgánico (MOF).

La disfunción intestinal se ha relacionado, en parte, con una disminución en la competencia inmune y con la pérdida de la integridad anatómica y funcional del tracto gastrointestinal. Su resultado es un incremento de la permeabilidad de la barrera intestinal (PI), que favorece el paso y la translocación de gérmenes gram negativos o traslocación bacteriana (TB) desde la luz del intestino hacia el medio interno, con la aparición de bacteriemias endógenas y de infecciones a distan-

absorción de nutrientes^{7,8}, la disminución en la respuesta inmune y secreción de sustancias inmunológicas que generan aumento en la PI y episodios de SRIS.

Su alteración viene mediada por tres factores: la hipoxia celular; la lesión tisular inducida por mediadores, como radicales libres de oxígeno, NO, citocinas, etcétera; el efecto tóxico de algunas bacterias sobre la luz intestinal. El resultado final, es la aparición de episodios de isquemia y reperfusión y modificaciones en los flujos en diferentes zonas intestinales.

- Hipoxia celular: las lesiones histológicas de la mucosa intestinal, en diferentes modelos experimentales de shock hemorrágico, son prácticamente idénticas a las encontradas en los estudios necrópsicos de pacientes fallecidos en shock e incluyen: edema y descamación de los enterocitos, interrupción de la lámina propia con focos hemorrágicos y ulceraciones y, ocasionalmente, presencia de bacterias atravesando la mucosa.
- Mediadores tóxicos: durante el periodo de isquemia los depósitos intracelulares de adenosintrifosfato, son sucesivamente hidrolizados a adenosina 5-difosfato, adenosina monofosfato y, finalmente, a adenosina que a su vez puede ser convertida en hipoxantina. Tras la reperfusión, la hipoxantina reacciona con la xantina oxidasa y el oxígeno, generando gran cantidad de radicales libres derivados, que cuando superan la capacidad defensiva local amplifican la lesión de la mucosa intestinal. Asimismo, la isquemia también promueve la conversión de la xantina oxidasa en xantina oxidasa, que en presencia de oxígeno, facilita aún más la producción de radicales libres. La síntesis de radicales hidroxilo a partir de O_2 y H_2O_2 con la participación de un catalizador metálico (un ión férrico) podría dar lugar también a graves alteraciones en la mucosa intestinal dada su gran capacidad oxidante. Otros mediadores, como el factor de necrosis tumoral (TNF), el NO y el factor activador de las plaquetas (PAF) también han sido implicados en la lesión de la mucosa intestinal.
- Patógenos: también la interacción entre los diferentes gérmenes no habituales y la barrera intestinal, producen un diferente grado de virulencia. La forma más habitual de vulneración y posterior penetración es a través de la unión de las células epiteliales, debido a una disminución en su resistencia; tal es el caso del *escherichia coli*, *salmonella* o *bacteroides*. Otras formas son las producidas por fosforilación de la membrana, o los cambios en el cytoskeleton III, en la zona apical de las células epiteliales. Finalmente algunos agentes patógenos, modularía un cambio en la permeabilidad sin aparentes cambios estructurales. Estos cambios morfológicos, aumentan la adhesión y la paracelular migración de gérmenes

gran negativos, como *proteus*, *enterobacterias* o *clostridium*.

En resumen, la hipoperfusión de la mucosa, y el ileo concomitante⁹, es un hecho de fundamental importancia en el desarrollo de la TB y el posible factor desencadenante en la aparición complicaciones infecciosas sistémicas. La isquemia resultante de la hipoperfusión mesentérica, se manifiesta de mayor a menor intensidad desde las capas más superficiales de la pared del intestino (las vellosidades intestinales) a las más profundas (la muscularis mucosa) y en relación directa con la severidad y duración del compromiso isquémico. Si la isquemia es suficientemente prolongada, se produce edema subepitelial seguido de denuclación de las células epiteliales inicialmente en la parte más distal de las vellosidades. En fases más avanzadas, aparece una necrosis completa de la mucosa, seguida de disrupción de la submucosa e incluso de la muscularis mucosa completándose la necrosis transmural del intestino.

En situaciones de sepsis grave existe una paradójica reducción, disponibilidad y extracción de oxígeno con aumento en la demanda. Este desbalance, provoca es una disminución en la concentración de oxígeno intracelular mitocondrial, que induce una limitación en la respiración aeróbica a favor de la anaeróbica, favoreciendo la acidosis, que incrementa el daño de barrera y aumenta aún más la PI. La acidosis local, activa los fenómenos de reperfusión, que activan aún más la formación de mediadores incrementando la formación de radicales superóxido. El exceso en radicales superóxido, generan secundariamente alteraciones en la microcirculación, que activan la formación de neutrófilos que a su vez favorecen aun más la formación de radicales peróxidos^{10,11}. El resultado es un aumento en el daño tisular secundario por alteración de la microcirculación que agrava aún más la isquemia intestinal.

Mecanismo, vía y localización de la translocación bacteriana

Los principales mecanismos afectos en la TB son: alteración en la microflora gastrointestinal normal que condiciona sobrecrecimiento bacteriano; disrupción física de la barrera mucosa intestinal por lesión directa de los enterocitos (radiación o toxinas) o por un reducido flujo sanguíneo intestinal; alteraciones de las defensas del huésped.

Existen múltiples vías por las que un organismo puede trastocar fuera del intestino a localizaciones extra-intestinales: migración retrógrada a los pulmones, migración transmural directa a través de la barrera intestinal, migración a través de las placas de Peyer, de los nódulos linfáticos mesentéricos, del ductus torácico y de la circulación sistémica o vía los canales vasculares hasta alcanzar el sistema porta.

La localización de la TB no ha sido nunca bien estudiada y puede depender tanto del modelo experi-

mental empleado como de la causa. En la endotoxemia, parece que la lesión mucosa es mayor en el íleo y ciego que en el yeyuno. Durante la NPT se objetiva pérdida de la función de barrera a través de todo el delgado y el ciego (pero no del colon) mientras que las dietas elementales aumentan la permeabilidad intestinal solo en el íleo. En modelos de quemadura se han objetivado grupos aislados de asas con alterada permeabilidad en el yeyuno, íleo y colon proximal.

Finalmente, no podemos olvidar que el sumatorio de sobrecrecimiento bacteriano más alteraciones de la permeabilidad intestinal en el intestino delgado son —a día de hoy— las principales circunstancias promotoras conocidas de TB¹².

Permeabilidad y translocación. Significación clínica

Un gran número de estudios experimentales, han demostrado la relación entre aumento en la PI, el fenómeno de TB y el aumento de infección:

- En un modelo de shock hemorrágico¹³ en ratas, en situación de hipoperfusión, se demostró que a los 90 minutos, un 100% de cultivos positivos en ganglios linfáticos mesentéricos y un 60% de diseminación de enterobacterias a hígado y bazo. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, *proteus*, *pseudomonas* y *enterococo*. Tan solo un 30% de los hemocultivos fueron positivos.
- Navaratnam¹⁴ en un elegante estudio en ovejas, a las que administra endotoxina, encuentra una disminución del 50% del flujo vascular mesentérico, con aumento de las resistencias vasculares. Los cultivos de los ganglios mesentéricos fueron positivos en el 100% de los casos. Sus resultados sugieren que la vasoconstricción y la isquemia intestinal inducida por la endotoxina es la causa de TB.
- Estudios en cerdos sometidos a quemaduras, se observó una vasoconstricción esplánica selectiva, con disminución del consumo de oxígeno en territorio vascular mesentérico, acidosis de la mucosa y evidencia de TB y endotoxemia.

Si bien, en los estudios experimentales, la TB ha sido ampliamente reproducida, los resultados en estudios clínicos han sido muy limitados. La evidencia de contaminación linfática mesentérica (y del papel de la IL-2) es un argumento suficiente para la demostración de la TB para algunos autores¹⁵, y poco concluyente para otros, ya que representa una respuesta normal inmunitaria en las situaciones de gravedad:

- Uno de los primeros estudios clínicos fue realizado por Ziegler¹⁶, que midió el grado de permeabilidad intestinal, mediante la administración digestiva de una mezcla de lactulosa/manitol (L/M)

en enfermos quemados graves, donde comparó la PI entre el grupo de enfermos con y sin sepsis. Sus resultados demostraron que en el grupo con sepsis, el cociente L/M, estaba aumentado, frente a los sin sepsis, concluyendo que un aumento en la PI, era sinónimo de infección y de TB.

- Doig¹⁷ demostró que la PI medida por el cociente L/M, solo fue una variable predictiva en la aparición de FMO. En enfermos politraumatizados graves, con shock, la presencia de bacterias en la vena porta fue un hecho casual, tanto en fase precoz como tardía¹⁸. Por el contrario, Faries¹⁹, en enfermos con lesiones traumáticas múltiples, encontró una significativa correlación entre el aumento de la PI y las diferentes variables de gravedad, además un elevado nivel de PI se correlacionó con mayor incidencia de SRIS, infección y MOFS.
- Basándose en los estudios experimentales, otros autores han compararon la NE y NP, evaluando parámetros de mortalidad e infección, sus conclusiones demostraron que la NE, redujo de forma significativa la incidencia de infección, pero en ninguno de los dos estudios se contabilizaron la diferencia en el aporte ni se realizó un control estricto de glucemia. Una reciente encuesta donde se evaluaron las complicaciones de la NE y NP, en enfermos graves²⁰ y donde se controló el aporte calórico, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de infección, mortalidad con ambos tipos de aporte. En esta línea, recientes trabajos indican que la glutamina (independientemente de la vía de administración) puede ayudar a controlar una PI alterada²¹.
- También la medicación vasoactiva, puede alterar el flujo intestinal, su efecto sobre el flujo sanguíneo esplánico e intestinal, puede no ser paralelo y su distribución por los diferentes territorios del intestino y ser cambiante dependiendo del tipo de medicación vasoactiva y de la dosis administrada. Así, la dobutamina incrementa el flujo de la mucosa intestinal y gástrica a expensas de una disminución de la perfusión de la mucosa; en cambio la dopamina a dosis bajas puede precipitar el desarrollo de isquemia intestinal por su acción vasoconstrictora precapilar y redistribución del flujo hacia la mucosa. Quizá nuevos agentes inotrópicos, como el levosimendan, puedan ayudar a contrarrestar estos eventos. Sin embargo, la interacción entre catecolaminas y NE, no ha demostrado cambios sustanciales en enfermos postoperados, en situación de inestabilidad hemodinámica ni un empeoramiento de la PI.

Prevención y Tratamiento de la traslocación bacteriana

Una amplia panoplia de estrategias terapéuticas se han investigado en el tratamiento de la TB^{12,22,23}, aun-

que la mayor parte ha sido en animales de experimentación y cuando se ha efectuado en humanos lo publicado son series pequeñas no controladas y difícilmente reproducibles.

- Aunque lo más efectivo es el controlar la enfermedad de base, la *dieta* es una de las medidas más probadas para controlar tanto una PI alterada como la TB. Y dentro de las dietas, son las *modificadas en nutrientes* (glutamina, arginina, ácidos grasos, fibra...) las que presentan resultados más prometedores. Otras maniobras enterales incluyen el aporte de IgA e IgG (enterocolitis en neonatos), ornitina-alfa-cetoglutarato (estructura y función intestinal e inmunidad celular) o aceite de pescado (flujo sanguíneo intestinal y capacidad del huésped de matar bacterias traslocadas por aumento en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras). Los *probióticos* (diferentes especies de *Lactobacillus*) pueden proteger al intestino de la TB inhibiendo el crecimiento de gram negativos y de bacterias patógenas, atenuando la adherencia y la invasión de bacterias enterovirulentas en las líneas celulares intestinales humanas, mejorando la secreción de IgA y estabilizando la barrera epitelial intestinal.
- El *oxígeno hiperbárico (HBO₂)* previene la TB en modelos experimentales de obstrucción intestinal, quemadura, inflamación sistémica e ictericia obstructiva. Se atribuye su acción beneficiosa tanto a su efecto bacteriostático sobre algunas cepas de *E coli* previniendo el sobrecrecimiento bacteriano como a un efecto antiinflamatorio. Mejora la defensa del huésped aumentando la capacidad de los fagocitos y neutrófilos (que requieren oxígeno molecular para desarrollar su actividad).
- La posibilidad de *neutralizar las endotoxinas* con péptidos neutralizadores (polimixina) no ha demostrado repercusión clínica posiblemente debido a que los anticuerpos unidos a la endotoxina no neutralizan completamente sus efectos. Además, la inmunoparálisis inducida puede ser excesiva en algunos pacientes. En esta línea, una proteína fisiológica con propiedades anti-endotoxina es la BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) que es parte del sistema de defensa de los neutrófilos. Por ello, la BPI neutraliza y acelera el aclaramiento de los LPS, suprime la activación celular mediada por endotoxinas y presenta propiedades antibactericidas. La BPI recombinante (rBPI) parece reducir la incidencia de TB y atenúa la lesión de órganos vitales (animales de experimentación, niños con meningococemia grave y trauma hemorrágico).
- El efecto de la acumulación y activación de los *neutrófilos* sobre la función de la barrera intestinal y la TB es conocido en la situación de agresión grave. La interferencia con la función de los

neutrófilos reduce la TB y mejora la supervivencia (experimental). Sin embargo, en el proceso de la TB, el papel de las especies reactivas de oxígeno —derivadas de los neutrófilos activados— se mantiene por los barredores de radicales libres de oxígeno, inhibidores de la xantina, que decrecen la lesión mucosa y la TB. La inhibición de la adherencia de los leucocitos, administrando anticuerpos monoclonales frente al ICAM-I, parece ser una línea de futuro.

- La activación de *los toll-like receptors* por los microorganismos comensales juega un papel crítico en la prevención de la lesión mucosa. Los toll-like receptors son capaces de reconocer tanto a las bacterias patógenas y comensales como al lipopolisacárido. Los modelos animales que rompen la capacidad del microorganismo comensal para activar los toll-like receptors condicionan mayor mortalidad a través de la lesión de la mucosa.
- Una actuación generalmente aceptada en muchas UCIs es la *descontaminación intestinal selectiva* con antibióticos no absorbibles (tobramicina, polimixina E, anfotericina o cefotaxima) frente a *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Acetobacter* y hongos. Recientes trabajos indican que reduce significativamente la incidencia de infecciones nosocomiales en los pacientes críticos ventilados mecánicamente, en los trasplantados de hígado y en los trasplantes de médula ósea.
- Finalmente, el control de la *hipertensión intra-abdominal* en los pacientes traumáticos y en los sometidos a agresivas terapias de fluidos resucitadores; de la *diarrea*; y de los efectos de la *ventilación mecánica* sobre el flujo esplácnico, pueden ayudar a entender mejor este problema.

Conclusiones

- La PI es un signo clínico inherente a la propia lesión y es proporcional a su intensidad y extensión. No existen estudios clínicos, que relacionen el aumento de la PI, con la aparición de TB, aunque una afectación mantenida de la PI, se ha relacionado con una mayor incidencia de MOSF. La PI y los episodios de infección, son dos situaciones relacionadas con la gravedad de las lesiones en el paciente críticamente enfermo, pero no consecuentes. El conjunto de medidas encaminadas a disminuir la intensidad y duración de la lesión, como la disminución de los períodos de inestabilidad hemodinámica, el uso precoz de medicación vasoactiva, la administración precoz de sustratos, etc., pueden reducir los episodios de hipoperfusión (isquemia/repercusión), que a su vez disminuirían la extensión de la PI y el tiempo en su reparación.
- El concepto de que la TB contribuye a la morbilidad permanece como una atractiva línea de in-

vestigación. En particular el papel del hígado y del pulmón modulando la respuesta inflamatoria debe de ser más profundamente investigado. También deben de realizarse estudios sobre los cambios o modificaciones de la permeabilidad cólica, en la vía linfática de la TB y en la liberación de mediadores inflamatorios por los nodos linfáticos mesentéricos. La TB no debe de ser considerada como un fenómeno de “todo o nada” que, bajo cualquier circunstancia, condicione cambios clínicos definidos. Aunque en animales existe una extensa documentación que indica incrementos en la TB en diferentes situaciones patológicas con variable impacto en la evolución, en humanos los datos son escasos y los resultados publicados indican una gran variabilidad. Sabemos que la TB puede ocurrir en individuos sanos y en pacientes críticamente enfermos así como en la cirrosis terminal. Pero trasladar estos conceptos a su repercusión clínica presenta dificultades debido a problemas metodológicos, a falta de acuerdo sobre el impacto clínico y pronóstico de la TB una vez que ha ocurrido y, a una indefinición sobre el efecto y el beneficio que se puede conseguir con la prevención y/o el tratamiento de la TB.

Referencias

1. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM y cols. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48:28-54.
2. Banning M. Bacteria and the gastrointestinal tract: beneficial and harmful effects. *Br J Nurs* 2006; 15:144-149.
3. Deitch EA. Intestinal permeability is increased in burn patients shortly after injury. *Surgery* 1990; 107:411-416.
4. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM y cols. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-1012.
5. Johansson JE, Ekman T. Gastro-intestinal toxicity related to bone marrow transplantation: disruption of the intestinal barrier precedes clinical findings. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 921-925.
6. Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M y cols. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:200-207.
7. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: Bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20:411-417.
8. Rombeau JL, Takala J. Summary of round table conference: Gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med* 1997; 23:476-479.
9. Madl C, Druml W. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:445-456.
10. Fink MP: Intestinal mucosal hyperpermeability in critical illness. En: Gut Dysfunction in Critical Illness. Rombeau JL, Takala J (Eds). Berlin, Springer-Verlag, 1996, pp. 12-24.
11. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 1983; 245:G285-G289.
12. Wiest R, Rath HC. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:397-425.
13. Brathwite CEM, Ross E, Nagele R y cols. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury: evidence using immunofluorescence. *J Trauma* 1993; 34:586-589.
14. Navaratnam N, Herndon DN, Woodson LC y cols. Endorphin mediation of mesenteric blood flow after endotoxemia in sheep. *Crit Care Med* 1992; 20:402-8.
15. Wazna E, Gorski A. Bacterial translocation and its clinical significance. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2005; 59:267-275.
16. Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST y cols. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988; 123:1313-1319.
17. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD y cols. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:444-451.
18. Moore FA. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999; 178:449-453.
19. Faries PL, Simon RJ, Martella AT y cols. Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J Trauma* 1998; 44:1031-1036.
20. Grau T, Bonet A. Estudio multicéntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición enteral total en el paciente grave. Estudio ICOMEP 2ª parte. *Nutr Hosp* 2005; 20:278-285.
21. De Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33:1125-1135.
22. Alberdi J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:205-209.
23. Beale R. Paying attention to the gastrointestinal system is critical! *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:124-125.