

El síndrome de intestino corto en el ámbito experimental: experiencia de 15 años*

N. García-Urkiá, P. Aldazabal, A.B. Asensio, J.M. García-Arenzana, P. Bachiller, I. Eizaguirre

*Unidad Experimental y Servicios de Cirugía Pediátrica, Microbiología y Farmacia.
Hospital Donostia-Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, San Sebastián, España.*

RESUMEN

En el manejo de pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC), la lucha contra la infección y la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (NP), son seguramente algunos de los aspectos más problemáticos. En la Unidad Experimental del Hospital Donostia llevamos investigando durante los últimos 15 años diferentes formas de reducir estas complicaciones en un modelo de intestino corto experimental en la rata Wistar (resección del 80% del intestino delgado con o sin NP). Todos los experimentos duraron 10 días y 323 animales llegaron al final del periodo de estudio. Se diseñaron 9 grupos que recibieron algún tipo de intervención y 8 grupos control. Las intervenciones fueron tres dietéticas (nutrición enteral mínima [NEM] y probióticos a dosis baja y alta), cinco farmacológicas (administración de hormona de crecimiento [GH], factor de crecimiento epidérmico [EGF], insulina, colecistoquinina [CCQ] y descontaminación intestinal selectiva [DIS]) y una quirúrgica (resección de la válvula ileocecal).

La infección en forma de translocación bacteriana (TB) se detectó cultivando los ganglios linfáticos mesentéricos, sangre portal y sangre periférica, y el daño hepático, por los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1 y TNF- α).

Como resumen de nuestros resultados:

- Los probióticos, la NEM y la DIS redujeron la TB.
- El daño hepático se redujo en los grupos con NEM, DIS y CCQ.
- Los grupos que recibieron GH, EGF o insulina tuvieron una incidencia mayor de TB.
- Cuando se reseccó la válvula ileocecal la TB fue menor.

En conclusión, los probióticos, la DIS, la NEM y la CCQ pueden ser útiles en el manejo de los niños con SIC. Estos datos confirman la utilidad de este modelo experimental de intestino corto para investigar diferentes aspectos del SIC.

PALABRAS CLAVE: Intestino corto; Nutrición parenteral total; Nutrición enteral mínima; Probióticos; Translocación bacteriana; Citoquinas.

SHORT BOWEL SYNDROME IN THE RESEARCH SETTING: 15 YEARS' EXPERIENCE

ABSTRACT

The fight against infection and liver disease associated with parenteral nutrition (PN) are surely two of the most problematic aspects in

Correspondencia: Iñaki Eizaguirre. Plaza del Deporte 8 3ªA. 20009 San Sebastián. e-mail: ignacio.eizaguirre@osakidetza.net

*Trabajo presentado al XV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, en Murcia en Mayo de 2006.

Recibido: Mayo 2006

Aceptado: Noviembre 2006

the management of paediatric patients with short bowel syndrome (SBS). In the Research Unit of Donostia Hospital, we have spent the past 15 years investigating different ways of reducing these complications in an experimental model of short bowel in the Wistar rat (resection of 80% of the small bowel, with and without PN). All the experiments had a duration of 10 days and 323 animals reached the end of the study period. Nine groups were established in which some type of intervention was performed, and there were 8 control groups. The interventions were: 3 dietary (minimal enteral nutrition [MEN] with low or high dose probiotics); 5 pharmacological (administration of growth hormone [GH], epidermal growth factor [EGF], insulin, cholecystokinin [CCK], and selective intestinal decontamination [SID]); and 1 surgical (resection of the ileocaecal valve).

Infection due to bacterial translocation (BT) was detected by culture of mesenteric lymph nodes, portal blood and peripheral blood, and liver damage by the levels of proinflammatory cytokines (IL-1 and TNF- α).

In summary, our results are:

- Probiotics, MEN and SID reduce BT.
- Liver damage was milder in the groups with MEN, SID and CCK.
- The groups receiving GH, EGF or insulin presented a higher incidence of BT.
- BT was lower after resection of the ileocaecal valve.

In conclusion, the probiotics, MEN and CCK could be useful in the management of children with SBS. These data confirm the utility of this experimental model of short bowel for the investigation of different aspects of SBS.

KEY WORDS: Short bowel; Total parenteral nutrition; Minimal enteral nutrition; Probiotics; Bacterial translocation; Cytokines.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto (SIC), paradigma del fallo intestinal, es definido como el resultado de un defecto congénito o de una resección quirúrgica que determina la falta de capacidad de absorción necesaria para mantener los balances de fluidos, electrolitos, energía o micronutrientes bajo una dieta normal, convencionalmente aceptada. El SIC afecta al 24,5/100.000 de los recién nacidos vivos, representa el 22,2/1.000 de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y tiene una mortalidad del 37%.⁽¹⁻³⁾

La causa más frecuente en el periodo neonatal, especialmente en prematuros, es la enterocolitis necrotizante (ECN).

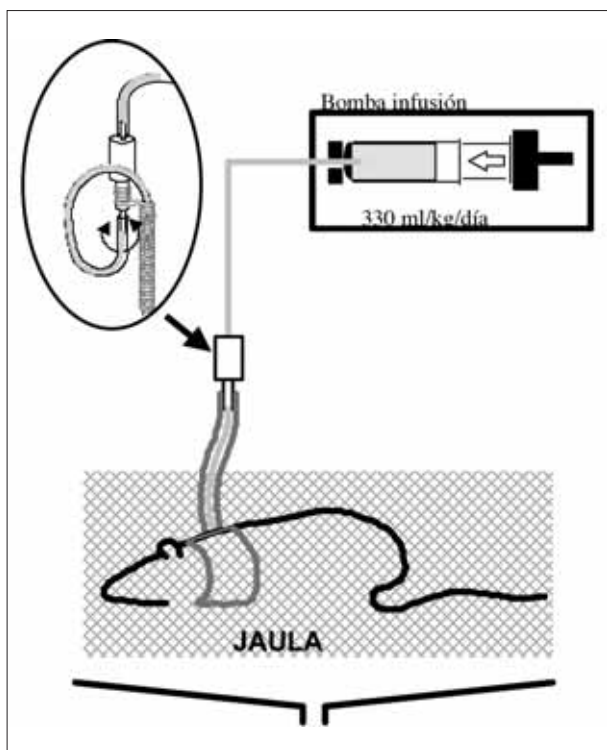


Figura 1. Sistema de infusión.

No obstante, se han descrito otras causas como el vólvulo intestinal, atresia intestinal, gastrosquisis, enfermedad de Hirschsprung e intestino corto congénito⁽⁴⁻⁸⁾.

La nutrición parenteral (NP) es utilizada en estos pacientes que, de modo temporal o permanente, son incapaces de ingerir alimentos por vía enteral, lo que permite su supervivencia. Sin embargo, su uso de forma prolongada, está asociado a una alta mortalidad (5%) no relacionada directamente con las enfermedades causantes del SIC, sino con infecciones y alteraciones hepáticas^(9,10).

Las infecciones son producidas o bien por contaminación originada en el catéter (gérmenes grampositivos) o bien por translocación bacteriana (TB), que consiste en el paso de bacterias gramnegativas a través de la barrera intestinal y su diseminación posterior por el torrente sanguíneo^(11,12).

El origen de la alteración hepática es poco claro y puede estar relacionado con factores como la composición de la NP, las infecciones recurrentes o la falta de estímulo enteral para la producción de hormonas gastrointestinales. Ocurre en forma de colestasis y se asocia a la liberación de citoquinas proinflamatorias intrahepáticas (TNF- α , IL-1, 6 y 8)⁽¹³⁻¹⁴⁾.

En la Unidad Experimental de nuestro Hospital venimos trabajando durante los últimos 15 años en un modelo de intestino corto experimental en la rata Wistar. Pocos centros tienen una experiencia amplia en este ámbito, por lo que es difícil encontrar trabajos con suficiente evidencia científica sobre el SIC.

El objetivo de este trabajo es presentar un análisis de las líneas de investigación llevadas a cabo en nuestra Unidad, y

que tenían como fin principal disminuir la incidencia de infección por TB y la gravedad de la enfermedad hepática asociada a la NP, en animales sometidos a resección intestinal, con o sin NP. Concretamente se han realizado nueve intervenciones farmacológicas, dietéticas o quirúrgicas y en este trabajo mostramos los resultados obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de ensayos randomizados y controlados de experimentación animal con 323 ratas Wistar machos [CRL:WI (Han)] criadas y mantenidas de acuerdo con la legislación vigente⁽¹⁵⁾ asignadas a 8 grupos control y 9 grupos de tratamiento.

A los animales con NP o a los incluidos en los grupos SHAM, se les realizó una cateterización con un tubo de silicona (*Silastic 0,6 x 1,1 di/de. Dow Corning Corp*) a través de la vena yugular interna derecha, que fue conectada a una bomba de infusión (*Harvard Syringe infusión pump 22. Harvard Apparatus Ltd*), que permitió el suministro de NP, según la fórmula de Martins y cols.⁽¹⁶⁾, o de suero fisiológico (Fig. 1).

Se realizaron tres tipos de resecciones intestinales: resección del 80%, desde 10 cm más allá del ángulo de Treitz hasta 10 cm antes de la válvula ileocecal (RES) (Fig. 2), resección del 90% a 10 cm del ángulo de Treitz incluyendo todo el intestino delgado, válvula, ciego y el 1^{er} centímetro de colon proximal y se realizó una anastomosis término-terminal yeyuno-cólica (RES-LETAL) (Fig. 3), y resección a 20 cm del ángulo de Treitz hasta un centímetro de la válvula ileocecal que se ligó, y se realizó una anastomosis término-lateral fleocólica (RES-VALV) (Fig. 4)⁽¹⁷⁾.

Grupos control

1. CTRL (n=41): animales sin ningún tipo de manipulación.
2. SHAM (n=45): animales con canulación venosa central, infusión de suero fisiológico y acceso libre a comida y agua.
3. NP (n=38): animales en ayunas, con canulación venosa central e infusión continua de NP.
4. RES-CTRL (n=14): animales con resección del 80% del intestino delgado y con acceso libre a comida y agua.
5. RES-PLACEBO (n=15): idéntico al grupo RES-CTRL, y administración diaria de 1 mL de agua por sondaje orogástrico.
6. RES-SHAM (n=27): animales con la misma resección, canulación venosa central, infusión continua de suero fisiológico y acceso libre a comida y agua.
7. RES-NP (n=26): idéntico al grupo RES-SHAM e infusión de NP, sin acceso a comida ni agua.
8. RES-LETAL-NP (n=10): animales con resección del 90% del intestino delgado, incluyendo el ciego y la válvula ileocecal, canulación venosa central, infusión continua de NP, sin acceso a comida ni agua.

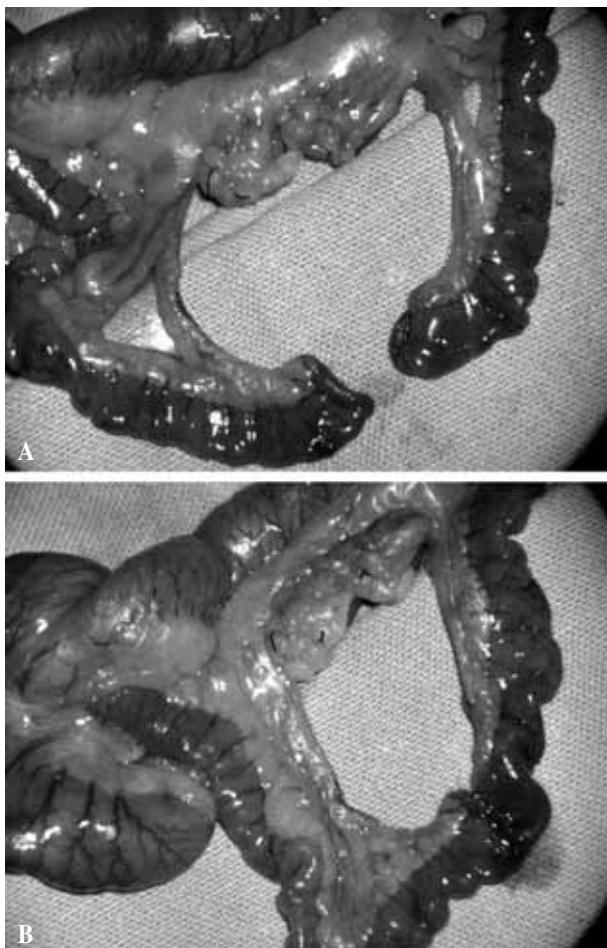


Figura 2. A) Resección del 80% del intestino delgado, dejando 10 cm de yeyuno proximal y 10 cm de íleon Terminal. B) Anastomosis yeyuno-ileal término-terminal.

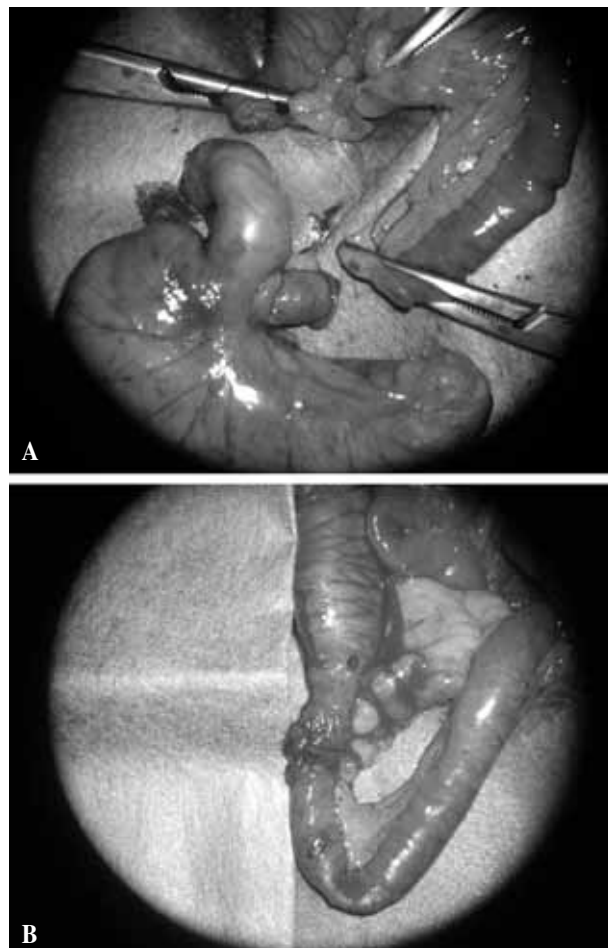


Figura 3. A) Resección del 90%, a 10 cm del ángulo de Treitz incluyendo todo el intestino delgado, válvula, ciego y 1 cm de colon ascendente. B) Anastomosis término-terminal yeyuno-cólica.

Grupos de intervenciones dietéticas

9. RES-NP-NEM (n=9): como el grupo RES-NP, y nutrición enteral mínima (NEM) (menos del 25% de las calorías necesarias por vía oral).
10. RES-PROB-DOSIS BAJA (n=18): como el grupo RES-PLACEBO, y administración diaria por sondaje orogástrico de 1 mL de una solución con <math><100</math> UFC de probiótico (*Bifidobacterium lactis*).
11. RES-PROB-DOSIS ALTA (n=18): como el grupo RES-PLACEBO, y administración diaria por sondaje orogástrico de 1 mL de 7×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) de *Bifidobacterium lactis*.

Grupos de intervenciones farmacológicas

12. RES-LETAL-NP-GH (n=9): como el grupo RES-LETAL-NP y administración de 1 mg/Kg/día de GH (vía s.c.)
13. RES-LETAL-NP-EGF (n=9): como el grupo RES-LETAL-NP y administración de 150 µg/día de urogastrona (vía i.v.)
14. RES-LETAL-NP-INS (n=9): como el grupo RES-LETAL-NP, y administración de 1 UI/100/Kg/día de insulina (vía s.c.)

15. RES-NP-DIS, n=10): como el grupo RES-NP y descontaminación intestinal selectiva (DIS) (administración oral diaria de 20 mg/Kg de tobramicina y 25 mg/Kg de polimixina E).
16. RES-NP-CCQ (n=10): como el grupo RES-NP y administración diaria de 45 µg/Kg de colesticquinina (CCQ) (vía s.c.).

Grupo de intervención quirúrgica

17. RES-VALV (n=15): animales con resección del 80% del intestino delgado y aislando la válvula ileocecal.
Los animales permanecieron durante 10 días en jaulas metabólicas individuales (Fig. 5), y al final del estudio fueron sacrificados en condiciones estériles mediante punción cardíaca bajo anestesia intramuscular con un cóctel compuesto por atropina 0,1 mg/Kg (Atropina, B. Braum Medical S.A.), ketamina 60 mg/Kg (Ketolar®, Parke-Davis Grupo Pfizer) y diazepam 3 mg/Kg (Valium®, Roche). Se obtuvieron muestras de ganglios linfáticos mesentéricos (GGLL), sangre portal y sangre periférica para su cultivo microbiológico, así como

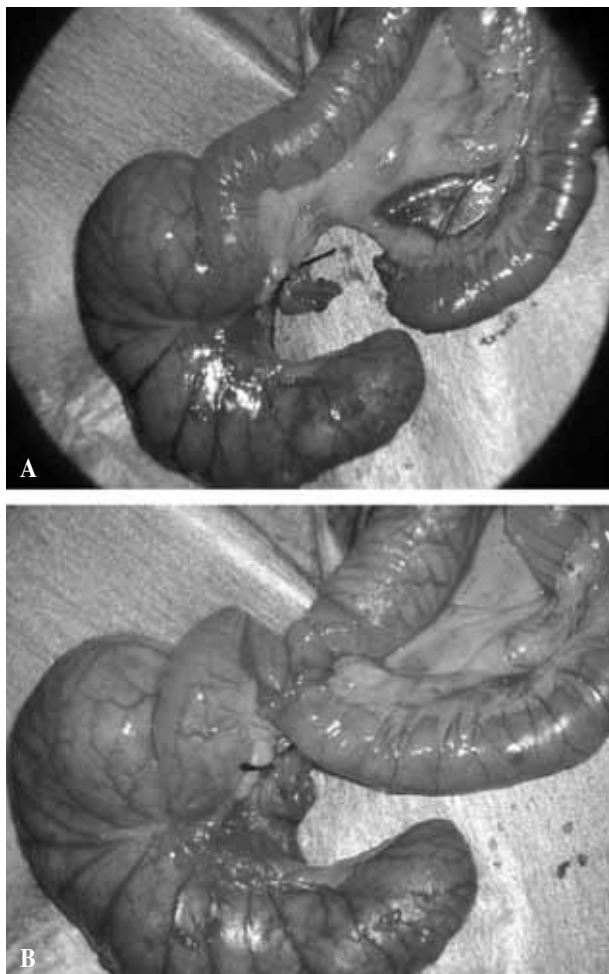


Figura 4. A) Resección dejando 20 cm desde el ángulo de Treitz hasta un cm antes de la válvula ileocecal, que se liga. B) Anastomosis término lateral fleo-cólica.

muestras de sangre para realizar las determinaciones séricas de las citoquinas TNF- α e IL-1 por la técnica de inmunoensayo enzimático específico (*Rat TNF-alpha/TNFSF1A Quantikine ELISA Kit* y *Rat IL-1 beta/IL-1F2 Quantikine ELISA Kit*, R & D Systems).

Los cultivos de sangre, tanto portal como periférica, se consideraron positivos de forma cualitativa. En los GGLL fueron considerados positivos los cultivos con un crecimiento >100 UFC/g.

Se definió la TB como la presencia de bacterias gramnegativas en cualquiera de las muestras recogidas.

RESULTADOS

Los resultados de translocación bacteriana de los grupos control son los mostrados en la figura 6. La TB fue baja en los animales sin manipulación o con una manipulación mínima (CTRL y SHAM, 5 y 7% respectivamente); sin embargo



Figura 5. Jaulas metabólicas individualizadas.

cuando los animales recibieron NP y/o fueron sometidos a resección, los porcentajes aumentaron de modo significativo (50-93%).

Los resultados de translocación bacteriana de los grupos de intervención son los mostrados en la figura 7. Los animales que recibieron NEM y probióticos en dosis alta, redujeron la TB en comparación a sus grupos control (56 y 50% frente a 77 y 73%, respectivamente), pero donde observamos una reducción más significativa, fue con la administración de probióticos a dosis baja (el 11% frente al 73%), y con DIS (el 30%, frente al 77%).

La administración de hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento epidérmico (EGF) e insulina (INS) aumentó la TB en comparación al grupo control (entre 78 y 89% frente a 60%).

Por último, encontramos que cuando en la resección se aisló del circuito la válvula ileocecal, la TB fue menor (60% frente 93%).

Los resultados de los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias IL-1 y TNF- α son los mostrados en la tabla I. Con relación al daño hepático, estudiado indirectamente a través de los niveles de citoquinas proinflamatorias, observamos que los animales resecados que recibieron NP aumentaron significativamente sus niveles de ambas citoquinas en relación con los resecados alimentados por vía oral (RES-SHAM) ($p<0,001$). En los animales que recibieron algún tratamiento (NEM, DIS o CCQ), se redujeron de forma significativa los niveles de TNF- α ($p>0,001$). Sin embargo, solo la DIS fue eficaz reduciendo los niveles de IL-1 ($p<0,001$).

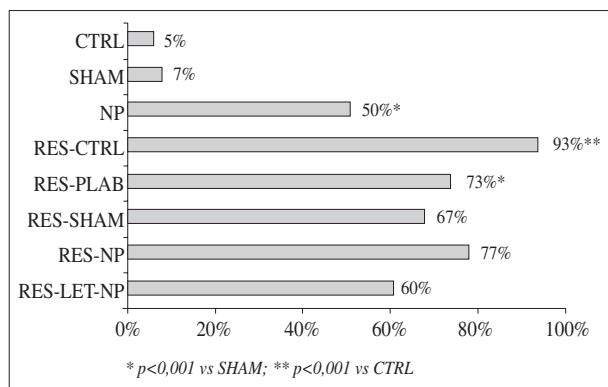


Figura 6. Incidencia de la translocación bacteriana de los grupos control.

DISCUSIÓN

El estudio del SIC en el ámbito clínico es complejo debido a que ningún centro cuenta con un número de casos suficientes y cada caso tiene características distintas. Por ello, el diseño “a la medida” de un modelo de SIC en el ámbito experimental nos permite estudiar los posibles mecanismos y el impacto de los diferentes tratamientos. En la Unidad Experimental de nuestro Hospital venimos utilizando este modelo de intestino corto experimental desde hace más de 15 años y en este trabajo se muestra un resumen de algunas de las líneas dirigidas a combatir la infección y el daño hepático.

La TB es definida como el paso de bacterias intestinales indígenas y/o sus productos desde la luz intestinal a través de la barrera intestinal a ganglios linfáticos, sangre portal y de ahí a la circulación general. El modelo experimental nos permite medir la TB de modo directo, realizando la identificación de bacterias entéricas en biopsias de ganglios mesentéricos y de muestras de sangre portal, y de modo indirecto detectando las bacterias diseminadas por el organismo en muestras de sangre periférica, una metodología difícil de aplicar en estudios humanos⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

La TB puede ser un evento fisiológico sin consecuencias, con una incidencia en individuos sanos del 5-10%. Sin embargo, en una amplia variedad de situaciones (shock hemorrágico, pancreatitis aguda, cirrosis, cirugía abdominal, fallo cardíaco, trasplante intestinal, quemados críticos, politraumatismos graves) donde la disfunción de la barrera es un hecho, su incidencia puede aumentar hasta un 40% y puede desencadenar cuadros sepsis y fallo multiorgánico⁽²⁰⁻²¹⁾.

Cuando analizamos los resultados de la TB en nuestro modelo, observamos que los grupos control, animales sin manipulación o mínima manipulación (grupos CTRL y SHAM), muestran una baja incidencia de TB (entre 5-7%). Sin embargo, cuando los animales son sometidos algún tipo de resección intestinal y/o un régimen de NP, se produce una pérdida de la funcionalidad de la barrera intestinal, aumentando la incidencia de la TB hasta cifras entre 50 al 93%, lo

Tabla I Niveles séricos de IL-1 y TNF- α

Grupo	N	IL-1 $x \pm SD$	TNF- α $x \pm SD$
RES-SHAM	14	6,509 \pm 0,072	4,989 \pm 0,032
RES-NP	15	7,537 \pm 0,238*	5,899 \pm 0,187**
RES-NP-NEM	9	7,628 \pm 0,214	4,909 \pm 0,180***
RES-NP-DIS	10	6,397 \pm 0,045***	5,032 \pm 0,050***
RES-NP-CCQ	10	6,709 \pm 0,038	4,794 \pm 0,081***

* $p < 0,05$ Vs RES-SHAM; ** $p < 0,001$ Vs RES-SHAM; *** $p < 0,001$ Vs RES-NPT.

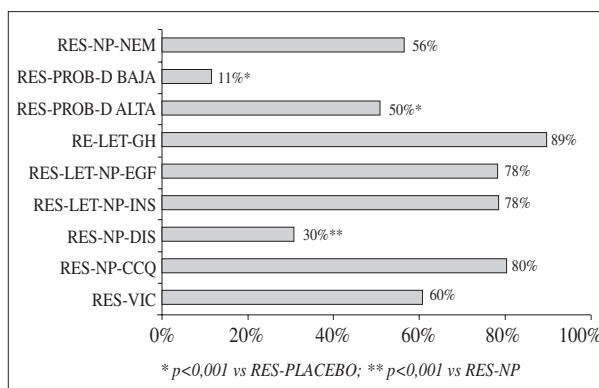


Figura 7. Incidencia de la translocación bacteriana de grupos con intervenciones dietéticas, farmacológicas o quirúrgicas.

que permite confirmar la utilidad de nuestro modelo para el estudio de la TB.

Las principales circunstancias que favorecen la TB el SIC son la alteración de motilidad intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y la falta de capacidad de la respuesta inmune por la pérdida del tejido linfático asociado al intestino⁽¹⁷⁻²¹⁾. La consecuencia de todo ello es la pérdida de función de barrera.

Nuestras intervenciones van dirigidas a inhibir los mecanismos que favorecen la TB y disminuir su incidencia. Las intervenciones dietéticas (NEM y probióticos) han demostrado ser eficaces. El ayuno condiciona de forma rápida la aparición de la atrofia de la mucosa intestinal que afecta a sus funciones digestivas, absorbivas y humorales, promoviendo el aumento de la TB. Por ello, la introducción de NEM (aporte inferior al 25% de las necesidades diarias por vía enteral) es clave para recuperación de la función de barrera⁽²²⁻²⁴⁾.

Los probióticos, definidos por la OMS como microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades suficientes confieren un efecto beneficioso sobre la salud del huésped, modulan la microflora intestinal, promueven las funciones de barrera de la mucosa intestinal, inhiben los patógenos de la mucosa e interactúan con la respuesta inmune del huésped. Son efectos beneficiosos que favorecerían la restauración de la función de barrera de la mucosa intestinal⁽²⁵⁻²⁹⁾.

En nuestro estudio, aunque las tres intervenciones dietéticas han demostrado ser beneficiosas en la disminución de la TB, ha sido la administración de probióticos en una dosis baja la que ha reducido de modo más significativo la incidencia de la TB, del 73 al 11%. Llama la atención que la administración de probióticos a dosis bajas sería incluso más efectivo y a este respecto hay que decir que no existe acuerdo en la recomendación sobre las dosis más adecuadas de probióticos⁽²⁹⁾.

Cuando analizamos las cinco intervenciones farmacológicas, solo la descontaminación intestinal selectiva (DIS) mostró realmente ser efectiva reduciendo la TB, del 77 al 30%. La administración de antibióticos no absorbibles controlaría el sobrecrecimiento bacteriano reduciendo la TB⁽¹⁹⁾.

En la práctica clínica, la introducción precoz, aunque en cantidades mínimas de alimentos por vía enteral y la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos no absorbibles, son las principales medidas utilizadas para inhibir la TB⁽²²⁾, lo cual concuerda con nuestros resultados.

Los factores tróficos, como la GH, EGF e INS, poseen la capacidad de estimular el crecimiento intestinal al ser potentes estimuladores de ADN, ARN mensajero y la síntesis de proteínas, lo cual permitiría la recuperación de la función de barrera intestinal, como hemos demostrado en trabajos previos⁽³⁰⁾. En nuestro modelo la administración exógena de los factores tróficos resultó ser perjudicial aumentando la incidencia de la TB (entre un 78 y un 80%, frente a un 60% del grupo control). Probablemente, estas sustancias, por su efecto trófico producirían un aumento de la permeabilidad intestinal al mejorar la capacidad absorbente, favoreciendo el paso de gérmenes^(10, 31-35).

Por último, a los animales a los que se les reseco la VIC tuvieron una TB del 60%, mientras que los animales que la conservaron mostraron una TB del 93%. La VIC es la principal barrera para el reflujo del material colónico desde el colon al intestino delgado y su presencia enlentece el tránsito, dando mayor tiempo a la absorción y favoreciendo el sobrecrecimiento bacteriano, lo que probablemente ha contribuido al aumento de la TB.

En series amplias de SIC se ha observado que la presencia de la VIC, aunque disminuye la duración de la NP y aumenta el porcentaje de destete, no influye en el grado de supervivencia⁽³⁶⁻³⁹⁾.

En pacientes pediátricos, especialmente en neonatos que reciben NP, la alteración hepatobiliar más frecuente es la colestasis, con una incidencia entre el 7,4 y el 84%. La colestasis es la obstrucción del flujo biliar e histológicamente se define como la retención de bilis en hepatocitos, en células de Kpuffer, canalículos o ductos biliares. La patogénesis es poco comprendida, pero se ha propuesto un origen multifactorial. Por un lado, se asocia a la inmadurez de los pacientes y, por otro, se han señalado tres posibles mecanismos que podrían actuar sinérgicamente^(20,40,41):

a) Factores inherentes a la propia fórmula de la NP: exceso en el aporte de calorías, composición de los aminoácidos, hepatotoxicidad de nutrientes específicos como el aluminio o el cobre, contaminantes y otras sustancias no nutritivas.

- b) Pérdida fisiológica de la ingesta enteral debido al ayuno: es responsable de cambios en la liberación de hormonas gastrointestinales y factores de crecimiento (colecistoquinina, hormona de crecimiento, etc.), estasis intestinal, hipoplasia del enterocito y disminución de la respuesta inmune contribuyendo al sobrecrecimiento bacteriano, la TB y activación de la respuesta inmune inflamatoria.
- c) El propio SIC, responsable de la necesidad de NP, añade en sí mismo factores de riesgo, como la malnutrición, dismotilidad intestinal, sobrecrecimiento bacteriano y translocación bacteriana o infecciones recurrentes.

Otro de los factores implicados en el desarrollo de la colestasis es la liberación de citoquinas intrahepáticas (TNF- α , IL-1, 6 y 8) por parte de las células de Kupffer y otras células hepáticas inmunocompetentes, dando como resultado una alta concentración de citoquinas locales las cuales afectan directamente a la función de los hepatocitos⁽⁴²⁾.

En nuestro modelo, estudiamos el daño hepático a través de los niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1), y evaluando el efecto de la NEM (la presencia de una cantidad mínima de nutrientes intraluminales que estimularía la liberación de hormonas gastrointestinales y factores de crecimiento, y contribuiría en general a la recuperación de la autonomía intestinal), la DIS (permitiría el control de la microbiota intestinal) y la CCQ (estimularía la contracción de la vesícula biliar y el flujo biliar intrahepático). La DIS redujo de forma significativa los niveles de ambas citoquinas, mientras que la NEM y la CCQ consiguieron reducir solo los niveles de TNF- α .

En resumen, desde el punto de vista de la infección, la NEM, los probióticos y la DIS son intervenciones eficaces para inhibir la TB, la administración de CCQ no muestra ningún efecto y los factores tróficos y la presencia de la VIC son perjudiciales, debido a que aumentan la TB.

Con respecto al daño hepático, la DIS es la intervención más beneficiosa, debido a que disminuye los niveles de ambas citoquinas. La NEM y la CCQ son también eficaces, aunque solo disminuyeron los niveles de la TNF- α .

CONCLUSIONES

1. En nuestro modelo, tanto la NP como la resección intestinal inducen un grado alto de translocación bacteriana.
2. Los probióticos, la descontaminación intestinal selectiva y la nutrición enteral mínima tienen un efecto positivo en términos de reducción de translocación bacteriana.
3. Los factores tróficos hormona de crecimiento, factor de crecimiento epidérmico y la insulina aumentan la TB. La colecistoquinina no produjo efecto.
4. La resección de la válvula ileocecal disminuye el riesgo de translocación bacteriana.
5. La descontaminación intestinal selectiva fue útil para reducir el daño hepático, siendo los efectos de la nutrición enteral mínima y colecistoquinina también positivos, pero menores.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Keefe SJ, Buchman, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 481: 6-10.
2. Ballesteros MD, Vidal A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp* 2007; 22: 74-85.
3. Goulet O. Fracaso intestinal: un reto permanente. Comunicación personal al Simposium organizado por la Fundación Carlos Vázquez, Madrid 2005.
4. Sigalet DL. Short bowel syndrome in infants and a children: an overview. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 49-55.
5. Goulet O, Reummele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *JPGN* 2004; 38: 250-269.
6. Booth IW, Lander AD. Short bowel syndrome. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1998; 12: 739-773.
7. Vanderhoof JA. Short bowel syndrome. *Clin Perinatol* 1996; 23: 377-386.
8. Pérez AJ, Moreno-Torres R, Pérez C. Tratamiento nutricional del fallo intestinal y potenciales mecanismos de estimulación. *Nutr Hosp* 2007; 22: 86-102.
9. Gulielmi FW, Boggio-Bertinet D, Federico A, Guglielmi A, Merli M, Palmo A, Panella C, Pironi L, Francavilla A. Total-parenteral nutrition-related gastrointestinal complications. *Digest Liver Dis* 2006; 38: 623-642.
10. Pereira PM, Bines JE. New growth factor therapies aimed at improving intestinal adaptation in short bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 932-940.
11. Yebedes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin* 2002; 119: 500-507.
12. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-512.
13. Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999; 8: 140-7.
14. Trauner M, Fickel P, Staurber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 946-959.
15. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 1986, Dec 18th- NL 358/1 al NL 358/28.
16. Martins FM, Wenneerg A, Khilberg R, Meurling S, Lindmark L. Total parenteral nutrition with different ratios of fat, carbohydrates and lipids at two energy levels: an animal study. *JPEN* 1985; 9: 47-521.
17. Eizaguirre I, Asensio AB, García-Urkiá N, Aldazabal P, Bachiller P, García-Arenzana JM. Incidencia de la traslocación bacteriana en cuatro modelos diferentes de intestino corto experimental. *Cir Pediatr* 2003; 16: 20-5.
18. Lichtman SM. Bacterial translocation in humans. *JPGN* 2001; 33: 1-10.
19. Edminstron CE, Condon RE. Bacterial translocation. *SGO* 1991; 173: 73-83.
20. Balzan S, De Almeida C, De Cieva R, Zielberstein B, Ceconelio I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 464-471.
21. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp* 2007; 22: 14-19.
22. García de Lorenzo A, Acosta J, Rodríguez JA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22: 50-55.
23. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews* 2002; 2.
24. Sax HC, Illing KA, Ryan CK, Hardt H. Low-dose enteral feeding is beneficial during total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1996; 171: 587-590.
25. Rautava S. Potential uses of probiotics in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Medic* 2007; 12: 45-53.
26. Schzenmeir J, De Verse M. Probiotics, prebiotics and symbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 361S-364S.
27. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 465S-70S.
28. Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ, Schzenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 430S-6S.
29. Peña L, Serra L. Uso de Probióticos, prebióticos y simbióticos en patología humana: efectos preventivos y terapéuticos. *Pediátrika* 2000; 20: 9-19.
30. Eizaguirre I, Aldazabal P, Barrena MJ, García-Arenzana JM, Ariz C, Candelas S, Tovar JA. Effect of Growth Hormone, Epidermal Growth Factor and Insulin on bacterial translocation in Experimental Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 692-695.
31. Byrne TA, Morrissey TB, Nattakom TV, Ziegler TR, Willmore DW. Growth hormone, glutamine and modified diet enhance nutrient absorption in patients with severe short bowel syndrome. *JPEN* 1995; 19: 296-302.
32. Gómez de Segura IA, Prieto Y, Grande AG, García P, Guerra A, Méndez J, De Miguel E. Growth hormone reduces mortality and bacterial translocation in irradiated rats. *Acta Oncol* 1998; 37: 179-185.
33. Okuyama H, Urao M, Lee D, Drongowsky RA, Coran AG. The effect of epidermal growth factor on bacterial translocation in newborn rabbits. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 225-228.
34. Sukhotnik I, Mogilner J, Shamir R, Shehadeh N, Bejar J, Hirsh M, Coran AG. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 123-137.
35. Eizaguirre I, Aldazabal P, García N, Orgilés I, García-Arenzana JM, Ariz C, JA Tovar, Candelas S. Efectos de diferentes factores tróficos sobre la translocación bacteriana en el intestino corto experimental. *Cir Pediatr* 2001; 14: 4-8.
36. 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.
37. Goulet O, Revillon Y, Jan D, De Potter S, Maurage C, Lortat-Jacob S, Martelli H, Nihoul-Fekete C, Ricour C. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 18-23.
38. Georgeson KE, Breaux CW. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 344-350.
39. Kurkchubasche AG, Smith SD, Rowe MI. Catheter sepsis in short bowel syndrome. *Arch Surg* 1992; 127: 21-24.
40. Klastskin G, Conn HO. Intrahepatic cholestasis. In: *Histopathology of the liver; Volume I*. New York: Oxford University Press 1993; 253-259.
41. Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *AP & T* 2000; 14: 54-7.
42. Bengmark S. Modulation by enteral nutrition of the phase response and immune functions. *Nutr Hosp* 2003; 18: 1-5.