

Intestino como gatillo y perpetuador de la disfunción orgánica múltiple

JULIO BERRETA,* FERNANDO LIPOVESTKY,** DANIEL KOCIAK*

* Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

** Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dr. Julio Berreta

julioberreta@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Disfunción orgánica múltiple
- Etiopatogenia
- Intestino

Key words

- Multiple-organ dysfunction syndrome
- Pathogenesis
- Gut

Resumen

Fuertes evidencias experimentales señalan al intestino como un importante gatillo y perpetuador del síndrome de disfunción orgánica múltiple en animales gravemente lesionados por sepsis o causas no sépticas. Se pensó que el principal mecanismo que generaba esta disfunción era la traslocación de toxinas y bacterias desde la luz intestinal, a través de una barrera mucosa deteriorada, hacia la circulación sistémica y demás compartimentos orgánicos, lo que da origen a mediadores de inflamación sistémica que pueden llevar al síndrome de disfunción orgánica múltiple. Actualmente se conocen complejos mecanismos que parecen ser mucho más importantes que la traslocación. El propósito de esta revisión es presentar esos mecanismos, dado que su conocimiento puede generar futuras aplicaciones tendientes a disminuir la incidencia de este síndrome en pacientes graves con compromiso vital.

Abstract

Strong experimental evidence points to the intestine as an important trigger and perpetuator of the multiple-organ dysfunction syndrome in severely injured animals by septic or non-septic causes. It was considered that the most important mechanism generating this dysfunction was the translocation of toxins and bacteria from the intestinal lumen through the damaged mucosal barrier to the systemic circulation and the other organic compartments, resulting in the genesis of mediators of systemic inflammation that may lead to the multiple-organ dysfunction syndrome. Recently, other complex pathophysiological pathways leading to this syndrome were identified. The purpose of this review is to present these mechanisms, since knowledge might generate future applications to decrease the incidence of multiple-organ dysfunction syndrome in critically ill patients.

Regulación de la perfusión intestinal

El flujo sanguíneo del intestino delgado tiene regulación local y nerviosa. La regulación local es mediada por enterohormonas, adaptaciones vasculares a demandas metabólicas, y autorregulación de la resistencia periférica en el lecho vascular del intestino. La regulación local es más importante que la regulación nerviosa para mantener el flujo adecuado a los cambios fisiológicos y patológicos en muchos órganos, entre ellos, el intestino.

Durante un shock hemorrágico, la regulación local del flujo intestinal se agota antes que la sistémica, en general, y que la renal, en particular, por lo que el enterocito padece isquemia antes de que esta se manifieste en el riñón y en otros órganos. La perfusión intestinal es más dependiente de la presión efectiva de flujo, y sus mecanismos locales de regulación son menos eficaces que los del riñón y los de otros órganos.¹

Luego de la reanimación por un shock endotóxico y de normalizada la presión de perfusión tisular, se restablece la perfusión sublingual y de serosas antes que la de la vellosidad intestinal.²

Irrigación de las microvellosidades intestinales y apoptosis epitelial

Las microvellosidades del intestino delgado tienen un flujo sanguíneo con disposición a contracorriente, similar al de los vasos rectos de la médula renal. La mayor parte de este flujo sanguíneo retorna a las vénulas desde la zona basal de la vellosidad (Figura 1), de modo que el extremo distal de la microvellosidad está siempre menos perfundido que su base, lo que se asocia a mayor apoptosis de enterocitos en el ápice.³ Esta disposición vascular hace que las microvellosidades intestinales estén muy expuestas a la isquemia y la necrosis ante descensos de la presión arterial.

En casos de sepsis y síndrome inflamatorio sistémico no séptico, se incrementa la apoptosis del epitelio intestinal. La sobreexpresión de la proteína Bcl-2 en el enterocito de ratones transgénicos con lesión pulmonar tuvo efectos antiapoptóticos sin mejorar la supervivencia.⁴ Igual sobreexpresión en modelos de sepsis abdominal, además de disminuir la apoptosis de células intestinales mejoró la supervivencia.⁵

Los linfocitos T CD4+ regulan la apoptosis del epitelio intestinal y, en modelos carentes de linfocitos, esta se incrementa cinco veces, situación que se revierte transfundiendo este elemento al animal que padece esta carencia.⁶

La barrera mucosa del intestino

Las microvellosidades del intestino delgado tienen una capa simple de células epiteliales cilíndricas y de células mucosecretoras. Las células madre (*stem cells*) están en la profundidad de las criptas de Lieberkühn y expresan receptores de inmunidad innata (*toll-like receptors*). A partir de estas, se generan todas las células del epitelio.

El intestino tiene gran cantidad de células inmunocompetentes en su pared, entre las que predominan cuantitativamente los linfocitos. Todas se agrupan bajo el nombre de tejido linfático asociado al intestino (*gut-associated lymphatic tissue*) (Figura 2).

Las células mucosecretoras segregan moco que recubre todo el epitelio intestinal formando una capa que compartimentaliza en su interior a bacterias, enzimas digestivas y otras sustancias presentes en la luz intestinal, limitando su contacto con el epitelio. Este efecto está muy condicionado a su hidrofobicidad.⁷⁻¹¹ La capa de moco y el epitelio constituyen la barrera mucosa del intestino que limita el ingreso de sustancias y bacterias presentes en la luz.

Disrupción de la barrera mucosa intestinal

En el modelo animal de enfermedad crítica, la hipoperfusión intestinal altera la capacidad del moco intestinal de retener enzimas pancreáticas en su compartimento.¹²

La sepsis incrementa la apoptosis del epitelio intestinal que supera a la regeneración celular tanto en

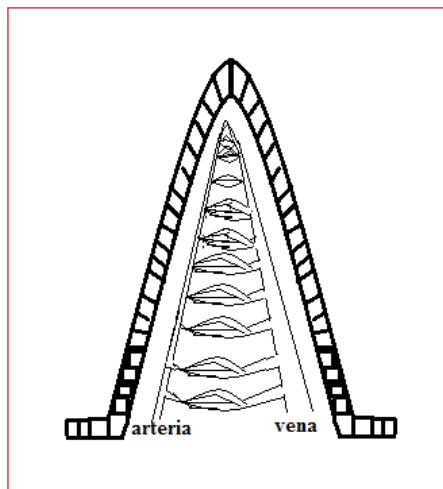


Figura 1. Vellosidad intestinal y su irrigación. El flujo arterial, capilar y venoso responde a un mecanismo de contracorriente similar al observado en los vasos rectos de la médula renal.

■ Intestino como gatillo y perpetuador de la disfunción orgánica múltiple

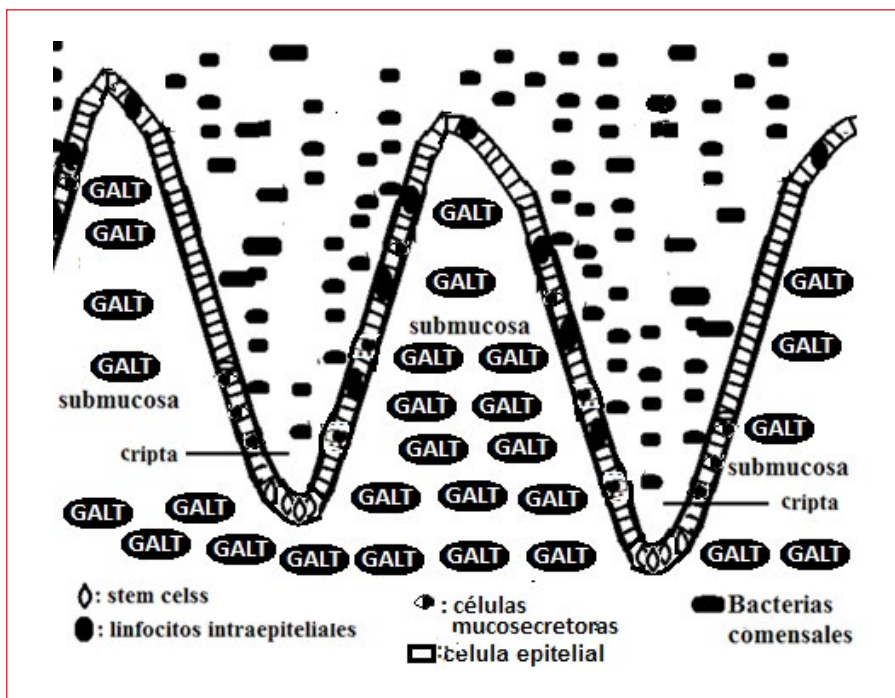


Figura 2. Epitelio intestinal. Las células madre están en la profundidad de las criptas de Lieberkühn, expresan receptores de inmunidad (*toll-like receptors*) y dan origen a todas las células epiteliales. Las células mucosecretoras se ubican entre las células epiteliales. En la capa epitelial, hay linfocitos en tránsito que se movilizan desde la submucosa y hacia esta. Una cubierta de moco recubre todo el epitelio protegiéndolo del efecto de las enzimas, estas quedan en un compartimento en el interior de la capa de moco de la luz intestinal. GALT (*gut-associated lymphatic tissue*) = tejido linfático asociado al intestino.

modelos animales,^{13,14} como en pacientes críticos,¹⁵ y deteriora la barrera mucosa¹⁶ incrementando su permeabilidad a las moléculas de la luz y permitiendo su ingreso en la pared intestinal.

El factor de crecimiento epidérmico es un péptido que estimula la proliferación del epitelio intestinal.¹⁷ En modelos experimentales de sepsis, la administración de factor de crecimiento epidérmico por vía sistémica mejoró la supervivencia,¹⁸ aun cuando su uso hubiera comenzado 24 horas después del inicio de la sepsis.¹⁹

Traslocación bacteriana

Existen múltiples reportes de traslocación bacteriana desde la luz intestinal hacia la circulación portal y otros compartimentos a través de una barrera mucosa con permeabilidad aumentada como causal de foco séptico en estados patológicos y durante cirugías mayores.²⁰⁻²⁵ La traslocación de bacterias y toxinas fue planteada solo como parte del proceso de génesis del síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM).²⁶ En pacientes con lesiones graves por trauma de torso mayor (7 penetrantes y 13 cerrados), en el posopera-

torio, se dejó un catéter en la vena porta desde donde se monitoreó la presencia de bacterias. Se encontraron bacterias solo en el 2% de ellos, mientras que la incidencia de SDOM fue del 30% en estos pacientes.²⁷

Enzimas pancreáticas y linfa mesentérica

En modelos murinos, se demostró que, en el shock traumático y hemorrágico, se generan moléculas mediadoras de inflamación en el intestino que son vehiculizadas a través de la linfa mesentérica.²⁸ Experiencias en modelos similares sugieren que el SDOM se vincula a estos mediadores generados por la interrelación entre células de la pared intestinal, incluidas las inmunocompetentes, y moléculas presentes en la luz intestinal, y que son vehiculizados por la linfa mesentérica que adquiere propiedades citotóxicas.²⁹

En murinos, la actividad de proteasas en la pared intestinal es normalmente mínima. Pero la isquemia intestinal y la alteración de su barrera mucosa permiten el pasaje de enzimas desde la luz hacia la pared, lo que lleva a su autodigestión,³⁰ seguida de modificaciones citotóxicas de la linfa mesentérica.³¹⁻³³

La ligadura de los conductos linfáticos del mesenterio atenuó la lesión pulmonar y la activación sistémica de neutrófilos en ratas sometidas a endotoxemia,³⁴ y permitió la supervivencia a 7 días en ratas sometidas a oclusión letal de las arterias esplánicas.³⁵ La linfa mesentérica extraída de una rata lesionada con shock traumático-hemorrágico e inyectada a un animal sano produce, en este último, lesión pulmonar y activación de la óxido nítrico sintetasa inducible.³⁶

Así se postuló a la autodigestión del intestino delgado por enzimas pancreáticas como un paso temprano y necesario en el origen del SDOM.³⁷

La administración de inhibidores de las proteasas pancreáticas en la luz del intestino delgado en modelos murinos de isquemia/reperfusión disminuyó la producción de mediadores de inflamación, previno la hipotensión arterial y mejoró la supervivencia.³⁸ En estos modelos, la inhibición de proteasas se ha efectuado con drogas, como aprotinina, mesilato de nafamostatato y ácido tranexámico, instiladas en la luz del intestino.³⁹ Para algunos autores, fue necesario agregar aporte enteral de glucosa a la droga antiproteasa en la luz del intestino isquémico, a fin de prevenir la lesión trófica de la mucosa intestinal.⁴⁰

Entre homogeinados de distintos órganos intraperitoneales, solo el de páncreas, a través de sus enzimas lesiona tejidos, activa neutrófilos y genera peróxido de hidrógeno.⁴¹ El homogeinado de intestino y de otros órganos sometido a la acción de enzimas pancreáticas también activa neutrófilos.⁴² La digestión de la pared intestinal con proteasas pancreáticas produce mediadores citotóxicos.^{42,43} El plasma de modelos de isquemia/reperfusión de ratas mostró efectos proinflamatorios que fueron significativamente menores cuando, antes de la isquemia, se inhibieron las proteasas pancreáticas en la luz intestinal. Esto se acompañó de menor caída de la presión arterial y menor mortalidad.⁴⁴

En estos modelos de lesión, se ha mencionado que otra vía de pasaje de mediadores de inflamación desde el intestino hacia la circulación sistémica es a través del fluido de la cavidad peritoneal, y como en las experiencias ya referidas, la inhibición de proteasas pancreáticas en la luz intestinal en modelos de isquemia/reperfusión atenuó tanto los niveles de mediadores inflamatorios en la cavidad peritoneal, como la caída de la presión arterial sistémica.⁴⁵

Las moléculas generadas en el intestino lesionado y parcialmente digerido por las enzimas pancreáticas se transportan entonces fundamentalmente por la linfa mesentérica hacia la sangre, generando inflamación tisular sistémica. Pero la importancia del páncreas en esta respuesta no se restringe solo a sus proteasas. Se destacó a la lipasa pancreática como generadora de ácidos grasos libres de alto poder citotóxico sistémico.⁴⁶ La linfa mesentérica transporta ácidos grasos libres que provienen de los triglicéridos

en el intestino lesionado. Los ácidos grasos a las concentraciones así alcanzadas en la linfa son citotóxicos y, en su génesis, intervienen ambas: lipasa y proteasa pancreáticas.^{46,47}

Células inmunocompetentes intestinales y la linfa mesentérica en el SDOM

El intestino contiene una alta proporción de células inmunocompetentes y su rol en los procesos inflamatorios sistémicos de pacientes con lesiones graves se ha relacionado con interacciones con antígenos de su luz, muchos vinculados con la microbiota.⁴⁸⁻⁵² Las células inmunocompetentes incluyen linfocitos B, T y macrófagos, que suelen englobarse en lo que denominamos barrera mucosa.

Las células dendríticas y los macrófagos ubicados en la lámina propia son esenciales para la actividad de inmunidad innata y adquirida de adaptación a la microbiota intestinal. Las células dendríticas envían prolongaciones que atraviesan las uniones entre células epiteliales y le permiten mantener contacto con muestras de antígenos bacterianos presentes en la luz.⁵¹

Las enzimas pancreáticas activas en la luz intestinal son necesarias para la generación de las moléculas en su pared, que son transportadas por la linfa mesentérica y producen la activación de neutrófilos y la muerte de células endoteliales.⁵²

Modalidad de soporte nutricional y SDOM

El soporte nutricional enteral en pacientes críticos es reconocido por sus menores complicaciones infecciosas cuando se lo compara con la nutrición parenteral, aunque no disminuye la mortalidad.⁵³

En un reciente metanálisis que incluyó 18 estudios clínicos aleatorizados, la tasa de mortalidad en pacientes críticos que recibieron soporte nutricional temprano por vía enteral no fue diferente respecto de la de los que recibieron soporte nutricional parenteral. La tasa fue del 31%, sin diferencias de significación entre ambos grupos. Aquellos que recibieron soporte enteral tuvieron una menor tasa de infecciones y estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), sin diferencias en el tiempo de ventilación mecánica ni en la estancia hospitalaria total.⁵⁴

En pacientes críticos ingresados en la UTI de 33 hospitales de Inglaterra, cuando se confrontaron la nutrición temprana enteral y la parenteral, la mortalidad global a 30 días fue superior al 33% para ambos grupos, sin diferencias entre las dos modalidades. Solo fue menor la incidencia de vómitos y de episodios de hipoglucemia en aquellos que recibieron soporte nutricional temprano parenteral.⁵⁵

■ Intestino como gatillo y perpetuador de la disfunción orgánica múltiple

Un estudio multicéntrico en 44 hospitales de Francia comparó soporte nutricional isocalórico por vía enteral versus parenteral en pacientes con shock, soporte vasopresor y asistencia respiratoria mecánica, sin encontrar diferencias en la mortalidad ni la infecciones adquiridas en la UTI.⁵⁶

Sobre la base de estos datos, no hay evidencia para sostener que, en pacientes críticamente enfermos internados en la UTI, la vía de soporte nutricional enteral mejore la tasa de mortalidad cuando se la compara con la parenteral. Obviamente, estos pacientes murieron debido a la gravedad y la evolución del SDOM.

Acción directa sobre las bacterias intestinales y SDOM

Descontaminación intestinal selectiva

Intenta erradicar gérmenes patógenos y hongos, preservando la flora no patógena y la anaerobia. No actúa directamente impidiendo la interacción de enzimas pancreáticas con la pared del intestino, pero reduce la carga de bacterias intestinales y su interacción con las células de la pared intestinal, incluidas las inmunocompetentes.

Un reciente metanálisis reporta que la descontaminación intestinal selectiva y, en menor grado, la descontaminación selectiva orofaríngea, pero no la topicación con clorhexidina, reducen la mortalidad en pacientes adultos críticos internados en UTI generales.⁵⁷ Otros autores dan efecto favorable similar a ambas, la descontaminación intestinal selectiva y la descontaminación selectiva orofaríngea.⁵⁸

En un metanálisis, se demuestra la reducción del SDOM, pero no de la tasa de mortalidad.⁵⁹

La descontaminación intestinal selectiva es poco utilizada en las UTI y este hecho se vinculó con el temor de generar gérmenes con múltiples resistencias, difíciles o imposibles de tratar.⁶⁰

Probióticos

En dos metanálisis realizados en pacientes críticos internados en una UTI, los probióticos no redujeron la mortalidad, pero sí disminuyeron la incidencia de neumonía adquirida en la UTI⁶¹ y asociada a la ventilación mecánica.⁶²

Conclusiones

Cuando se menciona la relación intestino y disfunción de múltiples órganos se hace referencia al intestino delgado.

En modelos murinos, la lesión severa por ligadura de la arteria mesentérica, shock hemorrágico o traumático produce isquemia intestinal que lesiona la barrera mucosa intestinal y permite la autodigestión de su pared por enzimas pancreáticas posibilitando

que sus células, incluidas las inmunocompetentes, interactúen con sustancias presentes en la luz. Las moléculas citotóxicas resultantes de esta interacción son vehiculizadas fundamentalmente por la linfa mesentérica. Este proceso ha sido vinculado con mucha fuerza al origen del SDOM en estos animales. Inhibir las proteasas y la lipasa antes de la lesión, en estos modelos experimentales, atenúa muy significativamente este proceso. En modelos experimentales, se ha empleado el factor de crecimiento epidérmico con buenos resultados, a fin de proteger la barrera mucosa intestinal, pero no se concluyó en que esto pueda reducir la gravedad del SDOM. En seres humanos, hay evidencias que indican que la descontaminación intestinal selectiva disminuye el SDOM y la tasa de mortalidad, pero a pesar de esto, es muy poco utilizada en la UTI. En pacientes graves internados en la UTI, la vía de soporte nutricional enteral no se asoció con diferencias en la mortalidad cuando se la comparó con la parenteral. Esto puede ser importante si se realiza un ensayo con inhibición de enzimas pancreáticas en seres humanos, bien guiado y bajo las estrictas reglas éticas que deben cumplirse, a fin de comprobar si lo observado experimentalmente es aplicable o no a seres humanos en estado crítico.

Bibliografía

1. Chiara O, Pelosi P, Segala M, et al. Mesenteric and renal oxygen transport during hemorrhage and reperfusion: evaluation of optimal goals for resuscitation. *J Trauma* 2001; 51: 356-362.
2. Dubin A, Edul VS, Pozo MO, et al. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 2008; 36: 535-542.
3. Westcarr S, Farshori P, Wyche J, Anderson WA. Apoptosis and differentiation in the crypt-villus unit of the rat small intestine. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1999; 31: 15-30.
4. Husain KD, Stromberg PE, Javadi P, et al. Bcl-2 inhibits gut epithelial apoptosis induced by acute lung injury in mice but has no effect on survival. *Shock* 2003; 20: 437-443.
5. Coopersmith CM, Chang KC, Swanson PE, et al. Overexpression of Bcl-2 in the intestinal epithelium improves survival in septic mice. *Crit Care Med* 2002; 30: 195-201.
6. Stromberg PE, Woolsey CA, Clark AT, et al. CD4+lymphocytes control gut epithelial apoptosis and mediate survival in sepsis. *FASEB J* 2009; 23: 1817-1825.
7. Bansil R, Stanley E, LaMont JT. Mucin biophysics. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 635-657.
8. Fishman JE, Levy G, Alli V, Zheng X, Mole DJ, Deitch EA. The intestinal mucus layer is a critical component of the gut barrier that is damaged during acute pancreatitis. *Shock* 2014; 42: 264-270.
9. Spychal RT, Marrero JM, Saverymattu SH, Northfield TC. Measurement of the surface hydrophobicity of human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 1989; 97: 104-111.
10. Lichtenberger LM. The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Ann Rev Physiol* 1995; 57: 565-583.
11. Lamont JT. Mucus: the front line of intestinal mucosal defense. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 664: 190-201.
12. Chang M, Alsaigh T, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Breakdown of mucin as barrier to digestive enzymes in the ischemic rat small intestine. *PLoS ONE* 2012; 7: e40087.

13. Coopersmith CM, Stromberg PE, Davis CG, et al. Sepsis from *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia decreases intestinal proliferation and induces gut epithelial cell cycle arrest. *Crit Care Med* 2003; 31: 1630-1637.
14. Perrone EE, Jung E, Breed E, et al. Mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced intestinal epithelial apoptosis. *Shock* 2012; 38: 68-75.
15. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-1251.
16. Matthews JB, Smith JA, Tally KJ, Menconi MJ, Nguyen H, Fink MP. Chemical hypoxia increases junctional permeability and activates electrogenic ion transport in human intestinal epithelial monolayers. *Surgery* 1994; 116: 150-157.
17. Bernal NP, Stehr W, Coyle R, Erwin CR, Warner BW. Epidermal growth factor receptor signaling regulates Bax and Bcl-w expression and apoptotic responses during intestinal adaptation in mice. *Gastroenterology* 2006; 130: 412-423.
18. Dominguez JA, Vithayathil PJ, Khailova L, et al. Epidermal growth factor improves survival and prevents intestinal injury in a murine model of *pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Shock* 2011; 36: 381-389.
19. Clark JA, Clark AT, Hotchkiss RS, Buchman TG, Coopersmith CM. Epidermal growth factor treatment decreases mortality and is associated with improved gut integrity in sepsis. *Shock* 2008; 30: 36-42.
20. Kazantsev GB, Hecht DW, Rao R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167: 201-206.
21. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure and mortality. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 252-262.
22. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34: 32-37.
23. Llovet JM, Bartolí R, March F, et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998; 28: 307-313.
24. Mizuno T, Yokoyama Y, Nishio H, et al. Intraoperative bacterial translocation detected by bacterium-specific ribosomal rna-targeted reverse-transcriptase polymerase chain reaction for the mesenteric lymph node strongly predicts postoperative infectious complications after major hepatectomy for biliary malignancies. *Ann Surg* 2010; 252: 1013-1019.
25. Nishigaki E, Abe T, Yokoyama Y, et al. The detection of intraoperative bacterial translocation in the mesenteric lymph nodes is useful in predicting patients at high risk for postoperative infectious complications after esophagectomy. *Ann Surg* 2014; 259: 477-484.
26. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996; 20: 411-417.
27. Moore FA, Moore EE, Poggetti R, et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991; 31: 629-636.
28. Yi J, Slaughter A, Kotter CV, et al. A "clean case" of systemic injury: mesenteric lymph after hemoresponse. *Shock* 2015; 44(4): 336-340.
29. Sarin EL, Moore EE, Moore JB, et al. Systemic neutrophil priming by lipid mediators in post-shock mesenteric lymph exists across species. *J Trauma* 2004; 57: 950-954.
30. Chang M, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall. *Shock* 2012; 37: 297-305.
31. Peltz ED, Moore EE, Zurawel AA, et al. Proteome and system ontology of hemorrhagic shock: exploring early constitutive changes in postshock mesenteric lymph. *Surgery* 2009; 146: 347-357.
32. Mittal A, Middleditch M, Ruggiero K, et al. Changes in the mesenteric lymph proteome induced by hemorrhagic shock. *Shock* 2010; 34: 140-149.
33. Fang JF, Shih LY, Yuan KC, Fang KY, Hwang TL, Hsieh SY. Proteomic analysis of post-hemorrhagic shock mesenteric lymph. *Shock* 2010; 34: 291-298.
34. Watkins AC, Caputo FJ, Badami C, et al. Mesenteric lymph duct ligation attenuates lung injury and neutrophil activation after intraperitoneal injection of endotoxin in rats. *J Trauma* 2008; 64: 126-130.
35. Badami CD, Senthil M, Caputo FJ, et al. Mesenteric lymph duct ligation improves survival in a lethal shock model. *Shock* 2008; 30: 680-685.
36. Senthil M, Watkins A, Barlos D, et al. Intravenous injection of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph causes lung injury that is dependent upon activation of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Ann Surg* 2007; 246: 822-830.
37. Schmid-Schönbein GW, DeLano FA, Penn AH, Kistler E. An elementary analysis of physiologic shock and multi-organ failure: the autodigestion hypothesis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3114-3115.
38. Mitsuoka H, Kistler EB, Schmid-Schönbein GW. Protease inhibition in the intestinal lumen: Attenuation of systemic inflammation and early indicators of multiple organ failure in shock. *Shock* 2002; 17: 205-209.
39. DeLano FA, Hoyt DB, Schmid-Schönbein GW. Pancreatic digestive enzyme blockade in the intestine increases survival after experimental shock. *Sci Transl Med* 2013; 5: 169ra11.
40. Altshuler AE, Lamadrid I, Li D, et al. Transmural intestinal wall permeability in severe ischemia after enteral protease inhibition. *PLoS One* 2014; 9: e96655.
41. Kistler EB, Hugli TE, Schmid-Schönbein GW. The pancreas as a source of cardiovascular cell activating factors. *Microcirculation* 2000; 7: 183-192.
42. Waldo SW, Rosario HS, Penn AH, Schmid-Schönbein GW. Pancreatic digestive enzymes are potent generators of mediators for leukocyte activation and mortality. *Shock* 2003; 20: 138-143.
43. Penn AH, Hugli TE, Schmid-Schönbein GW. Pancreatic enzymes generate cytotoxic mediators in the intestine. *Shock* 2007; 27: 296-304.
44. Kistler EB, Lefer AM, Hugli TE, Schmid-Schönbein GW. Plasma activation during splanchnic arterial occlusion shock. *Shock* 2000; 14: 30-34.
45. Ishimaru K, Mitsuoka H, Unno N, Inuzuka K, Nakamura S, Schmid-Schönbein GW. Pancreatic proteases and inflammatory mediators in peritoneal fluid during splanchnic arterial occlusion and reperfusion. *Shock* 2004; 22: 467-471.
46. Qin X, Dong W, Sharpe SM, et al. Role of lipase-generated free fatty acid in converting lymph from a noncytotoxic to a cytotoxic fluid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 30: G969-978.
47. Penn AH, Schmid-Schönbein GW. The intestine as source of cytotoxic mediators in shock: free fatty acids and degradation of lipid-binding proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1779-1792.
48. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the motor of critical illness. *Shock* 2007; 28: 384-393.
49. Alpaerts K, Buckinx R, Adriaensen D, Van Nassauw L, Timmermans JP. Identification and putative roles of distinct subtypes of intestinal dendritic cells in neuroimmune communication: what can be learned from other organ systems? *Anat Rec (Hoboken)* 2015; 298: 903-916.

■ Intestino como gatillo y perpetuador de la disfunción orgánica múltiple

50. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 2005; 6: 507-514.
 51. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001; 2: 361-367.
 52. Caputo FJ, Rupani B, Watkins AC, et al. Pancreatic duct ligation abrogates the trauma hemorrhage-induced gut barrier failure and the subsequent production of biologically active intestinal lymph. *Shock* 2007; 28: 441-446.
 53. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20: 843-848.
 54. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20(1): 117.
 55. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. A multicentre, randomized controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 2016; 20: 1-144.
 56. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al; NUTRI-REA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391(10116): 133-143.
 57. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197.
 58. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 20-31.
 59. Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38: 1370-1376.
 60. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2016; 32: 203-212.
 61. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotic on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013; 143: 646-655.
 62. Weng H, Li JG, Mao Z, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 717.
-