

[r e v i s i ó n]

Fallo gastrointestinal agudo en el paciente crítico

Carmen Sánchez Álvarez, José Luis Espinosa Berenguel y Fátima Martínez-Lozano Aranaga

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. España.

Palabras clave

alteración gastrointestinal aguda, disfunción gastrointestinal, fallo gastrointestinal, cuidados intensivos, paciente crítico, síndrome de distrés respiratorio del adulto, fracaso multiorgánico, sepsis

>>RESUMEN

Las alteraciones gastrointestinales (GI) son un problema común en el paciente crítico. De hecho, la intolerancia a la nutrición enteral (NE) es habitual en los primeros días de estancia en la UCI debido a la situación del paciente (sedación, hipotensión, necesidad de cirugía...). Existen otras alteraciones digestivas (regurgitación, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, hemorragia GI) que no son apreciadas como un verdadero fallo del órgano: la disfunción GI es subestimada, a pesar de que en los últimos años ha surgido un verdadero interés por la contribución de dicha disfunción, o fallo gastrointestinal agudo (FGIA), al mal curso clínico del paciente crítico.

La disfunción GI o el FGIA se asocia a anomalías en la función motora intestinal, alteraciones en la microbiota, pérdida de la integridad de la barrera intestinal, (por apoptosis del epitelio y aumento de la permeabilidad), contaminación de la zona extraluminal por traslocación bacteriana y alteración de la importante función inmunológica del intestino: este daño local puede afectar a otros órganos, implicándose en el proceso etiológico de la enfermedad crítica y conduciendo a la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y fracaso multiorgánico (FMO). El FGI agudo se convierte así en el motor de la sepsis y del mal curso clínico. Todo este complejo mecanismo aún es poco conocido y abre un campo de estudio en el tratamiento del paciente crítico.

Nutr Clin Med 2017; XI (2): 59-73

DOI: 10.7400/NCM.2017.11.2.5050

Correspondencia

Carmen Sanchez Alvarez
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Reina Sofía. Avda. Intendente Jorge Palacios. Murcia
E-mail: carmelasanchez757@gmail.com

Key words

acute gastrointestinal injury, gastrointestinal dysfunction, gastrointestinal failure, intensive care, critical illness, acute respiratory distress syndrome, multiorgan failure, sepsis

>>ABSTRACT

Gastrointestinal (GI) disorders are a common problem in critically ill patients. In fact, intolerance to enteral nutrition is usual in the first days of stay in the ICU: due to the patient's situation (sedation, hypotension, need for surgery ...), there are other digestive alterations (regurgitation, bloating, diarrhea, flatulence, GI hemorrhage) that are not considered as a real organ failure. GI dysfunction is underestimated, although in recent years the interest in the contribution of this dysfunction or acute GI failure (AGIF) to the poor clinical outcome of the critically ill patient has increased.

GI dysfunction, or AGIF, is associated with abnormalities in intestinal motor function, alterations of the microbiota, loss of integrity of the intestinal barrier, (epithelial apoptosis and increased permeability), contamination of the extraluminal area by bacterial translocation, and with alterations in important immunological functions of the intestine. This local damage can affect other organs, being involved in the etiological process of the critical illness and may lead to the appearance of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) as well as to a multiorgan failure (MOF). There is little knowledge about this complex mechanism which opens a new field of study in the treatment of the critically ill patient.

Nutr Clin Med 2017; XI (2): 59-73

DOI: 10.7400/NCM.2017.11.2.5050

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el interés por el FGI agudo va en aumento y parece confirmarse la hipótesis de que se trata del verdadero motor del FMO. En la situación grave del paciente crítico, la afectación del tubo digestivo es múltiple: alteración de la motilidad por cambios hormonales, isquemia intestinal que condiciona hiperpermeabilidad y ruptura de la barrera intestinal con la consiguiente translocación de bacterias de la alterada microbiota intestinal, alcanzando y afectando a todo el tejido linfoide asociado al sistema linfático del intestino (GALT: Gut-associated lymphoid tissue). Las bacterias o sus toxinas pueden alcanzar así la circulación sistémica y afectar a otros órganos, condicionando la existencia del FMO.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACION

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) publicó en 2015 las recomendaciones sobre "Definición y clasificación de la insuficiencia intestinal en adultos".

Define Fallo Intestinal como la **reducción de la función intestinal bajo el mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de tal forma que se requiere su-**

plementación intravenosa (i.v.) para mantener la salud y/o crecimiento. La reducción de la función intestinal de absorción que no requiere suplementación iv, puede considerarse como insuficiencia o disfunción intestinal¹.

El grupo de expertos clasificó el Fallo Intestinal en tres tipos, según su presentación, tiempo de duración y gravedad:

Tipo I: ocurre de forma aguda, habitualmente dura poco tiempo y es autolimitado. Suele ocurrir tras una cirugía abdominal, aunque también puede suceder en pacientes críticos (neumonía, traumatismo craneoencefálico, pancreatitis aguda).

Tipo II: prolongado, a menudo en paciente metabólicamente inestable, requiriendo cuidado multidisciplinar y suplementación intravenosa (i.v.) durante semanas o meses.

Tipo III: situación crónica en pacientes metabólicamente estables que requerirán suplementación i.v. durante meses e incluso años. Puede ser reversible o irreversible^{1,2}.

El tipo I puede aparecer en el 15% de los pacientes en el postoperatorio, o en pacientes críticos. Se puede encontrar disfunción intestinal en el 40% de pacientes con neumonías, en el 50% de insuficiencia respiratoria o con sepsis, en pan-

creatitis (> 60%), en traumatismo craneoencefálico (70%) y en más del 80% si tienen hipertensión endocraneal. Aparecen alteraciones de la motilidad en el 50% de los pacientes en ventilación mecánica. El 62% de los pacientes críticos presentan síntomas GI al menos una vez al día, y el 36 % tienen más de un síntoma GI al menos una vez al día^{3,4}. Por tanto, la alteración GI es extremadamente frecuente: variará desde disfunción intestinal hasta FGI Agudo. Las manifestaciones GI que presentan son náuseas, vómitos, regurgitación, distensión abdominal, diarrea, flatulencia, pérdida de ruidos abdominales, aumento del residuo gástrico, hemorragia GI, además de intolerancia a la alimentación enteral.

Un estudio realizado en una UCI polivalente en 264 pacientes críticos que precisaron ventilación mecánica más de 24 horas, documentó intolerancia a la NE en el 60 % de los pacientes; 27,3% presentaron hipertensión intraabdominal. La mayor parte de todas las alteraciones GI se presentaron en los 3 primeros días de estancia en UCI⁵.

Otros 2 estudios multicéntricos realizados por el Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Cuidados Coronarios mostraron la prevalencia de síntomas GI en pacientes críticos^{6,7}. Reintam realizó un estudio similar⁸ que mostró una prevalencia parecida salvo en el cese de la NE tras la aparición de síntomas GI. (Tabla I).

La concurrencia de síntomas GI se asocia con un peor curso clínico: Reintam estudió retrospecti-

vamente la relación existente entre la aparición de problemas GI (intolerancia a NE, hemorragia GI e íleo) y la mortalidad en 2588 pacientes críticos. Un total de 252 pacientes presentaron problemas GI, y la mortalidad de este grupo fue 43.7% frente a 5.3% de los pacientes que no presentaron alteraciones GI⁹. El mismo grupo de Reintam realizó posteriormente un estudio multicéntrico¹⁰ sobre la existencia de alteraciones GI y encontró que el número simultáneo de síntomas GI fue mayor en los pacientes que fallecieron. Un solo síntoma no fue predictor de la mortalidad, pero en los pacientes en los que aparecieron 3 o más síntomas la mortalidad fue 3 veces mayor que en los que no los presentaron a los 28 días (62.5% vs 28.9%).

El Fallo GI en UCI ha sido poco relevante para los clínicos durante años, hasta el punto de que en la literatura médica no se encuentran referencias sobre el mismo hasta 1981¹ y hasta 2014 había menos de 1000 referencias, mientras que sobre otros fallos orgánicos es extensísima¹¹. En los últimos años hay un interés creciente por el FGI agudo, y el grupo de trabajo de problemas abdominales Working Group on Abdominal Problems (WGAP) de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)), ha propuesto la graduación de las alteraciones GI agudas del paciente crítico según su gravedad en 4 tipos¹²:

Grado I (riesgo): náuseas postoperatorias o vómitos durante los primeros días post cirugía, ausencia de sonidos intestinales, disminución de motilidad intestinal en la fase precoz del shock.

TABLA I. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS GI EN PACIENTES CRÍTICOS

Síntomas GI	Montejo 1999	Montejo 2002	Reintam 2009
Ruidos abdominales ausentes o anormales	No aportado	No aportado	41%
Distensión abdominal	13%	9%	11%
Vómitos	12%	6%	38%
Diarrea	15%	14%	14%
Estreñimiento	16%	5%	No aportado
Volumen gástrico residual elevado	39%	25%	23%
Hemorragia GI	No aportado	No aportado	7%
Suspensión de la NE tras síntomas GI	15%	No aportado	63%
Presencia de algún síntoma GI	No aportado	61%	59%

Grado II (disfunción GI): gastroparesia con aumento del residuo gástrico, parálisis del tracto GI, diarrea, aumento de la presión intraabdominal (PIA) entre 12-15 mm Hg, aparición de sangre en contenido gástrico o en las heces. Existe intolerancia a la NE (se considera si a las 72 horas no se ha podido aportar 20 kcal/kg).

Grado III (fallo intestinal agudo): persistencia de la intolerancia a pesar de intervención terapéutica con residuo gástrico aumentado, parálisis GI, aumento de distensión intestinal, elevación de la PIA (15-20 mm Hg), y presión de perfusión abdominal baja (< 60 mm Hg).

Grado IV (fallo intestinal agudo): isquemia intestinal con necrosis, hemorragia GI, incluso shock hemorrágico, síndrome de Ogilvie, síndrome compartimental abdominal. Supone un grado más avanzado de Fallo GI que pone en peligro la vida de forma inmediata.

El uso de la PIA como uno de los criterios ó parámetros (la PIA en sí misma no es una alteración) para la clasificación, se basa en el impacto que su elevación tiene sobre la mortalidad, en especial en los pacientes quirúrgicos, traumatizados o quemados.

Se han propuesto varias escalas para conocer la gravedad del fallo intestinal, dado que la valoración de los síntomas que presentan puede ser interpretada subjetivamente. Una de ellas (Lausanne Intestinal Failure Estimation LIFE) añade a los datos GI (PIA, medida del residuo gástrico, intolerancia a la NE, estreñimiento...) la medida del lactato, intentando ofrecer una graduación para el reconocimiento del FGI Agudo¹³. A pesar de estos intentos se necesita aún un consenso para definir la gravedad del fallo GI en el paciente crítico, para poder realizar estudios que nos ayuden al tratamiento de este problema.

FUNCIÓN NORMAL DEL INTESTINO

La principal función del intestino es la de digestión y absorción de los nutrientes. Pero al mismo tiempo posee una serie de funciones que tienen efectos sistémicos: en el intestino se producen gran cantidad de hormonas, y sirve como barrera contra las agresiones externas, mediante la función inmunológica y contra los antígenos que llegan a la luz intestinal.

En el tubo digestivo se producen múltiples hormonas que regulan la función intestinal: la **Greliina** (estómago) regula el vaciado gástrico; la **Motilina** que produce contracciones gastrointestinales anterógradas; la **Colecistoquinina** (duodeno y yeyuno) enlentece el vacío gástrico y acelera el tránsito ID; el **Péptido Y** (en todo el tubo digestivo, especialmente en colon y recto), que regula toda la motilidad GI; y el **Glucagon-like péptid (GLP 1)** (íleon distal y colon) que actúa en respuesta insulínica a la ingestión de glucosa y ralentiza el vaciamiento y la secreción ácida en el íleon.

Función inmunológica: el mayor órgano inmune del organismo es el intestino por la gran cantidad de tejido linfóide que posee (Gut-Associated Lymphoid Tissue: GALT). El intestino está expuesto a una elevada carga antigénica proveniente de la dieta y de bacterias comensales. El GALT discrimina de forma eficaz entre patógenos invasivos y antígenos inocentes; segrega anticuerpos (fundamentalmente Ig A y algo menos Ig M) que constituyen un mecanismo de defensa contra los agentes externos¹⁴.

Función Barrera: la superficie mucosa más extensa del organismo es el intestino, que actúa como filtro selectivo de los nutrientes, electrolitos y agua, y es una barrera para el paso de sustancias nocivas (antígenos, tóxicos, microorganismos y sus toxinas). La mucosa intestinal está cubierta por una capa de moco que juega un papel importante en la protección del epitelio contra los microorganismos. Cuando esta barrera se altera, aumenta la permeabilidad y puede producirse un paso incontrolado de sustancias desde la luz intestinal¹⁵.

Por último existe en el intestino una gran cantidad de organismos colonizantes (se estima que sólo en el colon existen 10 veces más bacterias que células en todo el organismo, casi 300 trillones de bacterias). Esta microbiota tiene diversas funciones: estructural (fortalece la barrera intestinal y mejora las uniones epiteliales), metabólica (degrada o fermenta productos no digeribles de la dieta) y defensiva (previene la colonización patógena al competir por la nutrición, además de producir bacteriocinas, antimicrobianas)¹⁶. En condiciones normales, existe una simbiosis entre el huésped humano y su microbiota, produciéndose una estimulación saludable de las células inmunitarias del intestino; favorecen la activación de los macrófagos locales, y aumentan la

producción de Ig A a través de los Linfocitos B¹⁷. Las bacterias forman parte de la barrera intestinal y estimulan la producción de moco por el epitelio del intestino, lo que promueve la integridad de la misma y reduce su permeabilidad.

ALTERACIONES INTESTINALES EN EL PACIENTE CRÍTICO

En la agresión grave, se presenta una hipoperfusión intestinal, y durante la resucitación con fluidos se produce edema intestinal, que a su vez causará disfunción intestinal (daño por reperfusión)¹⁸.

La misma agresión y el daño consiguiente producen una alteración de la motilidad GI en todos los órganos: el estómago sufre una gastroparesia, con disminución de la frecuencia y amplitud de las contracciones antrales y el fundus; disminuye la contractilidad duodenal, alterándose el aclaramiento de los nutrientes; el resto del intestino delgado está relajado, así como el colon. Todas estas anomalías pueden ser favorecidas por alteraciones hormonales del tubo digestivo (aumento de secreción de CCK, péptido YY, disminución de niveles de grelina)¹⁹. La dismoti-

lidad y el tránsito intestinal lento favorecen la sobreproducción de óxido nítrico y citoquinas, que aparte de tener una acción proinflamatoria alteran el peristaltismo normal

Existen otros factores que pueden favorecer la alteración de la motilidad: alteraciones electrolíticas, hipertensión intraabdominal, hipertensión intracraneal, ventilación mecánica, sedación, catecolaminas intravenosas²⁰. Todos los elementos del intestino se afectan: el epitelio, el sistema inmune y la microbiota.

Alteración del epitelio: en la sepsis o en la inflamación ocurre necrosis o apoptosis de las células del epitelio intestinal, disminuyendo además la proliferación celular. La función barrera se pierde, lo que permitirá a las bacterias, las endotoxinas u otros antígenos cruzarla. La pared del intestino puede producir por sí misma citoquinas y toxinas que pueden ser peligrosas para otros órganos.

Alteración del sistema inmune: la enfermedad crítica tiene un gran efecto sobre el número de células del sistema inmune intestinal, fundamentalmente pérdida de linfocitos. Al perder esta defensa, las bacterias y sus componentes,

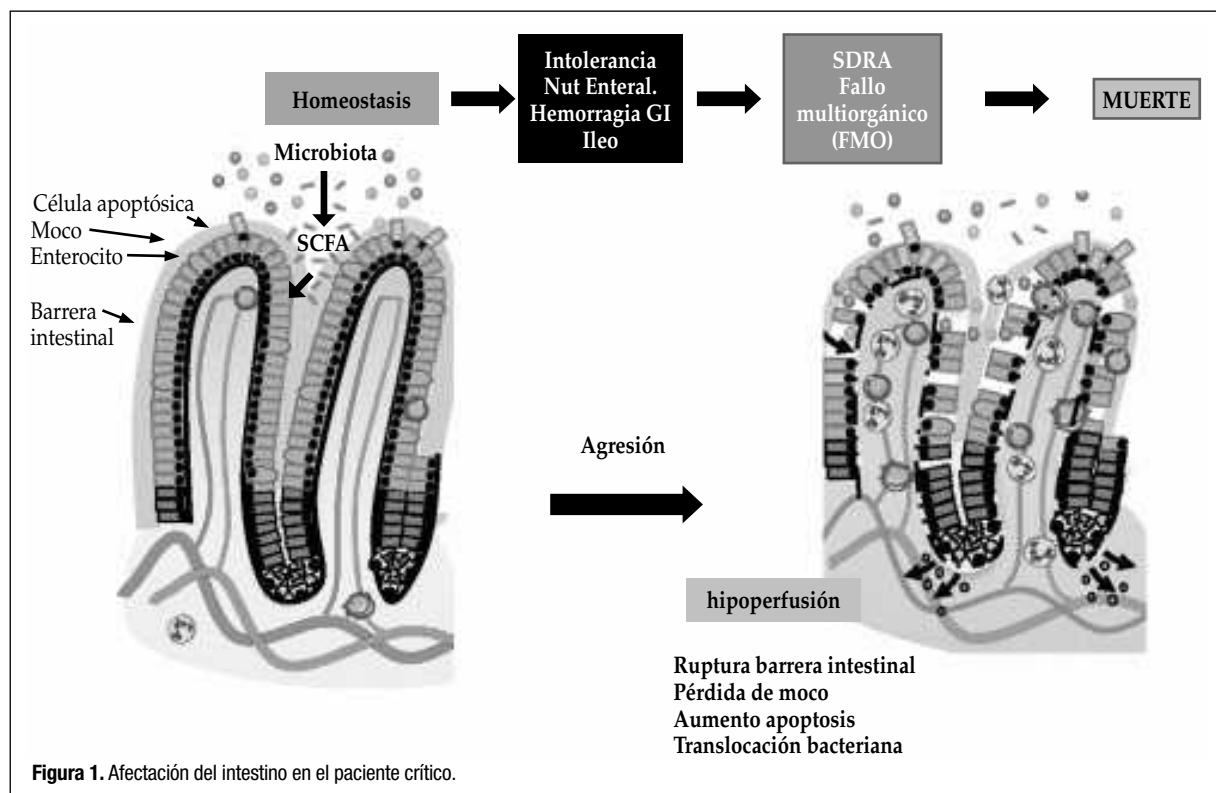


Figura 1. Afectación del intestino en el paciente crítico.

junto con las citoquinas generadas por el intestino, pasan a través de los linfáticos mesentéricos al conducto torácico, alcanzando así el torrente circulatorio: pueden alcanzar los pulmones, y contribuir a la producción de SDRA y fracaso multiorgánico.

Alteración de la microbiota: en situación crítica existe un desequilibrio en la microbiota habitual. La afectación y disminución de cierto tipo de bacterias condiciona aumento de otro tipo (disbiosis intestinal), pero además, bacterias presentes habitualmente en el intestino se pueden hacer virulentas. La pérdida del equilibrio habitual puede deberse a la misma injuria, pero se ve favorecida por el uso de fármacos (antibióticos, inhibidores de la bomba de protones...). Un estudio realizado en 115 pacientes críticos en el que recogieron muestras fecales, orales y de piel en 2 momentos distintos de su estancia en UCI (48 horas y 10 días) mostró sobrecrecimiento de patógenos y pudo demostrar una disbiosis persistente²¹. En modelos animales se ha visto que la disbiosis afecta directamente al sistema inmune, disminuyendo los linfocitos T del GALT: así se rompe el balance de la situación inmune y las células proinflamatorias²². Puesto que la microbiota tiene una función estructural en la barrera intestinal, la disbiosis puede favorecer la permeabilidad intestinal²³, y el aumento de gérmenes patógenos en la luz intestinal producirá una respuesta inmune anómala con una reacción inflamatoria que puede llevar a la destrucción de la barrera intestinal y la permeabilidad del epitelio intestinal. Todo esto favorecería la traslocación bacteriana²⁴.

Aunque la traslocación bacteriana ha sido demostrada en modelos animales, continúa siendo muy discutida en humanos. Pero recientes estudios en vivos indican que las complicaciones infecciosas y la mortalidad en pacientes con SIRS se hallan en relación con los cambios en la microbiota: en 81 pacientes con SIRS, se recogieron seriadamente 271 muestras de heces y se pudo relacionar los hallazgos (disminución de anaerobios y aumento de bacterias patógenas) con mayor número de complicaciones sépticas y mortalidad²⁵. El mismo equipo estudió 73 pacientes con SIRS dividiéndolos en 2 grupos según la tolerancia a NE, comparó la microflora fecal, la incidencia de bacteriemia y la mortalidad. En el grupo con intolerancia digestiva hubo menor número de gérmenes anaerobios y mayor número de estafilococos en la microflora, mayor

incidencia de bacteriemia (86% vs 18%) y mayor mortalidad (64 vs 20 %)²⁶.

IMPORTANCIA DEL FALLO INTESTINAL EN EL PACIENTE CRITICO

Se ha descrito al intestino como el “motor” del SIRS y el FMO, independiente de la localización de la noxa inicial^{27,28}. La disfunción motora puede alterar la eliminación del contenido intestinal, con lo que existe una exposición prolongada de microorganismos patológicos y sus productos. Las alteraciones de la microbiota intestinal y la ruptura de la barrera intestinal pueden condicionar la afectación de otros órganos, tales como el bazo y los pulmones, donde existen gran cantidad de células inmunes²⁹.

Se han descrito tres mecanismos de cómo puede colaborar el intestino con la situación inflamatoria sistémica:

- a.- Traslocación bacteriana: el epitelio intestinal pierde su función barrera, dejando pasar a su través las bacterias y toxinas desde la luz intestinal, y produciendo efectos sistémicos. Se puede producir una “sepsis derivada del intestino” en la que factores proinflamatorios microbianos o no microbianos inducen o aumentan una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), un distrés respiratorio del adulto (SDRA) o un fracaso multiorgánico (FMO)³⁰.
- b.- Las células inmunes de los linfáticos de la pared intestinal y los nódulos mesentéricos linfáticos atrapan a las bacterias, pero muchas de las bacterias, junto con las citoquinas generadas en la misma pared intestinal, alcanzan el conducto torácico a través de los linfáticos mesentéricos. Existen estudios experimentales que indican que la linfa mesentérica puede ser una ruta primaria para los factores tóxicos y de esta manera acceden a la circulación sistémica, activan los neutrófilos, y producen lesión en las células endoteliales^{31,32,33}.
- c.- La alteración de la inmunidad intestinal causa directamente una situación proinflamatoria. La misma pared intestinal produce citoquinas y toxinas que tienen efectos sobre los órganos intestinales.

Así el intestino actúa como un “absceso no drenado”: la disbiosis de la microbiota y el delicado equilibrio de todo el intestino perturbado condicionan alteraciones sistémicas, disminución de la inmunidad, situación proinflamatoria, mayor susceptibilidad a infecciones nosocomiales, sepsis y síndrome de fracaso multiorgánico³⁴.

En resumen, la agresión del paciente crítico puede producir isquemia e hipoperfusión de la pared intestinal; tanto la isquemia como la reperfusión posterior condicionan la aparición de edema de dicha pared; las alteraciones hormonales provocan una alteración del peristaltismo; por ambas cuestiones se altera la permeabilidad de la pared intestinal disminuyendo su función de barrera, al mismo tiempo que se afecta la masa de GALT con la consiguiente disminución de la producción de Ig A y por tanto una afectación de la inmunidad; la afectación de la microbiota de la luz intestinal propiciada por la misma enfermedad o por los tratamientos obligados en esta situación (en especial los antibióticos) condicionan una disbiosis intestinal, con aumento de virulencia de algunas de las cepas produciendo toxinas en la misma luz intestinal. Puesto que existe una ruptura de la barrera intestinal se puede producir paso de toxinas, ci-

toquinas proinflamatorias y bacterias (translocación bacteriana), que alcanzan la circulación por vía portal al hígado; y a través de la linfa mesentérica pueden llegar a los pulmones; el hígado puede producir citoquinas inflamatorias que a su vez tendrán efectos tóxicos sobre el parénquima pulmonar.³⁵ (Figura 2). De esta forma el intestino dañado puede convertirse en motor del SIRS y el FMO. (Tabla II)

Consecuencias nutricionales: la intolerancia a la NE condiciona mayor alteración en la barrera intestinal; el FGI agudo impide la entrega de la NE: no sólo existe una disminución del aporte (por el aumento del residuo gástrico, por la alteración de la motilidad en el tubo digestivo, y la disminución de la absorción) sino que además es frecuente la aparición de diarrea por la alteración de la flora intestinal, con lo que la enfermedad tiene consecuencias nutricionales, y este déficit nutricional se ha asociado con un peor curso clínico.^{36,37}

Consecuencias infecciosas: dada la exacerbación de la respuesta inmune local y sistémica, pueden afectarse otros órganos, existiendo una mayor predisposición a sepsis y a neumonía asociada a ventilación mecánica. En pacientes con SIRS

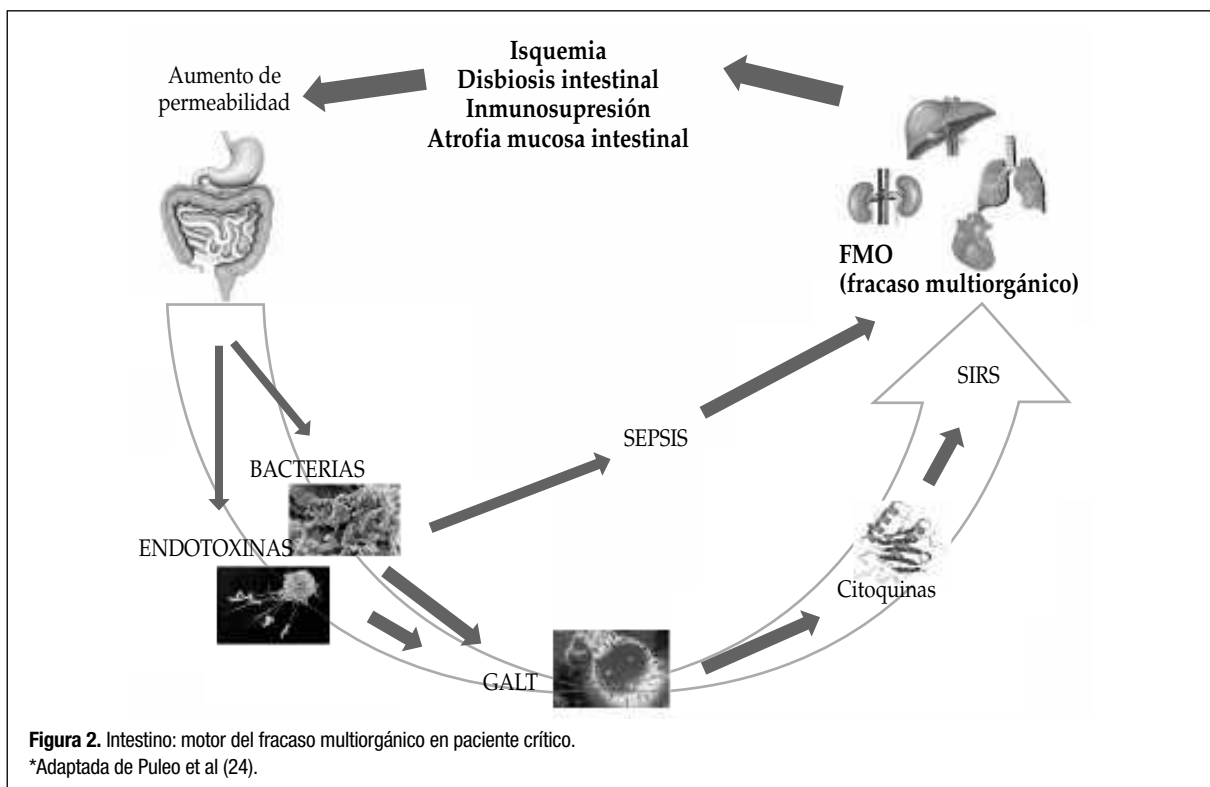


TABLA II. ALTERACIÓN DE LAS FUNCIONES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN FALLO INTESTINAL AGUDO

PERISTALTISMO	Paresia gástrica
DIGESTIÓN	Alteración secreción pancreática Perdida de enzimas del epitelio
ABSORCIÓN	Insuficiente digestión y absorción por isquemia, edema y alteración de la motilidad intestinal
BARRERA	Aumento de permeabilidad por isquémica Traslocación bacteriana y de endotoxinas Perdida capilar de agua y albúmina Alteración absorción agua en el colon
INMUNIDAD	Reperusión/isquemia intestinal Disminución de la producción e IgA por disminución de la masa del GALT
MICROBIOTA	Disbiosis

con alteración de la flora intestinal se apreció un aumento de complicaciones infecciosas y mortalidad²⁵.

BIOMARCADORES EN EL FGI AGUDO

Existen dos biomarcadores derivados del daño de los enterocitos: citrulina, aminoácido derivado de la glutamina, que es sintetizado principalmente en los enterocitos del ID, y el ácido graso intestinal unido a proteína (intestinal fatty acid-binding proteína: I-FABP) producto de la necrosis del enterocito. Cuando se produce una reducción de la función de los enterocitos, disminuye también la citrulina plasmática. Cuando existe una necrosis del enterocito, se produce una elevación de la I-FABP plasmática o urinaria; su elevación es reflejo directo de la gravedad del daño de la mucosa intestinal.

Existen múltiples trabajos que avalan la reducción de la citrulina plasmática en el paciente crítico con shock o sepsis³⁸. Se ha postulado que podría deberse a una disminución de glutamina o de la vía metabólica entre la glutamina y la citrulina, aunque también podría deberse a una disminución de la masa funcionante intestinal³⁹. Un trabajo demostró que los niveles de citrulina obedecen más a la capacidad absorptiva de los enterocitos que a la masa existente de ellos⁴⁰. El paciente crítico que presenta una concentración baja de citrulina plasmática tiene peor pronóstico; una concentración elevada de I-FABP elevada en el momento del ingreso en UCI se correlacionó con mayor mortalidad⁴¹.

No en todos los laboratorios existe la posibilidad de medir estos marcadores; la técnica que precisa para su determinación es laboriosa y exige tiempo, por lo que no se puede obtener en tiempo real. Es necesario encontrar biomarcadores que nos ayuden a discernir pacientes en alto riesgo de FGI agudo que se puedan beneficiar de tratamientos agresivos.

TRATAMIENTO DEL FGI AGUDO EN PACIENTE CRÍTICO

El interés creciente sobre el FGI agudo y sus consecuencias es motivo de preocupación por las distintas sociedades de Nutrición. La ESPEN ha publicado recientemente un documento de opinión con recomendaciones de tratamiento al considerar el FGI Agudo como una entidad exclusiva⁴².

El tratamiento a seguir contempla varios puntos:

1. **Resucitación precoz:** corregir la acidosis y anomalías electrolíticas. La necesidad de mantener una adecuada perfusión orgánica consigue a menudo que el balance hídrico sea muy positivo. Una revisión sistemática sobre la asociación de esta sobrecarga hídrica y el curso clínico de pacientes críticos sépticos encontró varios estudios con casi 2000 pacientes: los que fallecieron tenían un balance hídrico (en la primera semana) 4.4 litros mayor que los no supervivientes. Un tratamiento hídrico restrictivo se asoció con una menor mortalidad (24.7%) que en los que se hizo un

tratamiento hídrico libre (33.2%)⁴³. El balance debe ser muy ajustado, controlando los líquidos perdidos por sondas, fistulas, drenajes u ostomías en los pacientes quirúrgicos. Hay que intentar mantener una presión de perfusión abdominal superior a 50 mm Hg.

2. **Estricto control glucémico:** esto condiciona un mejor control metabólico, pero además mejora la motilidad intestinal⁴⁴.
3. **Tratamiento de la dismotilidad intestinal:** se debe minimizar la medicación que altere la función intestinal; pero muchas veces es imposible pues los sedantes, (midazolam, propofol),⁴⁵ analgésicos (opioides, ketamina) y las catecolaminas, son obligados en el tratamiento de esta situación. Algunos medicamentos podrían ser sustituidos por otros que no produzcan disfunción en la motilidad intestinal (alfa agonistas, inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de las canales del calcio...).

Uno de los problemas del FGI agudo es la alteración de la motilidad, por lo que se utilizan drogas procinéticas; pero, puesto que el mecanismo subyacente de la dismotilidad es muy complejo y afecta a estómago, intestino delgado y colon, es difícil conseguir que una sola droga sea capaz de actuar sobre todo el tramo GI.

Los procinéticos como metoclopramida (10 mg iv) o domperidona (30-40 mg) actúan fundamentalmente sobre el tracto GI superior. La eritromicina, (100 mg iv/8 horas durante 3 días), agonista de la motilina, más efectiva por vía iv que por vía oral, favorece el vaciado gástrico y actúa sobre la motilidad del tubo digestivo. Incluso se ha mostrado que la eritromicina es más eficaz que la metoclopramida para la mejoría de la motilidad intestinal⁴⁶. Se han propuesto otras drogas como la naloxona, neostigmina y otras, aunque en la situación del paciente crítico con FGI, no son de utilidad, y sus efectos secundarios no benefician su posible acción.

4. **Control de sepsis:** si la sepsis se inició en el abdomen, hay que retirar la causa (drenaje o cirugía). Si existe una contaminación abdominal grave que pueda ser seguida de hipertensión intraabdominal o isquemia, se dejará el abdomen abierto. Pero, cuando no

se encuentra el foco séptico y la causa inicial del FGI sea una situación del paciente crítico sin patología abdominal quirúrgica previa, la sepsis puede ser causada por traslocación bacteriana⁴⁷ y se debe sospechar el abdomen como fuente de sepsis ("absceso no drenado"). La antibioterapia es obligada, realizando cultivos para identificar el germen responsable. Se deben seguir las guías preconizadas por el grupo internacional "Surviving Sepsis Campaign" y tras obtener todos los cultivos precozmente (antes de 1 hora del diagnóstico), se inicia empíricamente antibioterapia de amplio espectro para cubrir todos los potenciales patógenos (incluyendo además cobertura de hongos o virus si precisa) y se cambiará una vez se identifique el germen causante por los cultivos.⁴⁸

5. **Soporte nutricional (SN):** como en todos los pacientes críticos, se recomienda SN para intentar aminorar los efectos del catabolismo aumentado y evitar la malnutrición. Se aconseja iniciarlo en las primeras 24-48 horas, una vez el paciente esté hemodinámicamente estable. Las guías actuales de nutrición recomiendan siempre nutrición enteral (NE) precoz, y posponer la nutrición parenteral (NP) varios días (incluso hasta 7 días post ingreso), salvo que el paciente esté malnutrido.⁴⁹ Se diagnostica malnutrición cuando existe escaso ingreso nutricional previo acompañado de pérdida de peso no intencionada o bajo peso corporal en un paciente con enfermedad grave: la escala NRS 2002 (Nutritional Risk Screening) ha demostrado que pacientes con alto riesgo nutricional tienen mayor número de complicaciones durante la estancia en el hospital.⁵⁰

El paciente con FGI agudo presenta una situación catabólica de la que se derivan muchas alteraciones nutricionales, debido a la situación inflamatoria; en muchos casos, por la naturaleza aguda de la agresión no cumple los criterios del NRS 2002: no es un paciente malnutrido, pero sí un paciente con alto riesgo nutricional por lo que debemos valorar este riesgo mediante otros parámetros. Hoy existe una escala denominada Nutric Score basada en varios ítems (edad, Apache II, SOFA, número de co-morbilidades, días desde ingreso hospitalario a ingreso a UCI e Interleuquina 6).⁵¹ Se ha podido demostrar que pacientes con una alta puntuación en ella

tienen una mayor mortalidad a los 28 días y 6 meses. Debido a la dificultad para obtener la IL6 en muchos hospitales, se han publicado diversos estudios validando el Nutric Score modificado (sin la IL 6).^{52,53} La aplicación de esta escala nos permite conocer qué enfermos están en alto riesgo nutricional y cuáles son los pacientes que se pueden beneficiar de soporte nutricional.

5.a. Nutrición parenteral: aunque la NE precoz ha demostrado ser la solución más beneficiosa para el paciente crítico⁵⁴, en el FGI agudo grave presenta una intolerancia total a la NE. Por esta razón, se plantea la NP como alternativa. Según las últimas recomendaciones internacionales, se podría esperar hasta 1 semana después del ingreso para iniciarla, salvo que el paciente esté malnutrido o con alto riesgo nutricional. Sin embargo, un trabajo multicéntrico, aleatorizado, ciego, realizado durante 5 años en 31 UCIs dividió 1372 pacientes con contraindicación relativa a la NE en 2 grupos: uno con cuidado estándar (NP tardía, NE tardía o ningún tipo de SN) y otro grupo en el que se inició NP en las primeras horas de estancia en UCI: no hubo diferencia en el número de infecciones ni en la mortalidad a los 60 días; sí hubo menos días de ventilación mecánica invasiva en el grupo de NP precoz⁵⁵. Posterior a este estudio, se realizó un revisión y metaanálisis de 18 estudios publicados entre 1980 y 2016 comparando NE vs NP precoz, la cual mostró que no había diferencia en la mortalidad, en la duración de la ventilación mecánica o en la estancia hospitalaria, pero sí menos infecciones en el grupo tratado con NE⁵⁶.

5.b. Nutrición enteral: habitualmente el paciente con FGI agudo no tolera inicialmente la NE, por lo que aunque en el paciente crítico general se ha demostrado la necesidad de instaurarla precozmente (48-72 horas), es difícil que se pueda iniciar en estos casos; se intentará aportar lo antes posible, incluso en pequeñas cantidades. Aparte del aporte nutricional que significa, la NE tiene otros efectos que beneficiarán la situación del FGI agudo: tiene efectos tróficos sobre las células epiteliales, mantiene la integridad

de la mucosa GI, aumenta la motilidad intestinal, mantiene la masa del tejido GAL, aumenta la producción de IgA y actúa sobre la flora intestinal, reduciendo la virulencia de los organismos patógenos. Además aumenta la función inmune, promueve la sensibilidad a la insulina al estimular las incretinas, controla mejor la hiperglucemia y atenúa el stress metabólico al utilizar un sistema más fisiológico que la NP.⁵⁷ Por esta razón se ha propuesto dar pequeñas cantidades de NE en el FGI (nutrición trófica) e iniciarla en cuanto se pueda tolerar. Para conseguir aportar lo más pronto posible la NE se precisan protocolos de alimentación bien seguidos, intentar un acceso transpilórico. En pacientes quirúrgicos con fístulas proximales, se ha propuesto la reinfusión del líquido intestinal de las fístulas en la zona distal del intestino, donde incluso se podría administrar la NE (fistuloclis) ⁵⁸ pero no existe bibliografía en la fase aguda del paciente crítico con FGI agudo. La fórmula a utilizar será polimérica e hiperproteica, fundamentalmente ajustada a la situación del paciente; en el caso de que el paciente sea quirúrgico puede beneficiarse de una dieta enriquecida en arginina y omega 3.

6. **Estrategias para mejorar la microbiota:** puesto que la alteración de la microbiota en el paciente crítico es uno de los mecanismos que condicionan el FGI, y por ende el FMO, el tratamiento de la disbacteriosis es uno de los objetivos actuales en estudio. Las posibilidades terapéuticas son descontaminación intestinal, lavado intestinal, secuestro intraluminal de endotoxinas, trasplante fecal y empleo de probióticos.

6.a. Descontaminación intestinal selectiva: el objetivo es disminuir las bacterias patógenas de la orofaringe e intestinales; para ello se pauta un ciclo de 4 días de antibióticos parenterales (cefotaxima si previamente sano o ceftacídima en pacientes con comorbilidad), antibióticos no absorbibles por vía enteral durante la estancia en la UCI (polimixina, tobramicina y anfotericina B), y pastas de gel de la misma composición aplicadas en la orofaringe, más una suspensión de

los tres antibióticos a través de la sonda nasogástrica 4 veces al día. En la literatura existen más de 10 metaanálisis sobre la descontaminación intestinal selectiva que demuestran una disminución importante de las infecciones respiratorias, de bacteriemias y del número de pacientes con FMO^{59,60}. A pesar de los buenos resultados obtenidos con la técnica, la descontaminación intestinal no se usa habitualmente en todas las UCIs, debido al temor de crear resistencias bacterianas.

- 6.b. Lavado intestinal: puesto que existe una alteración de la barrera intestinal, el lavado intestinal a través de una sonda yeyunal con una solución de polietilenglicol puede reducir el número de bacterias y las toxinas proinflamatorias de la luz intestinal. Existe poca experiencia, (aunque positiva), debido a la dificultad de la técnica y la posibilidad de efectos adversos^{61,62}.
- 6.c. Trasplante fecal: existe un gran interés por el trasplante de materia fecal de donante sano para mejorar la microbiota. Se ha comprobado que el aporte de materia fecal es 3 veces más eficaz que el tratamiento convencional en la infección por *Clostridium difficile*⁶³. No existe aún experiencia sobre este tema en el paciente crítico; además el uso habitual de antibióticos en estos pacientes podría cambiar los componentes de las heces del donante, sin lograr así el efecto deseado.
- 6.d. Secuestro intraluminal de endotoxinas: diferentes experiencias en animales demuestran que la infusión luminal de sustancias con capacidad de unirse a las endotoxinas e inhibir su absorción, como es el caso de la colesteramina o la polimixina B, disminuyen los efectos deletéreos locales y sistémicos en el FGI⁶⁴. No se han publicado estudios en humanos.
- 6.e. Probióticos: son microorganismos no patógenos que han demostrado efectos beneficiosos en la prevención y tratamiento de enfermedades graves. Puesto que existe una disbiosis grave en el FGI agudo, la restauración de la microbiota mediante el aporte de probióticos (generalmente miembros del género *Lactobacillus*,

biofidobacterium y otros), podrá conseguir efectos beneficiosos: los probióticos producen bacteriocinas que inhiben gérmenes patógenos, estimulan la producción de mucina, disminuyen la afectación del epitelio, consiguiendo aumentar la función barrera intestinal, y aumentan la producción de Ig A⁶⁵. Existen estudios en humanos que han demostrado que su uso disminuye el riesgo de sepsis en pacientes críticos³⁴. Un grupo de pacientes graves fueron divididos en 2 grupos administrando en uno probióticos y en el otro placebo, encontrando una diferencia significativa en la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica (33.3% vs 13.9% en grupo placebo)⁶⁶. Una revisión sistemática realizada por Manzanares de la literatura existente entre 1980 y 2016 (30 estudios, 2972 pacientes) sobre la administración de probióticos y simbióticos en pacientes críticos encontró que la administración de probióticos se asoció con una reducción significativa de infecciones, disminución de neumonía asociada a ventilación mecánica, sin efectos sobre la estancia hospitalaria ni la mortalidad. Los mejores resultados la obtuvieron los pacientes que recibieron sólo probióticos⁶⁷. Puesto que la disbiosis de la microbiota del paciente crítico está implicada en su mal curso clínico, el intento de restaurar la microbiota es un camino para conseguir la mejoría del FGI agudo. Pero aún existen muchas incógnitas en este camino. La suplementación enteral con probióticos está en el punto de mira actual, realizándose varios estudios aleatorizados específicos sobre este tema⁶⁸ que podrán aportar ayuda para distintas acciones terapéuticas en el tratamiento del FGI Agudo.

CONCLUSIONES

El FGI agudo en el paciente crítico tiene un importante papel en la aparición de sepsis y FMO.

Los síntomas del FGI son muy variados (vómitos, distensión abdominal, diarrea, intolerancia a la NE, hemorragia GI, ausencia de ruidos abdominales) y muchas veces no se puede determinar la gravedad de la situación. Reconocerlo es fundamental, pues la enfermedad crítica altera

la motilidad intestinal y la integridad del intestino: se modifica la permeabilidad, se afecta el moco de la mucosa, aumenta la apoptosis del epitelio y disminuye la proliferación del mismo. Se rompe así la barrera intestinal; la microbiota intestinal alterada o sus toxinas pueden atravesar esta barrera, afectando el GALT, creando una disfunción inmune que puede afectar de forma sistémica al resto de los órganos, produciéndose un síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis, shock séptico y FMO.

Los test actuales para la evaluación de la disfunción GI son de valor limitado y precisamos encontrar nuevos marcadores fiables. Es funda-

mental reconocer la situación precozmente, y conseguir estrategias profilácticas.

Actualmente no existe un tratamiento bien conocido dirigido al intestino, salvo el uso de la nutrición enteral, (que muchas veces es imposible por la existencia de intolerancia), y los procinéticos. Aún no conocemos las posibilidades que el tratamiento directo sobre la microbiota intestinal puede tener en el tratamiento del FGI (descontaminación intestinal selectiva, trasplante fecal, probióticos). Se necesita comprender mejor la relación entre el FGI, el mecanismo subyacente, la translocación bacteriana y el FMO para intentar nuevas acciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pironi L, Arends J, Baxter J and the Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure and the Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification intestinal of failure in adults. *Clin Nutr* 2015; 34: 171-80.
2. Shaffer J. Intestinal failure: definition and service development. *Clin Nutr* 2002;1 (21 S):144-5.
3. Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-60.
4. Ritz MA, Fraser R, Tam W, Dent J. Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3044-52. doi:org/10.1111/j.1572-0241.2000.03176.x.
5. Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care*. 2008;12(4):R90. doi:10.1186/cc6958.
6. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: A multicenter study: The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53. [http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199908000-00006]
7. Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al. for the Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30(4):796-800.
8. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:318-24.
9. Reintam A, Parm P, Redlich U et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterology* 2006; 6:19. DOI: 10.1186/1471-230X-6-19
10. Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain MLNG, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(5):899-909. doi:10.1007/s00134-013-2831-1.
11. Fleming CR, Remington M. Intestinal failure. In: Hill GL, editor. Nutrition and the surgical patient. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981. p. 219e-35.
12. Reintam Blaser AR, Malbrain MLNG, Starkopf J, Fruhwald S, De Waele J, Braun J.P, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM working group on abdominal problems. *Intensive Care Med* 2012; 38(3):384-94.
13. Berger MM, Oddo M, Lavanchy J, Longchamp C, Delodder F, Schaller MD. Gastrointestinal failure score in critically ill patients. *Critical Care* 2008;12(6):436. doi:10.1186/cc7120.
14. Ramiro-Puig E., Pérez-Cano F J, Castellote C, Franch A, Castell, M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008;100(1): 29-34.
15. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124(1):3-22. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.038.

16. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *2007;19(2):70-83.*
17. Borruel N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: Inmunomodulación. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(Supl 1):13-22.
18. Ackland G, Grocott MP, Mytchen M. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care* 2000; 4(5): 269–81. doi: 10.1186/cc709
19. Nematy M, Brynes AE, Hornick PI, et al. Postprandial ghrelin suppression is exaggerated following major surgery; implications for nutritional recovery. *Nutrition & Metabolism* 2007;4:20. doi:10.1186/1743-7 075-4-20.
20. Taylor R W. Gut Motility Issues in Critical Illness. *Crit Care Clin* 32 (2016): 191–201. doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.003
21. McDonald D, Ackermann G, Khailova L, et al. Extreme Dysbiosis of the Microbiome in Critical Illness. *Green Tringe S, ed. mSphere* 2016;1(4):e00199-16. doi:10.1128/mSphere.00199-16.
22. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313–323.
23. Brown E M, Sadarangani M & Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology* 3013; 14(7):660-7. doi:http://dx.doi.org/10.1038/ni.2611
24. Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, Preiser JC. Gut failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32(5):626-38. doi: 10.1055/s-0031-1287871.
25. Shimizu, K, Ogura H, Hamasaki T et al. Altered gut flora are associated with septic complications and death in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1171–77. DOI 10.1007/s10620-010-1418-8
26. Shimizu K, Ogura H, Asahara et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23 (4): 330–e157. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01653.x
27. Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 2014 Apr; 20(4): 214–23. doi.org/10.1016/j.molmed.2013.08.004
28. Meng M, Klingensmithb NJ and Coopersmithb CM. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2017 Apr;23(2):143-48. doi: 10.1097/MCC.0000000000000386. 28
29. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2016; 32:203–12.
30. Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. *Surgeon* 2012;10:350-6. doi: 10.1016/j.surge.2012.03.003
31. Senthil M, Brown M, Xu DZ, Lu Q, Feketeova E and Deitch EA. Gut-lymph hypothesis of systemic inflammatory response syndrome/multiple-organ dysfunction syndrome: validating studies in a porcine model. *J Trauma* 2006;60:958-65.
32. Landahl P, Ansari D, Andersson R. Severe Acute Pancreatitis: Gut Barrier Failure, Systemic Inflammatory Response, Acute Lung Injury, and the Role of the Mesenteric Lymph. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(6):651-6.
33. Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings. *Surgey* 2002;131:241–4.
34. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and “dysbiosis therapy” in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 2016;22(4):347-53. doi:10.1097/MCC.0000000000000321.
35. De Jong PR, Gonzalez-Navajas JM, Jansen NJG. The digestive tract as the origin of systemic inflammation. *Critical Care* 2016;20:279. DOI: 10.1186/s13054-016-1458-3 <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1458-3>
36. Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD, Gunasekera NS, Moromizato T, Rawn JD, Christopher KB. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Crit Care Med* 2015;43(12):2605-15. doi: 10.1097/CCM.0000000000001306.
37. Hill LT. Gut dysfunction in the critically ill – mechanisms and clinical implications. *S Afr J Crit Care* 2013;29(2):11-5. doi:10.7196/SAJCC.148. <http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/148/168>
38. Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker. *Intensive Care Med* 2011;37(6):911-7. doi: 10.1007/s00134-011-2172-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21400011>
39. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008; 27(3) 328–39.

40. Picot D, Garin L, Trivin F, Kossovsky MP, Darmaun D, Thibault R. Plasma citrulline is a marker of absorptive small bowel length in patients with transient enterostomy and acute intestinal failure. *Clin Nutr* 2010;29(2):235-42. doi: 10.1016/j.clnu.2009.08.010.
41. Derikx JPM, Poeze M, van Bijnen AA et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock Augusta Ga* 2007;28:544-8.
42. Klek S, Forbes A, Gabe S et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr* 2016;35(6):1209-18. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.009.
43. Malbrain ML, Marik PE, Witters I et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46(5):361-80. doi: org/10.5603/AIT.2014.00
44. Nguyen N, Ching K, Fraser R, Chapman M, Holloway R. The relationship between blood glucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness. *Intens Car Med* 2007;33:2085-92 DOI:10.1007/s00134-007-0869-7
45. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med* 2008;34:454-60. DOI: 10.1007/s00134-007-0942-2
46. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Holloway RH. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007;35:483-89. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253410.36492.E9
47. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill e evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;1;25(7):741-57. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03174.x
48. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intens Car Med* 2017;43:304-77. DOI 10.1007/s00134-017-4683-6
49. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG and Society of Critical Care Medicine, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2016;40:159-211.
50. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R and EuroOOPs study group. EuroOOPs: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008;27: 340-9.
51. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(6):R268. doi: 10.1186/cc10546.
52. Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK, Portuguese NUTRIC Study Group. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients-A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care* 2017 Feb;37:45-9.
53. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr* 2016;35(1):158-62. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015.
54. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(3):569 - 75.
55. Doig GS, Simpson F, Sweetmanm EA and Early PN Investigators of the ANZICS clinical Trials Group. Early Parenteral Nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2013; 309(20):2130-8.
56. Elke G, Van 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;29;20(1):117. doi: 10.1186/s13054-016-1298-1.
57. McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, Martindale RG. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. *Am J Gastroenterol* 2016;111(3):315-34. doi: 10.1038/ajg.2016.28.
58. Polk TM, Schwab CW. Metabolic and nutritional support of the enterocutaneous fistula patient: a three-phase approach. *World J Surg* 2012;36(3):524-33. doi: 10.1007/s00268-011-1315-0.
59. Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2012;4(1): 21-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484923/>
60. Silvestri L, Van 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 (5):1370-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9db8c.

61. Alverdy J, Piano G. Whole gut washout for severe sepsis: Review of technique and preliminary results. *Surgery* 1997;121(1):89- 94.
62. Yol S, Ozer S, Aksoy F, Vatansav C. Whole gut washout ameliorates the progression of acute experimental pancreatitis. *Am J Surg* 2000 Aug;180(2):121-5.
63. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S et al. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162(9):630–8. doi: 10.7326/M14-2693.
64. Kakkos SK, Kirkilesis J, Scopa CD, Arvaniti A, Alexandrides T, Vagianos CE. Nonabsorbable Antibiotics Reduce Bacterial and Endotoxin Translocation in Hepatectomised Rats. *HPB Surgery*. 1997;10(5):283-291. doi:10.1155/1997/49681.
65. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. WGO Practice Guideline: Probiotics and prebiotics [Official Spanish translation of the WGO]. Probióticos y prebióticos. Octubre de 2011. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>
66. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, et al. Pro-and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *J Trauma* 2009;67:815–21.
67. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2016;20:262. DOI 10.1186/s13054-016-1434-y.
68. Haak BA, Levi M, and Wiersinga WJ. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2017, 23:167–74. DOI:10.1097/MCC.0000000000000389