

Barrera intestinal del paciente crítico: realidades y tendencias

Nicolás Velasco F.

Gut barrier in the critically ill patient: facts and trends

The disturbances of gut barrier in critically ill patients may influence their outcome and prognosis. Experiments in animals show that fasting and stress collaborate to produce intestinal atrophy and translocation of microorganisms and toxins. This fact is one of the main arguments to promote the use of early enteral feeding in critically ill patients. However, the intestinal barrier behaves differently in humans than in animals. The human enteral cells have a good tolerance to fasting and stress, mucosal atrophy is mild and it is not always associated with changes in intestinal permeability. Moreover, the relationship between intestinal permeability with sepsis and bacterial translocation is controversial. This last phenomenon also happens in normal subjects and may be a mechanism to build immunological memory. One of the most important factors that influence bacterial translocation is the microorganism, that under stress conditions can adhere to the intestinal cell and penetrate the intestinal barrier. Splanchnic ischemia and reperfusion is one of the main pathogenic factors in the failure of intestinal barrier. Finally, the fact that the small bowel is an inflammatory target of extra intestinal injuries, explains several clinical situations. The pathophysiology of the intestinal barrier definitely requires more research (Rev Méd Chile 2006; 134: 1033-39).

(Key words: Bacterial translocation; Critical illness; Gut barrier; Intestinal mucosa)

Recibido el 6 de diciembre, 2005. Aceptado el 28 de febrero, 2006.

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile

La barrera intestinal, es decir el conjunto anatómico y funcional que impide o modula la entrada de gérmenes, toxinas y otras macromoléculas desde el lumen intestinal a la sangre o la linfa, ha sido objeto de estudio en el paciente crítico, debido a las posibles relaciones entre las

alteraciones de dicha barrera y la translocación de gérmenes o toxinas y la sepsis secundaria a esos fenómenos. De hecho, la supuesta alteración de esta barrera durante la nutrición parenteral exclusiva (NP), ha sido uno de los principales argumentos para promover el uso de la nutrición enteral (NE) precoz en estos pacientes, ya que ésta ejercería una mejor protección de ella¹⁻³.

El objetivo de la presente revisión es evaluar la evidencia disponible acerca de las características de la barrera intestinal humana, su fisiología y las alteraciones que ésta sufre en el paciente crítico.

Correspondencia a: Dr. Nicolás Velasco F. Alameda 340, Santiago de Chile. E mail: nvelasco@puc.cl

LA BARRERA COMO OBSTÁCULO ANATÓMICO

La extensa superficie intestinal es recubierta sólo por un epitelio monocapa. Es fácil imaginar entonces, que en esta gran superficie, de sólo una capa celular, podrían ocurrir alteraciones que lleven a su debilitamiento, facilitando, de esta forma, la translocación de gérmenes o toxinas (en adelante translocación o permeación) desde el lumen intestinal. La experiencia en animales apoya esta hipótesis, pues el ayuno produce una rápida atrofia de la mucosa intestinal, lo que se agrava en situaciones de estrés. Estas condiciones se acompañan frecuentemente de translocación³.

A pesar de lo anterior, las observaciones a este respecto en el hombre son escasas y controversiales. En primer término, el enterocito, especialmente el de intestino delgado, parece ser más resistente al ayuno en el ser humano que en los animales, por lo que es capaz de sobrevivir en condiciones bastante adversas. Buchman et al⁴, en voluntarios sanos alimentados por NP, demostraron una disminución de la altura de las vellosidades intestinales luego de 14 días de ayuno enteral, la profundidad de criptas no cambió y la diferencia con respecto al control no fue mayor de 20%. Adibi et al⁵, en adultos que recibieron una dieta de muy bajo aporte calórico y proteico por 15 días y Sedman⁶, en pacientes quirúrgicos electivos en NP por 10 días, no demostraron diferencias morfológicas de mucosa intestinal con los controles sanos. Por su parte, Guedon et al⁷ no encontraron atrofia de mucosa intestinal después de tres semanas de NP en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Van der Hulst et al⁸, adicionaron glutamina a la nutrición parenteral de pacientes sometidos a gran cirugía y demostraron que ésta disminuía la permeabilidad de barrera. Los pacientes sin el agregado de glutamina incrementaban su permeabilidad y, junto con ello, disminuían la altura de las vellosidades intestinales. Van der Hulst et al no informaron la correlación entre permeabilidad y altura de vellosidades, por lo que no se puede concluir la existencia de una relación definitiva entre ambos fenómenos. Por otra parte, la suma de los promedios de altura de la vellosidad más profundidad de la cripta es similar en ambos grupos (con y sin glutamina), a pesar de tener evoluciones diferentes en la permeabilidad. Nosotros⁹ evaluamos 15 pacientes críticos con un

APACHE II de 12 ± 4 y con un ayuno enteral promedio de 7,8 días. En ellos se demostró una menor altura de vellosidades intestinales y de profundidad de criptas, más un incremento de la permeabilidad intestinal, comparado con el grupo control sano. Sin embargo, no se observó correlación entre morfometría y permeabilidad. Más aún, la tendencia (no significativa) fue una mayor permeabilidad a mayor altura de vellosidades intestinales. Tampoco hubo relación entre la altura de las vellosidades con el período de ayunas ni con el nivel de APACHE II. Por último, esta experiencia muestra que, frente al mismo período de ayuno enteral, la altura de las vellosidades puede ser muy diferente y que cuando existe atrofia, ésta es modesta.

La relación entre permeabilidad intestinal y translocación también es controversial. Kanwar et al¹⁰ no encontraron diferencias en la permeabilidad intestinal, medida en el preoperatorio, entre pacientes que presentaron sepsis o no tuvieron esta complicación durante el posoperatorio de una gran cirugía. Sin embargo, otros autores han mostrado resultados dispares en la relación entre permeabilidad y sepsis¹. Es posible que esta controversia entre los estudios pueda deberse en parte a diferencias en la metodología. De hecho, nuevos métodos para medir permeabilidad podrían dar resultados diferentes. Rahman et al¹¹ demostraron que, en pacientes con pancreatitis aguda, la medición de IFABP (proteína ligante de ácidos grasos) intestinal se relacionaba con la permeación de macromoléculas de polietilenglicol (PEG) y con la endotoxemia observada en varios de estos pacientes. Esta experiencia tiene interesantes proyecciones. En primer lugar, IFABP es una proteína característica del enterocito del intestino delgado, por lo que su incremento en sangre u orina sugiere daño de la mucosa, situación frecuente en la isquemia¹². Esto permite identificar dicha injuria, lo que a veces es muy difícil de hacer, dado lo transitorio del fenómeno. De hecho, la isquemia esplácnica en pacientes críticos puede suceder muy precozmente luego del insulto inicial, por lo que muchas veces no es registrada por los métodos usados en clínica¹¹. Por esto, contar con una «memoria de isquemia», que dura varias horas posinjuria, permite pesquisar muchos casos que, de otra manera hubiesen pasado inadvertidos. Por otra parte, la permeabilidad a macromoléculas como el PEG (3350 Dalton)

se asemeja más a la situación real de la translocación microbiana que la de azúcares más pequeños (lactulosa, manitol, ramnosa). Nuevos trabajos con estos métodos, ayudarán a entender mejor la permeabilidad de barrera del paciente crítico.

LA TRANSLOCACIÓN ES UN FENÓMENO FRECUENTE, DE CONSECUENCIAS VARIABLES

La translocación bacteriana parece ser bastante más frecuente de lo que se cree. Por lo pronto, toda vacuna bacteriana oral resulta en translocación. Además, es posible recuperar bacterias viables desde nódulos mesentéricos de personas sanas y la ingestión de *Candida Albicans* produce funguemia y funguria transitoria¹. Por otra parte, se ha demostrado que en pacientes sometidos a cirugía electiva por un aneurisma abdominal, es posible obtener gérmenes desde los nódulos mesentéricos extraídos inmediatamente después de abrir el abdomen¹³. Todo lo anterior hace pensar que la translocación bacteriana es un fenómeno frecuente y que, como veremos más adelante, es probable que constituya un mecanismo normalmente usado por el organismo para crear su memoria inmune.

Dicha translocación se facilita enormemente en íleo, ya que al detenerse el tránsito intestinal y el barrido que éste provoca en el contenido luminal, se facilita la proliferación de los gérmenes y la adherencia de éstos al enterocito, esto último debido a la ausencia del barrido y al mayor tiempo de contacto entre el germen y la célula intestinal. Por otra parte, la ausencia de sales biliares en el lumen debido a obstrucción biliar u otras causas produce, por medio de mecanismos aún no esclarecidos, un estrés oxidativo que daña al enterocito. La contaminación en yeyuno induce mayor translocación que la de íleon o colon y los pacientes que translocan, tienen un mayor riesgo de desarrollar sepsis. En términos generales, se considera que los factores relacionados con la sepsis de origen entérico son la cantidad de bacterias translocadas, su virulencia y la condición inmune del paciente, relacionada muchas veces a su estado nutricional¹⁴⁻¹⁶.

Para entender la variabilidad del fenómeno de la translocación, es necesario comprender cuáles son los mecanismos involucrados en ella y cono-

cer la estructura y función de la barrera intestinal (Figura 1). En primer término, resulta obvio que para que exista translocación es necesario la presencia de gérmenes en el lumen intestinal, en cantidad y con virulencia suficientes. Luego, los gérmenes deben adherirse físicamente al enterocito a pesar de los movimientos intestinales (por lo mismo, el íleo favorece la adherencia), la barrera de mucus, el ácido clorhídrico y la IgA. Luego de adherirse, deben penetrar la barrera. Lo anterior se hace a través de dos vías fundamentales: transcelular y paracelular^{15,16}. Esta segunda vía supone la disrupción de las uniones estrechas entre enterocitos (*tight junctions* en terminología anglosajona)¹⁷. Tanto la vía *trans* como paracelular poseen mecanismos comunes de daño, tales como la isquemia-reperusión, el estrés oxidativo y la propia acción bacteriana; los que dañan al enterocito a la unión estrecha, o ambos. Luego de atravesar la barrera epitelial, los gérmenes deben sobrevivir a la acción bactericida de las células inmunes en la lámina propia. Si superan este nivel, deberán luchar con otras barreras inmunológicas a nivel del sistema retículo-endotelial, del hígado, bazo o pulmón. Luego de este tránsito a través de los múltiples mecanismos de defensa, se producirá la sepsis o la endotoxemia¹.

Debe mencionarse el posible papel de los macrófagos en la translocación. Normalmente, hay células macrofágicas en la mucosa, algunas de ellas insinuadas entre los enterocitos. Alguno de estos macrófagos fagocitan gérmenes y los pueden transportar a través de la barrera, constituyendo de este modo «involuntario» un vehículo para la permeación bacteriana. Por cierto, varios de los gérmenes translocados son del tipo capaz de sobrevivir a la acción bactericida de este macrófago, capacidad muchas veces ineficiente dada su situación metabólica^{1,15,18,19}.

EL FACTOR GERME

El papel que *per se* tienen los gérmenes en el proceso de translocación es muy importante. En primer término, hay ciertas características genéticas del germen o del huésped que pueden influir en la permeación de los primeros. Un buen ejemplo de lo anterior ha sido lo demostrado por Vázquez-Torres et al²⁰, al estudiar permeabilidad intestinal a *Salmonella*. Los autores demostraron que, para poder penetrar a través de las placas de Peyer, el

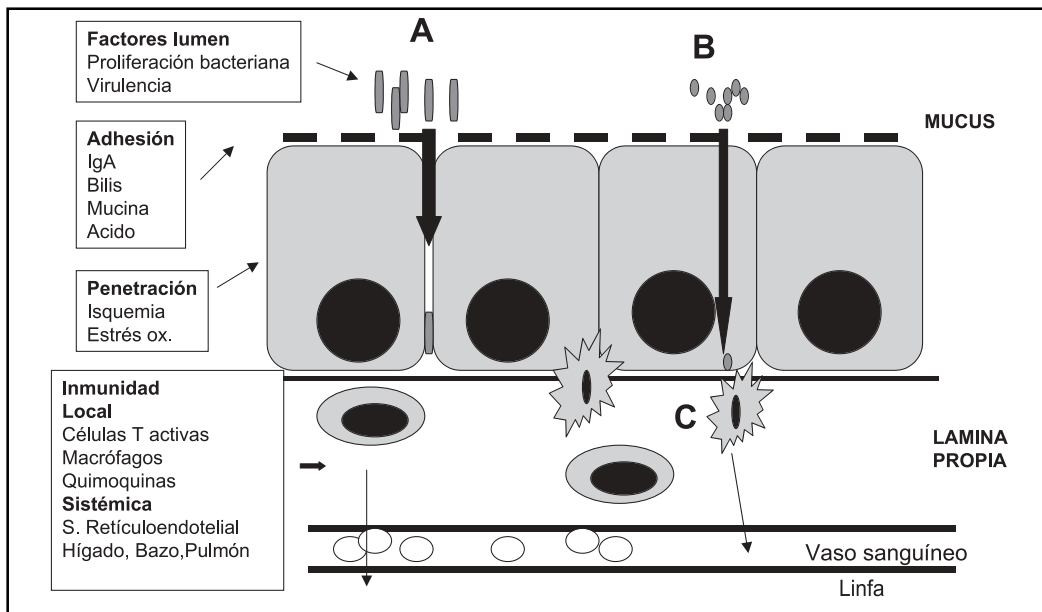


Figura 1. Barrera intestinal: componentes involucrados en la translocación bacteriana. (A= penetración intercelular de gérmenes, B= penetración transcelular, C= macrófagos y células T. Adaptado de Wiest y Rath. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425).

germen debe poseer un gen de penetración (inv-A). Las bacterias inv-A negativas no pueden penetrar las placas de Peyer, pero sí lo pueden hacer a través de la mucosa, usando como receptor y ligante una integrina CD-18 dependiente. Por último, un germen inv-A negativo no es capaz de penetrar en ratas *knock out* para la integrina CD-18.

Alverdy et al¹⁸, postularon otra serie de características bacterianas que permiten comprender mejor el papel de los gérmenes en la permeación a través de la barrera (Figura 2). En primer término, es necesario aclarar que los gérmenes luminales no expresan su virulencia de forma constante. De hecho, muchos de ellos la desarrollan sólo cuando hay carencia de nutrientes o se generan condiciones locales que le son adversas (pH mucoso ácido, estrés oxidativo, catecolaminas, baja tensión de oxígeno). Muchas de las situaciones previas se observan en el paciente crítico. En estas condiciones, las colonias empiezan a crecer aceleradamente y en forma coordinada, y desarrollan mecanismos que les permiten

adherirse al enterocito para penetrar, invadir y provocar respuesta de mediadores. De hecho, los gérmenes usan receptores propios o del enterocito para adherirse y, luego de producida esta unión, introducen su material nuclear a la célula intestinal (este mecanismo se denomina «jeringa molecular»), produciendo una alteración del sistema de señales del enterocito, provocando la disrupción de las *tight junctions*, la expresión de citoquinas y la apoptosis celular. Todos estos factores facilitan a su vez la adherencia y la penetración. De hecho, una vez comenzada la penetración bacteriana, ésta tiende a perpetuarse a través de los mecanismos descritos, en los que cobra especial relevancia la cascada inflamatoria. Este fenómeno también se aprecia en humanos. Erwin et al²¹, en pacientes con pancreatitis aguda, demostraron el incremento de la proteína ligante de polisacáridos (liga endotoxinas a monocitos, células epiteliales y endoteliales), activada por la interleuquina 6. Dicho aumento fue mucho mayor en pacientes catalogados como graves.

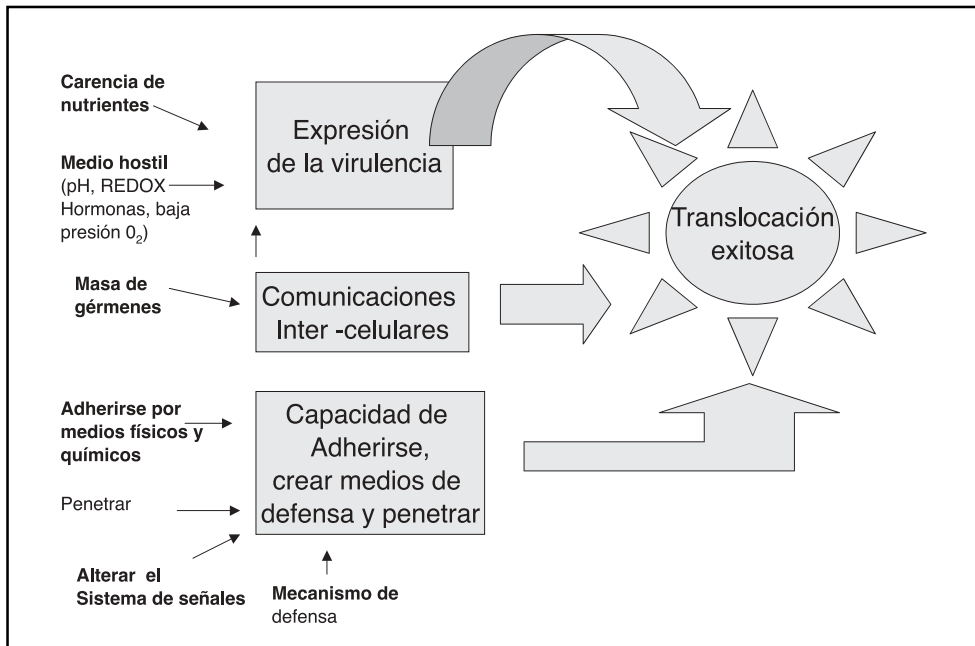


Figura 2. Capacidades bacterianas que favorecen la translocación (adaptado de Alverdy, *Crit Care Med* 2003; 31: 598-607).

EFFECTO DE LA ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Uno de los fenómenos más frecuentes en pacientes críticos es el de isquemia y reperfusión esplácnica (IR). Este fenómeno puede provocar una serie de alteraciones en la barrera intestinal²². A nivel del intestino en general se produce íleo, lo que obliga muchas veces al uso de NP. Ambas situaciones, más el uso de antibióticos y antiácidos, se consideran factores que favorecen la proliferación microbiana¹. Un segundo hecho es el daño isquémico de la mucosa, lo que puede alterar su permeabilidad. Un segundo nivel de daño sucede en el endotelio de la extensa red vascular presente en el intestino. Dicha isquemia activa a los leucocitos de la mucosa intestinal, desencadenando una cascada inflamatoria que colabora al daño mucoso y a la funcionalidad de la barrera (a través de las *tight junctions* por ejemplo). Esta misma respuesta inflamatoria, extensa e intensa, puede afectar tejidos extraintestinales. Por último, la isquemia afecta a la función inmune local y a los mecanismos extraintestinales asociados de dicha inmunidad²³⁻²⁵.

Sin duda, la actividad inflamatoria desencadenada al activarse algunos factores nucleares tales como el κB (NF κ B) o el activador proteico 1 (AP-1), pueden perpetuar el daño por IR. Ambos factores, NF κ B y AP-1, se sobreexpresan en la mucosa intestinal frente a IR. De ellos, el más importante es el NF κ B. Dicho factor está normalmente presente, en forma inactiva, en el citoplasma. Si algún estímulo (endotoxina, superóxidos, TNF alfa, IL-1, etc.), activa su receptor específico, el inactivador del NF κ B se fosforila, liberando al dímero activo del factor, el que migra al núcleo donde posee un dominio al cual se une y activa la expresión de un sinnúmero de productos proinflamatorios (TNF alfa, iNOS, ICAM-1, IL-6 etc)^{24,25}.

EL INTESTINO COMO ÓRGANO BLANCO DE INJURIAS A DISTANCIA

Tal como la inflamación del intestino puede generar efectos a distancia, ciertas injurias que suceden fuera del intestino pueden afectar la

función de barrera. Se ha descrito aumentos en la permeabilidad intestinal en pacientes portadores de claudicación intermitente²⁶. Harkin et al²⁷, en un modelo animal de ligadura de arterias femorales, demostraron que la IR de extremidades inferiores produce incremento en la permeabilidad frente a endotoxinas entéricas. Dicho aumento en la permeabilidad se acompaña de un incremento paralelo de IL-6. Es muy interesante destacar que, si se infunde una proteína bactericida (BPI) en forma previa a soltar la ligadura femoral, la respuesta de IL-6 y la permeación de endotoxinas se minimizan. Si la infusión de BPI se hace una hora posreperusión, el efecto sobre IL-6 o endotoxinas es mucho menor. Hang et al²⁸, en otro modelo experimental, esta vez de traumatismo cerebral, demostraron que dicho trauma produce sobre expresión de NFκB intestinal.

UNA TEORÍA GENERAL

Mac Donald y Monteleone²⁹ plantean lo que podría ser una teoría general acerca de la función de barrera. Según estos autores, la mucosa intestinal dispone de varios mecanismos (en placas de Peyer y en el resto de la mucosa), para evaluar en forma permanente a los gérmenes existentes en el lumen intestinal. Dichos mecanismos suponen un contacto directo con los gérmenes, a través de la translocación o por medio de receptores específicos que poseen dominios externos y componentes activos intramucosos. El objetivo de esta evaluación es mantener al día la actividad inmune y crear una memoria inmunológica para efectos locales (ej: IgA, células inmunes) o a distancia (se

sabe, por ejemplo, que linfocitos intramucosos migran hasta alojarse en el pulmón) y para mantener una actividad modesta y controlada al sistema inflamatorio local. Este sistema estaría así construido, pues la superficie intestinal es uno de los principales medios de contacto del organismo con el medio ambiente, por lo que el sistema proveería una importante información inmunológica a todo el organismo y establecería defensas inmunes locales de acuerdo a la realidad bacteriológica presente en el lumen intestinal.

Se supone que frente al daño de la barrera intestinal, se produce un paso mayor de gérmenes o toxinas (los que actúan como antígenos), desencadenándose una inflamación masiva, lo que perpetuaría la falla de la barrera intestinal.

CONCLUSIONES

El funcionamiento de la barrera intestinal es un tema complejo, importante y que se encuentra actualmente en activa investigación. Hasta ahora, podemos concluir que la falla de la barrera intestinal y la translocación son fenómenos multifactoriales, que el significado fisiopatológico de la atrofia de la mucosa es controversial, que el «factor germen» es de importancia central en el proceso de translocación, que la isquemia esplácica, la falla de la barrera intestinal y la translocación pueden suceder precozmente luego de la injuria inicial (ya sea antes o durante la reanimación del paciente) y que el intestino también actúa como un órgano blanco de injurias a distancia, los que generan inflamación, local o sistémica, y alteración de la permeabilidad intestinal.

REFERENCIAS

1. WIEST R, RATH C. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425.
2. DEITCH EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125: 403-4.
3. ALPERS DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 679-83.
4. BUCHMANN A, MOURKAZEL A, AMENT M, BELLE M, AMENT ME, ECKERT CD ET AL. Effects of total parenteral nutrition on intestinal morphology and function in humans. *Trans Proc* 1994; 26: 1457.
5. ADIBI SA, ALLEN ERE. Impaired jejunal absorption rates of essential amino acids induced by either dietary, caloric/or protein deprivation in man. *Gastroenterology* 1970; 59: 404-13.
6. SEDMAN PC, MACFIE J, PALMER M, MITCHELL CJ, SAGAR PM. Preoperative total parenteral nutrition is not

- associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663-7.
7. GUEDON C, SCHMITZ J, LEREBOURS F, METAYER J, ANDREU E, COLIN HJ. Decreased brush border hydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterology* 1986; 90: 373-8.
 8. VAN DER HULST RRWJ, VON MEYERFELDT MF, VAN KREEL BK, BRUMMER RJM, ARENDS JW, DEUTZ NEP ET AL. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993; 341: 1363-5.
 9. HERNÁNDEZ G, VELASCO N, WAINSTEIN C, CASTILLO L, BUGEDO G, MAIZ A ET AL. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care* 1999; 14: 73-7.
 10. KANWAR S, WINDSOR ACJW, WELSH F, BARCLAY GR, GUILLOU PJ, REYNOLDS JV. Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complication after major upper gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2000; 231: 88-95.
 11. RAHMAN SH, AMMORI BJ, HOLMFELD J, LARVIN M, McMAHON MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 26-36.
 12. LIEBERMAN JM, MARKS WH, COHN S, JAICKS R, LAWRENCE W, SACCHETTINI J ET AL. Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1998; 45: 900-6.
 13. WOODCOCK NP, SUDHEER V, EL-BARGHOUTI N, PERRY P, MACFIE J. Bacterial translocation in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1999; 87: 439-42.
 14. ASSIMAKOPOULOS SF, VAGIANOS CE, PATSOUKIS N, GEORGIU C, NIKOLOPOULOU V, SCOPA CD. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats. *Acta Physiol Scand* 2004; 180: 177-85.
 15. ALEXANDER JW, BOYCE ST, BABCOCK GF, GIANOTTI L, PACK MD, DUNN DL ET AL. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212: 496-510.
 16. MACFIE J, O'BOYLE C, MITCHELL CJ, BUCKLEY PM, JOHNSTONE D, SUDWORTH P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* 1999; 45: 223-8.
 17. LIU Z, LI N, NEU J. Tight junctions, leaky intestines and pediatric diseases. *Acta Paediatr* 2005; 94: 386-93.
 18. ALVERDY JC, LAUGHLIN RS, WU L. Influence of the critically ill state on host pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003; 31: 598-607.
 19. ARANOW JS, FINK MP. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness. *Br J Anaesthesia* 1996; 77: 71-81.
 20. VÁZQUEZ-TORRES A, JONES-CARSON J, BAUMIER AJ, FAKOW S, VALDIVIA R, BROWN W ET AL. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD-18 expressing phagocytes. *Nature* 1999; 401: 804-8.
 21. ERWIN PJ, LEWIS H, DOLAN S, TOBIAS PS, SHUMANN RR, LAMPING N ET AL. Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 104-9.
 22. ROKYTA R, MATEJOVIC M, KROUZECKY A, NOVAK I. Enteral nutrition and hepatosplenic region in critically ill patients-friends or foes. *Physiol Res* 2003; 52: 31-7.
 23. SATO N, MOORE FA, MARSHALL A, SMITH BS, LEI Z, MOORE-OLUFEMI S ET AL. Immune-enhancing enteral nutrients differentially modulate the early proinflammatory transcription factors mediated gut ischemia/reperfusion. *J Trauma* 2005; 50: 455-61.
 24. DEL HELLE S, BASIUS R, DICATO M, DIEDERICH M. A Beginner's guide to NF- κ B signaling pathways. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1030: 1-13.
 25. GROTZ MRW, DEITCH EA, DING J, DAZHONG X, HUANG Q, REGEL G. Intestinal cytokine response after gut ischemia. *Ann Surg* 1999; 229: 478-86.
 26. IWATA H, MATSUSHITA M, NISHIKIMI N, SAKURAI T, NIMURA Y. Intestinal permeability is increased in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1003-7.
 27. HARKIN DW, BARROS AB, YASSIN MI, HOPER M, ISLA HALLIDAY M, PARKS TG ET AL. Recombinant bactericidal/permeability - increasing protein attenuates the systemic inflammatory response syndrome in lower limb ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg* 2001; 33: 840-6.
 28. HANG CH, SHI JX, LI JS, LI WQ, YIN HX. Up - regulation of intestinal nuclear factor kappa B and intercellular adhesion molecule - 1 following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1149-54.
 29. MAC DONALD TT, MONTELEONE G. Immunity, Inflammation and allergy in the gut. *Science* 2005; 307: 1920-5.