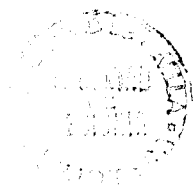


17/36

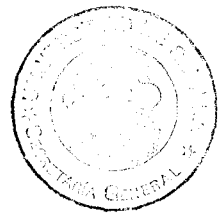


FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 57 número 27 del libro
correspondiente.
Sevilla, 17 JUL 1990



El Jefe del Negociado de Tesis,

Alejo Raffite

CORRELACIONES CLINICOPATOLOGICAS EN EL
FALLO MULTIORGANICO

TESIS DOCTORAL

X

Alejandro Doblaz Claros

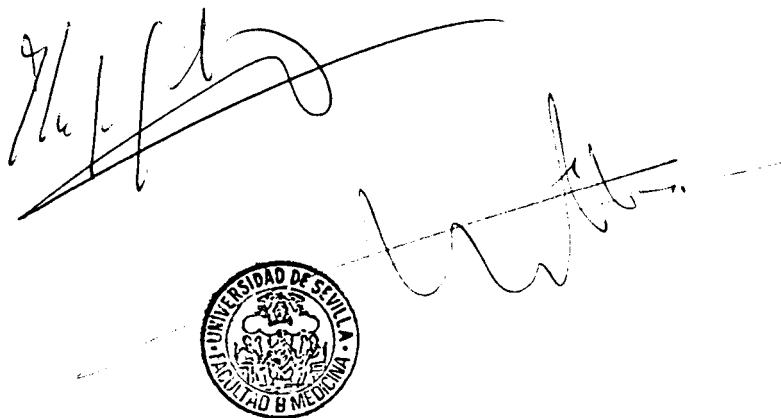
Julio 1990

DON HUGO GALERA DAVIDSON, CATEDRATICO DE ANATOMIA PATOLOGICA E HISTOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA Y DON JAIME CONDE GARCIA, JEFE DE SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL GENERAL DE HUELVA,

CERTIFICAN:

Que bajo su dirección y en el Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica, ha sido realizado el trabajo titulado "CORRELACIONES CLINICOPATOLOGICAS EN EL FALLO MULTIORGANICO" por Don Alejandro Doblas Claros para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en Sevilla, Julio de mil novecientos noventa.



FACULTAD DE MEDICINA
D^O. DE CITOLOGIA E HISTOLOGIA
NORMAL Y PATOLOGICA

41009 SEVILLA

DEDICATORIA

A Mariché, por compartir su
vida conmigo, y a quienes
lo han hecho en alguna
ocasión.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Manuel Herrera Carranza sin cuya guía e insistencia no hubiera realizado este estudio, ni muchos otros, y como ejemplo de dedicación y capacidad de trabajo.

A los Drs. Ignacio Muñoz Muñoz y Jaime Conde García que han realizado conmigo esta investigación.

Al Dr. Hugo Galera Davidson por sus acertadas indicaciones en este estudio.

A mis compañeros de trabajo los Drs. Rafael Barba Pichardo, José Venegas Gamero, Manuel Rodríguez Carvajal, Antonio Catalán Valadés y Enrique Pino de Moya por haber colaborado y apoyado la realización de esta tesis.

Al Dr. José Maldonado Pérez por su cooperación en el trabajo estadístico informático.

A Pepi Rodríguez Aguazo por su colaboración en la labor mecanográfica y su aliento.

A todo el personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General de Huelva por su ayuda y ánimo.

INDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCION.	4
1. RESEÑA HISTORICA.	5
2. GENERALIDADES.	8
2.1. Justificación de la denominación fallo multiorgánico.	
2.2. Definición clínica y concepto.	
2.3. Etiología.	
2.4 Fisiopatología.	
2.5. Lesiones estructurales.	
3. TABLAS.	40
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	55
1. IMPORTANCIA DEL SINDROME.	56
1.1. Pronóstico.	
1.2. Coste económico.	
1.3. Problemas éticos.	
2. DIFICULTAD DE LA DEFINICION CLINICA.	59
3. ESCASEZ DE ESTUDIOS MORFOLOGICOS.	60
4. OBJETIVO DEL ESTUDIO.	61
III. MATERIAL Y METODO.	62
1. CONSIDERACIONES GENERALES.	63
2. DESCRIPCION DEL PROTOCOLO.	65
2.1. Criterios clínicos de fallo multior- gánico.	

2.2. Clasificación evolutiva de los pacientes.	
2.3. Lesiones histológicas investigadas.	
2.4. Criterios de sepsis clínica.	
2.5. Criterios de neumonía clínica.	
3. MATERIAL.	69
3.1. Criterios clínicos.	
3.2. Método histológico.	
4. METODO ESTADISTICO.	73
5. PARAMETROS ESTUDIADOS.	74
6. TABLAS.	76
IV. RESULTADOS.	85
1. HALLAZGOS HISTOLOGICOS.	86
1.1. Alteraciones sistémicas.	
1.2. Afectación de sistemas orgánicos.	
1.3. Lesiones morfológicas individuales.	
2. CORRELACION CLINICOPATOLOGICA.	90
3. SINDROMES ASOCIADOS CON EL FALLO MULTIOR- GANICO.	91
4. OTRAS VARIABLES.	93
5. TABLAS Y FIGURAS.	94
V. DISCUSION.	105
1. JUSTIFICACION DE LOS CRITERIOS CLINICOS DE FALLO MULTIORGANICO.	106
2. LESIONES HISTOLOGICAS INVESTIGADAS.	109

3. CRITERIOS DE SEPSIS Y NEUMONIA CLINICAS.	111
4. HALLAZGOS HISTOLOGICOS.	113
5. CORRELACIONES CLINICOPATOLOGICAS.	124
6. SINDROMES ASOCIADOS CON EL FALLO MULTIOR- GANICO.	128
7. OTRAS VARIABLES.	131
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	132
VI. CONCLUSIONES.	133
VII. RESUMEN.	136
VIII. BIBLIOGRAFIA.	140

I. INTRODUCCION.

1. RESEÑA HISTORICA.

La terapéutica ha avanzado y mejorado progresivamente en las últimas décadas. Conforme a ello la amenaza principal para la supervivencia se ha modificado de un fallo orgánico a otro.

En la década de los años 40 fue el sistema cardiovascular con el shock el fallo orgánico esencial. Al llegarse a una comprensión de la importancia de la pérdida sanguínea y la hipovolemia, la administración precoz de sangre y líquidos consiguió una disminución en la mortalidad. En los años 50 surgió la insuficiencia renal como principal desafío, y se logró tratar satisfactoriamente gracias a la utilización de la diálisis además del mejor conocimiento de la necesidad del mantenimiento de un flujo renal adecuado. En la década de los 60 el fallo orgánico cardinal fue el respiratorio agudo, y de nuevo el uso y perfeccionamiento de la ventilación mecánica unida a un soporte circulatorio más agresivo con el desarrollo de la monitorización hemodinámica invasiva, redujeron la mortalidad temprana del mismo(1, 2). En la década de los 70 el reto fue , y en parte continua siéndolo el fallo del sistema nervioso central. Pero actualmente el factor limitante fundamental de la supervivencia más que el fallo orgánico de un solo sistema, lo es la combinación de varios de ellos simultáneamente, lo que se ha denominado de varias formas: fallo sistémico secuencial, de múltiples sistemas orgánicos(3), sistémico progresivo(1), o simplemente fallo multiorgánico (4).

Un antecedente remoto aparece ya en 1.836, cuando se describió la "neumonía biliosa" como el desarrollo de una alteración hepática en el transcurso de una neumonía, sin que existiera infección hepática, y en 1.986 Garvin publicó unos nuevos comentarios sobre el mismo cuadro(5). Se consignó pues la concurrencia de dos fallos orgánicos y además la evolución secuencial de uno sobre otro.

Posteriormente se publicaron otras referencias parciales de fallo de varios sistemas orgánicos coincidentes. Hardaway en 1.967 observó la coexistencia frecuente en el shock no cardiogénico con fallo respiratorio agudo de una coagulación intravascular diseminada, la cual propuso podría jugar un papel importante en el desarrollo del fallo respiratorio agudo(6). En 1.969 Skillman llegó a identificar un síndrome clínico de hemorragia masiva por múltiples úlceras gástricas agudas asociado con fallo respiratorio, hipotensión, sepsis e ictericia (7).

Durante el mismo año Wilson indicó que en el shock aparecía una alteración progresiva y secuencial de distintos parénquimas orgánicos: hepático, renal, pulmonar y del sistema nervioso central, además estableció una relación directa entre la mortalidad y el número de órganos afectados, encontrando una mortalidad del 100% para la afectación hepática y también muy elevada para la acidosis(8).

Pero es Tilney en 1.973 quien utilizó por primera vez la denominación de fallo sistémico secuencial o de múltiples sistemas orgánicos, y lo reconoció por tanto como una entidad propia(3). Describió una serie secuencial de fallos orgánicos

en pacientes post-operados de aneurismas de aorta abdominal y con insuficiencia renal acompañante que precisaron hemodiàlisis, constatando como la mortalidad de ambas patologías asociadas era mayor que la de sus riesgos tomados individualmente.

En 1.975 Baue vuelve a utilizar el término incorporándole el adjetivo de progresivo e indica una serie de causas, una secuencia y una definición de distintos fallos orgánicos(1). Border en 1.976 relaciona el desarrollo del síndrome con un déficit de combustible muscular con desnutrición proteica visceral(9). En ese mismo año Champion publica un estudio clínico-patológico de la disfunción hepática tras el shock utilizando la denominación de fallo de múltiples órganos (10).

Y Eiseman en 1.977 lo llama escuetamente fallo multiórganico (4). A partir de ahí se ha generalizado su estudio y el uso del término de síndrome de fallo multiórganico o multisistémico.

2. GENERALIDADES.

2.1. Justificación de la denominación fallo multiorgánico.

Al descubrimiento y acuñación del síndrome como entidad nosológica han contribuido principalmente dos hechos, uno los avances terapéuticos: farmacológicos, quirúrgicos y tecnológicos, que han permitido mantener con vida a pacientes con una serie de insuficiencias orgánicas graves, que no han sido posible observar antes conjuntamente (11). Eisman incluso llega a considerarlo un "nuevo síndrome creado por el hombre" (4), y otro la observación de una mortalidad mayor de la esperada como Tilney refiere al efectuarse la siguiente pregunta que considera "fundamental y familiar" en los pacientes críticos: "¿Cómo un número de compromisos fisiológicos, cada uno en sí mismo potencialmente reversible, combinados hacen la supervivencia excepcional?" (3).

Laín Entralgo señala:

La clasificación de las enfermedades tienen un carácter convencional y pragmático;,,, pragmático porque el nombre de una entidad morbosa debe servir para mejor entender la peculiaridad clínica y etiología del caso individual y para hacer posible la comunicación de los médicos entre sí y con las instituciones sociales (12).

En mi criterio también debe servir para mejorar la comunicación de los profesionales sanitarios con la sociedad en general y con el paciente en particular. En todos estos

sentidos tiene utilidad la nueva nominación del síndrome de fallo multiorgánico además de fundamental, que ya hemos mencionado, de describir la constatación de la coexistencia de varios fallos orgánicos graves que implica el riesgo de una alta mortalidad. En esta línea de pensamiento Baue señala que el fallo multisistémico no es sólo un síndrome sino un concepto en el cuidado y estudio de los sujetos afectados (13).

2.2. Definición clínica y concepto.

Desde la primera descripción del síndrome dada por Tilney en 1.973 (Tabla 1) un gran número de definiciones se han publicado cada una de ellas con su propia peculiaridad (1-4, 11, 13-63).

2.2.1. Suma de varios fallos orgánicos coexistentes.

Analizando su propia denominación es la insuficiencia de varios órganos distintos coexistentes en el tiempo. Esta interpretación es la que sigue Knaus, que afirma que el fallo multiorgánico es un conjunto de anormalidades fisiológicas graves que ocurren tras una amplia variedad de enfermedades (18, 20, 30, 63) y le lleva a dar unos criterios de fallos orgánicos (Tabla 2) basados en su publicación previa sobre el APACHE (64). Wilkinson adaptó estos criterios para la edad pediátrica (Tabla 3). Otros autores comparten este enfoque (4, 28), pero en cambio, algunos sólo considera al fallo multiorgánico como tal cuando hay una presencia concomitante de al menos tres o

más sistemas afectados de forma aguda en el mismo paciente (27, 34, 50, 53), basando esta exigencia en encontrar una mortalidad significativamente mayor en sus pacientes a partir de este número de fallos orgánicos asociados (27, 34). Abizanda y Jordá especifican en sus criterios diagnósticos que excluyen las patologías previas al proceso que motivó el ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva (34, 27). Y en general es un hecho que se sobreentiende en la mayoría de las publicaciones, considerándose pues al fallo multiorgánico como una combinación de fallos orgánicos agudos (18-21), o bien una agudización de una limitación funcional preexistente asociada al fallo de otros sistemas orgánicos (13).

Para aumentar la confusión los fallos orgánicos considerados en las diferentes definiciones van desde los tres de Richards: pulmonar, hepático y renal (58), a los nueve de Vincent: cardiovascular, respiratorio, neurológico, renal, gastrointestinal, hepatobiliar, hematológico, metabólico y cutáneo-esquelético (61). Además otros autores han considerado fallos de otros sistemas como el pancreático por Tilney (3), que también sugirió como posible Baue junto al de otras glándulas endocrinas y exocrinas (1), o el inmunológico descrito por Marshall (17).

2.2.2. Síndrome secuencial.

Para otros autores como ya señaló Tilney en la primera utilización del término, implica un desarrollo secuencial (3, 14, 39, 48) o progresivo (1, 43), por fases (11, 39-

41) , o una secuencia progresiva y acumulativa de fallos orgánicos (9).

No obstante, incluso autores que han establecido una secuencia de fallos orgánicos, afirman que cada enfermo no sigue un prototipo o patrón preciso y la evolución del cuadro puede ser muy diferente en distintas personas (14, 42). Y hay quien señala un patrón rápido y monofásico (65).

2.2.3. Síndrome hipermetabólico.

La principal discrepancia en su definición no es su posible desarrollo secuencial, si no la distinción entre la mera coincidencia de dos o más fallos orgánicos simultáneos y un síndrome que además conllevaría una serie de características propias.

Cerra defiende que es fundamentalmente un estado hipermetabólico, y así lo denomina síndrome de fallo hipermetabólico multiorgánico (40, 66) o síndrome de fallo hipermetabólico multiorgánico persistente (41). También Pinsky considera como características centrales del síndrome el hipermetabolismo, con resistencia a la insulina y la utilización de aminoácidos alternativos como fuente de energía (56, 57).

2.2.4. Complicación final de la enfermedad crítica.

Como ya hemos mencionado Eiseman escribió que el fallo multiorgánico ha sido una enfermedad creada por el hombre (4), y Baue afirmó que era el resultado natural del pro-

greso en las técnicas terapéuticas (1, 13), lo que McMenemy compartió (11). Por lo que Pinsky dice: " es el proceso progresivo de disfunción que sigue al tratamiento inicial de la enfermedad crítica" (57), y llega a afirmar que es la complicación final de la enfermedad crítica (56), lo cual expresó Fry más rotundamente al definirlo como una vía final común para la muerte (42).

2.2.5. Fallo de la homeostasis defensiva.

Pinsky también mantiene que el fallo multiorgánico no es sólo una sumación de fallos orgánicos según el modelo clásico sino un estado interrelacionado de fallo de las defensas del paciente (57), lo que Macho denomina fallo de la homeostasis defensiva (48).

2.3. Etiología.

Al igual que otros aspectos del síndrome su etiología no está claramente definida. Por ello Cerra señala que: "el origen del síndrome reside en la mediación de la respuesta metabólica a la lesión, aunque la causa de la transición a fallo orgánico sigue desconocida" (67). Es curioso que en esta frase menciona un origen, pero a su vez desconoce la causa.

Pinsky, no obstante, cree que es originado por nuestra capacidad para mantener a pacientes a través de su enfermedad inicial sin conseguir erradicar la respuesta sistémica de esa enfermedad inicial o una infección subsecuente

(56). Pero Knaus señala que, sin embargo, el nexo común entre los pacientes con fallo multiorgánico puede ser no sólo su fallo para responder al tratamiento, sino que quizás hay un disparador o causa única (31).

Baue fue el primero que estableció unas causas del fallo multiorgánico e indicó que parecían ser una serie de factores relacionados, todos los cuales influían sobre varios sistemas orgánicos, e identificó a una serie de ellos (Tabla 4) (1). Tras esta relación inicial las propuestas etiológicas han sido múltiples (4, 13, 14, 32, 38, 42, 49, 51, 55, 59, 63, 65, 67, 70-86).

2.3.1. La sepsis como causa del fallo multiorgánico.

Se han propuesto diversas etiologías del síndrome, entre ellas la sepsis tiene un papel central y Eiseman fue el primero en mencionarlo (4). Posteriormente diferentes publicaciones también la han señalado como causa principal, indicando a la infección diseminada como nexo de unión de la insuficiencia de los distintos órganos (38), o considerando la respuesta del organismo a la sepsis como la etiología del síndrome (72), o remarcando que más que cualquier otra variable clínica guarda relación con la génesis del fallo multiorgánico (42).

Otros numerosos autores la han considerado como primordial entre otros factores de riesgo (14, 16, 32, 40, 41, 43, 45, 65, 76-78, 80).

Dentro de las posibles infecciones causantes de sepsis puede originar fallo multiorgánico cualquier tipo de microorganismo invasor: bacteria, hongo o virus (41, 87),

de esta relación se han publicado fallos multiorgánicos por multitud de infecciones incluyendo a algunas infrecuentes: legionelosis (53, 82), fiebre botonosa mediterránea (73, 88), mucormicosis (70) o shock tóxico (47).

El cuadro del shock tóxico lleva a la reflexión de que su propia definición incluye como requisito la presencia de tres o más alteraciones multisistémicas (89). También la definición de sepsis de Bone incluye entre sus requisitos la presencia de al menos una manifestación de perfusión inadecuada o disfunción de órganos (90).

Pero algunos autores observan que hay fallo multiorgánico sin sepsis, lo que probablemente indica la existencia de varias causas que puedan desarrollarlo (13, 16).

2.3.2. Factores de riesgo en general.

Manship relaciona una serie de factores asociados con el desarrollo de fallos multiorgánicos letales (51), extraídos a su vez como recopilación de otros estudios (Tabla 5) (1, 4, 13, 14). Knaus en su estudio epidemiológico multicéntrico sobre 5.815 pacientes ingresados en Servicios de Medicina Intensiva y seleccionados al azar, y de los cuales 891 presentaron al menos dos fallos orgánicos simultáneos, encontró los siguientes factores de riesgo para desarrollar fallo mutiorgánico: a) puntuación elevada del APACHE II al ingreso; b) diagnóstico de sepsis o infección a la admisión; c) edad mayor de 65 años (31).

Hay otra serie de autores que consideran que los activadores de este síndrome son la sepsis grave, o la inflama-

ción severa con focos persistentes de tejido necrótico o lesionado, o bien las alteraciones importantes de la perfusión (41, 42, 48).

Como curiosidad hay una serie de publicaciones que incluyen al error en el manejo clínico o en el tratamiento como otro factor de riesgo (4, 74, 76).

2.3.3. Factores de riesgo en diversas afectaciones.

2.3.3.1. En pacientes postoperados.

Fry encontró unos factores etiológicos estadísticamente significativos en un estudio sobre 553 pacientes sometidos a cirugía de emergencia, entre ellos como más frecuentes: a) el shock oligohémico, y b) la sepsis; y también aunque con menor frecuencia: c) tratamiento masivo con líquidos o transfusiones sanguíneas, y d) lesión torácica. Ninguna de estas dos últimas circunstancias fue significativa en ausencia de sepsis (14).

También Maetani estudió a 565 pacientes que sufrieron cirugía abdominal mayor y encontró siete variables asociadas significativamente con el desarrollo de fallo multiorgánico (Tabla 6), siendo de ellas la de mayor importancia la transfusión sanguínea, sin que ésta presentara una interacción estadística con los diferentes cuadros clínicos que motivaron la intervención. Concluye que la transfusión sanguínea es un factor importante en la evolución del fallo multiorgánico, e independiente de las patologías previas que la motivaron (49).

2.3.3.2. En pacientes politraumatizados.

Se refieren unos factores etiológicos similares a los previamente descritos: a) shock hemorrágico grave y mantenido(sobre todo en la fase inicial); b) aporte de volúmenes elevados de sangre; c) efecto directo del trauma; d) sepsis(especialmente en la fase tardía) (65).

2.3.3.3. En fallo respiratorio agudo y síndrome de distress respiratorio del adulto.

Guenter incluye en su publicación una lista de condiciones asociadas con el desarrollo de fallo multiorgánico con fallo respiratorio agudo incluido(Tabla 7) (77).

Otros encuentran como causa más frecuente del fallo multiorgánico con síndrome de distress respiratorio del adulto(SDRA) a la sepsis (86). No obstante para algunos autores el SDRA es una manifestación más de una afectación sistémica que sería el fallo multiorgánico(45, 52, 68, 91-97), o bien el SDRA es un proceso primario y el fallo multiorgánico una complicación (95), por lo tanto cada uno de los factores etiológicos del síndrome de distress respiratorio del adulto podría producir el fallo multiorgánico (Tabla 8) (68, 98).

El SCOR o Comité de los Centros especializados de Estados Unidos en la investigación del SDRA también define al SDRA en términos de fallo multiorgánico (95).

2.3.3.4. Miscelánea.

Hay otra serie de referencias a etiologías anecdóticas del fallo multiorgánico como: golpe de calor (69, 75), intoxicaciones por etilen-glicol (71), o paraquat (81), o el casi-ahogamiento (79).

2.4. Fisiopatología.

Como ya hemos señalado el síndrome de fallo multiorgánico presenta múltiples mecanismos de producción, siendo pues su fisiopatología compleja y diversa (61). Se han propuesto diferentes maneras de producción del síndrome que describimos a continuación.

2.4.1. Alteraciones de la perfusión y microcirculación.

Entre los posibles mecanismos de desarrollo del fallo multiorgánico asociado con la sepsis y el trauma, Bihari menciona en primer lugar a factores mecánicos productores de una maldistribución del flujo sanguíneo en la microcirculación conduciendo a daño hipóxico por fenómenos microembólicos de leucocitos, hematíes, plaquetas, fibrina y otros materiales, o bien por sustancias vasoactivas que alteran la autoregulación vascular (Tabla 9) (99).

Con estas microembolizaciones o trombosis microvasculares difusas, que a su vez originan edema de los tejidos y mayor compresión capilar, están de acuerdo numerosos autores (14, 31, 42, 57, 60, 61, 83, 100, 101).

Igual ocurre con la importancia de la dependencia anormal del consumo de oxígeno del transporte del mismo, lo que también se ha denominado, consumo de oxígeno flujo-dependiente (40, 57, 87, 99), relacionándose la gravedad del fallo multiorgánico con la magnitud de la deuda de oxígeno (61, 99).

Hay que distinguir entre el transporte o envío de oxígeno por la circulación y la entrega real a los tejidos. Para demostrar esta dependencia patológica del consumo de oxígeno del transporte del mismo se han ideado la prueba de la prostaciclina (37, 99, 102), y la de la dobutamina (61).

Bihari también señala que la hipoxia tisular crítica es presumible que ocurra mucho antes que el cambio de respiración aeróbica a anaeróbica (99).

En la fase terminal se sugiere que hay una rotura capilar y una alteración de su reactividad (61, 101, 103), variando en los diferentes tejidos al igual que la demanda y extracción de oxígeno (101).

Cuando la disponibilidad de oxígeno a los tejidos se limita, interactúan, para mantener una independencia entre el aporte de oxígeno y el consumo por los tejidos, por un lado la vasoconstricción mediada simpáticamente, que previene un robo vascular del limitado aporte hacia los tejidos con demandas metabólicas bajas, y por otro la vasodilatación local metabólica que al aumentar la densidad de los capilares perfundidos facilita un aumento en la extracción de oxígeno. Al romperse este equilibrio se empeora

la extracción de oxígeno regional resultando en una dependencia patológica del consumo (101). Igualmente otros autores resaltan la importancia del eje neuroendocrino en las alteraciones de la microcirculación y perfusión (91).

Fry propone una hipótesis sobre la posible base microcirculatoria del fallo multiorgánico, en la cual la sepsis ocasionaría defectos microcirculatorios específicos en las vísceras, y tales defectos antecederían a los trastornos de energía celular. El músculo estriado no participaría en esta disminución de la microcirculación y dicho músculo recibiría más sangre en tanto que las vísceras la recibiría en cantidades inadecuadas durante el estado hiperdinámico (42).

No obstante todo lo referido, hay quien defiende que el fallo multiorgánico no resulta de un déficit de perfusión hística (34).

2.4.2. Alteraciones del metabolismo.

También se ha considerado al fallo multiorgánico como una enfermedad adquirida del metabolismo intermediario (104), e incluso ya hemos referido que se lo ha denominado fallo hipermetabólico multiorgánico (41, 66, 67, 91, 105).

Este aumento del catabolismo que caracteriza al fallo multiorgánico, puede ser causado por un aumento de la respuesta neuro-endocrina, y a su vez los cambios metabólicos interrelacionados de músculo esquelético, hígado y tejido

adiposo alteran el control neuroendocrino (104). Así a la disminución severa de la oxidación de la glucosa en el músculo esquelético asociada a un gran aumento de la proteólisis se le ha denominado "autocanibalismo" (87, 106). Cerra ya en 1.979 defendió que la sepsis era un estado de alteración del metabolismo, que comenzaba con un déficit de energía periférico (107), y posteriormente señaló que el fallo multiorgánico era la última secuela metabólica de la sepsis(aunque reconocía a otros activadores no sépticos del síndrome) (40). Y distinguió una serie de características del estado hipermetabólico: aumento del catabolismo, gran movilización de los aminoácidos desde el músculo y las vísceras, y aumento de la extracción hepática de los aminoácidos. Y al proseguir el proceso se producía: a) aumento del autocanibalismo; b) elevación irrestringida de la ureagénesis, c) pérdida de la influencia externa de los principios inmediatos, especialmente la glucosa, sobre el metabolismo, d) disminución de la síntesis proteica hepática y corporal total, e) intolerancia a los triglicéridos, f) aumento de la relación lactato/piruvato, g) elevación de los aminoácidos plasmáticos(sobre todo de los depurados hepáticamente), h) aumento del cociente butirato/acetato (41). Igualmente estableció unos criterios metabólicos para distinguir el fallo multiorgánico temprano y tardío (Tabla 10) (40).

No obstante todo lo referido, en la fase preterminal las células no parecen capaces de utilizar el oxígeno ni

los nutrientes para la producción de energía y el proceso parece irreversible (2, 40, 87) y Madoff localiza el defecto a nivel del ciclo de Krebs (108), denominándolo De Camp "estado hipometabólico"(2).

McMenamy también define al fallo multiorgánico como una respuesta cardiopulmonar hormono-metabólica con una disminución del catabolismo de los combustibles energéticos convencionales: glucosa, ácidos grasos y triglicéridos (a pesar de unas concentraciones plasmáticas muy elevadas) y una elevación simultánea del catabolismo de los aminoácidos ramificados (especialmente en el músculo) en asociación con un aumento secundario del catabolismo de los aminoácidos aromáticos en el hígado, pero originando una mezcla desequilibrada con disminución de la relación aminoácidos ramificados/aminoácidos aromáticos, destacando el descenso de la isoleucina y el aumento de triptófano y prolina.

En resumen hay un déficit de combustible muscular, que aumenta la oxidación de los aminoácidos ramificados con una atrofia muscular consecuente, junto a un fallo hepático con disminución de la síntesis proteica y una insuficiencia circulatoria periférica. El hecho de que exista un menor catabolismo visceral de los aminoácidos, junto a un aumento de la concentración visceral de combustibles musculares, implica que las necesidades energéticas musculares tiene un papel primario en las prioridades de aporte de sustrato, mientras que las viscerales lo tienen secundario, lo cual establece un ciclo interrelacionado entre combustible, hígado y músculo (5). Concluye que: "con los soportes modernos el hombre raramente muere de una sepsis in

vasiva que destruye órganos vitales, sino más bien de una exhaustación metabólica, que puede ser sintetizada mas brevemente como una desnutrición proteica" (109). Una serie de artículos corroboran los hallazgos previos (110-114).

2.4.3. Mediadores.

Se ha señalado que la patogénesis del fallo multiorgánico es la sumación del efecto de numerosos mediadores humorales (Tabla 11) (39), aunque hay también factores solubles producidos por organismos invasivos o tumores (115), la mayor parte del daño es producido por las propias defensas del huésped(60).

2.4.3.1. Complemento.

Para algunos autores la activación del complemento es la que conduce a la lesión microcirculatoria y las lesiones metabólicas, sobre todo hepáticas, que originan el síndrome (39), para otros su papel es fundamental a través de su activación de los neutrófilos, que a su vez dañan a la célula endotelial (97,101, 116), especialmente a nivel pulmonar (41).

2.4.3.2. Interleukina-1.

Se ha resaltado el papel de la interleukina-1, liberada por los macrófagos activados, sobre todo el aumento del catabolismo y la proteolisis muscular que ocasiona (42, 87).

2.4.3.3. Radicales de oxígeno.

Producidos por los polimorfonucleares destacan al poder originar daño directo a las células endoteliales (39, 57), neumocitos y fibroblastos (39), por un mecanismo de lesión de las organelas intracelulares y de la permeabilidad de la membrana celular (41). Está especialmente referida su participación en la lesión pulmonar aguda (39, 41), habiéndose descrito que origina aumento y posterior agregación de la actina filamentosa y disminución de los microtúbulos de las células alveolares, por lo que se redondean, disminuyendo su superficie de contacto con sus contiguas incluyendo las células endoteliales, desencadenando la apertura de poros de estas últimas que aumentan su permeabilidad (39).

2.4.3.4. Prostaglandinas.

De este grupo de eicosanoides destacan por sus acciones la prostaciclina (PGI_2) con un efecto vasodilatador, y el tromboxano, especialmente el B_2 .

En pacientes sépticos se han observado unos niveles mayores de prostaciclina en aquellos que preservaron las funciones orgánicas (sobre todo pulmonar y renal) y en los que sobrevivieron. En cambio se encontraron unos niveles significativamente más elevados de tromboxano B_2 en los no supervivientes (117). Así se ha denominado "paro microcirculatorio" a la suma del bloqueo biomecánico (agregado de leucocitos, plaquetas y fibrina) y la vasoconstricción microvascular consecuencia de los efectos del tromboxano, dentro de una hipótesis de base microcirculatoria del fallo multiorgánico (42).

2.4.3.5. Factor de necrosis tumoral.

Entre los mediadores que pueden amplificar la respuesta inflamatoria se menciona como esencial al factor de necrosis tumoral (TNF), especialmente en la fase inicial, originando daño celular y presentando múltiples vías de alteración subsecuente, y a veces redundantes (57).

Se ha demostrado que media mejor que otros los efectos de los liposacáridos bacterianos y confiere por inmunización pasiva protección parcial contra la acción de éstos en animales. También produce hipertrigliceridemia y lisis in vitro de diferentes células, y se postula que aumenta la permeabilidad vascular en la sepsis con la producción de un tercer espacio probablemente intracelular con secuestración de sal y agua. Además se sugiere que produce síntesis y liberación de otros mediadores inflamatorios como: leucotrienos, factor agregante plaquetario (PAF) y otros. Su administración en animales produce shock.

Se ha relacionado en distintos estudios con efectos de la infecciones por virus de inmunodeficiencia humana, paludismo cerebral, meningitis bacteriana aguda (pero no viral), y en general en pacientes con sepsis y otras enfermedades sistémicas entre ellas neoplasias y síndrome de Kawasaki.

Su DNA contiene una secuencia denominada TTATTTAT, que también se encuentra en algunas interleukinas, todos los tipos de interferon, algunos oncogenes y otras sustancias biológicas, pareciendo ser una diana para el ataque de enzimas nucleósidos que pueden conducir a inestabilidad de

dicho DNA (115).

2.4.3.6. Leucotrienos.

Se ha propuesto que los leucotrienos (LT) pueden iniciar o amplificar la disfunción orgánica del fallo multisistémico, bien a través del reclutamiento y activación de células inflamatorias en el caso del leucotrieno- B_4 (LT- B_4), o bien por cambios del tono y permeabilidad vascular mediados por los leucotrienos-sulfidopéptidos, entre ellos el leucotrieno- D_4 (LT- D_4).

Como efectos fisiopatológicos de los leucotrienos en el fallo multiorgánico se han indicado:

- a) Mediación de la vasoconstricción pulmonar por la hipoxia alveolar.
- b) En la lesión pulmonar aguda y el SDRA el leucotrieno- D_4 aumenta su concentración con respecto al edema del fallo ventricular izquierdo (único hecho demostrado en humanos, todos los demás en animales).
- c) En la inflamación hay estudios que sugieren que el leucotrieno- B_4 promueve la acumulación y activación de los neutrófilos del endotelio vascular originando lesión hística, y que éstos participan en la génesis del SDRA y fallo multiorgánico para lo cual tienen que adherirse previamente al endotelio (papel del LT- B_4) y liberar radicales de oxígeno y enzimas lisosomales, aunque también podría el LT- B_4 aumentar la permeabilidad vascular directamente (118).

2.4.3.7 Factor activador de las plaquetas.

Cuyas siglas en inglés PAF, presenta acciones fisiopatológicas muy potentes sobre distintos sistemas biológicos y dada su posible interacción con los eicosanoides parece ser un mediador en la patogénesis del shock y la isquemia y puede serlo también en el fallo multiorgánico. Aunque tiene demostradas numerosas acciones en animales faltan por verificar en humanos, salvo la coagulación intravascular diseminada en la que se ha demostrado una liberación de PAF de las células endoteliales humanas.

Se le ha responsabilizado del shock anafiláctico al producir muerte súbita en animales tras su administración con lesiones en múltiples órganos y empeoramiento marcado de la función pulmonar, renal y cardiaca. Agrega las plaquetas pudiendo originar trombosis y también produce broncoconstricción con aumento de la resistencia de las vías aéreas, disminución de la presión arterial sistémica y del gasto cardiaco, pudiendo inducir arritmias, estas últimas acciones cardiovasculares probablemente están originadas por la acción conjunta de la disminución de la contractilidad cardiaca y liberación de vasodilatadores endógenos por células vasculares y hematíes: prostaciclina, ADP y adenosina, lo que disminuye la resistencia vascular sistémica y además genera un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, regulando en parte pues el flujo sanguíneo, y entre otros el miocárdico (119).

2.4.3.8. Fibronectina.

La fibronectina de superficie celular participa en la adhesión celular y puede en parte modular la integridad y permeabilidad microvascular. La fibronectina plasmática más soluble puede mediar la depuración retículo-endotelial de las partículas de origen sanguíneo para prevenir la microembolización pulmonar y vascular periférica de plaquetas, fibrina y colágeno, y por lo tanto prevenir la lesión orgánica (85).

2.4.3.9. Otros mediadores.

Se han señalado otros posibles mediadores como: el productor de actividad procoagulante (PCA), liberado por los macrófagos alveolares y hepáticos, que origina una microtrombosis difusa (83), el factor de relajación del endotelio (EDRF) u óxido nítrico (NO) (57, 101), o las proteasas plasmáticas destacando entre ellas las elastasas (41).

2.4.4. Marcadores, predictores o indicadores.

Su correlación con el fallo multiorgánico no implica una relación causal pero sí pueden ser epifenómenos a investigar (120). Son numerosos los que se han descrito entre ellos destacan los siguientes:

- a) El cociente o índice de cuerpos cetónicos: ácido acetoacético/ácido beta-hidroxibutírico, que en un estudio cuando su resultado fué menor o igual a 0'4 indicó desarrollo de fallo multiorgánico (55), su aumento se corre

laciona con el aumento de la relación de aminoácidos ramificados/aminoácidos aromáticos, ya que a la vez que disminuye se inhibe la entrada de aminoácidos ramificados en el ciclo de Krebs aumentando consecutivamente en sangre, lo que se puede explicar por un fallo progresivo de la utilización del sustrato por el hígado y el músculo. También se correlaciona pero negativamente con los niveles plasmáticos de prolina, fenil-alanina y tirosina (55, 108, 120).

Se ha señalado que este índice puede reflejar la integridad muscular del cuerpo entero y puede ser considerado un marcador de la energía hepática o mejor del potencial redox de la mitocondria hepática (120).

- b) La prolina que se metaboliza exclusivamente en el hígado es un excelente marcador del fallo de utilización del sustrato por hígado y músculo, y un fuerte predictor de la muerte, aumenta de manera directamente proporcional con el lactato y piruvato a la vez que disminuyen el consumo de oxígeno y la resistencia vascular sistémica (108).
- c) Marcadores de hipoxia tisular, fundamentalmente el lactato (61), aunque se pueden utilizar otros: hipoxantina, ácido úrico, aumento del índice de cuerpos cetónicos (que acabamos de referir), miosina, xantina (61, 91).
- d) La prueba de la hiperemia reactiva, cuya ausencia de respuesta se ha propuesto como un método útil para detectar la afectación temprana de las alteraciones microvasculares del fallo multiorgánico (121).
- e) El aumento de las fracciones C_3 y C_4 del complemento se ha publicado como marcador de la tendencia a desarrollar fa-

llo multiorgánico (44).

- f) La elastasa se ha señalado como el mejor predictor del SDRA, y la mejor correlación con la severidad de la lesión pulmonar en el mismo y en el fallo multiorgánico en general (116).
- g) Se ha publicado que el fallo multiorgánico sólo ocurre con disminución importante de la fibronectina (58).
- h) Moyer señaló una serie de variables que predijeron en sus pacientes el fallecimiento ulterior con un 99% de certeza, y los consideró indicadores críticos de la sepsis terminal (Tabla 12) (113).

2.4.5. Hemodinámica.

Se equipara la respuesta sistémica de la sepsis a la del fallo multiorgánico (40, 42, 57), y así se distingue una primera fase de colapso cardiovascular o "ebb" (bajamar) con un índice cardíaco disminuído, y una segunda hiperdinámica o "flow" (pleamar) con un aumento del índice cardíaco y además una disminución de la resistencia vascular sistémica, un descenso de la diferencia arterio-venosa de oxígeno, y un aumento del consumo de oxígeno (40, 57).

Toda esta respuesta descrita es consistente con un cortocircuito anatómico capilar, que no parece existir, en cambio, desde un punto de vista metabólico, siendo la primera necesidad el oxígeno y el sustrato de energía.

En la fase final del fallo multiorgánico las características hemodinámicas son: una disminución de las resisten-

cias vasculares sistémicas y del consumo de oxígeno, un aumento del transporte de oxígeno, un cociente respiratorio mayor de 1, y una insuficiencia cardiaca biventricular terminal con una disminución consecuente del índice cardiaco (40, 72, 87, 122).

En un estudio en pacientes con fallo multiorgánico el índice cardiaco, y el índice de trabajo del ventrículo izquierdo fueron significativamente mayores en los supervivientes, y el índice de resistencia vascular pulmonar menor, relacionándose este descenso con el desarrollo de SDRA (123).

2.4.6. Fallo hepático.

Ya Champion en 1.976 identificó un síndrome de disfunción hepática potencialmente reversible tras el shock severo, y mencionó su posible influencia negativa sobre las células retículoendoteliales, y por lo tanto sobre la recuperación de las infecciones (10). Posteriormente numerosos autores han hecho referencia a la afectación hepática y su importancia fundamental en el desarrollo del fallo multiorgánico (2, 11, 40-42, 45, 55, 87, 91, 92, 96, 107, 108, 120, 124), llegando a plantearse como la base metabólica del fallo multiorgánico (55), o incluso como el carácter definitorio del mismo, y lo que determina su alta mortalidad (91).

Al fallo hepático se lo ha considerado uno de los principales moduladores del SDRA al disminuir la síntesis proteica en general y la de fibronectina y de α_1 -antiproteasa en particular, a la vez que desciende la depuración de mediado-

res, indicando que la microvasculatura pulmonar es la primera diana de una función hepática aberrante, al estar hígado y pulmón anatómicamente en serie (45). También otros autores han interrelacionado los fallos orgánicos hepático y pulmonar (96, 124). Junto a ello se ha señalado como la insuficiencia hepática origina una disregulación de la defensa sistémica, y fundamentalmente de la función inmunológica intestinal sobre todo por el descenso de la secreción biliar, y afectación de las células de Kupffer (45, 56, 57, 96).

Se han descrito como características de este fallo hepático la hiperbilirrubinemia, la disminución de la síntesis proteica y el aumento del catabolismo (91), elevando a su vez la producción de ciertas proteínas de fase aguda para la defensa humoral en detrimento de otras con funciones homeostáticas y de transporte nutricional. Las alteraciones metabólicas anteriormente descritas hacen semejante este fallo hepático del fracaso multiorgánico a la enfermedad hepatocelular del cirrótico (87, 108), o del fallo hepático agudo aislado (41, 102).

Fry al hablar de su hipótesis de la base microcirculatoria del fallo multiorgánico indica que la oxigenación del hígado disminuye mucho ante cualquier periodo de hipotensión arterial sistémica o de hipoxemia, y que su flujo sanguíneo eficaz también desciende muy importante-mente a pesar de un gasto cardiaco aumentado, señalando que el fallo multiorgánico ocasiona defectos microcirculatorios específicos en las vísceras, principalmente en el hígado (42).

2.4.7. Inmunidad celular y humoral. Macrófagos.

Se ha señalado que la inmunodepresión es uno de los caminos hacia el fallo multiorgánico (40), así como el deterioro de la inmunidad tanto celular como humoral es una de las características del síndrome (11). Una de sus manifestaciones es la disminución de los linfocitos totales y de los linfocitos T, y una respuesta linfocitaria disminuída. En un estudio en pacientes con fallo multiorgánico los supervivientes mostraron un mayor nivel de inmunoglobulinas, de las fracciones C_3 y C_4 del complemento, de los OKT_3 así como de la actividad productora de anticuerpos, con respecto a los no supervivientes (54).

La activación del catabolismo por el sistema neuroendocrino sacrifica al músculo para apoyar los mecanismos antimicrobianos del organismo (72). También se ha señalado que el sistema retículo-endotelial es el eje sobre el que pivota el fallo multiorgánico (126), y cómo la fase de hipermetabolismo persistente parece estar dirigida por las células mononucleares, jugando en ella el macrófago un papel central (91), siendo los macrófagos y monocitos líneas celulares de larga vida, que una vez activados para liberar sus monokinas pueden originar un daño tisular autopetorado (2).

2.4.8. Tracto gastrointestinal.

Meakins y Marshall llegan a denominar al tracto gastrointestinal el motor del fallo multiorgánico, y proponen

que los cambios en su flora unidos a la alteración de su función como barrera permiten que sea una reserva de patógenos, los cuales pueden penetrar en la circulación portal y sistémica proporcionando un combustible para mantener el proceso séptico que explica la producción del fallo multiorgánico (39). Esta hipótesis también es defendida como posible por otros autores, habiéndose denominado a esta movilización de bacterias "translocación" (41, 45, 57, 61, 62, 72). Ya previamente se había observado en experimentación animal la importancia de la barrera y productos intestinales sobre otros sistemas en la situación de shock terminal (126).

También se ha reseñado como un hecho demostrado la colonización del tracto gastrointestinal con microorganismos patógenos, que se aspiran después al pulmón (41,45), aunque no está demostrado que este otro tipo de "translocación" origine neumonía, infección, bacteriemia, o sepsis (41). En este mismo sentido se ha referido que el tracto gastrointestinal superior parece ser un reservorio importante y oculto de los microorganismos más frecuentemente aislados en el fallo mutiorgánico (62).

Se ha llegado a establecer una cronología de los efectos de la desnutrición proteica sobre la mucosa intestinal que lleva al fallo de su función como barrera (lo que se ha llamado "herida intestinal"). Primero ocurre una entrada de endotoxinas en la circulación sistémica y posteriormente de los propios patógenos, acelerándose

este proceso con el shock grave (72). Además de la función de barrera mecánica al tracto gastrointestinal se le ha asignado una función inmunológica (41).

2.4.9. Inflamación sistémica o intravascular.

Pinsky señala que el fallo multiorgánico es la expresión sistémica de una respuesta inflamatoria intravascular generalizada y maligna que puede producirse por diferentes etiologías, aunque usualmente lo sea por un foco séptico, proponiendo varios mecanismos de desarrollo entre ellos una alteración en la función de la célula endotelial, o una alteración de la activación de la célula formadora sanguínea, o bien una reacción de sensibilidad vascular (56, 57).

También se ha señalado que este síndrome es mejor comprendido como una extensión sistémica de la respuesta inflamatoria local (91), en este mismo sentido se ha indicado que a menudo hay que sacrificar tejidos del huésped en un intento de limitar la diseminación de un patógeno pudiendo originar por ello daño tisular, catabolismo generalizado, shock e incluso la muerte (115).

Según Barton el hecho inicial de la inflamación sistémica parece ocurrir en la microcirculación, usualmente asociado con una disminución de la perfusión que induce lesión endotelial, agregación plaquetaria, infiltración de neutrófilos y activación del complemento, de la kalicreína-kinina, de la cascada de la coagulación y fibri-

nolisis, así como la liberación de citokinas. las dianas pues de las fases de shock y reperfusión parecen ser la microcirculación y la célula endotelial (91).

Igualmente se ha escrito que el fallo multiorgánico puede ser la expresión clínica de una inflamación incontrolada de todo el organismo (97), o un proceso autodestructivo de carácter inflamatorio (94).

Heyman defiende la hipótesis unificante de que la conexión esencial entre el SDRA y su progresión a fallo multiorgánico es una inflamación continua e incontrolada. Como evidencia de ese daño capilar difuso o panendotelial señala al artículo de Kreuztfelder donde se demuestra un aumento de la permeabilidad capilar sistémica, al aumentar las β_2 -macroglobulinas en orina simultáneamente a un aumento del agua extravascular pulmonar (127). Luego propone unos mecanismos productores del daño endotelial: a) los granulocitos con su liberación de enzimas lisosomales y radicales de oxígeno; b) los fagocitos mononucleares y las citokinas, tanto linfocitos como monocitos, especialmente la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral; c) las plaquetas originando coagulación intravascular diseminada. Añade que a su vez las células endoteliales estimuladas por las endotoxinas pueden originar: adherencia de granulocitos, actividad procoagulante, y liberación de diversos mediadores entre ellos el tromboxano, las prostaglandinas (entre ellas la prostaciclina), y los radicales superóxidos (principalmente en las lesiones de reperfusión) (45). Esta hipóte-

sis unificante también la comparten otros autores (2, 92-95, 101), aunque hay quien la contempla sólo como una posibilidad (31).

2.4.10. Daño intracelular.

Algunas publicaciones establecen la fisiopatología del fallo multiorgánico a nivel celular. Entre ellas varias proponen que se produciría una alteración en el transporte de oxígeno y sustratos a la mitocondria, produciendo ésta menos adenosina-trifosfato(ATP) y por tanto menos energía para las bombas iónicas, que mantienen la permeabilidad celular, y menos combustible para la síntesis celular y la actividad motora, pudiendo dañarse este proceso bioenergético irreversiblemente (100), cuya consecuencia final podría ser una rotura de los lisosomas que originaría la destrucción de las mitocondrias y la muerte celular (128).

Se ha postulado que una disminución temprana del cociente ATP/Adenosina difosfato + fosfato inorgánico(ADP + Pi) es un cambio probablemente reversible, pero que puede originar en unos sesenta minutos daños en la membrana mitocondrial y deterioro de la fosforilización oxidativa probablemente irreversibles (57). Otros basan el daño celular en una función mitocondrial defectuosa por trastornos en la piruvato-deshidrogenasa originando aumentos desproporcionados del láctico respecto al piruvato como un reflejo de la alteración de la fosforilización oxida-

tiva (42).

Hay que considerar que hay procesos celulares que no siguen la fosforilización oxidativa, y que en condiciones de reposo consumen del 10 al 20% del oxígeno total del organismo en reacciones extramitocondriales, que están catalizadas por enzimas con menor afinidad por el oxígeno que la citocromo-3c-oxidasa, y que pueden por tanto inhibirse con presiones arteriales de oxígeno (PaO_2) mayores de lo que ocurre con la fosforilización oxidativa (0 a 3 mm Hg) (99).

Un resumen de la alteración a nivel mitocondrial podría ser que las células mueren por inanición al no ser capaces de metabolizar sustratos y generar energía (65).

2.5. Lesiones estructurales.

La primera publicación de lesiones morfológicas en el fallo multiorgánico fue la de Tilney al denominar al síndrome como tal, en las autopsias de su grupo de pacientes encontró los datos detallados en la tabla 13 (3).

Coalson en el estudio más amplio publicado de autopsias en pacientes con fallo multiorgánico, describió los hallazgos de 64 necropsias con al menos dos fallos orgánicos coexistentes y observó una serie de lesiones estructurales que referimos en la tabla 14 (125).

En un estudio de dos necropsias de pacientes que sufrieron fallo multiorgánico tras sendos golpes de calor se describieron en ambos signos de coagulación intravascular dise-

minada con fibrina intravascular en numerosos órganos: pulmón, intestino, páncreas, riñón, perisuprarrenal, y signos de necrosis en hígado y riñón. En el hígado encontraron colostasis, proliferación de conductos biliares y colapso reticulínico; en riñoñes nefrosis colémica; en miocardio y músculo esquelético lesiones degenerativas incluso con signos de rabdomiolisis; en pulmones microatelectasias, vasocongestión, extravasación intersticial y alveolar, extensas áreas de edema, microtrombosis precipitada y en zonas declives focos dispersos de infiltrados neumónicos (75).

El hallazgo de microémbolos generalizados de agregados leucocitarios y plaquetarios, especialmente a nivel pulmonar está referida por otros autores (39, 41, 43, 61).

Además de las escasas descripciones generales sobre las alteraciones histológicas del síndrome existen publicaciones parciales sobre sistemas aislados. Así en el pulmón se han descrito, los microémbolos ya señalados, migración de los polimorfonucleares a los espacios intersticial e intraalveolar con disminución marcada de sus niveles circulantes, daño de la célula endotelial y alveolar (fundamentalmente destrucción de los neumocitos tipo I), y en un estadio final del síndrome fibrosis extrema con pérdida de unidades alveolares, tabiques interalveolares muy engrosados con numerosos fibroblastos y fibrosis muy extensa. En resumen equiparan esta lesión pulmonar a la del SDRA (39, 41).

En el hígado como resultado de la hipoxia se han observado necrosis hepática aguda, alteraciones del hepatocito denominados hepatocitos leopardizados, aumento de lípidos, células

inflamatorias agudas, tapones de bilis, y en casos de duración superior a tres semanas signos de inflamación crónica con fibrosis y proliferación de conductos biliares (10, 102).

En el tracto gastrointestinal se han señalado edema intestinal, áreas de necrosis a parches y difusa en intestino y vesícula biliar, frecuente atrofia y ulceración de la mucosa gastrointestinal, en ocasiones con hemorragia (39, 40).

En el riñón se han encontrado como consecuencia de la sepsis en los túbulos cilíndros de hemoglobina y mioglobina, leucocitosis en la región de los vasos planos, y un leve edema tubular, siendo raras las imágenes clásicas de cariólisis, cariorrexis y picnosis (129).

3. TABLAS.

TABLA 1PRIMEROS CRITERIOS DE FALLO DE MULTIPLES SISTEMAS ORGANICOS.

(Deben coexistir al menos dos de los siguientes fallos orgánicos) (3).

1. PANCREATICO: Cifras de amilasa sérica al menos dos veces lo normal para el rango de insuficiencia renal.
2. PULMONAR: Necesidad de ventilación mecánica.
3. HEPATICO: Ictericia clínica, o bilirrubina sérica mayor de 3 mg/dL.
4. DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Ausencia de respuesta a estímulos no dolorosos.
5. DEL TRACTO GASTROINTESTINAL: Hemorragia que requiere transfusión.
6. CARDIACO: Presencia de al menos uno de los siguientes:
 - a) Hipotensión con presión de aurícula derecha elevada.
 - b) Arritmia que compromete al gasto cardiaco.
 - c) Evidencia electrocardiográfica de infarto agudo de miocardio.

TABLA 2DEFINICIONES DE FALLO SISTEMICO-ORGANICO (FSO) (20).

(Si el paciente tiene 1 o más de los siguientes durante un periodo de 24 horas, existe FSO en ese día).

I. Fallo cardiovascular (presencia de 1 o más de los siguientes):

- A. Frecuencia cardiaca menor o igual de 54/min.
- B. Presión sistémica arterial media menor o igual a 49 mmHg.
- C. Existencia de taquicardia o fibrilación ventricular.
- D. pH arterial menor o igual a 7.24 con una PaCO_2 menor o igual a 49 mmHg.

II. Fallo respiratorio (presencia de 1 o más de los siguientes):

- A. Frecuencia respiratoria menor o igual a 5/min, o mayor o igual a 49/min.
- B. PaCO_2 mayor o igual a 50 mmHg.
- C. D(A-a)O_2 mayor o igual a 350 mmHg, $\text{D(A-a)O}_2 = 713 \text{ FIO}_2 - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$.
- D. Con ventilador o CPAP en el cuarto día de FSO, ej.: no aplicable en las primeras 72 horas de FSO.

III. Fallo renal (presencia de 1 o más de los siguientes):

- A. Diuresis menor o igual a 479 mL/24 h o menor o igual a 159 mL/8 h.
- B. BUN sérico mayor o igual a 100 mg/100 mL.
- C. Creatinina sérica mayor o igual a 3.5 mg/100 mL.

IV. Fallo hematológico (presencia de 1 o más de los siguientes):

- A. Leucocitos menor o igual a $1.000/\text{mm}^3$.
- B. Plaquetas menor o igual a $20.000/\text{mm}^3$.
- C. Hematocrito menor o igual al 20%.

V. Fallo neurológico:

Escala de coma de Glasgow menor o igual a 6 (en ausencia de sedación en cualquier momento del día).

Escala de coma de Glasgow: Suma de la mejor apertura de ojos, y de las mejores respuestas verbal y motora.

Valoración de las respuestas como sigue: (entre paréntesis puntos):

Apertura de ojos: espontánea(4), a órdenes verbales(3), al dolor(2), sin respuesta(1).

Respuesta motora: obedece órdenes verbales(6); responde a estímulos dolorosos: localiza el dolor(5), retirada en flexión(4), rigidez de decorticación(3), rigidez de descerebración(2), sin respuesta(1).

Respuesta verbal: conversa y orientado(5), conversa y desorientado(4), palabras inapropiadas(3), sonidos incomprensibles(2), sin respuesta(1). Si está intubado utilizar: generalmente sin respuesta(1), capacidad de responder algunas preguntas(3), capacidad para conversar(5).

~~Del fallo renal se excluyen los pacientes con diálisis crónica antes del ingreso hospitalario.~~

TABLA 3CRITERIOS DE FSO PARA NIÑOS Y LACTANTES (21).

(El FSO se define como la existencia de 1 o más criterios para un sistema determinado).

Sistema cardiovascular:

1. Presión arterial sistólica menor de 40 mmHg en lactantes (menores de 12 meses), o menor de 50 mmHg en niños (con 12 meses o más).
2. Frecuencia cardiaca menor de 50 o mayor de 220 latidos/min (lactantes), o menor de 40 o mayor de 200 latidos/min (niños).
3. Parada cardiaca.
4. pH arterial menor de 7.20 (con una PaCO_2 normal).
5. Infusión continua de inotrópicos intravenosos para mantener la presión arterial sistémica o el gasto cardiaco.

Sistema respiratorio:

1. Frecuencia respiratoria mayor de 90 respiraciones/min (lactantes), o de 70 respiraciones/min (niños).
2. PaCO_2 mayor de 65 torr.
3. PaO_2 menor de 40 torr (en ausencia de cardiopatía cianótica).
4. Ventilación mecánica (durante más de 24 horas en el paciente postoperado).
5. $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor de 200 (en ausencia de cardiopatía cianótica).

Sistema neurológico:

1. Escala de coma de Glasgow menor de 5.
2. Pupilas dilatadas y fijas.

Sistema hematológico:

1. Hemoglobina menor de 5 g/dL.
2. Leucocitos menor de 3.000/mm³.
3. Plaquetas menor de 20.000/mm³.

Sistema renal:

1. BUN sérico mayor de 100 mg/dL.
2. Creatinina sérica mayor o igual a 2 mg/dL (en ausencia de enfermedad renal preexistente).
3. Dialisis.

TABLA 4FACTORES ASOCIADOS CON LA ETIOLOGIA DEL FALLO MULTIORGANICO(1).

- 1) Shock.
- 2) Múltiples transfusiones sanguíneas.
- 3) Sepsis invasiva.
- 4) Alteración cardiovascular(gasto cardiaco disminuido).
- 5) Daño renal.
- 6) Función ventilatoria disminuída.
- 7) Disfunción hepática con ictericia.
- 8) Catabolismo severo.

TABLA 5FACTORES ASOCIADOS CON FALLECIMIENTO POR FALLO MULTIORGANICO
(FMO), (51).

<u>Factor.</u>	<u>Número(en %).</u>
Periodo de shock	50 (65.0)
Patología gastrointestinal aguda	37 (48.1)
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	38 (49.4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	31 (40.3)
Desnutrición	33 (43)
Transfusiones sanguíneas masivas	31 (40.3)
Neoplasia	22 (28.6)
Diabetes mellitus	17 (22.1)
Esplenectomía	14 (18.2)
Cirrosis	14 (18.2)
Insuficiencia renal crónica	13 (16.9)
Intervención vascular	12 (15.6)
Tratamiento con esteroides	10 (13)
Trauma neurológico	8 (10.4)
Pancreatitis	4 (5.2)

TABLA 6FACTORES ASOCIADOS SIGNIFICATIVAMENTE CON EL FMO (49).

- 1) Edad.
- 2) Hematocrito preoperatorio.
- 3) Una de las siguientes afectaciones:
 - a) Peritonitis difusa.
 - b) Colangitis obstructiva.
 - c) Cirrosis hepática.
 - d) Cáncer terminal.
 - e) Shock hemorrágico.
- 4) Tiempo operatorio.
- 5) Pérdida hemática.
- 6) Hematocrito postoperatorio.
- 7) Transfusión sanguínea.

TABLA 7SITUACIONES DE FALLO RESPIRATORIO ASOCIADAS CON FMO (77).

- 1) Aspiración de contenido gástrico.
- 2) Embolismo graso o de líquido amniótico.
- 3) Pancreatitis.
- 4) Trauma.
- 5) Infección abdominal o sistémica.
- 6) Transfusiones múltiples.
- 7) Cirugía compleja o anestesia general.
- 8) Sobredosis de drogas.
- 9) Shock.
- 10) Tratamiento con líquidos intravenosos.
- 11) Tratamiento con múltiples drogas.

TABLA 8ENFERMEDADES ASOCIADAS CON EL SDRA (68, 98).

<u>Lesiones indirectas</u> <u>(extrapulmonares)</u>	<u>Lesiones directas(pulmonares)</u>
Shock.	Neumonía vírica.
Sepsis.	Neumonía por micoplasma.
Trauma no torácico.	Neumonía por Legionella.
Embolia grasa.	Neumonía bacteriana.
Traumatismo craneoencefálico.	Neumonía por hongos.
Hemorragia del sistema nervioso central.	Fiebre de las Montañas Rocosas.
Efecto de drogas.	Tuberculosis miliar.
Pancreatitis.	Contusión pulmonar.
Coagulación intravascular diseminada.	Aspiración de jugo gástrico.
Post-transfusión sanguínea.	Casi ahogamiento.
Tras bypass cardiopulmonar.	Inhalación de humo.
Infarto miocárdico.	Inhalación de gases químicos.
Envenenamiento por CO.	Neumonitis por radiación.
Edema pulmonar por reexpansión.	Toxicidad del oxígeno.
Contraste de linfagiografía.	
Tratamiento trombolítico.	
Linfoma.	
Paludismo.	
Uremia.	
Embolismo aéreo.	
Ahorcamiento.	
Status asmático severo.	
Cetoacidosis diabética.	
Shunt peritoneovenoso.	
Laringoespasma.	
Inyección de contrastes radiológicos.	
Eclampsia.	
Quemaduras.	

(1) Esta lista no incluye todas las situaciones asociadas con el SDRA, ya que frecuentemente se publican nuevas asociaciones.

(2) Entre las drogas se encuentran: barbitúricos, codeína, agentes citotóxicos, heroína, metadona, salicilatos, colchicina, ampicilina, paraldehído, hidrocortizida, propoxifeno.

TABLA 9

POSIBLES MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DEL FMO
ASOCIADO CON SEPSIS Y TRAUMA (99).

- I. Factores mecánicos productores de una maldistribución del flujo sanguíneo en la microcirculación originando daño hipóxico:
- a) Fenómenos microembólicos:
 - leucocitos activados y rígidos
 - disminución de la deformabilidad de los hematíes
 - émbolos de plaquetas y leucocitos
 - coagulación intravascular diseminada localizada, depósitos de fibrina.
 - acumulación de partículas materiales (secundario en parte a defecto de la función retículoendotelial)
 - aumento de la permeabilidad capilar
 - lo cual lleva a edema intersticial y
 - compresión capilar
 - b) Componentes vasoactivos que alteran la autoregulación normal:
 - endotoxina
 - catecolaminas
 - opioides, serotonina, bradikinina
 - eicosanoides (especialmente tromboxano A_2 y
 - leucotrienos: B_4 , C_4 , y D_4)
- II. Liberación inapropiada e incontrolada de mediadores citotóxicos que dañan directamente las membranas y células:
- a) Endotoxinas y exotoxinas
 - b) Radicales de oxígeno libre, proteasas, enzimas lisosomales, y varios eicosanoides producidos por neutrófilos activados por el complemento, y por monocitos y macrófagos estimulados
 - c) Varias monokinas incluyendo a: interleukina 1, factor de necrosis tumoral, y factor inductor de la proteólisis producido por los monocitos y macrófagos estimulados
 - d) Tromboxano A_2 producido por plaquetas activadas
- III. ¿Defecto específico en la capacidad oxidativa mitocondrial y celular como consecuencia de una inhibición directa?:
- Posiblemente por endotoxinas, probablemente de importancia sólo en los estados de shock terminal e irreversible



TABLA 10

CRITERIOS DE FMO TEMPRANO Y TARDIO (40).

	Temprano	Tardío (con fallo hepático)
Conciencia	coma ligero	coma profundo
SDRA	presente	avanzado
Bilirrubina	3-4 mg/dL	mayor de 8 mg/dL y aumentando
Creatinina (Cr)	2-3 mg/dL	mayor de 3 mg/dL y aumentando
Indice BUN/Cr	normal	aumentado (sin nutrición)
Masa muscular	mantenida	autocanibalismo
Lactato	1.5 mM/L	mayor de 2 mM/L
BOHB/AcAc índice	normal	aumentado
Fenilalanina	menor de 80 M/L	mayor de 80 M/L
Triglicéridos (con 12 h de ayuno)	" " 250 mg/dL	mayor de 250 mg/dL
IC ₀₂	mayor de 160 mL/m ²	menor de 130 mL/m ²
V̇CO ₂	menor de 5 mL/kg	mayor de 5 mL/m ²
Balance nitrogenado (con nutrición)	equilibrado o positivo	mayor de -5 g/día

BOHB/AcAc = hidroxibutirato/acetoacetato

TABLA 11
-----MEDIADORES IDENTIFICADOS EN LA ATOGENIA DEL
FALLO MULTIORGANICO (39, 41, 57, 83, 115, 118,119).

Interleukina-1.

Prostaglandinas: - Prostaciclina.

- Tromboxano.

Glucagon.

Esteroides (hidrocortisona).

Catecolaminas (adrenalina).

Hormona del crecimiento.

Hormonas tiroideas.

Insulina.

Opioides y neuropéptidos.

Enzimas lisosomales.

Factor depresor del miocardio.

Falsos neurotransmisores (octopamina).

Complemento.

Kininas.

Histamina.

Serotonina.

Radicales de oxígeno libres.

Fibronectina.

Factor de necrosis tumoral.

Liposacáridos.

Interferón.

Leucotrienos.

Factro activador de las plaquetas.

Factor de actividad procoagulante.

Factor de relajación del endotelio.

Proteasas (elastasa).

TABLA 12VARIABLES PREDICTORAS DE LA MORTALIDAD EN EL FMO EN ORDEN
DECRECIENTE DE PODER DISCRIMINATORIO (113).

- 1) Aumento de la urea.
- 2) Aumento del lactato.
- 3) Disminución de los aminoácidos esenciales
- 4) Aumento de alfa-aminobutirato.
- 5) Aumento de glucagon.
- 6) Aumento de glucosa.
- 7) Aumento de glutamina Z.
- 8) Aumento de aspartato Z.
- 9) Descenso de ornitina.
- 10) Aumento de PaO₂.
- 11) Aumento de alfa 1-glicoproteína ácida.
- 12) Descenso de valina Z.
- 13) Descenso de ceruloplasmina.
- 14) Descenso de alfa 2-HS-glicoproteína.
- 15) Aumento de piruvato.
- 16) Aumento de fenilalanina Z.

TABLA 13

HALLAZGOS MORFOLOGICOS EN LA PRIMERA DESCRIPCION DEL FMO
SOBRE 17 NECROPSIAS (3).

Pulmón: - Bronconeumonía.

- Edema intersticial.
- Hemorragia alveolar.
- Membrana hialina.

Corazón: - Arteriosclerosis coronaria(todos).

- Pericarditis urémica(2 pacientes).

Hígado: - Necrosis centrolobulillar severa.

- Estasis biliar significativo.
- Congestión.
- Infiltración grasa.
- Obstrucción del conducto hepático(1 paciente).
- Múltiples infartos sépticos(1 paciente).

Páncreas: - Pancreatitis: - Necrotizante y hemorrágica(4
pacientes).

- Edema, inflamación y necrosis
grasa(3 pacientes).
- Fulminante(9 pacientes).

Tracto : - Hemorragia superior grave(8 enfermos).

Gastrointestinal - Hemorragia masiva de colon(3 ").

- Perforación sigmoidea(1 paciente).
- Algún grado de erosión y ulceración
(todos).

Riñón: - Necrosis tubular aguda bilateral(la mayoría).

- Nefroecclerosis en varios grados(" ").

TABLA 14

LESIONES ESTRUCTURALES ENCONTRADAS POR COALSON EN 77 AUTOPSIAS CON FMO (125). (Entre paréntesis porcentajes de pacientes afectados).

- Hígado: - Cirrosis con cambios grasos(24.7%).
 (86.7%) - Necrosis hepática moderada a severa(40%).
 - Cambios grasos degenerativos(22%).
 - Sinusoides agrandados.
 - Células de Kupffer prominentes, ocasionalmente rellenas de polimorfonucleares.
 - Estasis biliar.
- Páncreas: - Degeneración celular y necrosis.
 - Pancreatitis aguda caracterizada por necrosis grasa enzimática(16%).
- Tracto Gastrointestinal : - Enteropatía hemorrágica aguda (desde extravasación local de hemáties en los extremos vellosos a necrosis de la mucosa con un patrón a parches).
 - Gastritis erosiva o úlcera gástrica de stress.
- Riñón: - Necrosis tubular aguda(con cilindros tubulares en (51%) los túbulos distales y colectores).
 - Necrosis epitelial(especialmente en el túbulo contorneado proximal).
- Encéfalo: - Daño neuronal.
 - Hemorragia en anillo y microabscesos(raros).
- Suprarrenales: - Ligera congestión cortical.
 - Deplección grasa.
 - Necrosis focal de las células corticales.
 - Hemorragia.
 - Necrosis masiva(rara).
 - Necrosis cortical de células individuales con aspecto "pseudotubular".
- Corazón: - Hemorragia.
 - Necrosis focales de subendocardio y músculo papilar.
 - Hipercontracción zonal de miofibras.
- Pulmón: - Lesiones alveolares difusas aisladas(21%).
 - Neumonías aisladas(21%).
 -Lesiones alveolares difusas y neumonías combinadas(50%).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1. IMPORTANCIA DEL SINDROME.

1.1. Pronóstico.

En la actualidad el fallo multiorgánico es la principal causa de muerte en los Servicios de Medicina Intensiva, ya que prácticamente la totalidad de los pacientes que mueren en ellos (salvo los que presentan muerte súbita) tienen al gún grado de fallo multiorgánico (5, 20, 31, 41).

La importancia del fallo multiorgánico radica principalmente en su alta mortalidad, que oscila según los grupos - patológicos estudiados y los criterios diagnósticos emplea dos entre el 45 % publicado por Villar y el 98 % observado por Marshall (3, 6-12, 86).

Múltiples trabajos demuestran un incremento significativo de la mortalidad hospitalaria al aumentar tanto el núme ro como la duración de los fallos sistémicos coexistentes, así en las publicaciones de Knaus la persistencia durante más de tres días de un fallo orgánico implicó una mortalidad del 40 %, si fueron dos los sistemas afectados del 60 %, y si fueron tres o más del 96 % (20, 31).

Unos resultados similares se encontraron en el estudio epidemiológico francés aplicando los mismos criterios diag nósticos (31), y el mismo hecho también es constatado por Doglio (28), y confirmado por Wilkinson en pacientes pediátricos, aunque con una menor mortalidad que la de los adultos (19). Los resultados pronósticos de estos estudios epidemiológicos sugieren que el fallo multiorgánico presenta una evolución uniforme independiente

de su etiología, y que su severidad y duración son determinantes para la supervivencia.

También en otras publicaciones se ha encontrado una mortalidad significativamente mayor en pacientes que desarrollaron fallo mutiorgánico respecto a los que no, como en la de Jordá que estudió a 571 enfermos admitidos consecutivamente en un Servicio de Medicina Intensiva polivalente (27), o la de Cox en enfermos críticos con fallo respiratorio agudo (23). Otros numerosos trabajos en distintos grupos patológicos indican que a un mayor número de insuficiencias orgánicas coexistentes corresponde una mayor mortalidad (25, 29, 32-34).

1.2. Coste económico.

La gravedad del síndrome conlleva una elevada estancia hospitalaria, que Eiseman en Estados Unidos en 1.977 cifró como media en 30'5 días (4), refiriendo Cerra en 1.989 que es el proceso más frecuente en ocasionar en los Servicios de Medicina Intensiva una estancia superior a cinco días (41). Estos hechos unidos a la utilización de unos recursos diagnósticos y terapéuticos caros implican un gran coste económico, que Eiseman en el mismo trabajo referido anteriormente valoró como media en 21.000 a 42.000 dólares por paciente, cifra que aumentó en 1.985 a más de 100.000 dólares según Madoff (2), y que Cerra sitúa en torno a los 500.000 dólares para los supervivientes dado su elevado

tiempo de convalecencia y rehabilitación (41).

1.3. Problemas éticos.

De los datos pronósticos y económicos previos se desprende el objetivo de intentar establecer unos criterios lo más fiables posibles para no prolongar una agonía innecesaria y retirar las medidas terapéuticas extraordinarias, lo cual lleva secundariamente a plantear una mejor distribución de los limitados recursos sanitarios, y dirigirlos fundamentalmente hacia aquellos pacientes con una mayor probabilidad de obtener beneficios. Todo lo cual implica una serie de problemas éticos en los que hay que considerar tanto el papel del paciente y su familia, como el del médico y resto del personal sanitario, y de la propia sociedad en general (20).

2. DIFICULTAD DE LA DEFINICION CLINICA.

Como indican los múltiples enunciados que hemos referido, no hay un acuerdo en la definición del fallo multiorgánico, y prácticamente cada autor adopta sus propios criterios. Ello se debe en parte a que algunos fallos orgánicos son difíciles de identificar y casi imposibles de establecer de una manera práctica (42), en consecuencia la mayoría de las definiciones son imprecisas sin límites nítidos, y por lo tanto no cuantificables ni reproducibles (1-4, 11, 13, 14 16, 17, 22-61).

Ya Baue indicó que era un síndrome no bien definido (1), y posteriormente se ha señalado que sus criterios diagnósticos son subjetivos (4), e incluso se los ha denominado arbitrarios, tanto cualitativa como cuantitativamente (14, 27, 29, 34).

Todo lo anteriormente referido lleva a la conclusión de que no existe un concepto claro del síndrome de fallo multiorgánico.

3. ESCASEZ DE ESTUDIOS MORFOLOGICOS.

Las publicaciones de estudios histopatológicos sobre el fallo multiorgánico son mínimas. La razón de ello estriba en su descripción relativamente reciente (3), la gravedad del propio síndrome con la complejidad de cuidados que requiere (40, 41), y en la dificultad de estudiar una entidad que afecta a numerosos, incluso a todos los sistemas orgánicos.

La imposibilidad práctica de extraer biopsias generalizadas y múltiples en humanos, ha hecho que las descripciones generales histopatológicas del síndrome se hayan efectuado en necropsias (3, 77, 125), siendo el resto de las observaciones sobre sistemas orgánicos aislados (39, 40, 41, 43, 61, 102).

4. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

La ausencia de una definición clínica y de un concepto claros y precisos de un síndrome que implica tan alta mortalidad, morbilidad, empleo de recursos humanos y coste económico, e incluso problemas de decisión ética, impele al intento de un mejor conocimiento del mismo, comenzando por establecer unos criterios clínicos.

La penuria de estudios morfológicos y la disparidad en sus hallazgos histológicos invita a investigar las bases estructurales del mismo.

La reunión de ambos criterios los clínicos y los morfológicos puede ayudar a precisar un concepto de identidad que facilite su ulterior estudio y tratamiento. En este contexto los objetivos de nuestro estudio son:

- 1) Describir en pacientes con criterios clínicos homogéneos y precisos de fallo multiorgánico unas características histopatológicas sistémicas.
- 2) Detallar en estos mismos pacientes los hallazgos morfológicos de sistemas orgánicos aislados.
- 3) Relacionar los criterios clínicos de fallo multiorgánico globales y de cada fallo orgánico por separado con las lesiones estructurales.

III. MATERIAL Y METODO.

1. CONSIDERACIONES GENERALES.

La investigación se ha realizado en pacientes ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva a los que se efectuó estudios necrópsicos por el Servicio de Anatomía Patológica, ambos del Hospital General de Huelva, perteneciente a la red hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud(S.A.S.). El Hospital tiene una capacidad de 500 camas y está catalogado como de nivel 2 o de Especialidades médico-quirúrgicas excepto cirugía cardiaca y neurocirugía, siendo centro de referencia de los otros dos Hospitales públicos de la provincia, cuya población asciende actualmente a unos 479.000 habitantes. El Hospital General tiene docencia acreditada en todos sus Servicios.

La Unidad de Medicina Intensiva es una Unidad de tipo Polivalente, con un total de 11 camas. Se define como multidisciplinaria por abarcar toda la patología de alto riesgo médico-quirúrgica del Hospital, incluyendo Pediatría(a partir de niños con al menos 1 año), y excluyendo cirugía cardiaca, neurocirugía y transplantes(aunque sí incluye la extracción de órganos en posibles donantes). El número anual de enfermos que atiende la Unidad oscila en un rango de 550 a 600.

Tanto la Unidad de Medicina Intensiva como el Servicio de Anatomía Patológica están encuadrados como Servicios Centrales del Hospital gozando de plena autonomía jerárquica, asistencial y administrativa, estando reconocidos ambos como Servicios Docentes por las respectivas Comisiones Nacionales

de Especialidad, con programa de formación para la obtención del título de Especialista tanto en Anatomía Patológica como en Medicina Intensiva.

2. DESCRIPCION DEL PROTOCOLO.

Estudiamos a todos los pacientes ingresados en la Unidad de Medicina Intensiva a los que se les efectuó estudio necrópsico entre los años 1.978 y 1.989 ambos inclusivos, diferenciándose dos periodos, uno del año 1.984 a 1.989 en el que se realizaron un total de 25 necropsias todas las cuales se recogen en este estudio, y otro periodo entre los años 1.978 y 1.983 en el que de un total de 19 autopsias sólo 13 quedan incluidas en el presente trabajo, ya que las 6 restantes no reunían los datos clínicos completos que a continuación detallaremos. De estas 38 necropsias investigadas la 18 últimas a partir del año 1.986 los fueron prospectivamente y las primeras 20 retrospectivamente (Tabla 15).

2.1 Criterios clínicos de fallo multiorgánico.

A todas las necropsias se les aplicó los criterios diagnósticos de fallo orgánico de Knaus (Tabla 2) modificados mínimamente por el estudio epidemiológico francés (Tabla 16) (31). Así optamos por el criterio del grupo francés de la dependencia de la ventilación mecánica o de la ventilación con presión positiva continua (CPAP) por más de 24 horas como fallo orgánico respiratorio, sin considerar como tal fallo las primeras 24 horas en que se precisaron. Asimismo adoptamos indistintamente a la presión arterial sistémica media menor o igual de 49 mmHg (criterio de Knaus), o la presión arterial sistémica sistólica menor de 60 mmHg (criterio de estudio francés) como fallo

orgánico cardiovascular.

Además añadimos como nuevo fallo orgánico al hepático con los criterios propuestos por el propio Knaus: coexistencia de una hiperbilirrubinemia mayor de 6 mg/dl unida a un tiempo de protrombina (TP) mayor de 4 segundos el control (31).

En definitiva los criterios de fallo orgánico utilizados en nuestro trabajo fueron los reflejados en la Tabla 17, y se evaluaron cada 24 horas, considerándose la existencia de fallo multiorgánico cuando durante dicho periodo de 24 horas se presentaron simultáneamente al menos dos fallos orgánicos de los descritos. Se excluyeron del estudio aquellos valores clínicos presentes en la parada cardiorrespiratoria que llevó inmediatamente a la muerte.

2.2. Clasificación evolutiva de los pacientes.

Según la presencia o no de los criterios clínicos de fallo multiorgánico se diferenciaron dos grupos (Tabla 15):

I) Grupo I:

Integrado por 26 pacientes que presentaron fallo multiorgánico en algún momento durante su evolución.

II) Grupo II:

Compuesto por aquellos 12 enfermos que no presentaron criterios de fallo multiorgánico en toda su estancia.

A su vez al Grupo I lo subdividimos en dos subgrupos atendiendo al tiempo de evolución del fallo multiorgánico

previamente a la muerte:

Subgrupo I.1):

Formado por los 23 pacientes que reunieron criterios de fallo multiorgánico en el día del fallecimiento, y en el que diferenciamos asimismo dos subconjuntos: a) Que incluyó a los 17 enfermos que presentaban al menos dos días de evolución de fallo multiorgánico en el momento de la muerte. b) Constituido por aquellos 6 pacientes que desarrollaron fallo multiorgánico al menos durante un día antes del exitus letalis.

Subgrupo I.2):

Integrado por los 3 enfermos que desarrollaron fallo multiorgánico durante algún momento de su evolución, pero no lo presentaron en los dos últimos días de estancia previos a la muerte.

2.3. Lesiones histológicas investigadas.

Se investigó la existencia de una lesión endotelial o vascular generalizada por todo el organismo, y más concretamente la posibilidad de una inflamación vascular en todas las necropsias. Igualmente se examinó en todas ellas la posible afectación de diez sistemas orgánicos distintos, considerando que cualquiera de ellos estaba alterado

cuando se observaba al menos 1 de las lesiones patológicas correspondientes a ese sistema(Tabla 18). En total se valoraron 65 lesiones histopatológicas distintas que están enumeradas en la Tabla 18.

2.4. Criterios de sepsis clínica.

Se aplicaron los criterios clínicos de sepsis de Bone detallados en la Tabla 19 (130). Diferenciándose dos grupos, uno íntegrado por aquellas sepsis que reunieron los criterios previamente a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, y otro formado por aquellos que desarrollaron el síndrome dentro del Servicio de Medicina Intensiva(sepsis intra-UCI).

2.5. Criterios de neumonía clínica.

Aunque son muchos los criterios propuestos de neumonía clínica (131-134), adoptamos los de Jiménez que describimos en la Tabla 20 (135). Diferenciamos al igual que en la sepsis dos grupos uno con criterios de neumonía ya al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, y otro que desarrolló la neumonía dentro del Servicio de Medicina Intensiva(neumonía intra-UCI).

3. MATERIAL.

3.1 Criterios clínicos.

Los criterios clínicos empleados para definir la existencia de fallo multiorgánico descritos en la Tabla 17 fueron recogidos con el material descrito a continuación:

3.1.1. Sistema cardiovascular:

- a) La frecuencia cardiaca se monitorizó de forma continua con registro electrocardiográfico por monitores PDS-3000 General Electric, Nihon-Koden de Ataió, Kontrom de Roche y Sirecust de Siemens.
- b) La presión arterial sistémica se midió con esfigmomanómetro de mercurio de Bosh por el método auscultatorio standard (136), y en los enfermos con línea intraarterial de manera continua con transductores Statham, Siemens, Edwards y Griffols a través de los monitores previamente detallados para la frecuencia cardiaca.
- c) La presentación de fibrilación o taquicardia ventricular se detectó por la monitorización electrocardiográfica continua que ya hemos detallado en el apartado a) de este sistema cardiovascular.
- d) Para el examen del pH arterial se tomaron muestras de 5 cm³ de sangre arterial con jeringas heparinizadas, cuyos espacios muertos se habían eli-

minado previamente, fueron transportadas en hielo al laboratorio y el tiempo desde la extracción al análisis no fue nunca superior a diez minutos, procesándose en uno de los siguientes Analizadores de gases sanguíneos: Corning 175 y 178, AVL 945 Hellige, y AVL 150 Hellige, todos ellos calibrados anteriormente.

3.1.2. Sistema respiratorio:

- a) La frecuencia respiratoria se cuantificó o bien a través del monitor incorporado en el respirador Servo 900-C de Siemens, o a través de los monitores descritos previamente para detectar la frecuencia cardiaca y presión arterial sistémica, o bien por los movimientos toracoabdominales del enfermo.
- b) La presión arterial de CO_2 (PaCO_2) se determinó con el mismo método y material descrito para el pH arterial.
- c) Asimismo la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno D(A-a)O_2 se calculó según la fórmula especificada en las Tablas 2, 16, y 17, adoptando el mismo método de extracción y cuantificación para la presión arterial de oxígeno (PaO_2) que el descrito para la PaCO_2 y pH arterial.
- d) La dependencia del ventilador o CPAP se valoró horariamente en una gráfica específica respiratoria.

3.1.3. Sistema renal:

- a) La diuresis se cuantificó horariamente a través de una sonda vesical unida a un urinómetro.
- b) El BUN sérico se determinó por el método enzimático de Neumann y Ziegenhorn por análisis automático en el Analizador BM/Hitachi 717 con calibración previa.
- c) La creatinina sérica se cuantificó por el método cinético de Jaffé en el Analizador automático BM/Hitachi 705 con calibración previa.

3.1.4. Sistema hematológico:

- a) Los leucocitos una vez obtenida la muestra sanguínea fueron analizados en los contadores automáticos: Cullen FN, S o JT, o en el ORTHO LT-8 con sistema laser, o bien en el N-8000 SISMEX-TOA.
- b) Las plaquetas con los mismos contadores y métodos que los ya referidos para los leucocitos.
- c) El hematocrito con el mismo método y material ya mencionados para los leucocitos y las plaquetas.

3.1.5. Sistema neurológico:

Se efectuó una cuantificación de las escala de - Glasgow siguiendo los criterios señalados en las tablas 17, 2 y 16.

3.1.6. Sistema hepático:

- a) La bilirrubina total se determinó por el método colorimétrico de Jendrassik.
- b) El tiempo de protrombina se valoró con los Analizadores automáticos ELECTRA 800 de Griffols o el ACL de Instrumental Laboratories.

3.2. Método histológico

La obtención de las muestras se hizo directamente de las vísceras del cadaver manteniéndolas en formol al 10 % durante un mínimo de 24 horas. Posteriormente se procesaron por el procedimiento rutinario de inclusión en parafina, y fueron cortadas con un grosor de 4 a 5 micras y teñidas con la técnica de hematoxilina-eosina.

La observación se efectuó con un microscopio óptico Olympus-BH2 con objetivos de 4, 10, 20 y 40 aumentos y oculares de 10 aumentos.

4. METODO ESTADISTICO.

Para realizar los estudios estadísticos en las variables discontinuas se utilizó el programa informático EPI-INFO de Turbo Pascal en el computador Olivetti PCS-286, aplicándose la chi-cuadrado de comparación entre proporciones con la corrección de Yates para valores mínimos esperados entre 3 y 5 y la corrección exacta de Fisher para valores mínimos esperados menores de 3.

La t de Student se aplicó para la única variable continua estudiada la edad. Todas las asociaciones estadísticas se efectuaron para un intervalo de confianza del 95 % y se obtuvieron los límites exactos de confianza en las tablas científicas de Ciba-Geigy de distribución binomial (137).

5. PARAMETROS ESTUDIADOS.

Se efectuaron comparaciones entre el grupo sin fallo multiorgánico durante toda su evolución (Grupo II) y los distintos grupos, subgrupos y subconjuntos con fallo multiorgánico (Grupo I, I.1, I.1.a, I.1.b y I.2).

A su vez se buscaron diferencias significativas entre los Subgrupos I.1 y I.2, es decir entre los que tuvieron fallo multiorgánico en el último día de estancia previo al fallecimiento y los que habiendo desarrollado fallo multiorgánico durante su evolución no lo tuvieron en los 2 últimos días antes del exitus. Igualmente se compararon los Subconjuntos I.1.a y I.1.b, o sea los que tuvieron un fallo multiorgánico de al menos 2 días de evolución y un sólo día respectivamente antes de la muerte.

En todas las comparaciones referidas los parámetros estudiados fueron los histológicos descritos en la tabla 18 y además se estudiaron otras variables descritas en la tabla 21.

También comparamos los hallazgos histológicos de los seis sistemas orgánicos considerados en los criterios de fallo multiorgánico con sus respectivas definiciones. Para ello correlacionamos la afectación orgánica histológica cardiaca (presencia de al menos una de las lesiones morfológicas descritas para ese órgano en la tabla 18) con la definición clínica de fallo cardiocirculatorio, del mismo modo la afectación histológica

pulmonar con la definición clínica de fallo respiratorio, la afectación histológica renal con la definición clínica de fallo renal, la afectación histológica del sistema nervioso central con la definición clínica de fallo neurológico, la afectación histológica hepática con la definición clínica de fallo hepático, y el hallazgo histológico compatible con coagulación intravascular diseminada con la definición clínica de fallo hematológico. Específicamente también comparamos estadísticamente los hallazgos histológicos individuales del sistema nervioso central descritos en la tabla 18 con la definición clínica de fallo neurológico.

En otro apartado investigamos la existencia de asociación estadística entre la presencia de sepsis, sepsis previa al ingreso en Cuidados Intensivos y sepsis intra-UCI, efectuando las comparaciones entre los mismos grupos descritos previamente para los hallazgos histológicos. Idéntico estudio se realizó con la neumonía, neumonía previa al ingreso en Medicina Intensiva y neumonía intra-UCI.

También investigamos en cada necropsia la existencia de algún foco de infección (de los detallados en la tabla 18), y comparamos los resultados entre los mismos grupos que ya hemos referido.

6. TABLAS.

TABLA 15

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA.

N	GRUPO	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO CLICOPATOLOGICO
1	I.1.a	52	V	Cirrosis hepática.Neumonía
2	I.1.a	75	V	Pionefrosis.Absceso renal
3	II	60	V	IAM.Rotura cardíaca
4	I.1.b	63	F	Neoplasia pancreática.Neumonía
5	I.1.a	70	V	Colecistitis aguda.Neumonía
6	II	75	V	Hemorragia digestiva alta(HDA)
7	II	62	V	Miocardopatía idiopática
8	I.1.a	70	V	Adenoma suprarrenal.TEP
9	II	77	F	IAM.Rotura miocárdica
10	II	42	V	Rotura de aneurisma aórtico
11	I.1.a	58	V	TEP.Neumonía
12	II	47	V	IAM.Rotura miocárdica
13	I.1.a	35	V	Intoxicación barbitúrica.Neumonía
14	II	44	V	Carcinoma esofágico.TEP.Neumonía
15	I.1.b	43	V	Carcinoma hepático.TEP masivo
16	II	28	F	TEP bilateral masivo
17	I.2	15	V	Neumonía post-trauma torácico
18	I.1.a	45	V	Neumonía bilateral masiva
19	I.1.a	63	V	Endocarditis bacteriana
20	I.1.a	60	V	Linfoma.Neumonía
21	II	61	V	IAM.Shock cardiogénico
22	I.1.a	60	V	Pielonefritis aguda
23	I.1.a	65	V	Endocarditis.HDA masiva
24	I.1.a	51	V	Aspergilosis pulmonar invasiva
25	I.1.a	67	F	Úlcera perforada.Peritonitis
26	I.1.b	60	V	Absceso subfrénico.Peritonitis
27	II	45	F	Status asmático
28	I.1.a	21	V	Síndrome hemofagocítico.Aspergilosis pulmonar invasiva
29	I.2	29	F	Neumonía.Hemorragia pulmonar masiva
30	I.1.a	62	V	IAM.Neumonía
31	I.1.a	68	F	Trauma torácico.TEP masivo.Neumonía
32	I.1.a	59	F	Cirrosis hepática.Neumonía
33	II	26	V	TEP masivo postquirúrgico
34	I.1.b	65	V	IAM.Hemotórax tras RCP
35	I.1.b	23	F	SIDA.Tuberculosis miliar
36	II	44	F	Púrpura trombótica trombocitopénica
37	I.1.b	43	V	Feocromocitoma.Miocardopatía hipertrofica
38	I.2	62	V	Lupus eritematoso diseminado.Neumonía

TABLA 16

DIFERENCIAS EN LOS CRITERIOS DE FSO DEL GRUPO FRANCES RES-
PECTO A LOS DE LA TABLA 2 (31).

I. Fallo cardiovascular:

B. Presión sistémica sistólica arterial menor de 60 mmHg.

II. Fallo respiratorio:

D. Con ventilador o CPAP en el segundo día de FSO, ej.:
no aplicable en las primeras 24 horas de FSO.

TABLA 17

DIFERENCIAS DE NUESTROS CRITERIOS DE FSO RESPECTO A LOS DE LA TABLA 2 (20, 31).

I. Fallo cardiovascular:

- B. Presión sistémica arterial media menor o igual a 49 mmHg, o bien presión sistémica sistólica arterial menor de 60 mmHg.

II. Fallo respiratorio:

- D. Con ventilación o CPAP en el segundo día de FSO, ej.:
no aplicable en las primeras 24 horas de FSO.

III. Fallo hepático:

(Cuando coexisten los 2 siguientes):

- A. Bilirrubina sérica mayor de 6 mg/dL.
B. Tiempo de protrombina mayor de 4 segundos el control.
-

TABLA 18LESIONES HISTOLOGICAS INVESTIGADAS (125).

- Pulmón: - Edema y congestión
 - Hemorragia
 - Daño alveolar difuso
 - Hiper celularidad de las paredes alveolares
 - Neumonía
 - Tromboembolismo
 - C.I.D.
 - Efusión pleural
 - Macrófagos
- Riñón: - Congestión, edema, hemorragia
 - Trombos glomerulares de fibrina
 - Necrosis cortical
 - Necrosis tubular
 - Nefrosis osmótica
 - Inflamación, abscesos
 - Trombosis-émbolos
 - Cilindros hialinos
- Hígado: - Congestión
 - Esteatosis
 - Necrosis hepática
 - Necrosis centro-lobulillar
 - Hepatitis inespecífica
 - Estasis biliar
 - Trombos de fibrina en los sinusoides
 - Trombosis, C.I.D.
 - Hiper celularidad de las células de Kupffer
 - Colangitis, abscesos
- Corazón: - Congestión, edema, hemorragia
 - Hemorragia subendocárdica
 - Necrosis focal
 - Cambios degenerativos en las fibras
 - Edema endotelial
 - Miocarditis-endocarditis
 - Tromboémbolos vasculares, C.I.D.
 - Hiperplasia
- Tracto : - Congestión, hemorragia
 Gastrointestinal - Enterocolitis isquémica
 - Necrosis hemorrágica difusa
 - Infarto
 - Estenosis
 - Trombos de fibrina
 - Abscesos y peritonitis intraabdominales
 (no considerados en otros apartados)
- Suprarrenales: - Hemorragia, congestión
 - Degeneración pseudoglandular, necrosis cortical
 - Necrosis
 - Trombos y fibrina
 - Infección, abscesos

(continua en la página siguiente)

TABLA 18LESIONES HISTOLOGICAS INVESTIGADAS (125) (continuación).

- Páncreas: - Necrosis aguda
- Fibrosis intersticial
- Trombos, fibrina
- Infección, abscesos
- Bazo: - Congestión
- Necrosis, infarto
- Necrosis folicular
- Trombos
- Infección, abscesos
- Sistema : - Congestión, hemorragia petequiral
Nervioso - Degeneración neuronal
Central - Encefalopatía necrotizante
- Trombos de fibrina
- Infección, abscesos
- Piel: - Hemorragia, congestión
- Vasculitis
- Trombos
- Infección, abscesos

TABLA 19CRITERIOS CLINICOS DE SEPSIS DE BONE (90, 130).

Cumplir todos los puntos siguientes:

1. Evidencia clínica de infección.
2. Fiebre mayor de 38.3 °C o menor de 35.6 °C.
3. Taquicardia mayor de 90 sístoles/min.
4. Taquipnea mayor de 20 respiraciones/min(con respiración espontánea).
5. Al menos una de las siguientes manifestaciones de perfusión inadecuada de órganos o disfunción de órganos:
 - a) Alteración mental(con respecto a la situación basal del paciente).
 - b) Hipoxemia(PaO_2 menor de 75 mmHg respirando aire ambiente sin otra enfermedad pulmonar manifiesta como causa).
 - c) Lactato elevado(mayor del límite superior de la normalidad en cada institución).
 - d) Oliguria(menor de 30 mL o 0.5 mL/Kg durante al menos 1 hora).

TABLA 20
-----DIAGNOSTICO CLINICO DE NEUMONIA (135).

1. Infiltrados radiográficos nuevos y persistentes.
 2. Con al menos 2 de los siguientes criterios:
 - a) Fiebre mayor de 38 °C.
 - b) Leucocitosis mayor de 12.000/mm³.
 - c) Esputo o aspirado traqueal con bacterias tras la tinción de Gram.
 3. Descartando además otro diagnóstico de enfermedad pulmonar alternativo.
-
-

TABLA 21OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS.

Edad

Sexo

Enfermedad crónica previa(1): -Hepática

-Cardiovascular

-Respiratoria

-Renal

Cirugía previa: -Programada

-Urgente

(1) Definiciones de enfermedad crónica según Knaus(138):

Hepática: Demostrada por biopsia, hipertensión portal, o hemorragia digestiva por hipertensión portal.

Cardiovascular: Angina clase IV que le dificulte las actividades o disnea clase IV.

Respiratoria: Enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular, que ocasione restricción severa al ejercicio, o demostrada por hipoxia, hiper-capnia, policitemia o hipertensión pulmonar.

Renal: En tratamiento con depuración extrarrenal.

IV. RESULTADOS.

1. HALLAZGOS HISTOLOGICOS.

1.1 Alteraciones sistémicas.

Investigamos la posibilidad de la existencia de unas alteraciones sistémicas morfológicas, especialmente a nivel de una lesión panvascular o panendotelial que pudiera justificar el desarrollo fisiopatológico del síndrome de fallo multiorgánico, sin que hayamos encontrado ninguna lesión histopatológica distintiva en ninguna de las 38 necropsias tanto tuvieran como no criterios de fallo multiorgánico.

1.2 Afectación de sistemas orgánicos.

Una vez efectuado el estudio estadístico hubo una serie de sistemas orgánicos que significativamente presentaron más alteraciones histológicas, considerando como tal la existencia de al menos 1 de las lesiones detalladas en la Tabla 18, en los distintos grupos y subgrupos con fallo multiorgánico que el grupo que nunca desarrolló dicho síndrome (Grupo II) (Tabla 22):

a) Sistema nervioso central: Se observó una mayor proporción de alteración en el grupo integrado por los pacientes con fallo multiorgánico en el día de la muerte, Subgrupo I.1 (p: 0'044).

b) Riñón: El grupo total de pacientes con fallo multiorgánico durante algún momento de su evolución, Grupo I, presentó mayor afectación (p: 0'026). Asimismo ocurrió con el subgrupo de éstos formado por los enfermos con criterios de fallo multiorgánico en el día del exitus letalis, Subgrupo I.1 (p: 0'033).

c) Bazo: Se observó una mayor afectación tanto en el conjunto total de enfermos que desarrollaron en algún momento fallo multiorgánico, Grupo I (p: 0'037), como los que lo tuvieron en el día del fallecimiento, Subgrupo I.1 (p: 0'039), igualmente y de un modo muy significativo en un subconjunto de éste último integrado por aquellos que presentaron fallo multiorgánico durante los dos días previos a la muerte, Subconjunto I.1.a (p: 0'026) (Fig. 1).

1.3 Lesiones morfológicas individuales.

Considerando aisladamente cada una de las lesiones histológicas descritas en la Tabla 18 en los distintos grupos y subgrupos con fallo multiorgánico con respecto al grupo que nunca lo desarrolló (Grupo II) se encontró significativamente una mayor afectación en las siguientes lesiones y grupos (Tabla 23):

a) Necrosis centrolobulillar hepática:

Tanto en el grupo total de enfermos con fallo multiorgánico, Grupo I (p: 0'037), como en el subconjunto de fallos multiorgánicos durante los dos días previos a la muerte, Subconjunto I.1.a (p: 0'031) (Fig. 2).

b) Hiper celularidad e hipertrofia de las células de Kupffer:

En el subgrupo de enfermos con fallo multiorgánico sólo durante el último día previo al fallecimiento, Subgrupo I.1.b (p: 0'049) (Fig. 3).

c) Necrosis tubular renal:

En el Subconjunto I.1.a con fallo multiorgánico en el periodo de dos días previos al exitus letalis (p: 0'027) (Fig. 4).

d) Hemorragia petequeial o congestión del sistema nervioso central:

En el Subgrupo I.1 formado por el conjunto de pacientes con fallo multiorgánico durante el día de la muerte (p: 0'036), así como de una manera más significativa en el Subconjunto I.1.b compuesto por los fallos multiorgánicos con sólo un día de evolución en el momento del exitus letalis (p: 0'021) (Fig. 5).

e) Neumonía histológica:

Significativamente mayor tanto en el Grupo I de enfermos con fallo multiorgánico (p: 0'041), como en el Subgrupo I.2 de pacientes que desarrollaron fallo multiorgánico durante su evolución, pero no lo presentaron a las últimas 48

horas previas a la defunción (p: 0'021) (Fig. 6).

A su vez hubo un hallazgo histológico la necrosis focal cardiaca, que fue significativamente más frecuente en el Grupo II sin fallo multiorgánico durante toda su evolución que en el Grupo I con fallo multiorgánico (p:0'022), que asimismo en el Subgrupo I.1 que lo presentó en el último día de vida (p: 0'033), al igual que en el Subconjunto I.1.a con una evolución de al menos dos días antes del óbito (p: 0'030).

También comparamos los hallazgos histológicos tanto de sistemas orgánicos como de lesiones morfológicas individuales entre los dos Subgrupos con fallo multiorgánico: el I.1 con el I.2, es decir los que presentaron fallo multiorgánico en el último día previo al fallecimiento con los que lo tuvieron durante su evolución pero no en los dos últimos días antes de la defunción, sin que encontráramos diferencias significativas. Tampoco las hubo entre los dos Subconjuntos I.1.a y I.1.b con dos días y un día de evolución de fallo multiorgánico respectivamente antes de la muerte.

Los distintos límites exactos de confianza para un intervalo de confianza del 95% están descritos en la Tabla 23.

Al estudiar estadísticamente las necropsias con focos de infección no hubo diferencias significativas entre ninguno de los grupos comparados.

2. CORRELACION CLINICOPATOLOGICA.

Al comparar los hallazgos histológicos de afectación de sistemas orgánicos con las definiciones clínicas correspondiente de fallo orgánico encontramos sólo una diferencia estadísticamente significativa, entre los hallazgos patológicos de afectación del sistema nervioso central (al menos una de las lesiones descritas en la tabla 18) y la definición clínica de fallo neurológico (Tabla 17), considerando tanto al grupo total de pacientes (Grupos I y II, $n = 38$, $p: 0'0039$), como al grupo total con fallo multiorgánico (Grupo I, $n = 26$, $p: 0'012$), como asimismo en los pacientes con fallo multiorgánico durante el último día previo al fallecimiento (Subgrupo I.1, $n = 23$, $p: 0'023$) (Tabla 24).

Al correlacionar las distintas lesiones morfológicas del sistema nervioso central de la tabla 18 con la definición clínica de fallo neurológico sólo se obtuvo una diferencia significativa con la hemorragia petequiral o congestión, comparando los mismos grupos y subgrupos descritos hace unas líneas para la afectación histopatológica del sistema nervioso central: grupo total de pacientes (Grupo I y II, $p: 0'00092$), grupo con fallo multiorgánico (Grupo I, $p: 0'003$), y en aquellos con fallo multiorgánico durante el día previo a la muerte (Subgrupo I.1, $p: 0'007$).

Los límites exactos de confianza para un intervalo de confianza del 95 %, están descritos en la tabla 24.

3. SINDROMES ASOCIADOS CON EL FALLO MULTIORGANICO.

Al comparar la existencia o no de sepsis con la presencia de fallo multiorgánico observamos que la sepsis clínica en general fue significativamente mayor en el Grupo I con fallo multiorgánico que en el II que nunca lo desarrolló(p: 0'0012). A su vez todos los distintos Subgrupos y Subconjuntos con fallo multiorgánico presentaron significativamente o bien más sepsis previa al ingreso en Medicina Intensiva, o bien más sepsis intra-UCI. Así la sepsis clínica previa al ingreso en Cuidados Intensivos fue también significativamente mayor en el Grupo I que en el Grupo II(p: 0'011), y en el Subgrupo I.1 con fallo multiorgánico durante el día previo a la defunción(p: 0'006), y en los Subconjuntos I.1.a y I.1.b con dos días y un día respectivamente de evolución del síndrome antes de la muerte(p: 0'012 y p: 0'024). El único Subgrupo con fallo multiorgánico que significativamente mostró mayor proporción de sepsis intra-UCI que el Grupo sin fallo multiorgánico (Grupo II), fue el I.2 o de pacientes que desarrollaron durante su evolución fallo multiorgánico, pero no lo presentaron en los dos últimos días antes del óbito (p: 0'028).

También al estudiar estadísticamente la existencia o no de neumonía y la presencia de fallo multiorgánico, obtuvimos una asociación significativamente mayor de neumonía clínica del Grupo I con fallo multiorgánico respecto al Grupo II sin el mismo(p: 0'00094), lo que

también se observó al correlacionar estos mismos Grupos con la neumonía intra-UCI(p: 0'031), ésta última fue asimismo significativamente mayor con respecto al Grupo II en el Subgrupo I.1 con fallo multiorgánico en el último día previo al fallecimiento(p: 0'036), y en el Subconjunto de éste I.1.a con evolución de al menos dos días antes de la defunción(p: 0'026).

Los límites de confianza para un intervalo de confianza del 95% de estas asociaciones referidas se detallan en la Tabla 25.

4. OTRAS VARIABLES.

Estudiamos otra serie de variables especificadas en la Tabla 21, comparando el Grupo II sin fallo multiorgánico con los distintos Grupos, Subgrupos y Subconjuntos con fallo multiorgánico: I, I.1, I.1.a, I.1.b y I.2, sin que encontráramos ninguna diferencia estadísticamente significativa en las distintas variables entre ellos.

A su vez comparamos estas mismas variables entre los dos Subgrupos I.1 (con fallo multiorgánico en el último día antes de la defunción) y el I.2 (con fallo multiorgánico durante su evolución, pero sin él en los dos últimos días previos a la muerte), y observamos una diferencia significativa únicamente con la edad, que fue mayor en el Subgrupo I.1 ($p: 0'044$ con unos límites de confianza de $0'55$ a $39'90$ para un intervalo de confianza del 95%).

Idéntico estudio efectuamos entre los Subconjuntos I.1.a (con al menos dos días de evolución de fallo multiorgánico antes del fallecimiento) y el I.1.b (con sólo un día de evolución del síndrome a la muerte), sin que tampoco encontráramos ninguna diferencia significativa.

5. TABLAS Y FIGURAS.

TABLA 22

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA AFECTACION
DE SISTEMAS ORGANICOS.

Sistema orgánico afectado	p	Límites de confianza
1. Riñón.		
a) Grupo I > Grupo II	0.026	51.55-82.50
b) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.033	47.79-80.87
2. Sistema nervioso central.		
a) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.044	19.13-52.21
3. Bazo.		
a) Grupo I > Grupo II	0.037	30.98-64.18
b) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.039	28.83-63.35
c) Subconjunto I.1.a > Grupo II	0.026	26.45-64.31

Cálculos efectuados para un intervalo de confianza del 95%.

TABLA 23

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LAS LESIONES
HISTOLOGICAS INDIVIDUALES.

Lesión histológica	p	Límites de confianza
1. <u>Necrosis centrolobulillar hepática.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.037	15.42-45.90
b) Subconjunto I.1.a > Grupo II	0.031	12.73-47.24
2. <u>Hiper celularidad e hipertrofia de las células de Kupffer.</u>		
a) Subconjunto I.1.b > Grupo II	0.049	13.34-59.01
3. <u>Necrosis tubular renal.</u>		
a) Subconjunto I.1.a > Grupo II	0.026	7.99-39.72
4. <u>Hemorragia petequial o congestión del SNC.</u>		
a) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.036	14.64-46.30
b) Subconjunto I.1.b > Grupo II	0.021	6.41-47.64
5. <u>Neumonía.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.041	24.04-56.61
b) Subgrupo I.2 > Grupo II	0.021	4.33-48.09
6. <u>Necrosis focal cardiaca.</u>		
a) Grupo II > Grupo I	0.022	4.10-28.09
b) Grupo II > Subgrupo I.1	0.033	4.81-30.26
c) Grupo II > Subconjunto I.1.a	0.030	5.85-35.77

SNC= Sistema nervioso central.

Cálculos efectuados para un intervalo de confianza del 95%.

TABLA 24

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN LA CORRELACION

CLINICOPATOLOGICA.

Lesión histológica	p	Límites de confianza
1. <u>Afectación del SNC.</u>		
a) En Grupo I+II, n=38	0.0039	4.41-28.09
b) En Grupo I, n=26	0.012	11.57-47.79
c) En Subgrupo I.1, n=23	0.023	13.21-52.92
2. <u>Hemorragia petequial o congestión del SNC.</u>		
a) En Grupo I+II, n=38	0.00092	4.41-28.09
b) En Grupo I, n=26	0.003	6.55-39.35
c) En Subgrupo I.1, n=23	0.007	7.46-43.70

SNC= Sistema nervioso central.

Cálculos efectuados para un intervalo de confianza del 95%.

TABLA 25

SINDROMES ASOCIADOS SIGNIFICATIVAMENTE CON EL
FALLO MULTIORGANICO.

Síndrome clínico	p	Límites de confianza
<u>1. Sepsis.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.0012	26.31-59.18
<u>1.1. Sepsis previa a UCI.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.011	13.40-43.10
b) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.006	14.64-46.30
c) Subconjunto I.1.a > Grupo II	0.012	10.30-43.54
d) Subconjunto I.1.b > Grupo II	0.024	3.58-41.42
<u>1.2. Sepsis intra-UCI.</u>		
a) Subgrupo I.2 > Grupo II	0.028	1.66-40.46
<u>2. Neumonía.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.0009	21.81-54.01
<u>2.1. Neumonía intra-UCI.</u>		
a) Grupo I > Grupo II	0.031	9.55-37.32
b) Subgrupo I.1 > Grupo II	0.036	8.44-36.94
c) Subconjunto I.1.a > Grupo II	0.026	7.99-39.72

Cálculos efectuados para un intervalo de confianza del 95%.

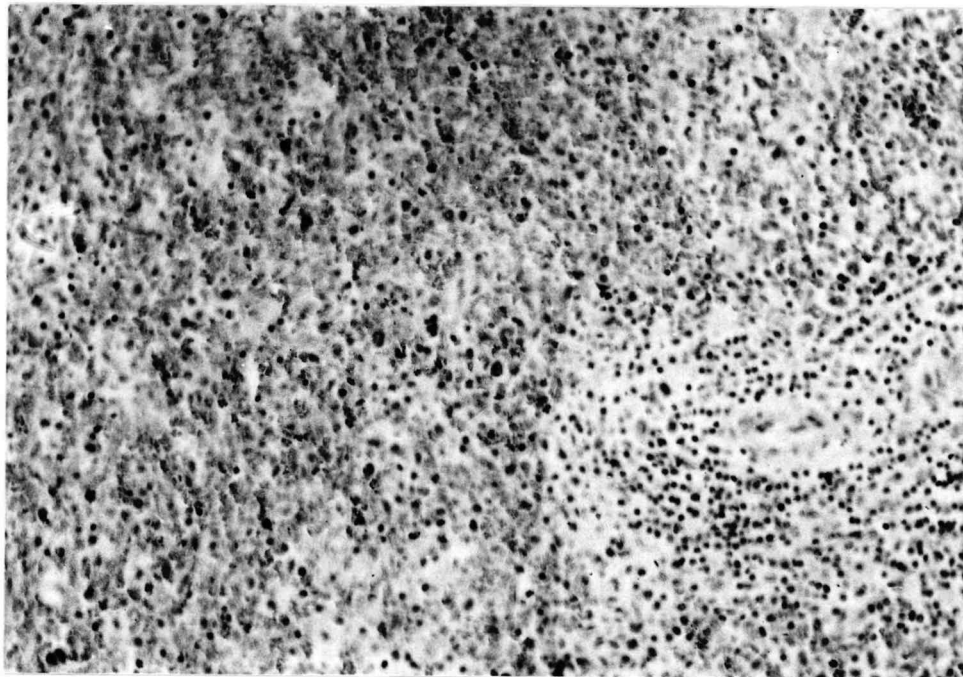


Figura 1. BAZO. Congestión.

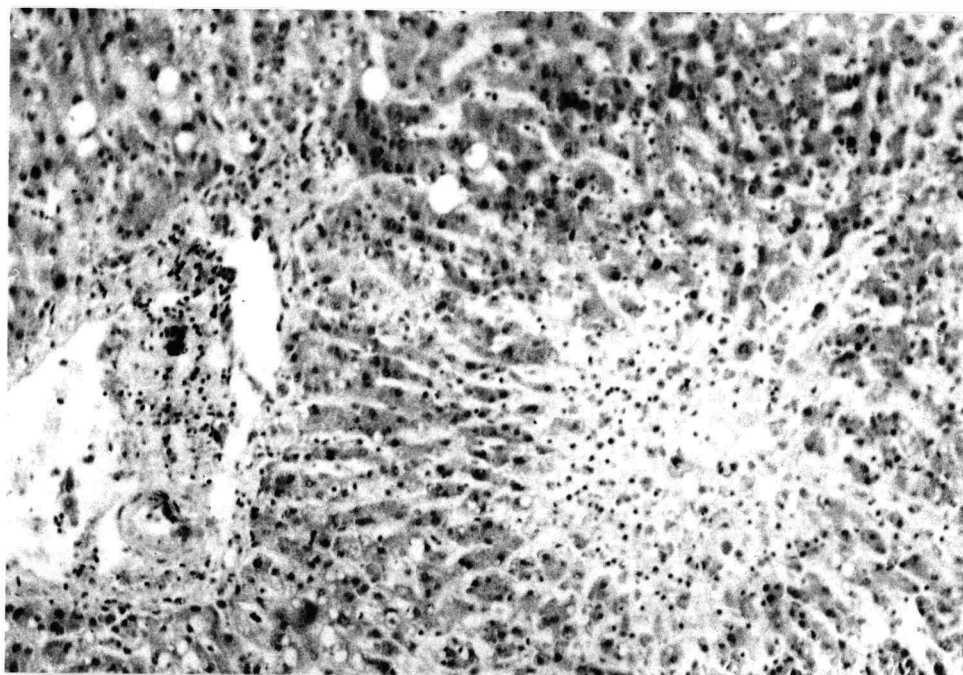


Figura 2. HIGADO. Necrosis centrolobulillar. A la izquierda un espacio porta.

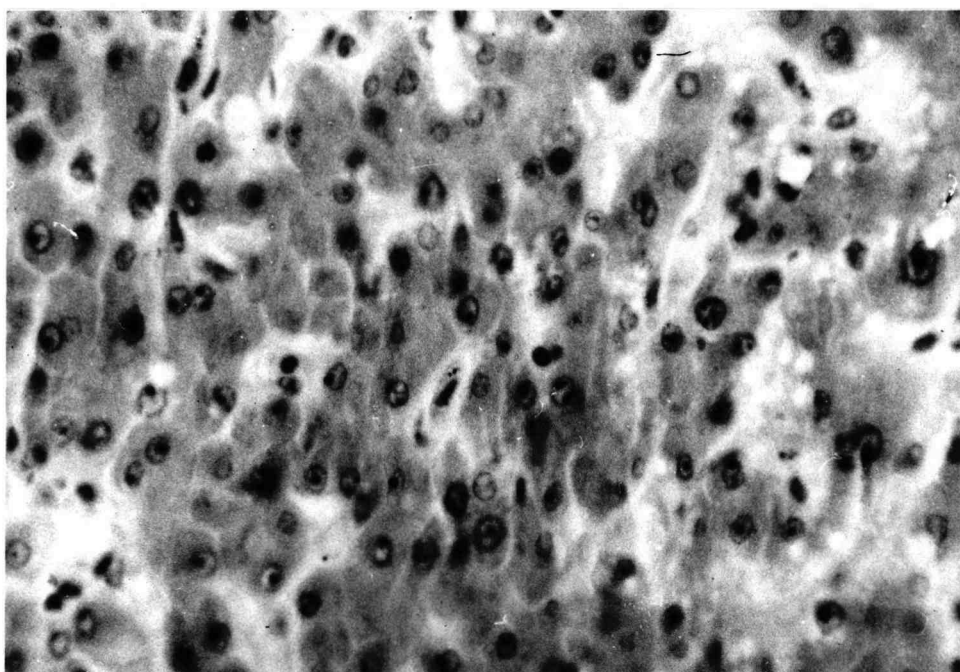


Figura 3. HIGADO. Las células de Kupffer aumentan de número, haciéndose muy aparentes.

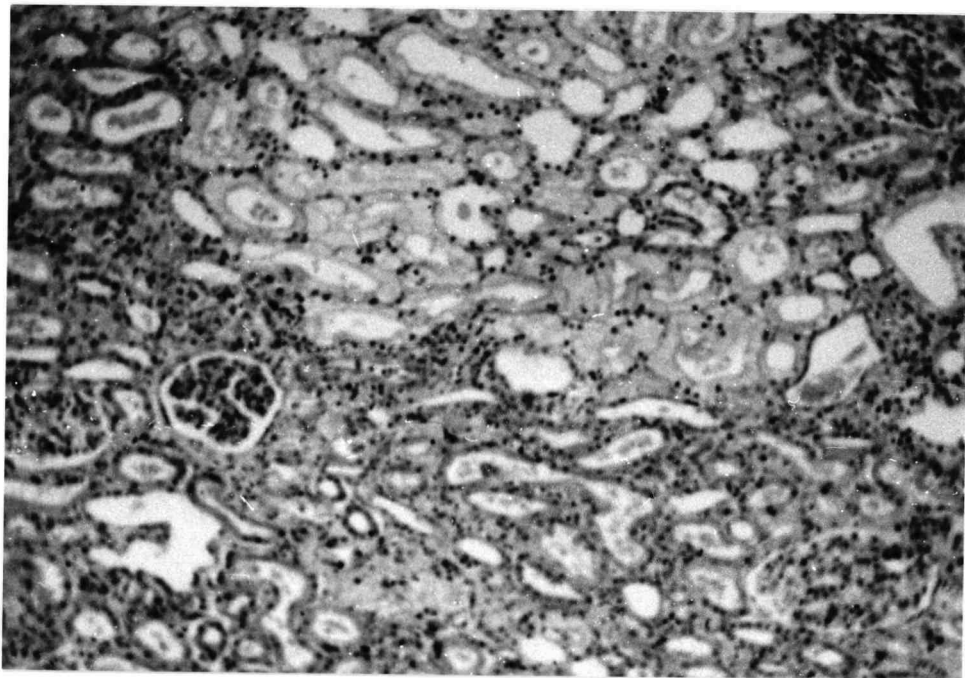


Figura 4. RIÑON. Necrosis tubular. Un grupo de túbulos presenta su epitelio edematoso, con muchos de los núcleos desaparecidos.

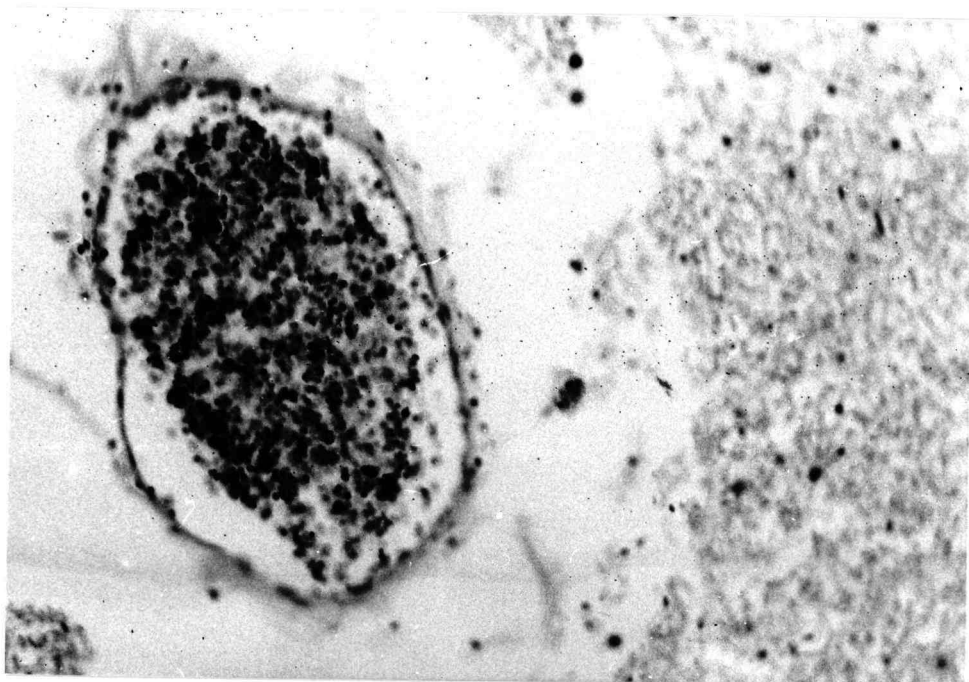


Figura 5. Intensa congestión vascular en SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL.

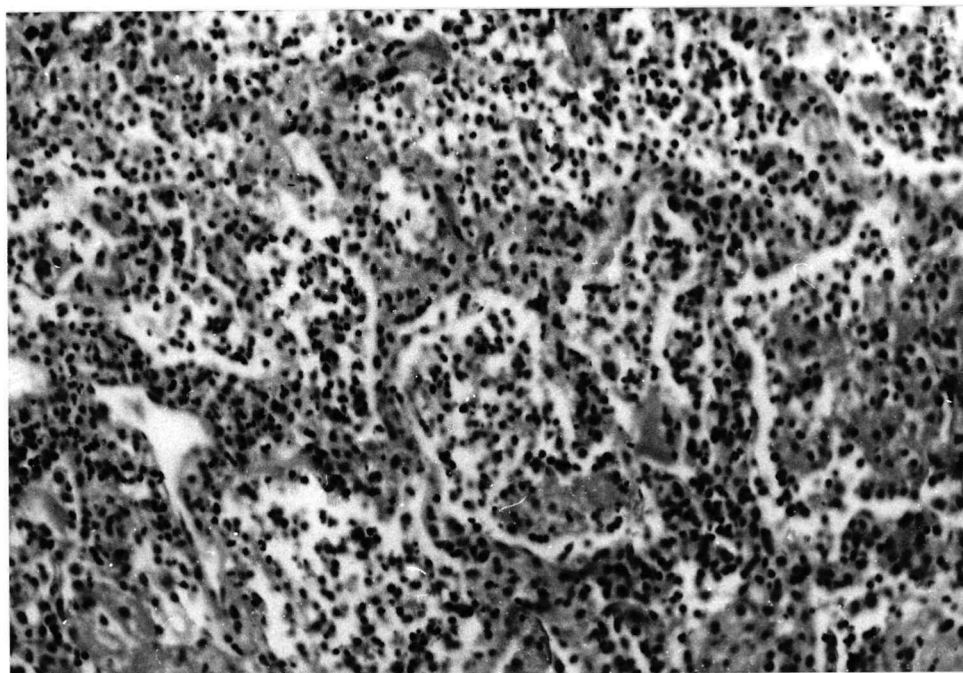


Figura 6. PULMON. Neumonía. Polimorfonucleares neutrófilos en tabiques interalveolares y luces de los alveólos.

V. DISCUSSION.

1. JUSTIFICACION DE LOS CRITERIOS CLINICOS DE FALLO MULTI-ORGANICO.

La justificación de la utilización de unos criterios clínicos basados en los fallos orgánicos descritos por Knaus, ya la hemos esbozado anteriormente, éstos reflejan al fallo multiorgánico al ser las anomalías fisiológicas que amenazan la vida las manifestaciones clínicas más importante de este síndrome (20, 31).

Según señala Dellinger cualquier definición es arbitraria por necesidad, pero cuando menos señala al lector exactamente lo que intenta describir y permite a otros más comparar resultados con su propia experiencia (29).

No obstante, hay que indicar que los criterios de Knaus están avalados por los estudios epidemiológicos más amplios sobre fallo multiorgánico tanto el multicéntrico realizado en Estados Unidos con 5.815 pacientes ingresados en Servicios de Cuidados Intensivos y escogidos al azar, como el multicéntrico francés con un total de 2.405 pacientes ingresados en Cuidados Intensivos con al menos un fallo orgánico (20, 31).

Dellinger refiere que Pine y Knaus fueron los primeros autores en hacer unas definiciones claras del concepto de insuficiencia de órganos (29). Efectivamente la definición de Knaus presenta unos criterios totalmente cuantificables, y por lo tanto precisos y objetivos, y además estos criterios son dependientes del tra-

tamiento empleado (que podría ser muy variable de unas circunstancias a otra y de un lugar a otro), incluyendo una sola variable terapéutica la necesidad de ventilación mecánica o CPAP, basando su inclusión en la dificultad una vez instauradas las mismas en definir la insuficiencia respiratoria aguda. Respecto a este último punto consideramos el criterio francés de 24 horas de dependencia (excluyendo las primeras 24 horas en que se precisaron) como suficiente para definir el fallo respiratorio, y el de 72 horas de Knaus como excesivo y demasiado restrictivo, por ello adoptamos el periodo de 24 horas en nuestros criterios.

También decidimos incorporar a nuestra definición el fallo hepático (Tabla 17), dada la importancia cada vez más evidente del hígado en el metabolismo y defensa del organismo, y su posible implicación en el desarrollo del fallo multiorgánico (2, 11, 31, 40-42, 45, 55, 87, 91, 92, 96, 107, 108, 120, 124). Por ello adoptamos los propios criterios propuestos por Knaus (31) y corroborados por Barton y Cerra al afirmar que actualmente el indicador más fiable del fallo hepático es la hiperbilirrubinemia (91).

Como colofón hay que indicar, que estos criterios al ser claros y concisos, pueden ser reproducibles con facilidad y homogéneos de una investigación a otra, lo cual puede ayudar al progreso en el estudio y ulterior

tratamiento de este síndrome con tan alta mortalidad, morbilidad, y coste en esfuerzos humanos económicos y sociales.

2. LESIONES HISTOLOGICAS INVESTIGADAS.

Los estudios necrópsicos han sido el único camino para observar en humanos las lesiones histopatológicas generalizadas del fallo multiorgánico, y no sólo las lesiones morfológicas parciales de sistemas aislados. De entre ellos el más amplio publicado es el de Coalson con un total de 77 autopsias, de las cuales 64 presentaron al menos 2 fallos orgánicos simultáneamente y las 13 restantes solo uno, además es el único estudio que describe lesiones morfológica de un grupo variado de enfermos y no con un solo factor etiológico común, como los de Tilney en rotura de aneurismas aórticos abdominales y Felices en golpes de calor (que incluyen respectivamente a 17 y 2 estudios necrópsicos) (3, 75). Por todo ello consideramos que la recopilación de lesiones histológicas y sistemas orgánicos efectuada por Coalson en su estudio, basada en publicaciones previas, era la más adecuada y la adoptamos como base de nuestro protocolo de investigación de lesiones histológicas tanto individuales como de sistema orgánicos, añadiéndole la búsqueda de focos de infección en los órganos no contemplados en su estudio, y también la hipercelularidad y prominencia de las células de Kupffer, dada la importancia que se le ha atribuido recientemente (2, 40-42, 91, 126) (Tabla 18).

La autopsia clínica continúa siendo uno de los pilares básicos sobre los que se asienta el avance de la medicina, ya que permite una exploración detallada de los órganos y tejidos del cadáver con una precisión que no puede realizarse durante la vida del paciente. Entre sus funciones además de la fundamental de investigar la causa principal o básica de la muerte del paciente, y aquellos procesos contribuyentes, así como los procesos secundarios o asociados, se encuentran la de correlacionar los signos y síntomas clínicos de la enfermedad con los hallazgos morfológicos terminales, y así mismo la de profundizar en el conocimiento de nuevas enfermedades o los cambios producidos por los nuevos avances terapéuticos en la evolución de las enfermedades ya conocidas (139, 140).

Basados en las hipótesis que unifican la fisiopatología del fallo multiorgánico en una lesión generalizada por todo el organismo (2, 56, 57, 91, 92, 94, 95, 97, 101, 115), y fundamentalmente una lesión inflamatoria panvascular o panendotelial (56, 57, 91), también investigamos la existencia de una inflamación vascular histológica, sin que encontráramos ningún signo de la misma tanto en el grupo con fallo multiorgánico como en el grupo sin él.

3. CRITERIOS DE SEPSIS Y NEUMONIA CLINICAS.

Las recientes definiciones de sepsis clínicas la consideran una respuesta sistémica a un microorganismo invasor o a los productos liberados por él (40, 90, 130, 141, 142) de entre todas estas definiciones, los criterios de Bone (90, 130) son los más fácilmente cuantificables y por tanto claros y concisos, y reproducibles de un estudio a otro. Además están respaldados por el estudio multicéntrico sobre el tratamiento con corticoides de la sepsis, es por todo ello que escogimos sus criterios como definición clínica para nuestro trabajo (Tabla 19).

Los criterios diagnósticos de neumonía clínica son también muy numerosos. Entre ellos hay algunos como los de Tobin y Berger que no detallan ninguna cifra, y por lo tanto no cuantifican los límites de ningún signo o presentación clínica, por lo que su aplicación es difícil y fundamentalmente arbitraria y no puede ser interpretada ni utilizada igualmente por diferentes autores (132, 133).

El estudio de Salata es más amplio y conciso que los descritos anteriormente, pero distingue demasiados tipos de neumonías (segura, probable, incierta), y a su vez de colonización (segura y probable), lo cual hace complicado su uso para una definición general de neumonía (131). El trabajo de Zucker además de impreciso en algunos criterios, se realizó en niños (134), por todo

lo anteriormente referido escogimos la definición de Ji
ménez (135) más concisa, y cuantificable, y la adoptamos
para nuestro trabajo (Tabla 20).

4. HALLAZGOS HISTOLOGICOS.

En nuestro estudio es de resaltar que todos los enfermos con criterios de fallo multiorgánico presentaron afectación histológica pulmonar, hepática y renal (entendiendo como tal la presencia de al menos 1 de las lesiones descritas para cada órgano en la Tabla 18). Este 100 % de afectación en estos tres órganos es semejante (sobre todo en los dos primeros) al porcentaje encontrado por Coalson en su estudio: 92 % de necropsias con fallos multiorgánicos con afectación pulmonar, 87 % con hepática y 51 % con renal (125). No obstante, ya hemos mencionado, que al comparar el grupo total y las distintas subdivisiones de enfermos con fallo multiorgánicos con el grupo sin éste, sólo fueron significativas las diferencias en los hallazgos hitológicos que seguidamente comentamos.

a) Hígado:

Presentó 2 tipos de lesiones significativamente en mayor proporción en pacientes con fallo multiorgánico que sin él, por un lado la necrosis centrolobulillar que fué mayor tanto en el Grupo I (conjunto total de enfermos con fallo multiorgánico, p: 0'037), como en el Subconjunto I.1.a (pacientes con una evolución de al menos 48 horas del síndrome en el momento del fallecimiento, p: 0'031), y por otro lado la hiper celularidad de las células Kupffer y su mayor prominencia se presentó en el Subconjunto I.1.b (pacientes con sólo 24 horas de

fallo multiorgánico a la muerte, p: 0'049). Esta sucesión de hechos nos sugiere que la afectación hepática presenta dos etapas, la primera con alteración de las células de Kupffer y proliferación de las mismas que se desarrolla en las primeras 24 horas de instaurado el síndrome, y una segunda de necrosis centrolobulillar que precisa al menos 48 horas para su presentación.

En el trabajo de Coalson la necrosis es la lesión hepática más frecuente presentándola el 40 % de sus autopsias (125), en nuestro trabajo la necrosis centrolobulillar se presentó en una cifra muy semejante el 42 % del grupo total de fallos multiorgánicos, también Tilney en su trabajo sobre 17 necropsias encontró necrosis centrolobulillar hepática en la mayoría de los pacientes (3), e igual le ocurre a Felices en el suyo (75). Ya Champion había descrito un síndrome clínicopatológico de disfunción hepática tras el shock grave identificando necrosis focal en los de mayor gravedad (10).

La necrosis hepática también se ha encontrado en trabajos experimentales de fallo multiorgánico como el de Mizer (143). Y también Bihari señala como resultados de la hipoxia hepática en el fallo multiorgánico la presentación de necrosis hepática (102), lo que igualmente menciona Fry que enfatiza que las alteraciones metabólicas hepáticas son las que fundamentalmente originan junto a las lesiones microcirculatorias el fallo multiorgánico (144), éste mismo criterio lo defienden Barton,

Cerra, Pinsky y De Camp que afirman que el fallo hepático clínico es lo que define, y lo que marca la transición a fallo multiorgánico, siendo además la causa de su alta mortalidad (91, 40, 56, 57, 2). Pinsky llega a afirmar que el fallo multiorgánico ocurre como consecuencia de un fallo en la homeostasis defensiva del huésped, siendo el hígado el órgano fundamental en esta homeostasis (56, 57). Todos estos autores le confieren pues al hígado un papel primordial en el desarrollo del fallo multiorgánico.

El otro hallazgo patológico significativo en los enfermos con fallo multiorgánico de sólo 24 horas de evolución fué el aumento en número y prominencia de las células de Kupffer (presente en el 100 % de este grupo), esta hipercelularidad y prominencia también la encontró Coalson en su estudio (125).

Ya Champion planteó en su trabajo que habría que estudiar en las situación de shock grave como se afectaban respectivamente el hígado y las células reticuloendoteliales (10), y posteriormente se han publicado una serie de trabajos experimentales que implican a la célula de Kupffer tanto en la disminución de la síntesis proteica hepática (145), como en la producción de daño al hepatocito, atribuyéndolo en parte a la cercanía física de ambos tipos de células con muy escaso tejido interpuesto, y manifestando también como la activación de las células de Kupffer ocurre a partir de lesiones in-

flamatorias, detritus, microorganismos o sus productos (146, 147), y como esta activación puede originar liberación de mediadores por parte de estas células (147). Además las células de Kupffer tras una activación previa parecen poder volver a activarse con una gran facilidad (146), o incluso, al ser líneas celulares de larga vida, originar un estado de daño celular autoperpetuado (2).

Barton y Cerra señalan que tanto la célula de Kupffer activada daña al hepatocito como secundariamente este último a la célula de Kupffer con una afectación bidireccional, que puede originar una lesión hepática irreparable (91).

Hay que tener en cuenta que las células de Kupffer representan un 75% de los macrófagos corporales totales (148), y que son junto a los neutrófilos polimorfonucleares, los monocitos circulantes y la célula endotelial, una de las principales fuentes de liberación de mediadores. Saba también subraya el papel de las células de Kupffer en la eliminación de: eritrocitos y plaquetas lesionadas, agregados y monómeros de fibrina, productos de degradación del fibrinógeno, tromboplastina, inmunocomplejos y detritus de colágeno (85). Por tanto las funciones inmunológica y metabólica de las células de Kupffer son fundamentales (149, 148).

Meakins y Marshall fueron los primeros en defender el posible papel del tracto gastrointestinal como motor

del fallo multiorgánico, y como una vez producida la traslocación de bacterias intestinales y sus productos al sistema porta la célula de Kupffer jugaría un papel fundamental en el desarrollo del fallo multiorgánico (148), hipótesis que también defienden Barton y Cerra (91). También hay autores que resaltan que la activación de las células de Kupffer puede a su vez originar daño al pulmón, y activación de los macrófagos pulmonares, desencadenando SDRA, y desde aquí distribuir mediadores por todo el organismo, señalando además que el hígado y el pulmón son órganos anatómicamente en serie, lo cual facilita la afectación entre uno y otro (72, 96).

b) Pulmón:

En la serie de Coalson el 71% de los fallos multiorgánicos presentaron un foco infeccioso pulmonar (125), en nuestro trabajo el 58%, y de una manera significativamente mayor que los que no desarrollaron el síndrome (p: 0.041). El daño alveolar difuso que en la publicación de Coalson representaron el 21%, en nuestra investigación lo presentaron el 27%, una cifra similar, pero sin que fuera significativa su diferencia de proporción con respecto a los enfermos que no desarrollaron fallo multiorgánico (p: 0.19).

La lesión histológica pulmonar también se ha producido experimentalmente en el fallo multiorgánico, origi-

nando una neumonitis neutrofílica difusa (143).

Destaca pues en nuestra serie la asociación de infección pulmonar histológica con el desarrollo de fallo multiorgánico, y también la presentación de infecciones no diagnosticadas frecuentemente en este síndrome, como la tuberculosis miliar que presentó un paciente de nuestro estudio, o la aspergilosis pulmonar invasiva que sufrieron dos de ellos (Tabla 15) (150, 151).

Ya hemos mencionado que hay autores que consideran al SDRA como una manifestación más de un daño sistémico, que sería el fallo multiorgánico, pudiendo pues para ellos asociarse todas las enfermedades descritas como causa del SDRA con el fallo multiorgánico (45, 52, 68, 91-97).

El hecho de que también fuera significativamente mayor la presencia de neumonía en el Subgrupo I.2 (con fallo multiorgánico durante su evolución, pero sin él al menos en las últimas 48 horas antes de la muerte), con respecto al grupo sin fallo multiorgánico durante toda su evolución, nos lo explica el que los tres únicos enfermos que compusieron este Subgrupo presentaron neumonía histológica y fallo respiratorio (aún en las últimas 48 horas en ausencia de fallo multiorgánico), manteniéndose ambos durante toda su evolución y siendo además la causa de sus muertes, lo que resalta la importancia de la neumonía y el fallo respiratorio consecuente.

c) Riñón:

Considerando la presencia de afectación renal cuando existía al menos 1 de las lesiones renales descritas en la Tabla 18, hubo una afectación significativamente mayor tanto en el Grupo I (conjunto de enfermos que desarrollaron fallo multiorgánico), como en el Subgrupo I.1 (con fallo multiorgánico al menos en las últimas 24 horas de vida), con respecto al Grupo II sin fallo multiorgánico (respectivamente p de: 0.026 y 0.033), lo cual concuerda con los hallazgos de Coalson que también refiere en su estudio un 51% de enfermos con fallo multiorgánico con afectación renal (125).

En nuestra investigación al estudiar las lesiones individuales renales también encontramos una proporción significativamente mayor de necrosis tubular aguda en el Subconjunto I.1.a (enfermos con al menos 48 horas de evolución del fallo multiorgánico a la muerte) que en el Grupo II (p :0.026), lo cual nos hace sugerir que es una lesión que precisa al menos 48 horas de desarrollo del síndrome para presentarse. La observación de la necrosis tubular aguda también se presentó en los estudios necrópsicos de Coalson, Tilney y Felices (125, 3, 75).

d) Sistema nervioso central:

Considerado como sistema orgánico en conjunto, estuvo significativamente más alterado en el Subgrupo I.1 (al

menos 24 horas de evolución del fallo multiorgánico en el momento de la defunción) comparado con el Grupo sin fallo multiorgánico(p:0.039). Al investigar las lesiones individuales comprobamos una presencia significativa mayor de hemorragia petequial o congestión del sistema nervioso central tanto en el mismo Subgrupo I.1 recientemente comentado(p: 0.036), como en el Subconjunto de éste I.1.b(con sólo 24 horas de evolución del fallo multiorgánico a la muerte, p: 0.021), con respecto al Grupo sin fallo multiorgánico, lo cual nos sugiere una progresión rápida de estas lesiones en tan sólo 24 horas. Coalson ya señaló en su estudio el hallazgo de hemorragias en el éncéfalo que describió en forma de anillo (125). Bolton en su serie de 12 autopsias de lo que denomina encefalopatía séptica(relacionando directamente la sepsis con el desarrollo de fallo multiorgánico) encontró 6 pacientes con lesiones vasculares en el sistema nervioso central: 5 con infartos cerebrales múltiples, y 1 con púrpura cerebral(con trombopenia previa) (152). En cualquier caso tanto estos dos trabajos mencionados como nuestro estudio indican unas lesiones vasculares del sistema nervioso central durante el desarrollo del fallo multiorgánico.

e) Bazo:

Con respecto al grupo sin fallo multiorgánico el bazo estuvo significativamente más afectado tanto en el Grupo I(total de enfermos con fallo multiorgánico, p:

0.037), como en el Subgrupo I.1(enfermos con fallo multiorgánico al menos en las últimas 24 horas de vida, p: 0.039), como en el Subconjunto de este último I.1.a (con fallo multiorgánico al menos en las últimas 48 horas de vida, p: 0.026) , sin embargo ninguna de sus lesiones individuales histológicas fue significativamente mayor en ninguno de los grupos comparados. Estos hechos indican una afectación inespecífica del bazo mayor en los pacientes con fallo multiorgánico que en los que no lo padecen. Además la observación de que sea significativa su afectación en el subconjunto con al menos 48 horas de evolución de ese fallo multiorgánico, nos sugiere que es una lesión que se instaura progresivamente, y que probablemente está relacionada con la presencia de sepsis o infección, ya que como señala Barton, la sepsis aunque no sea el hecho inicial, es virtualmente siempre un problema al progresar el síndrome de fallo multiorgánico (91), constituyendo también una respuesta inespecífica a la misma.

f) Corazón:

La necrosis focal cardiaca fue significativamente mayor , al contrario que el resto de los hallazgos histológicos, en el Grupo II sin fallo multiorgánico(42%), que en el Grupo I(8%), con una p de 0.022, lo cual volvió a repetirse con significancia estadística respecto al Subgrupo I.1(9%, p: 0.033), y al Subconjunto I.1.a

(6%, p: 0.030). Este hecho se explica por la existencia de una mayor proporción en el grupo sin fallo multiorgánico de infartos agudos de miocardio (4 casos representando el 33% de este grupo), que en el grupo con fallo multiorgánico (2 casos, representando el 7.6% de este grupo), lo cual confirma que el grupo sin fallo multiorgánico fue un buen grupo control, ya que todos los infartos agudos de miocardio de este grupo murieron súbitamente sin poder desarrollar el síndrome de fallo multiorgánico, en tres ocasiones por rotura miocárdica, y en una por shock cardiogénico. El resto de los enfermos que integran este grupo sin fallo multiorgánico son: tres tromboembolismos pulmonares (23% del grupo), una rotura de aneurisma aórtico (8.3%), una miocardiopatía idiopática (8.3%), un status asmático (8.3%), una hemorragia digestiva alta masiva (8.3%), y una púrpura trombótica trombocitopénica (8.3%) (Tabla 15). Todos ellos fueron cuadros de muy rápida evolución con un sólo fallo orgánico clínico, y con un desenlace tan rápido que no dió lugar al desarrollo del síndrome de fallo multiorgánico.

Al analizar conjuntamente los hallazgos histológicos proponemos una patocronia en la evolución de las lesiones, unas se presentan en las primeras 24 horas de desarrollo del fallo multiorgánico: hipercelularidad y prominencia de las células de Kupffer, hemorragia pete- quial o congestión del sistema nervioso central, y

otras que precisan al menos de 48 horas: fundamentalmente la necrosis centrolobulillar hepática y la necrosis tubular renal, y también la afectación esplénica. Este esquema parece lógico al necesitar las lesiones más graves, las necróticas, un mayor tiempo de evolución, y concretamente en el caso hepático la afectación de las células de Kupffer anteceder, y, nos atreveríamos a decir que, modular o participar en el desarrollo de esta necrosis centrolobulillar hepática, como apoyan otros estudios referidos (91, 145, 146).

5. CORRELACIONES CLINICOPATOLOGICAS.

Las publicaciones de correlaciones clínicopatológicas obtenidas entre diagnósticos clínicos y estudios con autopsias son poco frecuentes en la literatura médica, aunque este tipo de análisis comparativo basado en la autopsia clínica se ha demostrado como de gran utilidad para el control de calidad de los diagnósticos clínicos (153). En nuestro país sólo hay algunas referencias, como los estudios efectuados por Bombí y colaboradores (154, 155), y el de Martínez y Madero (153).

Como ya hemos mencionado en los resultados, al comparar las afectaciones histológicas de los sistemas orgánicos estudiados con las definiciones clínicas de fallos orgánicos de los mismos, sólo encontramos una diferencia estadística entre las lesiones histológicas y la definición clínica del fallo neurológico, lo cual ocurrió tanto al considerar el total de pacientes estudiados (Grupo I+II, $n=38$, $p: 0.0039$), como al Grupo total con fallo multiorgánico (Grupo I, $n=26$, $p:0.012$), como asimismo los que presentaron el síndrome al menos en las últimas 24 horas previas a la muerte (Subconjunto I.1, $n=23$, $p:0.023$).

Al correlacionar las distintas lesiones morfológicas estudiadas en el sistema nervioso central con la definición clínica de fallo orgánico del mismo, encontramos que sólo hubo diferencia significativa con una lesión:

la hemorragia petequeal o congestión, lo cual volvió a ser significativo en los mismos grupos considerados para la afectación del sistema nervioso central: grupo total de pacientes (Grupo I+II, p: 0.00092), Grupo con fallo multiorgánico (Grupo I, p: 0.003), y en aquellos con fallo multiorgánico al menos en el último día previo a la muerte (Subgrupo I.1, p: 0.007).

Estos hechos nos llevan a la conclusión de que por un lado nuestra definición clínica de fallo multiorgánico, exceptuando al fallo neurológico, es acertada, ya que no existen diferencias entre los hallazgos histológicos y los criterios clínicos, y además éstos parecen tener una base estructural que los sustenta, según las lesiones morfológicas que hemos referido, como definen otros autores (125, 156).

Por otro lado el hecho que consideramos importante, de la diferencia observada entre la afectación histológica del sistema nervioso central, y más concretamente la lesión de congestión o hemorragia petequeal, y la definición clínica de fallo neurológico, nos plantea dos posibilidades no excluyentes entre sí, una es que es notoria la existencia de lesiones del sistema nervioso central que no tienen expresividad clínica, especialmente las vasculares (los denominados infartos lacunares) (157), habiéndose publicado series de autopsias que han observado hasta un 59% de lagunas asintomáticas (158), y otros autores, como Critchley, dan unas cifras

más bajas del 35% (159), ésta pues podría ser una explicación del hecho encontrado en nuestro estudio. No obstante también pensamos que puede haber influido en ello la definición demasiado restrictiva de fallo neurológico clínico, que no detectó la mayoría de las afectaciones histológicas del mismo (sólo 5 de 14 en el total de la muestra), lo cual creemos se debe en gran parte a que se excluye la existencia de fallo neurológico en todo paciente que haya recibido cualquier tipo de sedación en las últimas 24 horas, la cual es muy frecuente en enfermos ingresados en Servicios de Medicina Intensiva, especialmente en todos los pacientes conectados a ventilación mecánica con ventilador.

Sin embargo, consideramos que es muy difícil la definición clínica y valoración del fallo neurológico, y aún más en pacientes que necesitan sedación, en este punto la escala de valoración del coma del grupo de Glasgow ha significado un avance importante (160), pero ello no es óbice para que llamemos la atención sobre esta laguna en la definición clínica del fallo neurológico e insistamos en su insuficiencia, a la vez que resaltamos la importancia de unas lesiones morfológicas neurológicas que pueden pasar desapercibidas y evolucionar a una mayor gravedad, y que por lo tanto habrá que intentar valorar y detectar con nuevos medios, para evitar su progresión lo más tempranamente posible, o en su caso instaurar el tratamiento adecuado si ello es posible, y además como afirma Cerra los criterios de

eficacia del tratamiento son aquellos que pueden evaluar tanto la estructura orgánica como la función (67), aseveración que da validez tanto a nuestro estudio como a la búsqueda que proponemos de una mejor evaluación de la función neurológica.

6. SINDROMES ASOCIADOS CON EL FALLO MULTIORGANICO.

El estudio de nuestras definiciones clínicas de sepsis y neumonía se correlacionó con la presencia de fallo multiorgánico, confirmando lo expresado tantas veces en la literatura para la sepsis (4, 14, 16, 32, 38, 40-43, 45, 65, 72, 76-78, 80), y también para la neumonía (36, 125, 161-163). Así el Grupo I con fallo multiorgánico mostró significativamente más neumonías definidas clínicamente que el Grupo II sin dicho síndrome ($p: 0.00094$), lo cual también sucedió al comparar las neumonías histológicas ($p: 0.041$). Interesantemente esta diferencia se volvió a repetir en estos dos mismos grupos al considerar la neumonía clínica intra-UCI ($p: 0.031$), lo que también ocurrió con respecto al Grupo II sin fallo multiorgánico en el Subgrupo I.1 (con fallo multiorgánico al menos en las últimas 24 horas previas a la defunción, $p: 0.036$), y en el Subconjunto de éste I.1.a (con una evolución del síndrome de al menos dos días antes del fallecimiento, $p: 0.026$), significancia que no se encontró con la neumonía previa al ingreso en Cuidados Intensivos, lo cual nos lleva a establecer una asociación entre el desarrollo de fallo multiorgánico y la neumonía tanto clínica como histológica, pero especialmente con la desarrollada dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, esto último podría ser explicado por tratarse de enfermos críticos con una alteración ya importante de la homeostasis defensiva y metabólica, y

representar un campo abonado para el desarrollo del síndrome, y a su vez basado en la conocida mayor gravedad y mortalidad de la neumonía nosocomial, y principalmente la producida intra-UCI.

En cuanto a la sepsis clínica, ésta fue comparativamente mayor en el grupo con fallo multiorgánico que en el que no lo presentó ($p: 0.0012$), pero al distinguir entre la desarrollada previamente al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva y la producida dentro de él, encontramos que la mayoría de los subgrupos con fallo multiorgánico, así como el propio grupo en conjunto con fallo multiorgánico, presentaron significativamente una mayor asociación con la sepsis previa que el Grupo sin fallo multiorgánico, así el Grupo I ($p: 0.011$), el Subgrupo I.1 ($p: 0.006$), el Subconjunto I.1.a ($p: 0.012$), y el Subconjunto I.1.b ($p: 0.024$). Sólo el Subgrupo I.2 presentó significativamente más sepsis intra-UCI que el Grupo II sin fallo multiorgánico ($p: 0.028$).

El hecho de que el conjunto de los pacientes con fallo multiorgánico y la mayoría de sus subclasificaciones se asocien significativamente con la sepsis previa al ingreso en Cuidados Intensivos, nos sugiere la posibilidad de que en nuestra muestra existió un retraso en el ingreso de estos enfermos con sepsis establecida en Medicina Intensiva, lo que motivó que o bien ya ingresaran con el fallo multiorgánico desarrollado, o bien lo desarrollaran rápidamente.

Es interesante que al investigar los focos de infe-

cción histológica entre los distintos grupos no observamos diferencias significativas, lo que puede explicarse por el hecho de que en el grupo sin fallo multiorgánico también hubo un número importante de focos de infección histológicos: 7 pacientes con focos de infección de un total de 12 (58% de este grupo), con respecto a 22 de un total de 26 (85%) en el grupo con fallo multiorgánico, debido probablemente a que en la mayoría de estos pacientes con focos de infección histológicos y sin fallo multiorgánico no tuvieron tiempo para evolucionar hacia el síndrome clínico completo.

7. OTRAS VARIABLES.

Ya hemos referido que no hubo diferencias significativas al considerar las otras variables del estudio en los distintos grupos comparados, excepto la edad entre los Subgrupos I.1 y I.2 ($p: 0.044$), lo cual no consideramos de importancia, ya que está influido por incluir el Subgrupo I.2 (que es el menor de los estudiados con sólo 3 pacientes) al paciente de menor edad con 15 años, lo cual hace que aparezca esta significancia, pero que a todos los efectos se puede considerar una persona adulta comparable al resto del grupo tanto en la aplicación de los criterios de fallo multiorgánico, como en el estudio de las lesiones histológicas.

No obstante lo referido, el hecho de que el resto de las comparaciones no presenten diferencias, indica que los grupos eran homogéneos respecto a estas variables, y éstas no influyeron en los resultados comentados.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Una limitación importante del trabajo es la propia dificultad de investigar un síndrome no bien definido, ni establecido clínicamente(1, 4, 14, 27, 29, 34), ni por supuesto morfológicamente(125), lo que es a su vez uno de sus atractivos.

También podrían ser un inconveniente los fenómenos de autolisis, que se definen como la digestión enzimática de células que ocurre tras la muerte celular y resulta principalmente por la digestión de las propias enzimas celulares (164), pero como señala Trump estos hallazgos no son visibles por el microscopio óptico hasta que no transcurre un largo periodo de tiempo, aunque sí por el microscopio electrónico (164), no obstante el propio método del trabajo al establecer un grupo control sin fallo multiorgánico con las mismas características de estudio obvia este problema.

De todos modos nuestra investigación sólo inicia una vía de conocimiento en este apasionante síndrome tan costoso en vidas humanas, sufrimiento y recursos humanos, económicos y sociales.

Se necesitarán nuevos estudios clínicos, histológicos y bioquímicos, para poder comprender mejor la fisiopatología y la etiología del fallo multiorgánico, y obtener un diagnóstico precoz para evitar su desarrollo y realizar un mejor tratamiento del mismo.

VI. CONCLUSIONES.

Los resultados de nuestro estudio previamente comentados nos llevan a las siguientes conclusiones:

1) Las lesiones histológicas que se asocian significativamente con la presencia de fallo multiorgánico son: la hipercelularidad y mayor prominencia de las células de Kupffer, la necrosis centrolobulillar hepática, la necrosis tubular renal, la hemorragia petequiral y congestión del sistema nervioso central, la neumonía y la afectación esplénica.

2) Algunas de estas lesiones histológicas referidas presentan una patocronia característica. En las primeras 24 horas de evolución del fallo multiorgánico aparece: la hipercelularidad y mayor prominencia de las células de Kupffer, y la hemorragia petequiral o congestión del sistema nervioso central, y con un desarrollo de al menos 48 horas del síndrome: la necrosis centrolobulillar hepática y la necrosis tubular renal.

3) Existe una buena correlación entre las lesiones histológicas y la definición clínica de los distintos fallos orgánicos, excepto para el fallo neurológico, que no detecta una gran proporción de lesiones histológicas, por lo que proponemos la revisión de la definición clínica del mismo.

4) Se confirma en nuestro estudio la asociación entre las definiciones clínicas de sepsis y neumonía, y la existencia de fallo multiorgánico.

VII. RESUMEN.

En el presente trabajo hemos estudiado a 38 necropsias realizadas en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos en un periodo comprendido entre 1.978 y 1.989, las últimas 18 fueron estudiadas de una manera prospectiva a partir de 1.986, y las primeras 20 retrospectivamente.

A este conjunto de enfermos les aplicamos unos criterios clínicos de fallo multiorgánico, basados en los criterios publicados por Knaus, y según éstos distinguimos dos grupos, el I que desarrolló fallo multiorgánico durante su evolución, y el II que no lo presentó durante toda su estancia. A su vez distinguimos una serie de subgrupos en el grupo I según el tiempo de evolución del fallo multiorgánico, el I.1 con al menos 24 horas de desarrollo a la defunción (asimismo subdividido en dos subconjuntos: a) con al menos 48 horas de evolución en el momento de la muerte, b) con sólo 24 horas de progresión al fallecimiento), y el I.2 que no presentó fallo multiorgánico en las últimas 48 horas aunque sí previamente.

Establecimos comparaciones entre el grupo I y todas sus subdivisiones con respecto al grupo II (sin fallo multiorgánico) en una serie de variables: edad, sexo, fallos orgánicos crónicos preexistentes, cirugía previa (urgente y programada), sin que hubiera diferencias significativas en ninguna de ellas. A su vez estudiamos en los mismos grupos mencionados una serie de 65 lesio-

nes histológicas en diez órganos distintos, asimismo correlacionamos las distintas afectaciones histológicas orgánicas y los criterios clínicos correspondientes de fallo orgánico, e igualmente la existencia de sepsis y neumonías clínicas (previas y posteriores al ingreso en Cuidados Intensivos). Observamos que en el grupo con fallo multiorgánico se presentaron significativamente una mayor proporción de: hipercelularidad y prominencia de las células de Kupffer, hemorragia petequiral y congestión del sistema nervioso central (ambas en tan sólo 24 horas de evolución), y necrosis centrolobulillar hepática y necrosis tubular renal (que precisaron de al menos 48 horas de desarrollo del síndrome para presentarse). Otros hallazgos histológicos significativamente mayores en el grupo con fallo multiorgánico fueron la neumonía y la afectación esplénica.

Al correlacionar las lesiones histológicas de los distintos sistemas orgánicos con las definiciones clínicas de fallos orgánicos respectivas, encontramos que sólo había una diferencia significativa entre la afectación del sistema nervioso central y más concretamente de la hemorragia petequiral o congestión del mismo con respecto a la definición clínica de fallo neurológico, resaltamos la importancia de este hecho y proponemos la revisión de la definición clínica de fallo neurológico.

Confirmamos lo encontrado en otros estudios previos, la asociación entre sepsis y neumonía clínicas con la

presencia de fallo multiorgánico, con la peculiaridad de observar una asociación del mismo con la sepsis adquirida previamente al ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva, y la neumonía desarrollada dentro dentro de él.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

- (1). BAUE AE:
Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1.970's.
Arch Surg 110: 779-781, 1.975.

- (2). DE CAMP MM, DEMLING RH:
Posttraumatic Multisystem Organ Failure.
JAMA 260: 530- 534, 1.988.

- (3). TILNEY NL, BAILEY GL, MORGAN AP:
Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms.
Ann Surg 178:117-122, 1.973.

- (4). EISEMAN B., BEART R, NORTON L:
Multiple Organ Failure.
Surg Gynecol Obstet 144: 323-326, 1.977.

- (5). GIMSON A.E.S:
Hepatic dysfunction during bacterial sepsis
Intensive Care Med 13: 162-166, 1.987.

- (6). HARDAWAY RM, JAMES PM, ANDERSON RW, BREDENGER CE, WEST RL:
Intensive study and therapy of shock in Man.
JAMA 199: 779-790, 1.967.

- (7). SKILMAN JJ; BUSHNELL LS; HEDLEY!WHYTE J:
Peritonitis and respiratory failure after abdominal operations.
Ann Surg 170: 122-127, 1.969.
- (8). WILSON RF; KROME R:
Factors Affecting Prognosis in Clinical Shock.
Ann Surg 169: 93-101, 1.969.
- (9). BORDER JR; CHENIER R; Mc MENAMY RH et al.:
Multiple systems organ failure: Muscle fuel deficit with visceral protein malnutrition.
Surg Clin North Am 56: 1147-1169, 1.976.
- (10).CHAMPION HR, JONES RT, TRUMP BF et al:
A Clinicopathologic Study of Hepatic Dysfunction following Shock.
Surg Gynecol Obstet 142: 657-663, 1.976.
- (11).Mc MENAMY RH, BIRKHAHN R, OSWALD G et al:
Multiple systems Organ Failure:I. The Basal State.
J Trauma 21: 99-114, 1.981.
- (12).LAIN ENTRALGO P:
Nosotaxia, pp. 28-33 en:Balcells A, Carmena M, Casas J, Farreras P, Lain P, López E, Perianes J, Sánchez-Lucas JG, Velasco R, eds.
Patología General. Barcelona, Toray, 1.976.

- (13).BAUE AE, CHAUNDRY IH:
Prevention of multiple systems failure.
Surg Clin North Am 60: 1167-1178, 1.980.
- (14).FRY DE, PEARLSTEIN L, FULTON RL, POLK HC:
Multiple System Organ Failure. The Role of Uncon-
trolled Infection.
Arch Surg 115: 136-140, 1.980.
- (15).PINE RW, WERTZ MJ, LENNARD ES, DELLINGER EP,
CARRICO CJ, MINSHEW BH:
Determinants of Organ Malfunction or Death in
Patients With Intraabdominal Sepsis. A Dyscrimi-
nant Analysis.
Arch Surg 118: 243-249, 1.983.
- (16).FAIST E, BAUE AE, DITTMER H, HEBERER G:
Multiple Organ Failure in Polytrauma Patients.
J Trauma 23: 775-787, 1.983.
- (17).MARSHALL WG Jr, DIMICK AR:
The natural history of major burns with multiple
subsystem failure.
J Trauma 23: 102-105, 1.983.
- (18).KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE:
Prognosis from combined organ-system failure:
A national study.
Crit Care Med 12: 239, 1.984.

- (19).WILKINSON JD, POLLACK MM, RUTTIMANN UE, GLASS NL,
YEH TS, MARQUESS LO:
Outcome of pediatric patients with multiple organ
system failure.
Crit Care Med 12: 219, 1.984.
- (20).KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE:
Prognosis in Acute Organ-System Failure.
Ann Surg 202: 685-693, 1.985.
- (21).WILKINSON JD, POLLACK MM, RUTTIMANN UE, GLASS NL,
YEH TS:
Outcome of pediatric patients with multiple organ
system failure.
Crit Care Med 14: 271-274, 1.986.
- (22).NORTON LW:
Does drainage of intraabdominal pus reverse mul-
tiple organ failure ?.
Am J Surg 149: 347-350, 1.985.
- (23).COX SC, NORWOOD SH, DUNCAN CA:
Acute respiratory failure: Mortality associated
with underlying disease.
Crit Care Med 13: 1.005-1.008, 1.985.
- (24).SNOW RM, MILLER WC, RICE DL, ALI MK:
Respiratory failure in cancer patients.
JAMA 241: 2.039-2.042, 1.979.

- (25).LE GALL JR, BRUN-BUISSON C, TRUNET P, LATOURNERIE J, CHANTEREAU S, RAPIN M:
Influence of age, previous health status, and severity of acute illness on outcome from intensive care.
Crit Care Med 10: 575-577, 1.982.
- (26).WOUTERS DB, KROM RA, SLOOFF MY, KOOTSTRA G, KUIJZER PY:
The use of Marlex mesh in patients with generalized peritonitis and multiple organ system failure.
Surg Ginecol Obstet 156: 609-614, 1.983.
- (27).JORDA R, ABIZANDA R, VERDURAS MA, REVUELTA P, CHAMA A, ABADAL JM:
Mortalidad en el fracaso multiorgánico.
Medicina intensiva 9: 220-222, 1.985.
- (28).DOGLIO GR, PUSAJO JF, HERNANDEZ MS, SALVADOR MC, BONIFIGLI GC, VETERE L:
Persistencia del síndrome de fracaso multiorgánico en pacientes con y sin sepsis.
Medicina Intensiva 11: 184 - 187, 1.987.
- (29).DELLINGER EP:
Sistemas de puntuación para valorar a pacientes con sepsis quirúrgica.
Clinicas quirúrgicas de Norteamérica 1:133-158, 1.988.

(30). ZIMMERMAN JE, KNAUS WA:

Outcome prediction in Adult Intensive Care, pp
1447-1465 en:

Shoemaker WC, Ayres S, Grenvik A, Holbrook P, Thompson WL, ed. Textbook of Critical Care, Philadelphia, WB Saunders, 1.989.

(31). KNAUS WA, WAGNER DP:

Multiple Systems Organ Failure: Epidemiology and prognosis.

Crit Care Clin 5 : 221-232, 1.989.

(32). PUSAJO JF, DOGLIO JR, HERNANDEZ MS, SALVADOR MC,

BOAFIGLI GC:

Evaluacion del sindrome de fracasos múltiples como indicador del estado de gravedad p.p.83-108 en:

Pusajó JF, Doglio JR, Hernández MS, Salvador MC, Boafigli GC, ed. Valoración del paciente en estado crítico. Buenos Aires: Hernández Editores, 1.989.

(33). BAUE AE:

Recovery from multiple organ failure (editorial).

Am J Surg 149: 420-421, 1.985.

(34). ABIZANDA R, JORDA R, VERDURAS MA, ABADAL JM,

REVUELTA P, CHAMA A:

Fracaso multiorgánico (FMO). ¿Qué? ¿Cuándo? ¿Porqué?.

Medicina Intensiva, 9:213-219, 1.985.

- (35).BARTLETT RM, DECHERT RE, MAULT JR, FERGUSON SK,
KAISER AM, ERLANDENSON EE:
Measurement of metabolism in multiple organ failure.
Surgery 92: 771-779, 1.982.
- (36).BELL RC, COALSON JJ, SMITH JJ, JOHANSON WG:
Multiple organ system failure and infection in
adul respiratory distress syndrome.
Ann Intern Med 99: 293-298, 1.983.
- (37).BIHARI D, SMITHIES M , GIMSON A, et al:
The effects of vasodilation with prostacyclin on
oxygen delivery and uptake in critically ill pa-
tients.
N Engl J Med 317: 397-403, 1.987.
- (38).BORZOTA AP, POLK HC:
Multiple system organ failure.
Surg Clin North Am 63: 315-336, 1.983.
- (39).CARRICO CJ, MEAKINS JL, MARSHALL JC; FRY D,
MAIER RV:
Multiple-Organ-Failure Syndrome.
Arch Surg 121: 196-208, 1.986.
- (40).CERRA FB:
The Systemic Septic Response: Multiple Systems
Organ Failure.
Critical Care Clin 1: 591-607, 1.985.

(41).CERRA FB:

Metabolic manifestations of multiple systems organ failure.

Crit Care Clin 5: 119-131, 1.989.

(42).FRY DE:

Multiple system organ failure.

Surg Clin North Am 68: 107-122, 1.988.

(43).GORIS RJ, BOEKHORST TP, NUYTINCK JK, GIMLERERE JS:

Multiple-organ failure.Generalized autodestructive inflammation?

Arch Surg 120: 1.109-1.115, 1.985.

(44).HEIDEMAN M, HUGLI TE:

Anaphylatoxin generation in multisystem organ failure.

J trauma 24: 1.038-1.043, 1.984.

(45).HEYMAN SJ, RINALDO JE:

Multiple System Organ Failure in the Adult Respiratory Distress Syndrome.

J Intensive Care Med 4: 192-200, 1.989.

(46).HOOGEWOUDE HM, RUBLI E, TERRIER F, HASSLER H:

The role of computerized tomography in fever, septicemia and multiple system organ failure after laparotomy.

Surg Gynecol Obstet 162: 539-543, 1.986.

(47).LANDERCASPE J, MILLER CH, BOYER DD:

Toxic shock syndrome and multiple-system organ failure after breast biopsy.

Surgery 102: 96-98, 1.987.

(48).MACHO JR, LUCE JM:

Rational Approach to the Management of Multiple Systems Organ Failure.

Crit Care Clin 5: 379-392, 1.989.

(49).MAETANI S, NISHIKAWA T, TOBE T, HIRAKAWA A:

Role of blood transfusion in organ system failure following major abdominal surgery.

Ann Surg 203: 275-281, 1.986.

(50).MATAMOROS M, GARCIA S, RUZA F, LOPEZ-HERCE J,

DELGADO MA:

Fracaso multiorgánico. Incidencia y mortalidad en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

An C Intensivos 1: 207-212, 1.986.

(51).MANSHIP L, Mc MILLIN RD, BROWN JJ:

The influence of sepsis and multisystem and organ failure on mortality in the surgical intensive care unit.

Am Surg 50: 94-101, 1.984.



- (52).MONGOMERY AB, STAGER MA, CARRICO CJ, et al:
Causes of mortality in patients with the adult
respiratory distress syndrome.
Am Rev Resp Dis 132: 485-489, 1.985.
- (53).MORENO E, REINA V, GOIRIENA P, MORENO A, LABAYEN F:
Fracaso multiorgánico en la legionellosis.
Medicina Intensiva 11: 145-150, 1.987.
- (54).NISHIJIMA MK, TAKEZAWA J, HOSOTSUBO KK, TAKAHASHI H,
SHIMADA Y, YOSHIYA I:
Serial changes in cellular immunity of septic
patients with multipleorgan-system failure.
Crit Care Med 14: 87-91, 1.986.
- (55).OZAWA K, AOYAMA H, YASUDA K, et al:
Metabolic Abnormalities Associated with Postopera-
tive Organ Failure. A Redox Theory.
Arch Surg 118: 1.245-1.251, 1.983.
- (56).PINSKY MR:
Multiple Systems Organ Failure: Malignant Intra-
vascular Inflammation.
Crit Care Clin 5: 195-198, 1.989.
- (57).PINSKY MR, MATUSCHAK GM:
Multiple Systems Organ Failure: Failure of Host
Defense Homeostasis.

Crit Care Clin 5: 199-220, 1.989.

(58).RICHARDS WO, SCOVILL WA, SHIN B:

Opsonic fibronectin deficiency in patients with
intraabdominal infection.

Surgery 94: 210-217, 1.983.

(59).SCHUSTER DP, LEFRACK SS:

Shock, pp. 891-908 en: Civetta JM, Tailor RW,
Kirby RR, eds. Critical Care Philadelphia, JB
Lippincott Company, 1.988.

(60).SHEAGREN JN:

Mechanism-Oriented Therapy for Multiple Systems
Organ Failure.

Critical Care Clin 5: 393-409, 1.989.

(61).VINCENT JL, DE BACKER D :

Initial Management of Circulatory Shock as Preven-
tion of MSOF.

Crit Care Clin 5: 369-378, 1.989.

(62).MARSHALL JC, CHRISTON NVC, HORMR, MEAKINS JL:

The microbiology of multiple organ failure: The
proximal gastrointestinal tract as an occult reser-
voir of pathogens.

Arch Surg 123: 309-315, 1.988.

- (63).KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE:
An evaluation of outcome from intensive care in
major medical centers.
Ann Intern Med 104: 410-418, 1.986.
- (64).KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, DRAPER EA,
LAWRENCE DE:
APACHE- acute physiology and chronic health eva-
luation: a physiologically based classification
system.
Crit Care Med 9: 591-597, 1.981.
- (65).IBAÑEZ J, MARSE P, ABADAL JM:
El fracaso multiorgánico precoz en el paciente
politraumatizado.
Med Intensiva 13: 485-488, 1.989.
- (66).CERRA FB:
The hypermetabolism organ failure complex.
World J Surg 11:173-181, 1.987.
- (67).CERRA FB:
Hypermetabolism, organ failure, and metabolic
support.
Surgery 101: 1-14, 1.987.

(68).ARTIGAS A, MANCEBO J:

Etiology and Multiple Organ System Failure as Prognostic Factors in ARDS, pp. 163-170 en: Vincent JL ed. Update in Intensive Care and Emergency Medicine.3 Update 1.987. Berlin, Sprirger-Verlag, 1.987.

(69).AVELLANAS ML, RUIZ DE ALEGRIA JR, DIARTE DE MIGUEL

JI:

Fracaso multiorgánico secundario a golpe de calor. Med Clin (Barc) 85: 686-687, 1.985.

(70).AZIZ S, MERREL RC, EDWARDS MF:

Mucorycosis in Patients With Multiple-Organ Failure. Arch Surg 119: 1189-1191, 1.984.

(71).BOBBITT WH, WILLIAMS RM, FREED CR:

Severe Ethylene Glycol Intoxication With Multisystem Failure.

The Western Journal of Medicine 144: 225-228, 1.986.

(72).BORDER JR:

Hypothesis: sepsis, multiple systems organ failure and the macrophage.

Arch Surg 123: 285-286, 1.988.

(73).DEVRIENDT J, STAROUKINE M, AMSON R, et al:

Malignant Mediterranean spotted fever. Report of a case with multiple organ failure, hypocalcemia,

and euthyroid sick syndrome.

Arch Intern Med 145: 1.319-1.321, 1.985.

(74).FAIST E, NEWEW A, STRASSER T, et al:

Alteration of monocyte function following major injury.

Arch Surg 123: 287-292, 1.988.

(75).FELICES FJ, MARTINEZ AE, CASTILLO F, GOMEZ JA,
CANTON A, ABEL JL:

Fallo multiorgánico secundario a golpe de calor:
estudio anatómico-clínico.

Med Clin (Barc) 83: 615-619, 1.984.

(76).FERRARIS VA:

Exploratory laparotomy for potential abdominal
sepsis in patients with multiple-organ failure.

Arch Surg 118: 1.130-1.133, 1.983.

(77).GUENTER CA:

Respiratory monitoring in acute multiple organ
system failure.

Adv Shock Res 8: 209-217, 1.982.

(78).HERMAN CM:

The patient with multiple organ system failure:
immunologic monitoring.

Adv Shock Res 8: 195-207, 1.982.

(79).HOFF BH.

Multisystem failure: a review with special reference to drowning.

Crit Care Med 7: 310-320, 1.979.

(80).HYERS TM, GEE M, ANDREADIS NA :

Cellular interactions in the multiple organ injury syndrome.

Am Rev Respir Dis 135: 952-953, 1.987.

(81).SARMIENTO J, GUARDIOLA JJ, ALONSO S, TORRE, CAMPAÑA E, MARINE J:

Fallo multiorgánico y evolución fatal en dos casos de intoxicación por paraquat.

Medicina Intensiva 10: 205-208, 1.986.

(82).SARMIENTO J, FERNANDEZ-DORADO F, ALMIRALL J, GUARDIA M, GELABERT MA, NADAL P:

Fracaso multiorgánico en pacientes con neumonía por Legionella.

Medicina Intensiva 14: 34-35, 1.990.

(83).MAIER RV, HAHNEL GB:

Microthrombosis during endotoxemia: Potential role of hepatic vs alveolar macrophages.

J Surg Res 36: 362-370, 1.984.

(84).MAYA M, HARWOOD AL:

Toxic shock syndrome.

Ann emerg Med 11: 97-101, 1.932.

(85).SABA TM, JAFFE E:

Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein):Its
syntesis by vascular endothelial cells and role
in cardiopulmonary integrity following trauma
as related to reticuloendothelial function.

Am J Med 68: 577-594, 1.980.

(86).VILLAR J, MANZANO JL:

Multiple System Organ Failure in Acute Respira-
tory Failure.

Crit Care Med 17: 528, 1.989.

(87).SIEGEL JH:

Abnormal Metabolic Control in Septic Multiple
Organ Failure, pp. 12-15 en: Vincent JL, ed.
Update in Intensive Care and Emergency Medicine.
3. Update 1.987. Berlin, Springer-Verlag, 1.987.

(88).MATEOS L, SANCHEZ B, ALVAREZ MJ:

Fracaso multiorgánico y fiebre botonosa mediterrá-
nea maligna.

Medicina Intensiva 13: 381-383, 1.989.

(89).BLACKLOW NR:

Toxic Shock Syndrome, pp.675-679 en: Rippe ,
Irwin RS, Alpert JS, Dalen JE, ed. Intensive Care
Medicine. Boston, Little, Brown and Company, 1.985.

(90).BONE RC, FISHER CJ, CLEMMER TP, et al:

A controlled clinical trial of high-dose
methylprednisolone in the treatment of severe
sepsis and septic shock.

N Engl J Med 317:653-658, 1.987.

(91).BARTON R, CERRA FB:

The Hypermetabolism. Multiple Organ Failure
Syndrome.

Chest:95:1153-1160, 1.989.

(92).BONE RC:

Multiorgan failure: the latest concepts.

J Intensive Care Med 4: 185, 1.989.

(93).DORINSKY PM, GADEK JE:

Mechanisms of Multiple Nonpulmonary Organ Failure
in ARDS.

Chest 96: 885-892, 1.989.

- (94).GORIS RJA, BOEKHOLTZ WKF, VAN BEBLEER IPT,
NUYTINCK JKS, SCHILLINGS PHM:
Multiple Organ Failure and Sepsis Without Bacteria.
An Experimental Model.
Arch Surg 121: 897-901, 1.986.
- (95).HUDSON LD:
Multiple Systems Organ Failure (MSOF): Lessons
Learned from the Adult Respiratory Distress
Syndrome (ARDS).
Crit Care Clin 5: 697-705, 1.989.
- (96).MATUSCHAK GM, RINALDO JE:
Organ interactions in the adult respiratory
distress syndrome during sepsis. Role of the liver
in host defense.
Chest 94: 400-406, 1.988.
- (97).NUYTINCK JKS, GORIS RJA, WEERTS JGE, et al:
Acute generalized microvascular injury by acti-
vated complement and hipoxia: the basis of the
adult respiratory distress syndrome and multiple
organ failure?
Br J Exp Pathol 67: 537-548, 1.986.
- (98).PRATTER MR, IRWIN RS:
Respiratory Failure V: Adult Respiratory Distress

Syndrome, pp. 404-412 en: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Dalen JE eds. Intensive Care Medicine. Boston, Little, Brown and Company, 1985.

(99).BIHARI DJ:

Prevention of Mutiple Organ Failure in the Critically Ill, pp. 26-39 en: Vincent JL, ed. Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 3. Update 1.987. Berlin, Springer-Verlag, 1987.

(100).GUTIERREZ G, LUND N,BRYAN-BROWN CW:

Cellular Oxygen Utilization During Multiple Organ Failure.

Crit Care Clin 5: 271-287, 1987.

(101). SCHUMACKER PT, SAMSEL RW:

Delivery and Uptake by Peripheral Tissues: Physiology and Pathophysiology.

Crit Care Clin 5: 255-269, 1989.

(102). BIHARI DJ:

Acute liver failure the ultimate cause of multiple organ system failure?

Intensive Care and Critical Care Digest 5: 39-42, 1986.

(103). BARZILAY E, WEKSLER N, START M:

Consideraciones sobre el fracaso multiorgánico.
Medicina Intensiva 12: 63, 1.988.

(104).SIEGEL JM:

Cardiorespiratory manifestations of metabolic failure in sepsis and the multiple organ failure syndrome.

Surg Clin North Am 63: 379-399, 1.983.

(105).CERRA FB, WEST M, KELLER G, MAZUSKI J,

SIMMONS RL:

Hypermetabolism/organ failure: the role of the activated macrophage as a metabolic regulator.

Prog Clin Biol Res 264: 27-42, 1.988.

(106).CERRA FB, SIEGEL JM, COLEMAN B, BORDER JR;

Mc MENAMY RR:

Septic Autocannibalism. A Failure of Exogenous Nutritional Support.

Ann Surg 192: 570-580, 1.980.

(107).CERRA FB, SIEGEL JM, BORDER JR, WILES J,

McMENAMY RR:

The hepatic failure of sepsis: Cellular versus substrate.

Surgery 86:409-422, 1.979.

(108).MADOFF RD:

Metabolic basis of Multiple System Organ
Failure.

Lancet 1:514, 1.984

(109).Mc MENAMY RH, BIRKHAHN R, OSWALD G,etal:

Multiple Systems Organ Failure: II. the
Effect of Infusion of Amino Acids and
Glucose.

J Trauma 21: 228-236, 1.981.

(110).MOYER ED, Mc MENAMY RH, CERRA FB, et al:

Multiple Systems Organ Failure: III. Cons-
trasts in Plasma Amino Acid Profiles in
Septic Trauma Patients Who Subsequently
Survive and Do Not Survive- Effects of
Intravenous Amino Acids.

J Trauma 21: 263-274, 1.981.

(111).MOYER ED, BORDER JR, CERRA FB , CARUANA J,

CHENIER R, Mc MENAMY RH:

Multiple Systems Organ Failure: IV. Imba-
lances in Plasma Amino Acids Associated with
Exogenous Albumin in the Trauma-Septic
Patient.

J Trauma 21: 543-547, 1.981.

(112).MOYER ED, BORDER JR, Mc MENAMY RH, CARUANA J,
CHENIER R, CERRA FB:

Multiple Systems Organ Failure: V. Altera-
tions in the Plasma Protein Profile in Septic
Trauma-Effects of Intravenous Amino Acids.
J Trauma 21: 645-649, 1.981.

(113).MOYER E, CERRA F, CHENIER R, et al:

Multiple Systems Organ Failure: VI. Death
Predictors in the Trauma-Septic State-The
Most Critical Determinants.
J Trauma 21: 862-869, 1.981.

(114).MOYER E, CERRA F, PETERS D, et al:

Multiple Systems Organ Failure: VII. Reduc-
tion in Plasma Branched-Chain Amino-Acids-
Correlations with liver Failure and Amino
Acid Infusion.
J Trauma 21: 965-969, 1.981.

(115).BEUTLER B:

Cachectine in Tissue Injury, Shock, and
Related States.
Crit Care Clin 5: 353-367, 1.989.

(116).NUYTINCK JK, GORIS JA, REDL M, SCHLAG G,
VAN MUNSTER PJ:

Postrumatic complications and inflammatory mediators.

Arch Surg 121:886-890, 1.986.

(117).PETRAK RA, BALK RA, BONE RC:

Prostaglandius, Ciclo-oxygenase Inhibitors, Synthetase Inhibitors in the Pathogenesis of Multiple Systems Organ Failure.

Crit Care Clin 5: 303-314, 1.989.

(118).SPRAGUE RS, STEPHENSON AH, DAHMS TE, LONIGRO

AJ:

Proposed Role for Leukotrienes in the Pathophysiology of Multiple Systems Organ Failure.

Crit Care Clin 5: 315-329, 1.989.

(119).LEFER AM:

Induction of Tissue Injury and Altered Cardiovascular Performance by Platelet-Activating Factor: Relevance to Multiple Systems Organ Failure:

Crit Care Clin 5:331-352, 1.989.

(120).EDITORIAL:

Ketone body ratio: an index of multiple organ failure ?

Lancet 1: 25-26, 1.984.

(121).HARTL WH, GUNTHER B, INTHORN D, et al:

Reactive hyperemia in patients with septic conditions.

Surgery 103: 440-444, 1.988.

(122).BERSTEIN AD, SIBBALD WJ:

Acute lung injury in septic shock.

Crit Care Clin 5:49-79, 1.989.

(123).VAN WAY CW, MONAGHAN T, JONES TN:

Elevated pulmonary vascular resistance in patients dying from multiple organ failure:

Am Surg 51: 477-479, 1.985.

(124).SCHWARTZ DB, BONE CR, BALK RA, SZIDON JP:

Hepatic dysfunction in the adult respiratory distress syndrome.

Chest 95:871-875, 1.989.

(125).COALSON JJ:

Pathology of sepsis, septic shock and multiple organ failure, pp.27-59 in: Sibbald WJ, Sprung CL, eds. New Horizons: Perspectives on Sepsis and Septic Shock. Fullerton, CA, Society of Critical Care Medicine, 1986.

- (126).BOUNOUS G, Mc ARDLE AM, HODGES DM, et al:
Biosynthesis of intestinal mucin in shock:
Relation to tryptic hemorrhagic enteritis
and permeability to curare.
Ann Surg 164:13-22, 1.966.
- (127).KREUZFELDER E , JOKA T, HEIN-OTTO HEINECKE,
et al:
Adult respiratory distress syndrome as a
specific manifestation of a general perme-
ability defect in trauma patients.
Am Rev Respir Dis 137: 95-99, 1.988.
- (128).CHAUDRY IH, CLEMENS MG, BAUE AE:
Alterations in cell function with ischemia
and shock and their correction.
Arch Surg 116: 1.309-1.317, 1.980.
- (129).LUCAS CE:
The renal response to acute injury and
sepsis.
Surg Clin North Am 56: 953-976, 1.976.
- (130).BONE CR, FISHRE CJ, CLEMMER TP, et al:
Sepsis syndrome: A valid clinical entity
Crit Care Med 17: 389-393, 1.989.

- (131).SALATA RA, LEDERMAN MM, SHLAES DM, et al:
Diagnosis of Nosocomial Pneumonia in Intubated, Intensive Care Unit Patients.
Am Rev Respir Dis 135:426-432, 1.987.
- (132).TOBIN MJ, GRENVIK A:
Nosocomial lung infection and its diagnosis.
Crit Care Med 12: 191-199, 1.984.
- (133).BERGER R, ARANGO L:
Etiologic diagnosis of bacterial nosocomial pneumonia in seriously ill patients.
Crit Care med 15:833-836, 1.985.
- (134).ZUCKER A, POLLACK M , KATZ R:
Blind use of the double- lumen plugged catheter for diagnosis of respiratory tract infections in critically ill children.
Crit Care Med 12: 867-870, 1.984.
- (135).JIMENEZ P, TORRES A, RODRIGUEZ, ROISIN,
et al:
Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation.
Crit Care Med 17: 882-885, 1.989.
- (136).ROSS J:
Presión intracardíaca y arterial y volumen

- minuto cardiaco. Cateterismo cardiaco, pp. 273-287 en West J B, ed. Bases fisiológicas de la práctica médica. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1.986.
- (137).DIEM K, LENTNER C, COMPS:
Tablas Científicas.7ª edición, Basle, CIBA-GEIGY, 1.975.
- (138).KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP; ZIMMERMAN JE:
APACHE II:A severity of disease classification system.
Crit Care Med 13: 818-829, 1.985.
- (139).BOMBI JA, CARIDES A:
La autopsia clinica.
Med Clin (Barc) 86: 328-331, 1.986.
- (140).TRUMP BF, VALIGORSKY JM, JONES RT; et al:
The used and application of autopsy in research.
Am J Clin Pathol 69: 230-234, 1.978.
- (141).JACOBS ER, BONE RC:
Indicadores clinicos en la sepsis y síndrome de dificultad respiratoria del adulto de

origen séptico.

Clínicas Médicas de Norteamérica 4: 973-985, 1.986.

(142).SHEAGREN JN:

Shock syndromes in sepsis. In Wyngaarden JB, Smit LH eds. Cecil Text- book of Medicine (18th Ed). WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 1.596-1.604, 1.988.

(143).MIZER L, WEISBRODE S, DONINOSKY PM:

Neutrophil accumulation and structural changes in non-pulmonary organs following phorbol myristate acetate-induced acute lung injury.

Am Rev Respr Dis 139: 1.017-1026, 1.989.

(144).FRY D:

Humoral Mediators of MOF.

Arch Surg 121: 201- 205, 1.986.

(145).KELLER GA, WEST MA, CERRA FB, SIMMONS RL:

Multiple systems organ failure.Modulation of hepatocyte protein syntesis by endotoxin activated Kuppffer cells.

Ann Surg 201: 87-95, 1.985.

- (146).KELLER GA, WEST MA, CERRA FB, SIMMONS RL:
Macrophage-mediated modulation of hepatic
function in multiple-system failure.
J Surg Res 39: 555-563, 1.985.
- (147).WEST MA, KELLER GA, CERRA FB, SIMMONS RL:
Mechanism of hepatic insufficiency in
septic multiple system organ failure.
Surg Forum 35:44-46, 1.984.
- (148).MEAKINS JL, MARSHALL JC:
The Gastrointestinal tranct: the Motor of
MOF.
Arch Surg 121:197-201, 1.986.
- (149).MAIER RV:
Multisystem Organ Failure.
Arch Surg 121: 204-208, 1986.
- (150).DOBLAS A, HERRERA M, BLASCO J, VENEGAS J,
BARBA R, PASCUAL L:
Aspergilosis pulmonar invasiva.
Medicina Intensiva 9: 253-256, 1985.
- (151).GUTIERREZ-RAVE VM, LUQUE R, DOBLAS A,
AYERZA MA, GALVEZ J, HIDALGO J:
Nuestra experiencia en Aspergilosis inva-

siva. A propósito de 8 casos.

An Med Intern(Madrid) 6: 12, 1989.

(152).BOLTON CF, YOUNG GB:

Neurological Complications in Critically Ill Patients, pp. 713-729, in: Aminoff MJ, ed. Neurology and General Medicine. New York, Churchill Livingstone Inc., 1989.

(153).MADERO S, MARTINEZ R:

Correlación clinicopatológica en una serie de 334 autopsias clínicas. Med Clin(Barc) 86: 309-314, 1986.

(154).BOMBI JA, LLEBARIA C, RAMIREZ J:

Análisis de una serie de 500 autopsias clínicas: I. Correlación clinicopatológica.

Med Clin(Barc) 77: 181-184, 1981.

(155).BOMBI JA, LLEBARIA C, RAMIREZ J:

Análisis de una serie de 500 autopsias clínicas: II. Diagnósticos principales.

Med Clin(Barc) 77: 185-189, 1981.

(156).HERSCH M, GNIDEC AA, BERSTEN AD, TROSTER

M, RUTLEDGE FS, SIBBALD WJ:

Histologic and ultrastructural changes in nonpulmonary organs during early hyperdynamic sepsis.

Surgery 107: 397-410, 1990.

(157).REBOLLO M:

Infartos cerebrales de tipo lacunar.

Med Clin(Barc) 95: 110-115, 1990.

(158).TUSZIIYNSKI MH, PETITO CK, LEVY DE:

Lacunar infarctions: clinical and pathological features in 169 patients.

Neurology 37(Suppl): 82, 1987.

(159).CRITCHLEY EMR:

Recognition and management of lacunar strokes.

Br Med J 287: 777-778, 1983.

(160).TEASDALE G, JENNETT B:

Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale.

Lancet 2: 81-84, 1974.

(161).ANDREWS CP, COALSON JJ, SMITH JD,

JOHANSON WG:

Diagnosis of nosocomial pneumonia in acu-

te, diffuse lung injury.

Chest 80: 254-258, 1981.

(162).ASHBAUGH DG; PETTY TL:

Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome.

Surg Gynecol Obstet 135: 865-869, 1972.

(163).BACHOFEN M, WEIBEL ER:

Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia.

Am Rev Resp Dis 116: 589-615, 1977.

(164).TRUMP BF, VALIGORSKY JM, JONES RT,

MERGNER WJ, GARCIA JH, COWLEY RA:

The application of electron microscopy and cellular biochemistry to the autopsy. Observations on Cellular Changes in Human Shock.

Hum Pathol 6: 499-516, 1975.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. ALEJANDRO DOBLAS CLAROS
titulada CORRELACIONES CLINICO PATOLOGICAS
EN EL FALLO MULTIORGANO
acordó otorgarle la calificación de APTO CON LOUDE

Sevilla, 21 de FEBRERO 19 91

El Vocál,



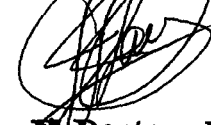
El Presidente

El Vocál,



El Secretario,

El Vocál



El Doctorado,

