

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Síndrome de falla orgánica múltiple

DR. MAX ANDRESEN HERNANDEZ
Departamento de Medicina Interna
DR. JOSE MIGUEL MARDONEZ URRUTIA
Residente de Medicina Interna

Los logros alcanzados durante el presente siglo en la reanimación y soporte de sistemas orgánicos vitales son indiscutibles. El uso generalizado de la terapia ventilatoria, hemodiálisis, drogas vasoactivas y nutrición parenteral, han aumentado la sobrevivencia de los pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos, actuando sobre insuficiencias orgánicas individuales que previamente conducían rápidamente a la muerte. Como consecuencia de este tratamiento de soporte, en las últimas dos décadas se ha reconocido el síndrome de falla orgánica múltiple (SFOM), que es una entidad clínica que se desarrolla de manera progresiva en el paciente crítico. En la actualidad constituye la primera causa de muerte tardía en unidades médico-quirúrgicas de tratamiento intensivo.

DEFINICION

El SFOM se define como una secuencia acumulativa de fallas de diferentes órganos, secundaria a una variedad de injurias: hemorra-

gia, quemaduras, trauma, sepsis, pancreatitis, etcétera. En general, se asocia a procesos graves en los que se produce lesión tisular, isquemia, inflamación grave o infección. El común denominador es un déficit en la perfusión tisular con la activación de una compleja cascada de eventos inmunológicos y metabólicos que determinan disfunción celular.

La definición establece el compromiso, con parámetros precisos, de dos o más sistemas mayores entre los que se incluyen la falla respiratoria, cardiovascular, renal, hematológica, neurológica y digestiva (Tabla 1).

CUADRO CLINICO

El SFOM evoluciona en el tiempo de manera progresiva. En su desarrollo se distinguen generalmente 4 etapas clínicas: a) shock, definido como la entrega inadecuada de sustratos respecto de las demandas metabólicas de los tejidos; b) resucitación activa: 24 horas; c) fase

TABLA 1
CRITERIOS PARA DEFINIR LA PRESENCIA DE FALLA AGUDA DE SISTEMAS MAYORES

Cardiovascular.

- Presencia de uno o más de los siguientes:
- Frecuencia cardíaca ≤ 54 latidos por minuto
- Presión arterial media ≤ 49 mmHg
- Aparición de taquicardia o fibrilación ventricular
- pH sérico $\leq 7,24$ con $\text{PaCO}_2 \leq 49$ mmHg

Respiratoria.

- Presencia de uno o más de los siguientes:
- Frecuencia respiratoria ≤ 5 ó ≥ 49 respiraciones por minuto
- $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg
- $\text{PA-a O}_2 \geq 350$ mmHg con $\text{FIO}_2 = 1$
- Dependencia de ventilación mecánica (después de las primeras 24 horas)

Renal*.

- Presencia de uno o más de los siguientes:
- Flujo urinario ≤ 479 ml/24 h ó ≤ 159 ml/8 h
- Creatininemia $\geq 3,5$ mg/dl

* Se excluyen pacientes en hemodiálisis antes de la hospitalización

Hematológica.

- Presencia de uno o más de los siguientes:
- Recuento leucocitos ≤ 1.000 cels/mm³
- Plaquetas ≤ 20.000 /mm³
- Hematócrito $\leq 20\%$

Neurológica

- Score de Glasgow ≤ 6 en ausencia de sedación

Digestiva

- Presencia de colecistitis aguda alitiásica, úlceras de estrés, ileo, enterocolitis necrotizante, pancreatitis aguda.
- Falla hepática: Bilirrubina ≥ 6 mg/dl
Tiempo de protrombina 4 seg sobre el control normal.

de hipermetabolismo estable (7-10 días), en la que aparece siempre cierto grado de compromiso pulmonar, que varía desde leves alteraciones de la permeabilidad hasta un franco síndrome de *distress* respiratorio agudo del adulto; d) desarrollo y posterior agravación de compromiso renal y hepático.

El cuadro clínico clásico del paciente que desarrolla el SFOM se inicia 48-72 horas después de producida la injuria inicial. Se caracteriza por confusión, fiebre, taquicardia, disnea y leucocitosis o leucopenia. Rápidamente se deteriora la función respiratoria, apareciendo taquipnea, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar, pudiendo requerirse ventilación mecánica. El perfil hemodinámico y clínico en esta fase de hipermetabolismo estable es del todo indistinguible del séptico.

-Índice cardíaco	> 4.5	l/min/m ²
-RVS	< 600	dinas s/cm ⁵ /m ²
-Consumo de oxígeno	> 180	ml/min/m ²
-Nitrógeno ureico urinario	> 15	g/día
- Hiperlactacidemia, coagulación intravascular diseminada, hiperglicemia.		

Como ya se dijo, la sepsis es la causa más frecuente del SFOM. Sin embargo, éste puede desarrollarse en ausencia de infección, constituyendo así el llamado "síndrome de sepsis" o "sepsis no bacterémica", en que los cultivos son persistentemente negativos.

Durante las primeras etapas, la FOM es potencialmente reversible con un manejo adecuado, teniendo una letalidad cercana al 40%. En etapas tardías la letalidad aumenta, alcanzando 60%-90%, diferencia que está relacionada con el grado de compromiso renal y hepático.

Los pacientes que se recuperan, generalmente lo hacen en la segunda semana. La progresión a la FOM en la fase de hipermetabolismo persistente es presagiada por una agravación del compromiso respiratorio por edema de permeabilidad, un progresivo deterioro de la función renal con oliguria y azotemia prerrenal, creatinina sérica elevada y un aumento sostenido de la bilirrubina. La alteración neurológica progresa con grados variables de compromiso de conciencia, pudiendo llegar al coma. A nivel periférico se pueden observar neuropatías mixtas. Hemodinámicamente, en ausencia de cardiopatía preexistente, hay un estado aún más hiperdinámico, con requerimientos crecientes de drogas vasoactivas y volumen para sostener un adecuado transporte de oxígeno frente a las demandas metabólicas. A nivel gastrointestinal, como efecto del déficit de perfusión pueden aparecer úlceras de estrés, íleo, diarrea, colecistitis alitiásica, pancreatitis e insuficiencia hepática.

Esta última fase se complica con endotoxemias o bacteremias repetidas, ya sea por gérmenes Gram positivos, Gram negativos, infección por virus u hongos, reflejando el marcado compromiso del sistema inmune, tanto por la pérdida de la barrera intestinal como por disminución de la remoción hepática debido a las alteraciones del sistema retículo endotelial.

La muerte suele ocurrir entre los días 21 y 28.

PRONOSTICO

El SFOM es una reacción generalizada debida a una gran variedad de injurias, por lo que su pronóstico es relativamente uniforme una vez que se desarrolla. Mientras mayor sea el número de órganos que fallan y mayor su duración, menor es la probabilidad de sobrevivir. Los datos que se presentan a continuación provienen de un estudio colaborativo multicéntrico en 5.248 pacientes con SFOM.

La falla de un sistema que persiste por más de 3 días tiene una letalidad del 30%; con dos sistemas comprometidos se eleva al 60% y con más de 3 sistemas se alcanzan cifras cercanas al 100%. El compromiso de SNC se asocia con la mayor letalidad. Uno de los parámetros que parecerían influir en forma sustancial en el pronóstico es la edad. Así, en los pacientes mayores de 65 años de edad la letalidad es un 10%-20% mayor.

Indices pronósticos como el APACHE II de ingreso no han demostrado ser útiles en la evaluación pronóstica de los pacientes que van a desarrollar el SFOM.

FISIOPATOLOGIA

La sepsis como modelo del SFOM

La falla secuencial o simultánea de múltiples sistemas orgánicos apoya la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico común en el SFOM. Estos mecanismos son aún controvertidos y motivo de investigación, involucrándose múltiples mediadores en el desarrollo del SFOM.

El *shock* hipovolémico o el cardiogénico determinan hipoxia tisular flujodependiente y, como consecuencia, disfunción de órganos. El *shock* séptico produce alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo, pero existen evidencias que sugieren que los efectos en la función celular global son más graves de lo que podrían explicarse solamente por los trastornos hemodinámicos.

Desde el punto de vista hemodinámico, en el *shock* séptico se produce una marcada disminución de la resistencia vascular sistémica y una mala distribución del flujo sanguíneo, por la pérdida de los mecanismos autorregulatorios de la vasculatura periférica, disminuyendo así el retorno venoso, que es uno de los factores determinantes de la hipotensión. Este estado se caracteriza por un aumento en el transporte de oxígeno, alteraciones de su extracción; posteriormente hay acidosis láctica, aumento generalizado de la permeabilidad capilar y depresión del rendimiento miocárdico.

En condiciones normales, el consumo de oxígeno se mantiene constante en un amplio rango de entrega. Si el transporte es inadecuado, el organismo ajusta la extracción de oxígeno a través de un balance entre: a) el tono vasoconstrictor simpático que previene el "robo" de flujo a tejidos con baja demanda metabólica, y b) la vasodilatación metabólica local en los tejidos, que en respuesta a la hipoxia tisular recluta capilares de reserva. El resultado neto de este equilibrio es el aumento de su extracción hasta el punto donde el consumo de oxígeno se ve limitado por el transporte.

Durante la sepsis, la alteración del equilibrio entre el tono vascular simpático y vasodilatación metabólica local produce en algunos órganos, como el intestino, una dependencia patológica del consumo de oxígeno, siendo esto una de las causales de mayor injuria celular.

Disfunción celular en la sepsis

Basados en el conocimiento actual, se ha reconocido una secuencia de eventos que suceden durante la sepsis. Las endotoxinas de bacterias Gram negativas o las toxinas producidas por gérmenes Gram positivos se unen a receptores en las membranas de células endoteliales. Estos receptores estimulan ATPasas asociadas a membranas o inducen la producción de AMPc por la reacción de la adenilato ciclasa, aumentando en forma importante la demanda por ATP. Cuando el ATP es hidrolizado, se acumula ADP citosólico y disminuye el potencial de fosforilación definido como: [ATP]/[ADP][Pi]. Esto estimula la producción mitocondrial de ATP y los requerimientos celulares de oxígeno aumentan.

Con esta elevada actividad metabólica, sumada a alteraciones en la perfusión tisular y del transporte de oxígeno, se hace insuficiente la producción aeróbica de ATP y se inicia su producción por la vía anaeróbica. La tasa de glicolisis aumenta, llevando a una disminución del glicógeno, hipoglicemia, aumento del lactato y disminución del pH intracelular, que como evento final determina daño celular irreversible.

Inflamación intravascular maligna

El SFMO puede considerarse como la generalización de una respuesta inflamatoria localizada. Lo anterior ocurre cuando la respuesta inflamatoria no se contiene, se produce una activación generalizada de células inflamatorias como polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos. Esta respuesta inflamatoria maligna determina daño endotelial y citotoxicidad inmunológica directa, que pueden causar daño en diferentes parénquimas. La inflamación puede autoperpetuarse y malignizarse debido a la presencia de bacterias y toxinas en la circulación y por existir en estos pacientes una disfunción selectiva de órganos que regulan la respuesta del huésped, como la falla hepática, produciéndose así una inflamación continua, a pesar de que el estímulo proinflamatorio sea mínimo.

Mediadores proinflamatorios

Las endotoxinas desencadenan la producción de un mediador proinflamatorio denominado factor de necrosis tumoral (TNF) o caquectina, a partir de macrófagos o monocitos circulantes. Se cree que el TNF es el mediador inicial en el daño celular que se produce durante la sepsis. La administración exógena de TNF reproduce el síndrome clínico observado en el shock séptico. El TNF ejerce efectos directos en la función celular e indirectos, mediados por otros péptidos o moléculas inflamatorias lipídicas. La producción exagerada de mediadores inflamatorios determina que la respuesta inflamatoria se amplifique y extienda. Se incluyen la biosíntesis y liberación de interleuquina I, factor activador de plaquetas, gama interferón y activación de polimorfonucleares, macrófagos tisulares y linfocitos; todos éstos producen daño tisular directo y perpetúan el proceso inflamatorio a través de la activación del complemento, cascada de la coagulación y aumento de la síntesis de quininas. El mecanismo por el cual la respuesta escapa al control en el curso de la sepsis es mal entendido.

Después de la liberación de estas sustancias, las plaquetas se consumen por la formación de microtrombos en múltiples órganos, lo cual disminuye el flujo local por obstrucción mecánica. A esto se añade el daño endotelial mediado por la formación de radicales libres. Estos elementos, más el aumento del contenido de líquido en el intersticio, explican el anormal consumo de oxígeno. La injuria tisular isquémica es agravada por una vasoconstricción paradójica por falta de respuesta a un factor de relajación derivado del endotelio (óxido nítrico). Existe, además, una activación neuroendocrina, manifestada por aumento de catecolaminas, beta endorfinas, hormona del crecimiento, glucagón y corticoides.

Se cree que el aumento del calcio intracelular representa una vía final común a la muerte celular, dado que éste determina inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Además de la sepsis, existe una diversidad de estímulos capaces de activar estos mediadores proinflamatorios, como son el trauma, la pancreatitis, etcétera. Cuando este proceso inflamatorio sobrepasa los límites regulatorios normales, se produce lo que ya fue descrito como inflamación intravascular maligna.

Alteraciones metabólicas

Todos los aspectos del metabolismo celular se ven afectados en el estado hipermetabólico. El metabolismo se deriva hacia el consumo de proteínas, especialmente del músculo esquelético. Los aminoácidos ramificados como la leucina, valina e isoleucina son utilizados en la periferia como fuente energética, produciéndose, por tanto, un marcado catabolismo proteico. El metabolismo de los hidratos de carbono se caracteriza por el aumento de la gluconeogénesis. El sustrato para ésta se deriva principalmente del lactato y de la carga aminoacídica. Se produce además hiperglicemia con resistencia relativa a la insulina. En cuanto a los lípidos, hay un aumento de la lipólisis y una lipogénesis disminuida. La reducción de la actividad de la lipasa lipoproteica ocasiona, en estadios avanzados, hipertrigliceridemia.

TRATAMIENTO

Una vez constituido el SFMO, el tratamiento se limita a terapia de soporte, ventilación mecánica, hemodiálisis, apoyo nutricional, hemodinámico, etcétera, dado que otros tratamientos no han sido probados como eficaces. Sin embargo, en su prevención es fundamental el manejo rápido de la sepsis, erradicación de los sitios de infección, corrección de la hipotensión arterial e hipoxemia. El manejo de los pacientes con sepsis aguda requiere de la prevención de la isquemia tisular, siendo útil la medición de los niveles de lactato para evaluar lo adecuado de la resucitación y la consecuente mejoría de la perfusión tisular. Dado que el tono vasomotor está reducido y también está bajo el volumen circulante efectivo, es fundamental la resucitación masiva con fluidos y el uso de drogas vasoconstrictoras, si fueran necesarias, para mantener la presión arterial y el gasto cardíaco adecuado y, por ende, restaurar la capacidad transportadora de oxígeno. Por ahora, la elección entre el uso de cristaloides o coloides es controvertida. Agentes vasopresores como dopamina y noradrenalina aumentan la resistencia vascular y disminuyen el flujo regional. Por el contrario, la resucitación con fluidos no produce reducciones en el flujo hacia los órganos.

Son prometedoras las terapias experimentales dirigidas a la mejoría de la distribución regional de flujos, inhibición de la respuesta inflamatoria y a minimizar la injuria celular, pero aún se necesitan estudios controlados para evaluar su utilidad. La prostaciclina mejora el consumo de oxígeno en presencia de hipoxia tisular, y su administración disminuye las muertes en el SDRA secundario a trauma. Dado que el TNF parece ser el mediador primario de la respuesta inflamatoria, la terapia con anticuerpos anti-TNF podría minimizarla. Otro tratamiento promisorio es el uso de anticuerpos antilipopolisacáridos durante el curso de la sepsis. El uso de corticoides no ha demostrado utilidad en ensayos clínicos y, por el contrario, aumenta las infecciones nosocomiales. El uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno ha demostrado su utilidad en modelos experimentales de shock séptico en animales, mejorando el flujo regional.

Se ha demostrado que la fibronectina, opsonina que facilita la fagocitosis retículo-endotelial, mejora las alteraciones hemodinámicas, lo que se manifiesta por una disminución del *shunt* intrapulmonar y aumento del consumo de oxígeno periférico. Sin embargo, en el shock endotóxico en animales no ha mejorado la inestabilidad hemodinámica, por lo que su utilidad no es clara. Entre las terapias que remueven sustancias inflamatorias y previenen la injuria por oxidantes posterior a la reperusión destacan: la hemofiltración, los inhibidores de la xantina oxidasa y los fijadores de radicales libres, como el manitol y la vitamina C.

Dado que el influjo de calcio hacia las células es tóxico, se ha utilizado la citoprotección con inhibidores de los canales de calcio, demostrando mejoría en el pronóstico cerebral post paro cardíaco. Sin embargo, la hipotensión que producen limita su uso. *

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Barton, R., Cerra, F. The hypermetabolism multiple organ failure syndrome. *Chest* 1989; 96:1153-1160.

Borzotta, A.P., Polk, H.C. Multiple system organ failure. Symposium on critical illness. *Surgical Clinics of North America* 1983; 63:315-336.

Cerra, F. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 101:1-14.

Goris, R.J., Boekhorst, TPA, et al. Multiple-organ failure. Generalized auto destructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120:1109-1115.

Vincent, J.L., De Backer, D. Initial management of circulatory shock as prevention of MSOF. *Critical Care Clinics* 1989; 5:369-378.