

J. Casado Flores, E. Mora

An Esp Pediatr 1996;45:563-569.

Fracaso o disfunción multiorgánica

Introducción

El término fracaso multiorgánico (FMO) fue acuñado hace 20 años para describir la evolución, casi siempre fatal, de pacientes traumatizados hacia la insuficiencia respiratoria, hepática y renal⁽¹⁾. Posteriormente, se vio que otras patologías médicas y quirúrgicas, tales como sepsis, shock, pancreatitis y quemaduras, evolucionaban hacia FMO, incluso una vez resuelta la patología inicial. Este nuevo síndrome ha venido a aglutinar a algunos de los pacientes sobrevivientes de patologías severas, que en el pasado fallecían en la fase aguda de la enfermedad, pero que hoy gracias a los tratamientos agresivos desarrollados en las unidades de cuidados intensivos (UCI), sobreviven; algunos de éstos evolucionan más tarde, tras un período de latencia a la disfunción, insuficiencia y fracaso secuencial de distintos órganos de la economía. Actualmente, se denomina síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) porque este término define mejor el carácter progresivo de la disfunción⁽²⁾ en el que se asocia el fracaso completo de un órgano con la disfunción severa de otro o leve de un tercero.

El SDMO representa la principal causa de muerte en UCI pediátricas (UCIP) y un motivo muy frecuente de ingreso en estas unidades; también es la principal causa de muerte en las UCI de adultos y en consecuencia es un proceso que alarga la hospitalización, incrementando significativamente el costo⁽³⁾. La mortalidad permanece muy alta, en cifras similares a cuando fue descrito, posiblemente porque el tratamiento es sólo de soporte no el de las bases fisiopatológicas. En los últimos años, sin embargo, ha habido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y prevención del SDMO, lo que probablemente abrirá nuevos enfoques terapéuticos. Existen pocos estudios en niños; nosotros realizamos un estudio retrospectivo que abarcó 5 años (1990-1995), en el que pudimos comprobar que el SDMO es frecuente y de mortalidad muy elevada⁽⁴⁾.

El objetivo de este trabajo es revisar la fisiopatología, epidemiología, clínica, tratamiento y prevención del SDMO/FMO en pediatría.

Criterios diagnósticos

No existen criterios diagnósticos para ser aplicados en pediatría, excepto las modificaciones realizadas por Wilkinson y

cols.⁽⁵⁾, de los ya aceptados para adultos⁽²⁾. Aunque los neonatos gravemente enfermos también pueden desarrollar FMO/SDMO, no se han descrito criterios diagnósticos específicos para este grupo de edad.

En adultos las bases para el diagnóstico han ido modificándose desde la descripción original en cuanto al número, tipo de órganos afectados y causas que condujeron al FMO/SDMO, siendo estos criterios inicialmente diferentes cuando el origen era de causa médica o traumática. Actualmente se acepta que el SDMO es el fracaso de dos o más de los siguientes órganos o sistemas: cardiovascular, respiratorio, neurológico, renal, hematológico, gastrointestinal y hepático; algunos incluyen el sistema endocrino e inmunológico. Marshall y cols.^(6,7) han realizado un estudio de los 30 artículos más relevantes de FMO/SDMO, publicados en los últimos años, para conocer el tipo de órgano y grado de disfunción empleados en los trabajos previos, al objeto de poder construir y validar una escala de disfunción de sistemas/órganos.

Sistema respiratorio. Su fracaso está incluido en todas las publicaciones y es definido por la necesidad y/o modo de ventilación artificial, o por variables que reflejan el insuficiente intercambio gaseoso a nivel pulmonar; la que mejor define aisladamente la función pulmonar es el índice paO_2/FiO_2 , independientemente del tipo de ventilación, FiO_2 o grado de PEEP.

Disfunción renal. Todas, excepto una de las 30 publicaciones de SDMO⁽⁶⁾, incluyen el fracaso renal como integrante del SDMO. Aunque algunos lo definen como oliguria (diuresis inferior a 0,5 ml/kg/hora), necesidad de depuración extrarrenal o incapacidad del riñón para mantener el equilibrio hidroelectrolítico, el parámetro aislado que mejor lo define y que es más ampliamente aceptado es el valor de creatinina sérica.

Disfunción hepática. Es considerado por algunos como alteración enzimática (fosfatasa alcalina, lactodeshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanín aminotransferasa), disminución de la síntesis de albúmina o de factores de coagulación (protrombina, fibrinógeno), o la presencia de encefalopatía hepática^(3,8). El parámetro bioquímico que mejor define la función hepática en ausencia de hemólisis, es el nivel de bilirrubina sérica.

Sistema cardiovascular. Para identificar la disfunción y fracaso cardiovascular se ha utilizado la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, variables que son fisiológicamente diferentes en las diferentes edades pediátricas; por ello, los criterios emplea-

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital del Niño Jesús. Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma. Madrid.

Tabla I Criterios diagnósticos del SDMO/FMO en lactantes, niños y adultos

	Lactante ≤ 12 meses	Niño > 12 meses	Adolescente/ Adulto
Cardiovascular			
TA mmHg	< 40	< 50	< 54
FC lpm	< 50 o > 220	< 40 o > 200	< 60
Acidosis pH metabólica	< 7,20	> 7,20	> 7,24
Necesidad de drogas vasoactivas	pCO ₂ normal Sí	pCO ₂ normal Sí	pCO ₂ normal Sí
Pulmonar	Lactante ≤ 12 meses	Niño > 12 meses	Adolescente/ Adulto
F. respirat/min	> 90	> 70	≥ 5 o ≥ 49
PaCO ₂ mmHg ⁽¹⁾	> 65	> 65	≥ 50
K _{P_a}	> 8,7	> 8,7	> 6,7
PaO ₂ mmHg ⁽²⁾	< 40	< 40	< 40
K _{P_a}	< 5,3	< 5,3	< 5,3
Dependencia de ventilación mecánica	> 24 h	> 24 h	> 24 h
PaO ₂ /FiO ₂ ⁽¹⁾	< 200	< 200	—
D _{A-a} O ₂ mmHg	—	—	≥ 350
SNC	Lactante ≤ 12 meses	Niño > 12 meses	Adolescente/ Adulto
Glasgow < 5 ⁽³⁾	Glasgow < 5 ⁽³⁾	Glasgow < 6 ⁽³⁾	Glasgow < 6 ⁽³⁾
Midriasis fija	Midriasis fija	Midriasis fija	Midriasis fija
Renal	Lactante-Niño	Adolescente/Adulto	
BUN mg/dl ⁽⁴⁾	≥ 100	≥ 200	
Urea mg/dl ⁽⁴⁾	—	≥ 3,5	
Creatinina mg/dl	≥ 2	≥ 3,5	
Diuresis 24 h	< 0,5 ml/kg/h	< 479 ml/día	
Necesidades de diálisis	Sí	Sí	
Hematológico	Lactante-Niño	Adolescente/Adulto	
Leucocitos x 10 ³ /mm ³	< 3	≤ 1	
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	< 20	≤ 20	
Hematócrito%	< 20	≤ 20	
Hemoglobina g/dl	< 5	≤ 5	
Hepático	Todas las edades		
Bilirrubina mg/dl	≥ 6		
T. protrombina ⁽⁵⁾ (segundos sobre el control)	≥ 4		

⁽¹⁾En ausencia de hipercapnia previa
⁽²⁾En ausencia de cardiopatía congénita cianótica
⁽³⁾En ausencia de sedación
⁽⁴⁾En ausencia de enfermedad renal preexistente
⁽⁵⁾En ausencia de anticoagulación

El fracaso de un sistema se considera cuando uno o más de los criterios de fracaso permanece durante al menos 24 horas. SDMO se define cuando existen criterios de fracaso de dos o más sistemas. Referencias 5, 6, 8, 21.

dos han sido diferentes en los primeros 12 meses de la vida respecto a niños mayores⁽⁵⁾ y de los adultos. También se han utilizado la necesidad de drogas inotrópicas por un período superior a 24 horas, la presencia de taquicardia ventricular o fibrilación y la acidosis metabólica (pH < 7,20 en niños; pH < 7,24 en adultos, con pCO₂ normal) o de los niveles de lactato arterial. Ninguna variable clínica, hemodinámica ni analítica define con claridad el nivel de disfunción cardiovascular, excepto la hipotensión severa que es un dato muy tardío, pudiendo existir fracaso de este sistema en presencia de TA normal.

En adultos⁽⁶⁾ se ha empleado una variable que relaciona la frecuencia cardíaca con la TA (FC ajustada a la TA) cuyo cálculo se obtiene por la fórmula FC x PVC/TAM (TAM = tensión arterial media), (PVC = presión venosa central).

Disfunción hematológica. Aunque se ha empleado la existencia de leucopenia, anemia, aumento del tiempo de protrombina o la presencia de CID, es el recuento de plaquetas el criterio más aceptado, tanto en niños como en adultos. Las cifras varían según diferentes autores, menos de 20.000 ó 50-80.000 mm³(3).

Afectación neurológica. La afectación del SNC está incluida como parte del SDMO en 18 de los 30 trabajos revisados por Marshall⁽⁶⁾. La escala de coma de Glasgow es la que mejor evalúa el estado de conciencia, no existiendo acuerdo total en cuanto a cuál es la puntuación que define el fracaso neurológico (Glasgow < 5 en niños o < 6 en adultos^(5,8)).

Sistema gastrointestinal. Su disfunción se menciona en muchas publicaciones de SDMO, pero los criterios que la definen son poco precisos y no aceptados por todos. Incluye hemorragia gástrica que requiera transfusión, íleo paralítico, diarrea e intolerancia alimenticia, enterocolitis necrotizante, perforación cólica y colecistitis acalculosa.

En la actualidad no existe acuerdo en la definición de fracaso de cada uno de los órganos implicados en el FMO/SDMO. Algunos autores utilizan los criterios de fracaso resumidos en la tabla I; en niños, estas cifras son válidas excepto para el fracaso de los sistemas cardiovascular y respiratorio cuyas variables fisiológicas (FC, FR, TA) son dependientes de la edad (en la tabla I se diferencian niños menores y mayores de 12 meses y adultos^(5,8)). Otros autores utilizan diferentes criterios para la disfunción o fracaso (Tabla II)⁽³⁾.

Como el grado de disfunción de los órganos es muy variable, recientemente Marshall y cols.⁽⁷⁾ han elaborado una escala de disfunción de sistemas y órganos en cuatro niveles de afectación (Tabla III), escala que ha sido recientemente validada⁽⁶⁾. Al no haberse descrito en niños escalas de gravedad de disfunción, la anterior puede ser utilizada (excepto para la disfunción cardiovascular).

Epidemiología y mortalidad

El riesgo de que los pacientes ingresados en UCI pediátrica evolucionen a SDMO, en los pocos estudios realizados, osciló entre el 10,9%⁽⁹⁾ y el 27%⁽⁵⁾ y el riesgo de que los niños con síndrome séptico y shock séptico evolucionen a SDMO fue, en

Tabla II SDMO: Criterios usados para definir disfunción o fracaso

Organo o sistema	Disfunción	Fracaso
Cardiovascular	Disminución de fracción de eyección o síndrome de aumento de la permeabilidad capilar.	Respuesta hipodinámica, refractaria a drogas inotropas.
Pulmonar	Hipoxia que requiere asistencia ventilatoria durante > 3 días.	SDRA progresivo Necesidad de PEEP > 10 cm H ₂ O y FiO ₂ > 0,5
Renal	Oliguria ≤ 479 ml/24 h/adulto < 0,5 ml/kg/hora en niños Creatinina > 2 mg/dl	Necesidad de depuración extrarrenal
SNC	Confusión. Desorientación leve	Coma progresivo
Hematológico	T. protrombina o TTP elevado con > 25% o plaquetas < 50.000-80.000 mm ³	CID
Hepático	Bilirrubina sérica ≥ 2-3 mg/dl o test función hepática ≥ 2 veces lo normal.	Ictericia clínica con bilirrubina ≥ 8-10 mg/dl
Intestinal	Ileo con intolerancia a la alimentación enteral > 5 días	Úlcera de estrés que requiere transfusión Colecistitis

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio tipo adulto. PEEP: Presión positiva al final de la espiración. (5)

un amplio estudio retrospectivo, del 25 y 52%, respectivamente⁽¹⁰⁾. En un estudio retrospectivo realizado en nuestra UCIP, 173 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de Wilkinson y cols.⁽⁵⁾, lo que representó el 8% de los ingresos, siendo la sepsis nosocomial (25%) y meningocócica (14%), las causas más frecuentes de SDMO⁽⁴⁾.

Algunas infecciones tienen una alta probabilidad de desarrollar SDMO y muerte, lo que sucede cuando éstas presentan signos de insuficiencia circulatoria (hipotensión arterial persistente o recurrente que requiera la expansión volémica (> 20 ml/kg) y/o moderada o altas dosis de drogas inotropas vasopresoras); recuento de leucocitos en sangre periférica inferior a 10.000 mm³ y coagulopatía⁽¹¹⁾.

Aunque se desconoce la probabilidad de los neonatos de desarrollar FMO/SDMO, algunos evolucionan a disfunción multiorgánica; los neonatos con asfixia, que después de un período de recuperación inicial comienzan con encefalopatía hipóxico-isquémica, las hemorragias por abrupcio placentae, sepsis o enterocolitis necrotizante, pueden desarrollar también un cuadro de disfunción multiorgánica progresivo, similar a la que tienen los niños de mayor edad y los adultos⁽¹²⁾. En la tabla IV se resumen las situaciones que conducen a FMO/SDMO en neonatos, lactantes y niños.

En la sepsis ha sido demostrado que el mejor y más precoz predictor de desarrollar SDMO es el pH intramural gástrico (pHi), mejor predictor que el pH arterial, pH venoso mixto, ácido láctico, índice cardíaco, resistencias sistémicas o índice de gravedad Apache II⁽¹³⁾. Este último índice valorado en el momento del ingreso ha mostrado ser un mal predictor de evolución hacia SDMO⁽¹⁴⁾. Nosotros hemos estudiado, para conocer su utilidad pronóstica, el pHi de 51 niños críticamente enfermos, de los que 11 fallecieron (9 por SDMO) y encontramos que los niños con

Tabla III SDMO: Criterios de severidad de la disfunción en adolescentes y adultos

Grado de disfunción	1	2	3	4
Cardiovascular F.C. lpm	121-140	> 140	Necesidad inotropro para TA > 80	Lactato > 5
Respiratoria PaO ₂ /FiO ₂	151-250	101-150	61-100	≤ 60
Renal creatinina μmol/l	101-200	201-350	351-500	> 500
SNC Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6
Hematológico Plaquetas x 10 ³ /mm ³	81-120	41-80	21-40	≤ 20
Hepática Bilirrubina μmol/l	21-60	61-120	121-240	> 240

En un momento determinado puede existir disfunción severa de un órgano con leve de otro. Como el SDMO es progresivo, la severidad y mortalidad es, por tanto, mayor cuanto mayor sea la puntuación total (suma de la puntuación de cada órgano)⁽⁶⁾.

pHi bajos (pHi ≤ 7,30) tenían mayor tendencia a desarrollar SDMO que los pacientes con pHi > 7,30 (41,2% versus 20,6%)⁽¹⁵⁾.

La incidencia del SDMO en la UCI de adultos es alta, aunque varía en las distintas series publicadas: 15% en UCI médico/quirúrgica⁽¹⁶⁾, 38% en UCI médica⁽⁸⁾, 48% en quemados⁽¹⁷⁾, siendo la mortalidad global en estas UCIs del 60%, 58% y 98%, respectivamente. La mortalidad en adultos es tan alta que representa el 80% de las muertes en las UCIs⁽¹⁸⁾ y la casi totalidad de los fallecidos después del tercer día por quemaduras⁽¹⁹⁾.

La mortalidad del SDMO en niños, aunque alta, es inferior

Tabla IV Causas que conducen a FMO/SDMO

<i>Neonatos</i>	<i>Lactantes</i>	<i>Niños</i>
Asfixia perinatal	Sepsis <i>N. meningitidis</i>	Sepsis <i>N. meningitidis</i>
Aspiración meconial	<i>H. influenzae</i> b	<i>H. influenzae</i> b
Membrana hialina	Otras infecciones	<i>S. pneumoniae</i>
Insuficiencia placentaria	Muerte súbita	Otras infecciones
Hemorragia (Abruptio)	Traumatismo craneal	Traumatismo
Sepsis <i>E. coli</i>	Politraumatismo	Quemaduras
Sepsis <i>Streptococcus</i> grupo B	Asfixia	Cirugía
Enterocolitis necrotizante	Tumores	Tumores
	Inmunodeprimidos	
	Quemaduras	
	Cirugía	

a la del adulto, oscilando entre el 50-54%^(5, 9) y el 84%⁽¹⁰⁾. En nuestra casuística la mortalidad fue del 58%⁽⁴⁾. En un estudio no se encontró que la presencia o ausencia de sepsis tuviera efectos sobre el riesgo de mortalidad⁽²⁰⁾, contrariamente a lo que sucede en adultos, en donde la sepsis es un factor de riesgo. En otro estudio retrospectivo reciente se encontró que la mortalidad del SDMO en niños con sepsis fue del 66%, aumentando al 84% en el shock séptico con SDMO⁽¹⁰⁾.

La tasa de mortalidad en adultos es dependiente de la edad, del número de órganos afectados y de la duración de su fracaso, siendo mayor cuanto mayor es la duración y número de órganos afectados, llegando a ser la mortalidad del 100% a la semana del fracaso de tres o más órganos⁽²¹⁾. En nuestra serie de 174 casos, el número de órganos fracasados fue menor en los supervivientes que en los que fallecieron ($p < 0,001$)⁽⁴⁾.

La mayoría de las muertes en pediatría ocurren en los primeros días, tras el diagnóstico de SDMO y la mitad de todas ellas en las primeras 24 horas⁽⁹⁾. Los predictores de gravedad y muerte en niños con SDMO han podido ser identificados mediante análisis multivariante y fueron el máximo número de órganos fracasados, la edad inferior a 12 meses y la escala de severidad de la enfermedad (Pediatric Risk of Mortality -PRISM-score) en el momento del ingreso⁽⁹⁾. En nuestro estudio los pacientes que sobrevivieron tuvieron al ingreso una puntuación de PRISM inferior a los que fallecieron ($p = 0,001$)⁽⁴⁾. Existen diferencias en la cronología del SDMO del niño y adulto. En aquéllos, los órganos fracasan rápidamente, de forma que el día de la admisión en UCIP el 86% cumple los criterios diagnósticos, apareciendo la mayor afectación en los primeros tres días⁽⁹⁾. Los adultos, sin embargo, pueden adoptar dos patrones, uno de aparición precoz menos frecuente que aparece en los primeros 2-3 días después de la agresión (politraumatismo, shock); otro más frecuente, tardío, que se manifiesta una o dos semanas después del factor desencadenante y afecta al pulmón (SDRA) y riñón, principalmente. El SDMO precoz tiene globalmente menor mortalidad (50%) que el tardío (70-90%).

Fisiopatología

El SDMO se produce por la activación del sistema inflamatorio de manera generalizada, persistente y anárquica, lo que representa el último eslabón, el más grave del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)⁽²⁾. Tras cualquier agresión, se activan los mecanismos inflamatorios fisiológicos, cuyo objetivo es producir inflamación para la defensa eficaz; cuando la respuesta inflamatoria es excesiva, descontrolada, aparece SIRS y más tarde SDMO. Esta respuesta inflamatoria, que persiste una vez que la causa inicial ha desaparecido, produce disfunción de los órganos, traslocación bacteriana, respuesta séptica en presencia o ausencia de infección, y más tarde fracaso multiorgánico y muerte⁽³⁾. El SDMO es, por tanto, un proceso sistémico producido por mediadores inflamatorios cuyos efectos permanecen una vez que la causa desencadenante ha finalizado; es el precio que el organismo paga por tener un sistema de defensa contra la agresión eficaz, ya que cuando los mecanismos fisiológicos de control de la inflamación no responden, se agrede al propio huésped hasta que se produce la muerte.

El SDMO puede iniciarse a través de infección (bacteria, virus, hongos...), lesión tisular (trauma, quemadura) o shock. Los **microorganismos**⁽²²⁾ juegan un papel desencadenante muy importante ya que activan los mediadores inflamatorios a través del lípido A de la endotoxina (bacterias gram -) o del ácido teicoico (gram +). Estas producen en el huésped el mismo efecto que la inoculación de gérmenes vivos, esto es, alteraciones cardiovasculares (taquicardia, hipotensión arterial), alteración de la termorregulación (fiebre, hipotermia) y alteraciones metabólicas (acidosis, hipoxemia, hipermetabolismo), todas ellas características del shock séptico. La endotoxina, además, activa la coagulación y el complemento por las dos vías -la alternativa y la clásica-, lo que produce coagulación intravascular diseminada (CID), que aumenta la hipoxia tisular por microtrombosis. La activación del complemento conduce a vasodilatación (histamina, bradiquina) y activación de los macrófagos y polimorfonucleares (PMN), lo que tiene una gran trascendencia en el desarrollo del cuadro. Los microorganismos o sus productos (endotoxina, ac. teicoico) activan la fosfolipasa A₂ de las células endoteliales y macrófagos, que produce metabolitos del ácido ara-

quidónico (sistema eicosanoide) que tienen potentes efectos vasomoduladores y permeabilizadores de la pared vascular, permitiendo la pérdida de líquidos del lecho vascular hacia el intersticio. La endotoxina libera también citoquinas (TNF, IL) que juegan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria⁽²²⁾. En resumen, los microorganismos son capaces de activar la respuesta inflamatoria primaria (citoquinas, ácido araquidónico, activador PMN) que aunque inicialmente tiene un efecto beneficioso, cuando es excesiva o persiste, conduce a daño tisular y fracaso del funcionamiento de algunos sistemas, especialmente cardiocirculatorio.

La **respuesta séptica** aparece también en ausencia de infección. En el pasado se creía que la infección oculta existía aunque no fuera posible demostrarla; hoy sabemos que la respuesta séptica aparece también ante cualquier agresión severa o persistente (quemadura, traumatismo, pancreatitis), en ausencia de infección, ya que la activación de los mediadores inflamatorios (citoquinas, complemento, activación macrófagos...) sucede de idéntica forma ante estímulo infeccioso o no infeccioso. Esto explica que en muchos pacientes aparentemente sépticos no se encuentren gérmenes, siendo imposible distinguir clínicamente entre respuesta séptica (shock séptico sin sepsis) e infección clásica que conduce a shock. Está actualmente aceptado que sepsis no es igual a infección y que la infección clásica está presente en menos de la mitad de los pacientes clínicamente sépticos^(3,23).

Por tanto, la endotoxina, otros productos microbianos, así como algunas situaciones de agresión agudas, tales como necrosis tisular, estimulan la producción y la **activación de los macrófagos**, incrementan los niveles de complemento sérico, inducen la granulocitosis y facilitan la respuesta inflamatoria. Cuando ésta es excesiva o persistente, algunos de sus componentes generan toxicidad lejos del lugar de producción; la liberación de citoquinas y otros productos tóxicos procedentes de los macrófagos activados simulan los síndromes infecciosos (síndrome séptico, shock séptico) de manera tan fidedigna que los hace indistinguibles⁽²⁴⁾. La liberación descontrolada de citoquinas ha sido documentada^(3,25) tanto en los procesos infecciosos como no infecciosos (shock, hipoxia, lesión tisular, quemados). Estas pueden estimular la inflamación (citoquinas proinflamatorias): TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, interferón- γ , cuyos efectos son sinérgicos entre sí; su inoculación en animales de experimentación o en el hombre produce los mismos cambios clínicos, hemodinámicos, metabólicos y de alteración de la termorregulación que la administración de endotoxina o bacterias, bien directamente por citotoxicidad o bien induciendo la activación de otros mediadores (eicosanoides, radicales libres de O₂, factor de agregación plaquetaria -FAP-, proteasas...)⁽²⁵⁾. Se sabe que algunas citoquinas potencian la producción de otras pro-inflamatorias, pero se conoce poco de los mecanismos que permiten al organismo la sobreproducción y el fracaso en el control de ésta, de forma que mientras las citoquinas proinflamatorias están aumentadas, otras antiinflamatorias (IL4, IL-10, IL-13) están disminuidas^(26,27).

El **endotelio** juega un importante papel en la regulación del tono vascular y de la hemostasia⁽²⁷⁾. Cuando sus células son activadas (endotoxina, citoquinas) adquieren funciones procoagulantes y protrombóticas por la liberación de tromboplastina y FAP. Además, las células endoteliales sintetizan y expresan moléculas de contacto para la adhesión y activación de PMN. Cuando las células endoteliales son activadas producen citoquinas, FAP, PGI₂ y endotelina (sustancia vasoconstrictora) y óxido nítrico (NO). Durante la sepsis se produce una sobreproducción de NO que es responsable de vasodilatación e hipotensión arterial. Por último, la lesión endotelial y algunas sustancias vasomoduladoras (metabolismo del ácido araquidónico, leucotrienos) aumentan la permeabilidad capilar, lo que permite la salida de fluido al intersticio y edema, que es especialmente dañino para el pulmón.

Por diversos mecanismos se produce **insuficiencia cardiocirculatoria**: escape del agua al intersticio, que aumenta el daño tisular; hipotensión arterial secundaria a la vasodilatación con secuestro de la volemia en los capilares persistentemente abiertos; disminución de la contractilidad miocárdica por depresores miocárdicos circulantes. Todo ello produce insuficiencia en la perfusión de los órganos y tejidos corporales que perpetúa el SDMO.

Recientemente está cobrando importancia el **papel del intestino** en el desarrollo y establecimiento del SDMO. Básicamente, cuando el organismo necesita redistribuir el flujo sanguíneo (shock cardiogénico, hipovolemia, politraumatismo, quemaduras...) con el objeto de mantener la perfusión tisular de los órganos vitales, se produce una autotransfusión desde el área esplácnica a la circulación general, lo que produce isquemia del tracto gastrointestinal, pérdida de la integridad anatómica y funcional de la mucosa y paso de las bacterias o sus antígenos desde la luz hacia el torrente sanguíneo (traslocación bacteriana). Estas bacterias o sus endotoxinas estimulan la producción local (lámina propia) de citoquinas proinflamatorias que llegan a la circulación general a través de la vena porta, del sistema linfático o de la cavidad peritoneal⁽²⁵⁾. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que existe pérdida de la barrera intestinal en los pacientes con riesgo de desarrollar SDMO^(3,25,28), lo que podría explicar por qué no se encuentra foco infeccioso en las autopsias de más de la tercera parte de los fallecidos por SDMO con bacteriemia⁽²⁸⁾.

La detección de la isquemia intestinal puede hacerse mediante la determinación del pH_i, gástrico o sigmoideo a través de la tonometría. El papel del intestino en el desarrollo y mantenimiento del SDMO ha sido muy importante ya que tiene implicaciones terapéuticas.

En resumen, el SDMO es el resultado de una excesiva respuesta del huésped frente a la agresión, microbiana o no. Aunque los mecanismos de defensa son habitualmente beneficiosos, a veces producen daño tisular por excesiva activación. Existe evidencia de que las citoquinas proinflamatorias son liberadas a la circulación y estimulan la actividad de distintas células, endotelio, plaquetas, macrófagos y neutrófilos y que las citoqui-

nas antiinflamatorias (IL-10) son desbordadas en su papel de modular la respuesta inflamatoria⁽²⁸⁾. Además son activados los sistemas del complemento, coagulación, fibrinólisis, contacto, eicosanoide, y se produce y liberan productos tóxicos y radicales de oxígeno. Aunque no se conoce con exactitud la interrelación que existe entre esta compleja red de células activadas y mediadores, productos tóxicos y moduladores antiinflamatorios, es seguro que las citoquinas cumplen un papel fundamental en el desarrollo del shock y SDMO^(22,27).

Clínica y secuencia de afectación

Después del evento desencadenante y su tratamiento, por ejemplo, tras la resucitación de la asfixia perinatal, del shock, o la antibioterapia en la sepsis, algunos de los pacientes se recuperan y otros no; éstos inician un proceso de hipermetabolismo⁽²⁹⁾ manifestado por leucocitosis, taquicardia, oliguria, alteración del estado de conciencia, coagulopatía y, en los no neonatos, fiebre. Inicialmente los pacientes pueden estar calientes, vasodilatados, con el índice cardíaco elevado ($> 4,5 \text{ l/m}^2$) y las resistencias vasculares periféricas disminuidas; este cuadro es indistinguible de la sepsis severa (síndrome séptico). Aparece hipoxemia y distrés respiratorio progresivo, con infiltrado pulmonar difuso en la Rx de tórax, que progresa a hipoxemia rebelde (síndrome de distrés respiratorio tipo adulto -SDRA-), lo que obliga a ventilación mecánica; en las horas siguientes, el paciente precisa alta asistencia respiratoria con PEEP y FiO_2 elevadas⁽²⁹⁾. El fracaso respiratorio (SDRA) aparece casi en la totalidad de los SDMO del adulto y niños^(4,29).

El siguiente órgano que se afecta es el cardiovascular, tanto en frecuencia como en tiempo y tiene dos componentes, la disminución de la contractilidad miocárdica y la alteración del tono vascular. El primero se caracteriza por dilatación ventricular, depresión de la contractilidad miocárdica y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como por alteración o insensibilidad de la respuesta miocárdica a las drogas vasopresoras. La depresión de la función miocárdica está producida por algunos mediadores proinflamatorios, endotoxina (cuando existe), factores depresores de la contractilidad, así como por la excesiva liberación de NO; además NO y citoquinas son responsables de una relativa insensibilidad del miocardio a los agentes adrenérgicos, por lo que estos pacientes necesitan altas dosis de drogas vasoactivas. La alteración del tono muscular consiste en vasodilatación producida por la sobreproducción de NO y otras sustancias (histamina, endorfina, bradiquinina...), siendo característica la resistencia por disminución de la sensibilidad a las drogas presoras. Aunque el gasto cardíaco esté incrementado, no lo está tanto como requieren las necesidades metabólicas (hipermetabolismo), produciéndose hipoxia tisular. En nuestra experiencia la afectación, tanto cardiocirculatoria como respiratoria, es la norma, englobando a 9 de cada 10 niños con SDMO⁽⁴⁾.

El tercer órgano en frecuencia que fracasa, tanto en niños como en adultos, es el SNC⁽⁶⁾, cuya incidencia en éstos es del 24%^(5,6) y en niños, del 52%⁽⁴⁾. La clínica consiste en obnubila-

ción, confusión, disminución de la respuesta y coma, existiendo correlación entre la disfunción neurológica medida a través de la escala de Glasgow y la mortalidad⁽⁶⁾.

El fracaso renal es también muy frecuente tanto en niños como en adultos (40%)^(4,5). Aunque algunos autores lo han definido por oliguria o la necesidad de depuración extrarrenal, el parámetro bioquímico que mejor la define, en ausencia de depuración extrarrenal, es la concentración de creatinina en plasma.

En cualquier momento puede detectarse la disfunción hematológica objetivada por plaquetopenia progresiva, anemia, leucopenia o leucocitosis, incremento del tiempo de protrombina o coagulopatía de consumo. En la fase terminal puede aparecer fracaso hepático, manifestado por ictericia progresiva, aumento de los enzimas hepáticos (AST-aspartato aminotransferasa, ALT-alaninaminotransferasa, LDH y fosfatasa alcalina), disminución de albúmina sérica y de la utilización hepática de aminoácidos, incremento de la producción de triglicéridos hepáticos y, finalmente hipoglucemia. Mientras el fracaso respiratorio aparece en las primeras horas del diagnóstico de SDMO ($1,8 \pm 4,7$ días), el fracaso hepático es el más tardío ($4,7 \pm 5,5$ días)⁽⁶⁾, siendo su aparición frecuente en adultos pero no en niños, por lo que algunas series no lo incluyen en la definición de órganos afectados^(5,9).

La situación de hipermetabolismo debilita progresivamente al paciente que consume las masas musculares de todos los grupos musculares (autocanibalismo) hasta hacerlos insuficientes para el trabajo respiratorio; el peso disminuye y ocasionalmente aparece una neuropatía motora y sensorial. Los pacientes están cada día más desnutridos y decaídos⁽²⁹⁾, y aunque coexiste hipermetabolismo e hipermetabolismo, el balance nitrogenado no puede hacerse positivo, a pesar de los altos aportes de nutrientes.

Tratamiento

Consiste en el soporte de los órganos fracasados, lo que incluye ventilación mecánica, diálisis extrarrenal –hemodiálisis o hemofiltración– y tratamiento de la insuficiencia cardiovascular mediante las medidas que optimicen el gasto cardíaco (fluidos y drogas inotropas). Los tratamientos de sustitución prolongan la supervivencia pero raramente la aumentan o la hacen escasamente.

Además, debe controlarse la causa desencadenante del SDMO cuando ello sea posible porque de persistir, continuarán actuando los agentes activadores del proceso inflamatorio. Esto requiere antibioterapia, drenaje de abscesos, inmovilización de fracturas óseas o desbridamiento de quemaduras; en ocasiones, no es posible porque el desencadenante no tiene tratamiento específico (pancreatitis, infecciones víricas...).

Mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos es fundamental para la prevención y tratamiento del SDMO. Para ello la Hb debe mantenerse mayor de 12 g/100 ml y elevado el gasto cardíaco (mayor de $4,5 \text{ l/m}^2$) mediante la administración de fluidos para optimizar la precarga, drogas inotrópicas (dobutamina, $10\text{-}20 \mu\text{g/kg/segundo}$) y oxígeno en concentración sufi-

ciente para conseguir saturación de oxígeno superior a 90% o paO_2 , 60-90 mmHg. Como la monitorización hemodinámica invasiva es técnicamente difícil en niños pequeños y un procedimiento no habitual en UCIP, una alternativa consiste en monitorizar la perfusión del área esplácnica mediante tonometría gástrica; valores de pH intramural gástrico (pHi) superiores o iguales a 7,35 sugieren una adecuada perfusión del área gastrointestinal y, por tanto, del resto de tejidos de la economía, ya que aquél es el primero que sufre vasoconstricción; un pHi < 7,30 indicaría hipoperfusión esplácnica y requeriría medidas de mejora del transporte de oxígeno.

El soporte nutritivo es otro de los pilares de la prevención y tratamiento del SDMO. Necesitan altos aportes calóricos (50-100% más que las necesidades basales) y proteicos (50-100% más) que deben ser administrados por vía enteral y/o parenteral. La vía enteral continua es más adecuada porque previene la hemorragia gástrica, la atrofia de las vellosidades intestinales y la traslocación bacteriana. El tratamiento fisiopatológico mediante anticuerpos (anti-endotoxina, anti-TNF, anti-IL), moduladores de la inflamación (antagonistas del FAP) o de la activación de los PMN (pentoxifilina) o depuradores de sustancias proinflamatorias (hemofiltración, plasmaféresis) han sido empleados sin que se conozca en la actualidad su eficacia fuera del campo experimental.

Bibliografía

- Baue AE. Multiple, progressive or sequential systems failure: A Syndrome of the 1970's. *Arch Surg* 1975;**110**:779-781.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: Definitions sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;**20**:264-274.
- Deich EA. Overview of multiple organ failure. *State of the Art* 1993;**14**:131-167.
- Mora E, Casado Flores J, García Pérez J, González Bravo N, Monleón Luque M, Serrano A. Multiorgan dysfunction in children: A review of 173 cases. *Intensive Care Med* 1996;**22**:S-200.
- Wilkinson JD, Pollak MM, Ruttimann US, Glas NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ failure. *Crit Care Med* 1986;**14**:271-274.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung ChL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;**23**:1638-1652.
- Marshall JC. Descriptors of organ system dysfunction for the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). En: Clinical Trials for the treatment of sepsis. Vincent JL, Sibbald WJ (eds). Berlín: Springer-Verlag, 1995; 122-128.
- Tran DD, Groenveeld AB, Van der Meulen J, Nauta JJ, Strack RJM, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;**18**:474-479.
- Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrel CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994;**22**:1025-1031.
- Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, Coronado L. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis J* 1995;**14**:557-561.
- Algren JT, Lal S, Cutliff SA, Richman BJ. Predictors of outcome in acute meningococcal infection in children. *Crit Care Med* 1993;**21**:447-452.
- Adan D, La Gamma EF, Browne LE. Nutritional management and the multisystem organ failure/systemic inflammatory response syndrome in critically ill preterm neonates. *Crit Care Clin* 1995;**11**:751-784.
- Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;**104**:225-229.
- Cerra FB, Abrams J, Negro F. Apache II score does not predict MOSF or mortality in postoperative patients. *Arch Surg* 1990;**125**:519-522.
- Casado Flores J, Mora E, García Teresa MA, Martínez Azagra A, Serrano A. Prognostic value of the gastric intramucosal pH in mortality and multiorgan failure in critically ill children. *Intensive Care Med* 1996;**22**:S-172.
- Knaus WA, Wagner DP. Multiple systems organ failure: Epidemiology and prognosis. *Crit Care Clin* 1989;**5**:221-232.
- Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the sepsis response in critical surgical illness. *Arch Surg* 1990;**125**:17-23.
- Deitch EA. Multiple organ failure: Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992;**216**:117-134.
- Saffle JR, Sullivan JJ, Touhig GM, Larson CM. Multiple organ failure in patients with thermal injury. *Crit Care Med* 1993;**21**:1673-1683.
- Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987;**111**:324-328.
- This LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995;**21**:S258-S263.
- Sprung CL. Definitions of sepsis. Have we reached a consensus? *Crit Care Med* 1991;**19**:849-851.
- Border JR. Hypothesis: Sepsis, multiple organ failure and the macrophage. *Arch Surg* 1988;**123**:285-286.
- Cavaillon JM, Tamuon F, Marty C y cols. Multiorgan dysfunction syndrome and the implication of cytokines. En: European Congress on Intensive Care Medicine, 7th. Mutz NJ, Koller W, Benzer (eds). Bologna, Italy: Monduzzi Editore, 1994; pp. 23-32.
- Marchand A, Devine J, Byl B, De Groote D, Vicent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994;**343**:707-708.
- Lamy M, Deby-Dupont G. Is sepsis a mediator, inhibitor, mismatch?. *Intensive Care Med* 1995;**21**:S250-7.
- Goris RJ, Beekhorst PA, Nuytinck KS. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation. *Arch Surg* 1985;**120**:1109-1115.
- Cerra FB. Multiorgan failure: A clinical syndrome. En: Fuhrman BP, Zimmaman JJ. Pediatric Intensive Care. Baltimore: Mosby Year Book, 1992; 897-905.