

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.
Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos

FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE: ACERCAMIENTO AL TEMA

Dr. Karel Morlans Hernández,¹ Dr. José Santos Gracia,² Dr. Carlos M. González-Prendes Álvarez,¹ Dr. Fausto Rodríguez Salgueiro,³ Dr. Bruno García Mendive³ y Dr. Humberto Saínz Cabrera⁴

RESUMEN

Uno de los mayores retos que enfrenta un médico en una Unidad de Cuidados Intensivos es la falla multiorgánica. Síndrome con una oscura etiopatogenia multifactorial, cuadro clínico variado, medios diagnósticos tempranos escasos, con una mortalidad muy alta y hasta ahora, sin un tratamiento específico. En este artículo se revisan estos elementos con el objetivo de actualizar los conocimientos de nuestros cardiólogos, que con tanta frecuencia trabajan en Unidades de Cuidados Intensivos, en relación a este letal e interesante síndrome.

Descriptor DeCS: INSUFICIENCIA DE MULTIPLES ORGANOS.

El síndrome de falla orgánica múltiple (FMO) es una complicación devastadora con gran morbilidad y mortalidad que a partir de la década de los setenta comenzó a cobrar fuerza como entidad bien definida. En 1975, *Baue*¹ desarrolla el concepto de falla orgánica múltiple, que es redefinido por *Carrico*² en 1993 como "una disfunción progresiva, y en ocasiones secuencial, de sistemas fisiológicos en presencia de un cuadro de sepsis sistémica". El elemento séptico en este síndrome se ha puesto cada vez más en duda como único causal de la falla multiorgánica, y todavía en la actualidad su fisiopatología permanece oscura a pesar de numerosas investigaciones

y se relaciona con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). De hecho ambos no son más que la expresión gradual de un fenómeno inflamatorio asociado a una enfermedad aguda. Para los cardiólogos éste es un tema que no debe pasar inadvertido a causa de la frecuencia con que desarrollan sus actividades en unidades de cuidados intensivos (UCI).

CONCEPTO

SRIS: Cuadro subclínico o clínico progresivo caracterizado por una respuesta inflamatoria sistémica, asociado a una

¹ Especialista de I Grado en Cardiología.

² Especialista de II Grado en Anestesiología.

³ Especialista de I Grado en Anestesiología.

⁴ Jefe de Servicio de Anestesiología y Reanimación.

agresión orgánica, independientemente de su causa; y que se denomina sepsis cuando está relacionado con un proceso infeccioso.

FMO: Cuadro clínico que se caracteriza por la disfunción progresiva, y en ocasiones secuencial, de más de un sistema fisiológico y que puede ser el resultado directo de una lesión conocida (*FMO* primario) o consecuencia de la respuesta del huésped a una agresión englobándose en el *SRIS* (*FMO* secundario); en ambos casos la lesión puede ser de tipo infeccioso o no.

TEORÍAS FISIOPATOLÓGICAS

Históricamente, la sepsis se ha planteado como la causa de este síndrome. Su presencia se consideró como requisito indispensable para realizar el diagnóstico de *FMO*. Sin embargo, en los años 80 se evidenció que gran parte de los casos con *FMO* no tenían focos sépticos clínicamente ni en las necropsias y aunque se detectara y drenara un absceso no siempre se revertía la falla multiorgánica, lo que sugería que el complejo *SRIS-FMO* no necesitaba un foco infeccioso para mantenerse.³

Posteriormente, se desarrolló la teoría "intestinal" o "de la translocación bacteriana", que aboga por la migración de bacterias y endotoxinas del intestino a la sangre y la producción de sepsis y *FMO*. Hay evidencias de que en diferentes enfermedades humanas ocurre la translocación bacteriana, que puede provocar un desequilibrio en mediadores de la inflamación.⁴ Para que se produzca esta translocación debe haber una isquemia de la mucosa y ruptura de la barrera intestinal. Este paso de bacterias (bacteriemia endógena) y/o endotoxinas (sepsis abacteriémica) induce la activación del sistema inmune inflamatorio local y de las células de *Kupffer* en el hígado con

producción de mediadores que exacerbaban la respuesta inflamatoria sistémica y una mayor permeabilidad intestinal, lo que lleva a un círculo vicioso. Por lo que se plantea que si el sistema inmune inflamatorio es el "motor" de la *FMO*, el intestino es el "pistón" de dicho "motor".⁵ Este aumento de la permeabilidad intestinal se mantiene durante toda la evolución de la *FMO*.

Los factores implicados en la translocación bacteriana se exponen a continuación:

1. Alteraciones de la flora bacteriana gastrointestinal
 - Aumento del pH gástrico (antiácidos, anti-H₂).
 - Parálisis intestinal (sedantes, relajantes musculares, decúbito prolongado).
 - Administración de antibióticos de amplio espectro.
 - Infusión de dietas enterales no estériles directamente en duodeno y yeyuno.
2. Alteraciones de los mecanismos defensivos locales del huésped
 - Factores mecánicos: mucus y empalizada epitelial.
 - Factores inmunológicos: disminución de la IgA.
3. Lesión anatómica y funcional de la mucosa intestinal
 - Hipoxia celular: disminución del aporte de O₂, aumento de las necesidades tisulares y descenso de la capacidad para la extracción de O₂.
 - Mediadores citotóxicos: radicales libres de O₂, factor de necrosis tumoral, factor activador plaquetario.
 - Factores nutricionales: Ausencia de estímulo intraluminal, deficiencia del aporte o utilización de glutamina, ácidos grasos de cadena corta.

La sepsis puede ser considerada como un *SRIS* causado por infección, y si se presenta una activación persistente y excesiva de los mecanismos humorales y

celulares puede llevar a la FMO.¹⁰ Pero la descontaminación intestinal selectiva de pacientes internados en UCI no ha probado mejorar su supervivencia.¹¹ A pesar de estar demostrada la relación entre translocación bacteriana y FMO, ésta no parece ser su única causa.

Más recientemente, y apoyada en la identificación de mecanismos relacionados con el SRIS y la FMO como son: la activación de macrófagos y leucocitos, lesión por mediadores de la inflamación y lesión por isquemia/reperfusión; se desarrolla la teoría del "undós" o "dos golpes" inflamatorios. Esta teoría plantea que independientemente de una infección, una lesión inicial (1er. golpe) impacta y prepara los mecanismos inflamatorios en un proceso predominantemente subclínico en su inicio, y una 2da. agresión (2do. golpe) desencadena la liberación de poderosos mediadores en una respuesta inflamatoria exagerada ya en el ámbito clínico, que conduce a la falla multiorgánica.¹²

Cuando se evalúa la translocación como factor causal de FMO en ausencia de focos sépticos deben ser analizados el tipo de evento inicial y el tiempo a partir del cual se desarrolla la falla multiorgánica. Cuando la FMO es temprana, posiblemente sea causada por una activación celular endotelial masiva derivada de una respuesta inflamatoria extensa de origen no bacteriano. En caso de ser tardía, puede ser originada primariamente por una translocación bacteriana que induce un desbalance entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁴

ELEMENTOS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Se ha logrado identificar numerosos elementos y mediadores de la respuesta inflamatoria implicados en el SRIS/FMO.

Los leucocitos neutrófilos (LN) juegan un papel de pivote en la inflamación que precede a la FMO. Están entre los primeros elementos que se ceban y activan ante una lesión, liberan extracelularmente una gran cantidad del anión superóxido que es citotóxico, hay un incremento de su adherencia al endotelio de los órganos diana y son secuestrados en su parénquima por lo que disminuyen en sangre.¹³⁻¹⁵

También se presenta una disregulación de la expresión CD11b (integrina B2 de los LN). Esta integrina parece jugar una función en la liberación del anión superóxido. La citotoxicidad de los LN lleva a un daño o inflamación endotelial que probablemente sea el causante de aumentos tardíos de la molécula-1 de adhesión intercelular (sICAM-1).¹⁶ La liberación de radicales de oxígeno por los LN produce una inactivación irreversible de la acetilhidrolasa del factor activador plaquetario (PAF-AH), por lo que éste se acumula.¹⁷

La activación de la liberación extracelular exagerada del anión superóxido por los LN secuestrados, constituye parte del mecanismo central de la FMO y de daño en los órganos diana.¹³

Los mediadores involucrados en el SRIS/FMO incluyen los sistemas de la cascada mayor del plasma (complemento, coagulación y sistema fibrinolítico). Hay un aumento de los niveles del antígeno factor tisular, fibrinopéptido A, D-dímeros, neopterinina, las interleukinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8), los factores de necrosis tumoral alfa, receptor soluble (TNF-alfa y TNF-sR) y de crecimiento, PAF, proteína C reactiva (PCR), eicosanósidos, óxido nítrico, radicales libres de oxígeno, elastasa granulocitaria y E-selectina soluble, complejo trombina antitrombina, antitrombina III (AT-III) y del antígeno inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). El óxido nítrico, la

endotelina-1 y el TNF se involucran en la disfunción celular endotelial y la producción de apoptosis celular en la FMO.

La coagulación intravascular diseminada está asociada con generación masiva de trombina y su activación está envuelta en la patogénesis del SRIS sostenido.^{16,18-25}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la FMO ha disminuido en los últimos años del 56,8 % en las unidades de cuidados intensivos polivalentes al 2-25 %, ²⁶⁻³⁰ en dependencia de la población de pacientes estudiados. Hay un predominio en los subgrupos poblacionales de ancianos, cirugía emergente, cirugía de abdomen séptico y politrauma.

PREDICTORES PARA LA FMO

En toda la circulación extracorpórea (CEC) aumentan los niveles de IL-6, IL-8 y TNF-alfa. A mayor tiempo de CEC estos aumentos son más significativos y se asocian al SRIS/FMO.³¹ Se ha comprobado mediante monitoreo del pH intramucoso gástrico que en la CEC con flujo no pulsátil hay una reducción de la perfusión esplácnica.³²

Se reporta que la transfusión sanguínea temprana es un factor de riesgo independiente para el desarrollo ulterior de FMO, con una relación dosis-respuesta.³³

La fosfolipasa A2 es útil para diagnosticar una sepsis severa y predecir la letalidad de la FMO.³⁴ La IL-8 puede ser un marcador bioquímico temprano predictor de FMO y de su mortalidad.³⁵

La relación proteína C reactiva/prealbúmina tiene una fuerte correlación con la severidad de la disfunción orgánica.³⁶

*Davis et al.*³⁷ señalaron que en el momento de admisión de un traumatizado en el hospital hay un déficit de bases arterial menor o igual a -6 que predice un mayor requerimiento de transfusiones y mayor frecuencia de *distress* respiratorio del adulto, coagulopatías, fallo renal, falla multiorgánica y mortalidad.

La FMO y la mortalidad es tres veces más alta en pacientes con dosificaciones plasmáticas de selenio menores o iguales a 0,70 micromol/L, y en pacientes con SRIS permanecen sus niveles bajos hasta por dos semanas aún con los suplementos requeridos de ese oligoelemento.³⁸

Otros predictores para mortalidad en la FMO reportados son el número de órganos simultáneos que disfuncionan, valor de pH intramucoso gástrico menor de 7,25 y de PaCO₂ mayores de 18 mmHg.^{39,40}

Durante el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda se presenta, en el 20 % de los casos, fallo cardíaco derecho que provoca deterioro de la circulación esplácnica y subsecuentemente se desarrolla una FMO.⁴¹

FRECUENCIA DE AFECTACIÓN DE LOS DIFERENTES SISTEMAS^{26,27,42,43}

- *Renal*: > 40 % en adultos y 8 % en niños.
- *Hematológico*: > 25 % en adultos, 14 % en niños.
- *Cardiovascular*: 78,6 %.
- *Respiratorio*: 51-74,4 %.
- *Hepático*: 6,4-90 %.
- *Neurológico*: 35-50 %.

Independientemente de que las cifras varían de acuerdo con la población estudiada, por lo general los sistemas más afectados son el respiratorio, el cardiovascular (los primeros en fallar), el hígado y el riñón.

MORTALIDAD Y FMO

Se reporta entre el 30 y el 80 % de mortalidad de los casos con FMO.^{28,30,40}

Como causa de muerte, la FMO se señala en el 13,8 % de pacientes sometidos a trasplantes cardíacos;⁴⁴ en el 19 % de casos con pancreatitis necrotizante infecciosa;⁴⁵ de 2,4 a 11 % en cirugía de aorta torácica⁴¹ y del 29 al 54 % en politraumatizados.⁴⁶

La mortalidad según el órgano o sistema afectado se reporta de la siguiente manera: Sistema nervioso 87,2 %, renal 84,6 a 78,6 %, hematológico 78,8 %, respiratorio 65,5 a 78,6 %, hígado 77,8 % y cardiovascular 77,2 %.^{26,27,47}

Debemos añadir, que además de la alta morbimortalidad de la FMO en UCI; hay un deterioro a largo plazo de la calidad de vida. *Nielsen et al.*⁴⁸ encontraron que los pacientes con FMO, un año después de su egreso hospitalario, tienen menos energía, movilidad física y reacciones emocionales; y más limitaciones en el trabajo del hogar, pasatiempos y vida sexual que los pacientes que no sufren FMO.

MEDIOS DIAGNÓSTICOS Y COMPLEMENTARIOS

- *Diagnóstico del aumento de permeabilidad intestinal:*

Cociente urinario lactulosa-manitol: La lactulosa normalmente no se absorbe por vía enteral, su absorción intestinal se produce por una vía paracelular mientras que la del manitol es primariamente transcelular, por lo que un aumento de la lactulosa en orina indica una lesión de esa vía paracelular. El uso simultáneo de estos azúcares evita el efecto del peristaltismo intestinal, superficie de absorción, precisión en la recogida de la muestra, el grado de función renal y el gasto cardíaco. Un aumento de este cociente se correlaciona

con la aparición de complicaciones sépticas tardías, la severidad de la disfunción orgánica y es uno de los pocos indicadores tempranos para la FMO.⁴⁹

- *Determinación del pH intramucoso gástrico:*

Permite detectar de manera precoz y fiable la isquemia y oxigenación en un territorio específico y clave en el desarrollo de la FMO, y la efectividad de las maniobras de resucitación a diferencia de otros parámetros clásicos como la tensión arterial, gasto cardíaco, diuresis, saturación, consumo, transporte y extracción de oxígeno y niveles plasmáticos de ácido láctico que reflejan la situación hemodinámica y metabólica global de la economía. Su medición puede realizarse de manera sencilla a la cabecera del paciente mediante tonometría con sonda gástrica de balón común. EL pH intramucoso varía de manera independiente al pH gástrico intraluminal. Valores de pH intramucoso menores de 7,32 a 7,25 implican un peor pronóstico y se asocian al desarrollo del síndrome posperfusión en pacientes sometidos a circulación extracorpórea. La persistencia de este pH bajo por 6-24 h se asocia a mayor número de episodios de sepsis, FMO y mortalidad.^{39,50,51}

- *Concentración urinaria de ácidos grasos intestinales unidos a proteínas:*

*Lieberman et al.*⁵² plantean que es un marcador sensible de isquemia intestinal, y que su aumento se correlaciona con el desarrollo clínico del SRIS, incluso antes de su detección clínica.

TRATAMIENTO

- *Prevención:* Es el mejor tratamiento de la falla multiorgánica. Rapidez y óptimo

volumen en la resucitación, reducción del tiempo de CEC, adecuada protección miocárdica en las operaciones cardíacas, nutrición adecuada, detección y tratamiento adecuado del bajo gasto cardíaco, uso apropiado de antibióticos y un manejo pulmonar agresivo previenen la espiral fisiológica descendente que lleva a la FMO y la muerte.

- *Nutrición adecuada:* Tiene tanta importancia como las medidas farmacológicas o quirúrgicas. Una intervención nutricional agresiva y temprana es un componente esencial en el tratamiento del paciente crítico. Una alimentación enteral dentro de las 24 h de la lesión o cirugía del paciente es óptima y permite una reducción de las complicaciones sépticas y de la respuesta hipermetabólica al daño severo, mejor cicatrización e impacto significativo sobre la integridad gastrointestinal y los mecanismos de defensa inmunológicos.⁵³ En las enfermedades graves hay una disminución en la producción de glutamina, aminoácido no esencial que tienen un papel importante en la división celular como por ejemplo las células del sistema inmune y el intestino. Una disminución de este aminoácido produce una pérdida de la capacidad de barrera del intestino. La alimentación de estos casos debe ser precoz, balanceada y ajustada a los tipos de disfunción orgánica que presente, con suplementos vitamínicos (vitamina E, C y betacarotenos), fortalecida con glutamina, arginina, ácidos omega-3, nucleótidos, zinc y fibras; recomendándose de esta última más de 10 g al día.^{7,54}

Para la alimentación parenteral total existen diversos preparados industriales que permiten lograr los objetivos anteriores; sin embargo, se debe tener en cuenta la posibilidad de comenzar la alimentación enteral o mixta lo antes posible.

La alimentación enteral ofrece ventajas con respecto a la parenteral. En el contexto de la FMO la alimentación enteral puede prevenir la isquemia esplácnica y hepática, mejora el flujo sanguíneo de la mucosa, previene la acidosis intramucosa y evita la ruptura de la barrera intestinal. Elementos que juegan su papel en la translocación bacteriana y desarrollo o retroalimentación de la disfunción multiorgánica. Además es menos costosa. *Frost y Bihari*⁵⁵ plantean que es un concepto erróneo el que la presencia de estasis gástrica, la ausencia de ruidos intestinales y la cirugía abdominal reciente excluyan la alimentación enteral. Con un equipo médico motivado, el uso de procinéticos y la disponibilidad de sondas de alimentación yeyunal, la mayoría de los pacientes de cuidados intensivos pueden ser alimentados enteralmente. La alimentación por sonda yeyunal ofrece ventajas sobre la gástrica: recuperación metabólica más rápida, menos vómitos y menor riesgo de regurgitación y aspiración.⁵⁴ Por otro lado, cuando sea posible la vía oral, ésta debe implementarse. La saliva contiene sustancias antimicrobianas, la acidez gástrica sustenta la liberación de óxido nítrico, que influye en el flujo sanguíneo de la mucosa, la motilidad gastrointestinal, la formación de mucus y la bacteriostasis. Un suplemento oral de sustancias donantes de óxido nítrico y la masticación de alimentos ricos en nitratos como la lechuga y la espinaca pueden ser útiles.⁵⁴

También debe renovarse la flora normal, que se ve afectada tanto por la enfermedad como por la administración de antibióticos y otros fármacos, mediante la administración de lactobacilos como el *plantarum*.⁵⁴

- *Fármacos:* *Sarantos et al.*⁵⁶ plantean que la dexametasona induce a la glutamina sintetasa en la mucosa yeyunal, lo que

puede proveer glutamina para el intestino durante situaciones de estrés donde puede estar limitado su aporte exógeno. *Meduri et al.*⁵⁷ señalan que la administración prolongada de metilprednisolona a 2 mg/kg/día mejoran la función pulmonar en el *distress* respiratorio, reducen los puntajes de FMO (*MOF score*, *APACHE*, *ISS*, *MPM*) y la mortalidad.

El sulfato de heparán es un glicosaminoglicano similar a la heparina pero con mínima actividad anticoagulante que mejora la función inmunológica y restaura la oxigenación y función de mucosas. La administración de heparán previene la constricción de arteriolas de diámetro A1 y mejora significativamente la perfusión intestinal, lo que puede proteger la barrera mucosa y disminuir la incidencia de FMO.⁵⁸

De las catecolaminas se ha favorecido el uso en la prevención de la FMO de la dopexamina, y se aboga por evitar dosis excesivas que agraven la isquemia esplácnica.

*Furnaga et al.*⁵⁹ plantean que la terapia anticitoquina y la administración agresiva de ulinastatina son útiles contra las complicaciones posoperatorias incluida la FMO. *Barquist et al.*⁶⁰ señalan que el uso combinado de folato, manitol y bajas dosis de isoproterenol disminuyen la incidencia de la FMO en pacientes con acidosis intramucosa gástrica. También se ha señalado el uso de enalapril en dosis de 0,625 mg intravenoso en bolo o infusión para mejorar la perfusión intestinal y que este efecto parece ser independiente de cambios en la perfusión sistémica.⁶¹

*Hoffman et al.*⁶² plantean que la pentoxifilina intravenosa a dosis de 1,5 mg/kg/h como tratamiento suplementario pudiera disminuir la incidencia de FMO en pacientes de riesgo para el SRIS después de la cirugía cardíaca.

Otros nuevos agentes terapéuticos han sido descritos en el tratamiento de la falla

multiorgánica: Factor de crecimiento, glucano, ketoconazole, AT-III y la PAF-AH, que se obtiene por clonaje molecular del plasma humano e hidroliza el PAF a liso-PAF y lo inactiva.^{17,63}

La AT-III parece ejercer su efecto terapéutico de manera independiente a su efecto anticoagulante. Se plantea que previene el daño vascular por inhibición de la activación leucocitaria, efecto mediado por la estimulación de la liberación endotelial de prostaciclina a través de la interacción de la AT-III con glicosaminoglicanos similares a la heparina en la superficie celular del endotelio.⁶⁴ Previene el aumento continuo de sICAM-1 plasmático y lleva a una disminución significativa de la E-selectina y la PCR.⁶⁵ Se han reportado buenos resultados en la resolución y prevención de fallas orgánicas con AT-III a dosis de ataque de 3000 UI y 1500 UI cada 12 horas como mantenimiento.⁶⁶ Aunque *Waydhas et al.*⁶⁷ no encontraron que su administración temprana y a dosis altas atenuara la respuesta inflamatoria postraumática o mejorara el resultado final en politraumatizados.

La inhalación de prostaglandina E1 en la disfunción respiratoria de la FMO mejora la oxigenación y disminuye la mezcla venosa sin afectar las variables hemodinámicas sistémicas.⁶⁸

En la pancreatitis aguda puede ser útil el lexipafant, un potente antagonista de PAF administrado por infusión endovenosa continua a la dosis de 100 mg/día por 7 días.⁶⁹

También se ha señalado el uso de anticuerpos monoclonales y policlonales, anticuerpos anti-TFL e interleukinas como la IL-10 en la neutralización de endotoxinas y mediadores.^{70,71}

- *Otras medidas:* La descontaminación selectiva del intestino previa a la cirugía con CEC se ha mostrado efectiva en la disminución de endotoxemia y de los

niveles de TNF e IL-6, factores implicados en la génesis de la FMO.⁷²

Las purificaciones sanguíneas en sus variantes de hemodialfiltración, hemofiltración veno-venosa continua, la arterio-venosa espontánea y la hemofiltración de alto volumen han ganado popularidad en el manejo del paciente críticamente enfermo, en el tratamiento del fallo renal agudo, la pancreatitis y el SRIS/FMO;^{10,73,74} al ser efectivas en la eliminación de sustancias tóxicas y de algunos

mediadores humorales inflamatorios, aunque con relación a estos últimos *Sander et al.*⁷⁵ plantean que la hemofiltración aumenta los niveles de aclaramiento de IL-6, no así el de TNF-alfa, pero además no disminuye los niveles plasmáticos de ambos y que el éxito de este proceder debe ser por otro medio.

Otras medidas adicionales son la eliminación del dolor, inhibición de la inflamación y la citotoxicidad y la descompresión gástrica.⁷⁰

SUMMARY

One of the greatest challenges faced by physicians in an ICU is multiple organ failure, syndrome that shows unclear multifactor etiopathogenesis, varied clinical picture, few early diagnosis devices, high mortality rate and non-specific treatment so far. This paper reviews these aspects so as to update the Knowledge of our cardiologists who very often face this interesting but deadly syndrome in ICUs.

Subject headings: MULTIPLE ORGAN FAILURE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baue AE. Multiple, progressive or sequential system failure: a syndrome for the 1970s. *Arch Surg* 1975;110:779-81.
2. Carrico CJ. The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. *Ann Surg* 1993;218:109-10.
3. Norton LW. Does drainage of intra-abdominal pus reverse multiple organ failure? *Am J Surg* 1985;149:347-51.
4. Lemaire LC, Lanschot JJ, van, Stoutenbeek CP, Deventer SJ, van, Wells CL, Gouma DJ. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997;84(10):1340-50.
5. Swank GM, Deltch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411-7.
6. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(2):444-51.
7. Lord LM, Sax HC. The role of the gut in critical illness. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1994;5:450-8.
8. McBurney ML. The gut: central organ in nutrient requirements and metabolism. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72:260-5.
9. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, Jacobs DO, Ziegler TR, Wang XD. The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* 1988;104(5):917-23.
10. Tetta C, Mariano F, Buades J, Ronco C, Wratten ML, Camussi G. Relevance of platelet-activating factor in inflammation and sepsis: mechanism and kinetics of removal in extracorporeal treatment. *Am J Kidney Dis* 1997;30:s57-5.

11. Atkinson SW, Bihari DJ. Selective decontamination of the gut. *BMJ* 1993;306:1480-1.
12. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am* 1995;75:257-77.
13. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Kim FJ, Banerjee A, Peterson VM. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery* 1995;118:358-64.
14. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Sauaia A, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma* 1995;39:411-7.
15. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Barnett CC Jr, Silliman CC. Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *New Horiz* 1996;4:194-210.
16. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC Jr, et al. Barney Resident Research Award winner. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996;172:425-9.
17. Partrick DA, Moore EE, Moore FA, Biffl WL, Barnett CC. Reduced PAF-acetylhydrolase activity is associated with postinjury multiple organ failure. *Shock* 1997;7:170-4.
18. Yamada Y, Endo S, Kasai T, Koike S, Takakuwa T, Inoue Y, et al. Nuclear matrix protein, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite-nitrate levels in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998;100(1):92-104.
19. Hara K, Yamagami K, Nishino N, Tanaka T, Takahashi H. Measurement of levels of plasma endothelin-1 and serum nitrate anion in patients with sepsis. *Rinsho Byori* 1998;46(3):265-70.
20. Gando S, Kameue T, Nanzaki S, Hayakawa T, Nakanishi Y. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome. *Crit Care Med* 1997;25:1820-6.
21. Furse RK, Kodys K, Zhu D, Miller-Graziano CL. Increased monocyte TNF-alpha message stability contributes to trauma patients increased TNF production. *J Leukoc Biol* 1997;62:524-34.
22. Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:825-32.
23. Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, Fisher BJ, Best AM, Fowler AA. 3rd. soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:431-7.
24. Leithauser B, Matthias FR, Nicolai U, Voss R. Hemostatic abnormalities and the severity of illness in patients at the onset of clinically defined sepsis. Possible indication of the degree of endothelial cell activation? *Intensive Care Med* 1996;22:631-6.
25. Aikawa N. Cytokine storm in the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome associated with surgical insults. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1996;97:771-7.
26. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care patients using computerized trend analysis of daily Apache II score corrected for organ system failure. *Intensive Care Med* 1988;14:558-66.
27. Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg* 1996;20:422-9.
28. Levine JH, Durham RM, Moran J, Baue A. Multiple organ failure: is it disappearing? *World J Surg* 1996;20:471-3.
29. Aufmkolk M, Majetschack M, Voggenreiter G, Obertacke U, Schmit-Neuerburg KP. Follow-up and prognosis of severe accidental trauma in the aged. *Unfallchirurg* 1997;100:477-82.
30. Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, Faymonville ME, Hornchen H, Messmer BJ, et al. Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:49-53.
31. Khabar KS, Barbary MA el, Khougeer F, Devol E, Al-Gain S, AlHalees Z. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/ multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:97-103.
32. Hamulu A, Atay Y, Yagdi T, Discigil B, Bakalim T, Buket S, et al. Effects of flow types in cardiopulmonary bypass on gastric intramucosal pH. *Perfusion* 1998;13:129-35.
33. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132:620-4.
34. Nyman KM, Uhl W, Forstrom J, Buchler M, Beger HG, Nevalainen TJ. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure. *J Surg Res* 1996;60:7-14.

35. Hamano K, Gohra H, Noda H, Katoh T, Fujimura Y, Zempo N, et al. Increased serum interleukin-8: correlation with poor prognosis in patients with postoperative multiple organ failure. *World J Surg* 1998;22(10):1077-81.
36. Pinilla JC, Hayes P, Laverty W, Arnold C, Laxdal V. The Creactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery* 1998;124(4):799-805.
37. Davis JW, Parks SN, Kaup KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996;41:769-74.
38. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26(9):1536-44.
39. Miller PR, Kincaid EH, Meredith JW, Chang MC. Threshold values of intramucosal pH and mucosal-arterial CO2 gap during shock resuscitation. *J Trauma* 1998;45(5):868-72.
40. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): Are we winning the battle? *Shock* 1998;10(2):79-89.
41. Nose Y, Ohtsubo S, Tayama E. Therapeutic and physiological artificial heart: future prospects. *Artif Organs* 1997;21:592-6.
42. Nakai M, Shimamoto M, Yamasaki F, Okiyama M, Sahara H, Miyamoto N, et al. Surgical treatment of thoracic aorta for elderly patient. *Kyobu Geka* 1997;50:622-6.
43. Nikiforov IV. Pulmonary gas exchange function during hemofiltration in patients with multiple organ failure. *Anesteziol Reanimatol* 1997;5:39-41.
44. Nollert G, Schmoeckel M, Markewitz A, Mattke S, Kreuzer E, Uberfuhr P, et al. Surgical therapy for coronary artery disease in patients with a left ventricular ejection fraction of 25 % or less. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997;38:389-95.
45. Dominiononi I, Chiappa A, Bianchi V, Interdonato PF, Festi I, Carcano G, et al. Infected pancreatic necrosis complicated by multiple organ failure. *Hepatogastroenterology* 1997;44:968-74.
46. Aufmkolk M, Majetschak M, Voggenreiter G, Obertacke U, Schmit-Neuerburg KP. Follow-up and prognosis of severe accidental trauma in the aged. *Unfallchirurg* 1997;100:477-82.
47. Rodriguez MI, Valles M, Sirvent JM, Mate G, Bonet A, Mauri JM. Mortality and risk factors in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction. *Med Clin (Barc)* 1998;111(7):247-50.
48. Nielsen D, Sellgren J, Ricksten SE. Quality of life after cardiac surgery complicated by multiple organ failure. *Crit Care Med* 1997;25:52-7.
49. Cioffi WG Jr, Pratt L, Shippee R, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Alterations in intestinal permeability after thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-30.
50. Hatherill M, Tibby Sm, Evans R, Murdoch IA. Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child* 1998;78:155-8.
51. Kirton OC, Windsor J, Wedderburn R, Hudson-Civetta J, Shatz DV, Mataragas NR, et al. Failure of splanchnic resuscitation in the acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU. *Chest* 1998;113:1064-9.
52. Lieberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchetti J, et al. Organ failure, infection, and the systemic inflammatory response syndrome are associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1998;45(5):900-6.
53. Romito RA. Early administration of enteral nutrients in critically ill patients. *AACN Clin Issues* 1995;6:242:56.
54. Bengmark S, Gianotti L. Nutritional support to prevent and treat multiple organ failure. *World J Surg* 1996;20:474-81.
55. Frost P, Bihari D. The route of nutritional support in the critically ill: physiological and economical considerations. *Nutrition* 1997;13:588-638.
56. Sarantos P, Chakrabarti R, Copeland EM, Souba WW. Dexamethasone increases jejunal glutamine synthetase expression via translational regulation. *Am J Surg* 1994;167:8-13.
57. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(2):159-65.
58. Watkins JM, Spain DA, Krysztopic RJ, Downard PJ, Wilson MA, Garrison RN. Heparan preserves intestinal perfusion after hemorrhage and resuscitation. *J Surg Res* 1996;66:164-8.
59. Furnaga A, Tsuboi H, Okada H, Gohra H, Hamano K, Sugi K, et al. Clinical evaluation of patients with cardiopulmonary bypass by plasma granulocyte elastase. *Nippon Kyobu Gekka Zasshi* 1995;43:1716-9.

60. Barquist E, Kirton O, Windsor J, Hudson-Civetta J, Lynn M, Herman M, et al. The impact of antioxidant and splanchnic-directed therapy on persistent uncorrected gastric mucosal pH in the critically injured trauma patient. *J Trauma* 1998;44:355-60.
61. Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Chang MC. Enalaprilat improves gut perfusion in critically injured patients. *Shock* 1998;9:79-83.
62. Hoffmann H, Markewitz A, Kreuser E, Reichert K, Jochum M, Faist E. Pentoxifylline decreases the incidence of multiple organ failure in patients after major cardiothoracic surgery. *Shock* 1998;9:235-40.
63. Baue AE, Durham RM, Mazuski JE. Clinical trials of new and novel therapeutic agents. *World J Surg* 1996;20:493-8.
64. Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:27-32.
65. Inthorn D, Hofmann JN, Hartl WH, Muhlthaler D, Jochum M. Effect of antithrombin III supplementation on inflammatory response in patients with severe sepsis. *Shock* 1998;10(2):90-6.
66. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24(7):663-72.
67. Waydhas C, Nast-Kolb D, Gippner-Steppert C, Trupka A, Pfundstein C, Schweiberer L, et al. High-dose antithrombin III treatment of severely injured patients: results of a prospective study. *J Trauma* 1998;45(5):931-40.
68. Meyer J, Theilmeier G, Aken H van, Bone HG, Busse H, Waurick R, et al. Inhaled prostaglandin E1 for treatment of acute lung injury in severe multiple organ failure. *Anesth Analg* 1998;86:753-8.
69. McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of leixipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997;84:1239-43.
70. Purcaru F, Ghelase F, Gugila I, Curva T, Nemes R, Georgescu I, et al. Resuscitation principles in severe acute pancreatitis complicated by multiple organ dysfunction. *Chirurgia (Bucur)* 1997;92:309-23.
71. Ferrer TJ, Webb JW, Wallace BH, Bridges CD, Palmer HE, Robertson RD, et al. Interleukin-10 reduces morbidity and mortality in murine multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *J Surg Res* 1998;77(2):157-64.
72. Martínez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997;23:1251-7.
73. Gebhardt CH, Kraus D. Acute pancreatitis- conservative versus surgical therapy. *Wien Med Wochenschr* 1997;147:2-5.
74. Jones CH, Richardson D, Goutcher E, Newstead CG, Will EJ, Cohen AT, et al. Continuous venovenous high-flux dialysis in multiorgan failure: a 5-year single-center experience. *Am J Kidney Dis* 1998;31:227-33.
75. Sander A, Armbruster W, Sander B, Daul AE, Lange R, Peters J. Hemofiltration increases IL-6 clearance in early inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alfa plasma concentrations. *Intensive Care Med* 1997;23:878-84.

Recibido: 4 de enero de 1999. Aprobado: 18 de enero de 1999.

Dr. *Karel Morlans Hernández*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 #702 esq. A, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.