

Falla orgánica múltiple

Dr. Oscar Doldán Pérez (*)

«Primero la detectó como un delicado temblor que apenas se percibía, después como un acusado estremecimiento, y por fin como una sacudida. De repente el monstruo apareció...»

Noah Gordon «Chaman»

DEFINICIÓN:

Desarrollo progresivo de una disfunción de 2 o más sistemas orgánicos, potencialmente reversible, que resulta como consecuencia de una injuria aguda a la homeostasis sistémica (1,2).

HISTORIA (1, 2, 3)

- * En 1973 Tilney y cols. describe por primera vez un síndrome clínico caracterizado por la falla progresiva y secuencial de múltiples órganos que se producía en el período post quirúrgico de pacientes operados de un Aneurisma Abdominal roto.
- * En 1985, Goris y col. establece la existencia de cuadros de FOM en pacientes cuya patología inicial era tanto de origen infeccioso (sepsis intra abdominal) como no infeccioso (politraumatizados), concluyendo que la infección no es una condición indispensable para el desarrollo de FOM. Plantea la existencia de una activación masiva de mediadores de la inflamación como consecuencia del daño tisular.
- * En 1986 fue hecha la primera descripción en pediatría por Wilkinson, Pollack y Ruttimann en pacientes ingresados a las UCIP.
- * La FOM ha sido mucho más ampliamente estudiada en adultos que en niños

Eventos "gatillantes" más frecuentes:(1,4,5)

- * Sepsis tardía o insuficientemente tratada
- * Trauma mecánico o térmico
- * Infección localizada
- * Stress quirúrgico
- * Cuadros inflamatorios

FISIOPATOLOGIA (4,6,10)

La persistencia del 1º evento desencadenante, actúa como estímulo para los macrófagos liberando *Citoquinas* (TNF, interleukinas, interferón), que actúan sobre los polimorfonucleares y el endotelio estimulando las moléculas

de adhesión, y por otra parte favoreciendo la presencia de otros *mediadores* entre los que se encuentran:

- * Eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos)
- * Radicales Libres de Oxígeno
- * Aminas mediadoras: histamina- epinefrina - norepinefrina
- * Oxido Nítrico
- * Hormonas: cortisol- glucagón- hormona del crecimiento - tiroxina - catecolaminas
- * Opioides
- * Factor-activador de plaquetas
- * Fibronectina
- * Complemento

Se libra entonces una "batalla" entre la aparición de una *Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria (CARS)* con sustancias como los *receptores solubles del TNF*, las *citoquinas antiinflamatorias* y los *esteroides* o un *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémico (SIRS)* que desborda la acción de la anterior (4,6).

La *RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA* debe reunir 2 o más de los siguientes criterios pediátricos:(15)

- * Temperatura $>38^{\circ}$ o $<36^{\circ}$
- * Frecuencia cardiaca $>160/\text{min(L)}$; $150/\text{min(N)}$; o $+2\text{DS}$
- * Frecuencia respiratoria $>60/\text{min(L)}$ o $>50/\text{min(N)}$ o $+2\text{DS}$
- * Leucocitosis $>12000 \text{ mm}^3$ o $<4000 \text{ mm}^3$ o bandas $>10\%$

Se pueden desarrollar los siguientes eventos:

- * *HIPOXIA – MICROCIRCULACIÓN*
- * *ISQUEMIA - REPERFUSIÓN*
- * *TRASLOCACIÓN BACTERIANA*

(*) Presidente de la Sociedad Paraguaya de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Sanatorio Migone Batllana

1. HIPOXIA – MICROCIRCULACIÓN (4-6)

Al haber Hipoxia se genera la Glicosis anaerobia con producción de Lactato y Acidosis.

Además el ATP es degradado formando *Xantinas* (la xantino-deshidrogenasa se convierte en xantino-oxidasa) en presencia del *Calcio* liberado en la hipoxia.

El resultado final es la formación de *Radicales libres de oxígeno* y *Fosfolipasas* que producen daño sobre los fosfolípidos de la membrana celular, activación de las moléculas de adhesión, muerte celular, y disfunción orgánica.

Otro factor de daño tisular es el *óxido nítrico* que en condiciones normales se produce en el endotelio y regula localmente el tono vascular provocando vasodilatación. En condiciones patológicas el TNF estimula la producción masiva de ON con dilatación ventricular, reducción de la fracción de eyección, y caída de la resistencia periférica.

2. ISQUEMIA – REPERFUSIÓN: (4,5)

Luego de un período de hipoxia – isquemia, el paciente mejora su oxigenación y hemodinamia (medidas terapéuticas necesarias), los tejidos se re-perfundan, y se liberan los mediadores endócrinos: cortisol- glucagón-ACTH - tiroxina – catecolaminas que inician la fase hipermetabólica, con glucogenólisis. Si estas condiciones no se revierten la evolución se dirige al FOM.

FASE HIPERMETABÓLICA (1,4)

En esta etapa se produce un aumento del gasto energético que va de un 70 a 120% del nivel basal, con elevación máxima entre las 48 -72 hs y disminución espontánea en un lapso de 7 a 10 días.

Se caracteriza por hiperdinamia, aumento del consumo de O₂ y aumento en la producción de CO₂.

Estas demandas energéticas requieren un aumento en la oxidación de los *hidratos de carbono, grasas y aminoácidos*.

Se produce un aumento en la *gluconeogénesis* activada por la alta relación *glucagón/insulina* y por la acción de los mediadores, por lo que un exceso de calorías y glucosa tiene efectos adversos:

- * síndrome de hígado graso por aumento en la lipogénesis
- * aumento en el consumo O₂ y en la producción de CO₂ lo que aumenta el cociente respiratorio
- * liberación de catecolaminas
- * aumento del lactato
- * aumento del catabolismo proteico
- * hiperosmolaridad

Si el proceso no es controlado se pasa a una fase de *hipodinamia* de mal pronóstico.

3. TRASLOCACION BACTERIANA (1,4)

La isquemia intestinal y la reperfusión promueven la alteración de la flora bacteriana favorecido por el uso de antibióticos, de bloqu coastes H₂, ayuno, el íleo secundario, la desnutrición hiperaguda que reduce las hidrolasas intestinales.

Estos factores permiten que la mucosa gastrointestinal pierda su función de barrera, alterandose la permeabilidad microvascular y permitiendo el paso de bacterias, antígenos y toxinas, por vía linfática y sanguínea, a zonas extraintestinales como hígado, bazo, riñones y la circulación sistémica activando macrófagos y liberando *Citoquinas* que conducen al SIRS y luego al FOM.

El ayuno prolongado lo predispone por déficit de los principales nutrientes de los enterocitos, *Glutamina* y *Ácidos Grasos de Cadena Corta* que reduce la *IGA secretora* y disminuyendo la capacidad inmune del intestino. Estos elementos no son suministrados usualmente por la nutrición parenteral total.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS(1,4,5,14)

El curso clínico puede presentar amplias variaciones según la naturaleza del evento inicial, el número de órganos afectados, la presencia de infección, y el apoyo terapéutico.

La secuencia clínica habitual de una FOM no dominante es la siguiente:

- * 1° evento desencadenante (*shock, trauma, infección, stress quirúrgico*)
- * Depresión cardiovascular sub clínica
- * 2° evento: *varias horas a días después: SIRS versus CARS*
- * Deterioro de la función pulmonar, paO₂/fiO₂ reducido, distress respiratorio progresivo, infiltrado pulmonar difuso, SDRA
- * Fallo cardiovascular: hiperdinamia, índice cardiaco elevado, disminución de la fracción de eyección, reducción de la resistencia periférica, hipotensión, shock.
- * Deterioro neurológico: por frecuencia es el tercer sistema que fracasa, con confusión, obnubilación, coma. Se lo mide a través del score de Glasgow.
- * Fallo hematológico: plaquetopenia, anemia, leucopenia o leucocitosis, CID.
- * Fallo metabólico: hiperglucemia, hiperlactacidemia, hiperosmolaridad
- * Fallo renal: aumento de la creatinina, eventual requerimiento de diálisis por NTA
- * Fallo hepático: es el más tardío, y no siempre presente, aparece hiperbilirrubinemia, aumento de enzimas hepáticas, hipoprotrombinemias e hipoalbuminemia.
- * Estado hipercatabólico, consumición de las masas musculares (autocanibalismo)
- * En esta etapa aparecen frecuentes sobreinfecciones

- intrahospitalarias
- * Deterioro progresivo y muerte

Estándares de oro de los órganos o sistemas más comunmente afectados(4,5,7)

- * Pulmones : paO_2/fiO_2
- * Hematológico: trombocitopenia
- * Riñón: creatinina

Sistemas sin un estándar de oro, (los siguientes son los más representativos):

- * Cardiovascular: la hipotensión, aunque es tardía
- * Hepático: bilirrubina, no refleja colestasis ni daño hepatocelular
- * Neurológico: el score de Glasgow, poco valorable en pacientes sedados

CRITERIOS CLINICOS Y LABORATORIALES DE FOM(5, 6, 14)

Se requieren 2 o más de ellos para el diagnóstico:

CARDIOVASCULAR

- * PAM <40 en menores de 12m; <50 mmHg en mayores de 12 meses
- * FC <50 min en menores de 12 meses; <50 en mayores de 12 meses >180min s/febre
- * Paro cardiorrespiratorio
- * Requerimiento de drogas vasoactivas

RESPIRATORIO

- * FR>90 en menores de 12m; >70 en mayores de 12m
- * PaO_2 <40(sin CCC); $PaCO_2$ >65
- * PaO_2/FiO_2 < 250
- * Intubacion por obstrucción de vías aéreas y/o I.R.A.

HEMATOLÓGICO

- * Hemoglobina < 5 g
- * Leucocitos < 3.000 mm^3
- * Plaquetas < 20.000 mm^3 La trombocitopenia sería un fiel indicador de severidad y pronóstico ominoso(8)
- * CID: TP>20"; TTPA> 60"
- * PDF: aumentados

RENAL

- * Urea > 100 mg/dl
- * Creatinina sérica > 2 mg/dl
- * Diálisis

GASTROINTESTINAL

- * Hemorragia digestiva que requiera transfusión mayor de 20 ml/kg/día

HEPÁTICO:

- * Bilirrubina > 5 mg/dl

- * GOT o LDH más de 3 veces el valor normal
- * Encefalopatía hepática Grado II o más

NEUROLOGICO

- * Glasgow <5
- * Pupilas dilatadas, fijas
- * PIC > 20cm H₂O persistente >20 min

TRATAMIENTO(1, 4, 5)

Esta dirigido a la prevención y el tratamiento de soporte, contempla 3 aspectos

1. Control de la causa
2. Optimizar el transporte de O₂
3. Soporte metabólico

1-CONTROL DE LA CAUSA

- * Si el 1º evento no se controla y el estímulo persiste, el pronóstico es malo
- * Prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de sépsis y el shock séptico
- * Aplicar índices de riesgo: el PIM (paediatric index mortality)(13) o el PRISM III (11) son excelentes predictores de la mortalidad, pero factores económicos limitan su uso, por lo que en nuestro medio es más factible la utilización del PRISM I.
- * Manejo en el sitio adecuado: utilizando el PRISM I(4) podemos clasificar el manejo de los pacientes según el puntaje: -0 a 12 en sala pediátrica
-13 a 19 en terapia intermedia
-mayor de 20 en las UCIPs

2-OPTIMIZAR EL TRANSPORTE DE OXIGENO

- * La saturación de O₂ debe mantenerse por encima de 90%, con un hematocrito superior a 40%
- * Manejo hemodinámico, con el uso de volumen adecuado para mejorar la pre-carga, inotrópicos, y vasodilatadores para reducir la post-carga

3-SOPORTE METABÓLICO

- * El soporte nutricional por si solo no altera el proceso de la FOM pero sí ayuda a reducir la morbi-mortalidad. Las reglas básicas son:
- * Evitar el uso de exceso de calorías y glucosa, teniendo en cuenta el aumento de gluconeogénesis.
- * Restringir los lípidos entre 0,5 a 1 g/kg/día, para evitar el síndrome de exceso de grasa y la inmunosupresión iatrogénica, el uso de ácidos grasos poliinsaturados *omega-3* permitiría reducir la síntesis de mediadores inflamatorios
- * El uso de aminoácidos modificados, que logran una mejor retención de nitrógeno y una menor ureagénesis que los aminoácidos estándares.
- * El aporte precoz y adecuado de nutrientes por vía digestiva es esencial, pues la misma evitará la proliferación de bacterias y su translocación

MODALIDADES TERAPEUTICAS SEGUN ESTADÍOS (1,12,16)

1-ESTADÍOS TEMPRANOS

A) Eliminación de las endotoxinas antes que se instale la FOM, a través de *anticuerpos antipolisacáridos (anticuerpo anti-lípido A)* o los *receptores solubles de LPS* para "ligarlos" antes que se unan a los MN e inicien la cascada. El costo es elevado y el beneficio marginal, por lo que no se los utiliza rutinariamente.

B) Análogos de LPS: el *lípido X* o el *fragmento IA* son precursores del *lípido A* y pueden actuar como antagonistas de sus receptores y bloquearlos.

C) Inhibidores de la síntesis de las citoquinas:

Corticosteroides: inhibe la traslación del RNAm del TNF- α y el iNOS. En forma temprana, a dosis adecuadas y en periodos cortos sugieren efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad, aunque hay estudios que sostienen lo contrario.

Pentoxifilina: aumenta el AMPc bloqueando la transcripción del gen TNF- α además tiene un efecto sinérgico con los corticoides. No hay suficientes datos clínicos para recomendarlos.

La proteína incrementadora de la acción bactericida (BPI): es una proteína catiónica derivada de los neutrófilos y que tiene gran afinidad por los LPS. Los ensayos en roedores han sido prometedores.

La Proteína C activada: es un anticoagulante endógeno que tiene marcada acción antiinflamatoria al bloquear la síntesis de trombina y reducir la formación de citoquinas. Existen numerosos trabajos que recomiendan su utilización clínica con buenos resultados en la reducción de la mortalidad de la sepsis grave(17).

2-ESTADÍOS INTERMEDIOS

A) Anticuerpos monoclonales: son específicos contra el TNF- α

B) Receptores solubles o proteínas ligadoras: se ligan e inactivan el TNF- α actuando como "esponjas moleculares"

C) Agentes IL-1: antagonistas del receptor IL-1. Se requieren más datos para conocer su beneficio.

3- ESTADÍOS TARDÍOS

Inhibición del óxido nítrico sintetasa: el ON es la vía común final de muchos mediadores, se lo puede inhibir con sustancias como el *azul de metileno*, o los análogos de la L-arginina como la *N-monometil -L-arginina*

OTRAS TERAPEUTICAS (1,12,14,16,18)

- * **Inmunonutrición:** pretende estimular el sistema inmunológico, modular la respuesta inflamatoria, y promover la síntesis y reparación de tejidos con sustancias tales como *glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos de cadena corta, ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 etc.*(12)
- * **Terapia hormonal:** se postula que el uso de la *hormona del crecimiento* puede lograr mejoría en la síntesis proteica, aunque los resultados son controversiales.
- * **Ultrafiltración y plasmaféresis:** con el propósito de lograr una depuración de las moléculas pro-inflamatorias

MORTALIDAD (2,6,14,19)

Es la causa de mayor mortalidad en las UCIP

La presencia o ausencia de sepsis no demostró que tuviera efecto sobre la mortalidad

Está en directa relación al número de órganos afectados en forma simultánea y al sitio en donde se maneja al paciente:

En diversos estudios pediátricos se muestran, incidencia y diferentes índices de mortalidad en el FOM relacionadas al número de fallas (19).

Investigador	Incidencia	Mort. Global	2 fallas	3 fallas	4 fallas	5 fallas	6 fallas
Wilkinson(1986)	27%	54%	11%	50%	75%		
García(1987)	57%	23%					
Proulx(1994)	13%	50%	6%	80%	78%	83%	
Duke(1997)	38%	64%					
Doughty(1998)			19%	26%			
Krafte(1998)	27%	54%	50%	67%	100%	100%	
Laue(2002)	14%	46%	13%	28%	57%	90%	100%

A diferencia de los adultos en quienes la muerte por FOM sobreviene en las primeras 48 horas, en los niños la misma ocurre en promedio en 7,8 días(19).

BIBLIOGRAFIA

- 1- Baltodano A: *Disfunción Orgánica Múltiple*. En *Acta Pediátrica Costarricense*. Vol 10, nº1, 1996:8 -13.
- 2- Dougnac L: *Disfunción y Falla Orgánica Múltiple*. Pontificia Universidad Católica de Chile Facultad de Medicina Programa de Medicina Intensiva *Apuntes de Medicina Intensiva*. En Internet: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/MedicinaIntensiva/Disfuncion.html>
- 3- Wilkinson J, Pollack M, Ruttimann U: *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure*. *Critical Care Medicine*. 1986;14:271-274
- 4- Veliz R; García E. *Síndrome de disfunción orgánica múltiple*. En *Temas de Pediatría*. Asoc Mex de Pediatría: *Terapia Intensiva* Ed. McGraw-Hill 1998:149 - 188
- 5- Cerda M: *Falla orgánica múltiple*. En *Cuidados Intensivos en Pediatría*. Mediaterraneo, 1996: 242 -247
- 6- López A, Centrito M: *Falla de múltiples órganos y sistemas en niños críticamente enfermos*. *Medicina Crítica Venezolana*. 2000;16: 39-44
- 7- Wilkinson J, Pollack M: *Falencia de Múltiplos Orgaos*. En Piva J y cols. *Terapia Intensiva em Pediatría*. Medsi. 1992: 703-709
- 8- Trung N et al. *Microvascular thrombosis in pediatric multiple organ failure: is it a therapeutic target?* *Pediatr Crit care* 2001 Vol 2 nº 3;187-196
- 9- Leclert F et al., *Definitions, risk factors, and outcome of sepsis in childrens*. In Tibboel D. Van der Voort E(eds.) *Update in Intensive Care and Emergency medicine 25 Intensive Care in Childhood. A Challenge to the Future*. Springer- Verlag. Berlin, Heidelberg, 1996: 227 -238.
- 10- Wheeler A and Bernard G *Treating Patiets With Severe Sepsis*. *The New England Journal of Medicine*. Vol 340 nº3, 1999 : 207-214
- 11- Pollack M. *PRISM III e Alem*. En *Atualizacao em Terapia Intensiva Pediátrica*. State of Art II. Ed.:Antonio PiresInterlívros. 1996:3-9
- 12- Ruiz Beltrán A, y cols: *Nutrición en el estrés*. En *Simposium de Intensivistas Pediátricos de habla Española*. Ed.: Francisco Ruza Ergon. 1996: 153 -164
- 13- Pearson G, Stickley J, Shann F *Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care unit* *Arch Dis Child* 2001;84:125-128
- 14- Casado Flores J, Mora E: *Fracaso o disfunción multiorgánica*. *Anales Españoles de Pediatría*. 1996;45:563-569
- 15- Antonacci P, Celeny P, Piva J, Cunha J: *Sepse/Síndrome da resposta inflamatória sistémica*. En *Terapia Intensiva em Pediatría*. 4ªed Medsi. 1997:321-346
- 16- Baltodano A: *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: clasificación y estrategias para el tratamiento*. *Anales Españoles de Pediatría*. Doyma. 1996;44:414-421.
- 17- Palencia Herrejón E: *la proteína C activada reduce la mortalidad en la sepsis grave* *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* Artículo nº 67. Vol 1 nº 3, marzo 2001.
- 18- Portela F y cols: *Ultrafiltración combinada perioperatoria en cirugía cardíaca pediátrica*. *Resultados preliminares*. *Revista Española de Cardiología*; 52: 1075-1082
- 19- Laue Noguera M: *Morbimortalidad por disfunción orgánica múltiple en niños gravemente enfermos*. *Revista de la Asociación Mexicana de medicina crítica y terapia Intensiva*. 16, 1, 2002: 5-11.