

Disfunción Orgánica Múltiple.

Aristides Baltodano Agüero (*)

La disfunción orgánica múltiple (DOM) es una entidad relativamente nueva. Hace su aparición con el desarrollo de la medicina crítica, principalmente en los centros de trauma a finales de la década de los 60 en que se describe una nueva forma de falla sistémica secuencial y progresiva sobretodo de la función pulmonar, hepática y renal. Esta falla orgánica usualmente conducía a la muerte (1). Posteriormente, este síndrome se fue asociando a otras patologías (2). La primera descripción de este síndrome fue hecha por Tilney y cols hace más de 20 años en adultos (3). Actualmente la DOM es una entidad bien reconocida, cuyo pronóstico depende en gran parte de su etiología. Puede ocurrir en algunos pacientes politraumatizados, y es responsable de las muertes tardías debidas al trauma. La DOM progresiva acarrea una mortalidad muy elevada, hasta de un 75-90% en pacientes con shock séptico (4). Asimismo, la mortalidad asociada al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), generalmente resulta del compromiso sistémico debido a una DOM (5,6).

La primera descripción en pediatría fue hecha por Wilkinson y cols (7) en pacientes admitidos a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) quienes notaron una frecuencia del 27% de falla de dos o más órganos. La mayoría de los niños desarrollaron una DOM en los primeros dos días de admisión y la mortalidad reportada fue del 54%. Aún más, la mortalidad estaba asociada con el número de órganos involucrados y el número de órganos afectados simultáneamente. Proulx y cols (8) reportaron asimismo una mortalidad asociada a la DOM alta (50.6%), y los factores de mayor riesgo asociados fueron: el número máximo de órganos afectados, edad menor de 12 meses y el puntaje del "Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM)" al ingreso. En adultos, las cifras de mortalidad comparada con niños es más elevada (9,10, 11).

(*) Jefe Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", apartado 1654-1000, San José, Costa Rica.

La DOM ha sido mejor estudiada en adultos que en niños, de ahí que la siguiente discusión está basada principalmente en reportes provenientes de pacientes adultos.

FASES DE LA DISFUNCION ORGÁNICA

La DOM es un proceso dinámico, en el cual ocurren una serie de eventos progresivos antes de que se manifieste clínicamente. Las fases que se han identificado son: Shock, Resucitación, Hipermetabolismo post resucitación y DOM clínica (4). Cada fase se caracteriza por presentar una serie de alteraciones biológicas y a nivel celular propias. Así pues, durante la fase de shock y de resucitación, la característica primordial que predomina son los cambios relacionados con el transporte de O₂ y la perfusión tisular; mientras que durante la fase hipermetabólica predominan los mecanismos de regulación metabólica, siendo el macrófago la célula que juega el papel preponderante. El tratamiento consiste en el control de la causa, resucitación adecuada, soporte metabólico y nutricional. Nuevas terapias se han venido desarrollando tendientes a controlar y modular la cascada inflamatoria, así como a promover el proceso de reparación.

EVOLUCION CLINICA

El evento inicial o desencadenante incluye: hemorragia grave, sepsis, lesión o isquemia tisular o un proceso inflamatorio grave (ej. pancreatitis). Estos eventos son precedidos por un déficit de perfusión que puede estar o no acompañado de los signos clínicos usuales de insuficiencia circulatoria. La rapidez y la eficiencia de las medidas de resucitación parecieran ser el principal determinante de si el paciente progresa o no hacia una DOM. La mayoría de los pacientes se controlan con las medidas habituales de resucitación; sin embargo, un grupo de ellos desarrolla una fase de hipermetabolismo que puede persistir por 14 o 21 días y con una mortalidad alta (4). Las

manifestaciones clínicas de este estado hipermetabólico incluye: fiebre, leucocitosis, taquicardia, oliguria, taquipnea, encefalopatía, y en ocasiones coagulopatía. Aparecen infiltrados pulmonares con hipoxemia progresiva que amerita el uso de ventilación mecánica. El paciente desarrolla un estado hiperdinámico con aumento del índice cardíaco, resistencias vasculares sistémicas disminuidas, hiperglicemia, elevación del lactato sérico, y elevación de productos nitrogenados. Estos hallazgos son indistinguibles del "síndrome de sepsis", con la diferencia de que este último es desencadenado por una infección documentada (sistémica o localizada) (4). Cada día está más claro el hecho de que el ARDS forma parte de un proceso inflamatorio sistémico que puede evolucionar hacia una DOM, siendo esta última la principal causa de muerte en pacientes politraumatizados (12)

Las manifestaciones clínicas pueden variar de acuerdo al insulto desencadenante. Así pues, en casos de insultos primarios de origen respiratorio, la DOM se presenta como un evento terminal, manifestándose solamente unos días antes del fallecimiento. Por otro lado, en casos de sepsis o de shock hipovolémico, la DOM se presenta desde el principio, tornándose progresiva de 7 a 14 días después del insulto inicial (4,13). En este caso, la disfunción de órganos se reconoce entre 6 y 10 días después del insulto inicial siendo anunciada por la aparición de una ictericia progresiva e hiperbilirrubinemia y el desarrollo de una insuficiencia renal progresiva alrededor de 10 a 14 días después del insulto inicial. Al principio aparecen alteraciones cardiopulmonares, seguido de hiperglicemia, hipoalbuminemia, alteración del estado mental, ileo metabólico y trastornos de la coagulación. Posteriormente, aparece ictericia progresiva y deterioro en la función pulmonar y renal. Finalmente, empeora la condición hemodinámica, pulmonar, hepática y renal, hasta que el paciente fallece. Evidencia reciente en niños (8), ha demostrado que los criterios diagnósticos de una DOM se establecen durante el primer día de ingreso a una UCIP en el 86% de los casos, y que en el 87% de los casos el máximo número de órganos afectados aparece dentro de las primeras 72 horas.

Algunas manifestaciones clínicas pueden asociarse con la "transición" del estado hipermetabólico a la falla multiorgánica: déficit de perfusión persistente o no reconocido, foco infeccioso persistente, la combinación de déficit de

perfusión y la persistencia o aparición de nuevos focos infecciosos (episodios recurrentes de shock séptico), y la persistencia de un foco inflamatorio en ausencia de infección. La fase terminal de la DOM parece estar representada por una insuficiencia hepática a juzgar por: la ictericia progresiva, la estasis biliar, la disminución en la extracción hepática de aminoácidos, la disminución de la síntesis de proteínas, el aumento de la producción hepática de triglicéridos con disminución del aclaramiento periférico, el aumento de la ureagénesis aún en ausencia de administración de proteínas, la reducción del potencial redox del hígado (aumento en la relación β -hidroxibutirato/ acetoacetato) y finalmente, la falla en la liberación de glucosa que se manifiesta como hipoglicemia (5,14-16).

La transición entre un estado hipermetabólico hacia una DOM clínica tiene importancia pronóstica ya que el riesgo de mortalidad varía de un 25-40% en el estado hipermetabólico, a un 40-60% en DOM inicial y a 90-100% en estadios finales (4).

PATOGENESIS

Para que la DOM se produzca debe existir un activador que "estímule" a diversos tipos de mediadores, los cuáles inducirán una respuesta clínica. Entre los factores activadores o estímulos tenemos: tejido lesionado o muerto, infección, shock. La isquemia intestinal y la reperfusión pueden promover alteraciones en la barrera intestinal y promover la translocación bacteriana, permitiendo a las bacterias o a las endotoxinas contenidas dentro del tracto gastrointestinal (TGI) ganar acceso a la circulación portal y de ahí a la sistémica, en donde alimenta aun más al proceso séptico, contribuyendo así al desarrollo de la DOM (17-19). Peitzman y cols. sugieren que la translocación bacteriana, demostrada en modelos experimentales, no está siempre presente en pacientes traumatizados ya que ellos no pudieron cultivar bacterias de los nódulos linfáticos mesentéricos de pacientes traumatizados sometidos a laparotomías (20). Sin embargo, no sólo las bacterias son capaces de promover la translocación bacteriana. Existe evidencia de que las citoquinas juegan un papel importante; tal y como lo demostraron Caty y cols en modelos experimentales, en que durante la reperfusión intestinal luego de un insulto isquémico detectaron niveles significativamente altos de factor de necrosis tumoral (TNF- α) en la circulación portal antes de aparecer

manifestaciones clínicas de este estado hipermetabólico incluye: fiebre, leucocitosis, taquicardia, oliguria, taquipnea, encefalopatía, y en ocasiones coagulopatía. Aparecen infiltrados pulmonares con hipoxemia progresiva que amerita el uso de ventilación mecánica. El paciente desarrolla un estado hiperdinámico con aumento del índice cardiaco, resistencias vasculares sistémicas disminuidas, hiperglicemia, elevación del lactato sérico, y elevación de productos nitrogenados. Estos hallazgos son indistinguibles del "síndrome de sepsis", con la diferencia de que este último es desencadenado por una infección documentada (sistémica o localizada) (4). Cada día está mas claro el hecho de que el ARDS forma parte de un proceso inflamatorio sistémico que puede evolucionar hacia una DOM, siendo esta última la principal causa de muerte en pacientes politraumatizados (12)

Las manifestaciones clínicas pueden variar de acuerdo al insulto desencadenante. Así pues, en casos de insultos primarios de origen respiratorio, la DOM se presenta como un evento terminal, manifestándose solamente unos días antes del fallecimiento. Por otro lado, en casos de sepsis o de shock hipovolémico, la DOM se presenta desde el principio, tornándose progresiva de 7 a 14 días después del insulto inicial (4,13). En este caso, la disfunción de órganos se reconoce entre 6 y 10 días después del insulto inicial siendo anunciada por la aparición de una ictericia progresiva e hiperbilirrubinemia y el desarrollo de una insuficiencia renal progresiva alrededor de 10 a 14 días después del insulto inicial. Al principio aparecen alteraciones cardiopulmonares, seguido de hiperglicemia, hipoalbuminemia, alteración del estado mental, ileo metabólico y trastornos de la coagulación. Posteriormente, aparece ictericia progresiva y deterioro en la función pulmonar y renal. Finalmente, empeora la condición hemodinámica, pulmonar, hepática y renal, hasta que el paciente fallece. Evidencia reciente en niños (8), ha demostrado que los criterios diagnósticos de una DOM se establecen durante el primer día de ingreso a una UCIP en el 86% de los casos, y que en el 87% de los casos el máximo número de órganos afectados aparece dentro de las primeras 72 horas.

Algunas manifestaciones clínicas pueden asociarse con la "transición" del estado hipermetabólico a la falla multiorgánica: déficit de perfusión persistente o no reconocido, foco infeccioso persistente, la combinación de déficit de

perfusión y la persistencia o aparición de nuevos focos infecciosos (episodios recurrentes de shock séptico), y la persistencia de un foco inflamatorio en ausencia de infección. La fase terminal de la DOM parece estar representada por una insuficiencia hepática a juzgar por: la ictericia progresiva, la estasis biliar, la disminución en la extracción hepática de aminoácidos, la disminución de la síntesis de proteínas, el aumento de la producción hepática de triglicéridos con disminución del aclaramiento periférico, el aumento de la ureagénesis aún en ausencia de administración de proteínas, la reducción del potencial redox del hígado (aumento en la relación β -hidroxibutirato/ acetoacetato) y finalmente, la falla en la liberación de glucosa que se manifiesta como hipoglicemia (5,14-16).

La transición entre un estado hipermetabólico hacia una DOM clínica tiene importancia pronóstica ya que el riesgo de mortalidad varía de un 25-40% en el estado hipermetabólico, a un 40-60% en DOM inicial y a 90-100% en estadios finales (4).

PATOGENESIS

Para que la DOM se produzca debe existir un activador que "estimule" a diversos tipos de mediadores, los cuáles inducirán una respuesta clínica. Entre los factores activadores o estímulos tenemos: tejido lesionado o muerto, infección, shock. La isquemia intestinal y la reperfusión pueden promover alteraciones en la barrera intestinal y promover la translocación bacteriana, permitiendo a las bacterias o a las endotoxinas contenidas dentro del tracto gastrointestinal (TGI) ganar acceso a la circulación portal y de ahí a la sistémica, en donde alimenta aun más al proceso séptico, contribuyendo así al desarrollo de la DOM (17-19). Peitzman y cols. sugieren que la translocación bacteriana, demostrada en modelos experimentales, no está siempre presente en pacientes traumatizados ya que ellos no pudieron cultivar bacterias de los nódulos linfáticos mesentéricos de pacientes traumatizados sometidos a laparotomías (20). Sin embargo, no sólo las bacterias son capaces de promover la translocación bacteriana. Existe evidencia de que las citoquinas juegan un papel importante; tal y como lo demostraron Caty y cols en modelos experimentales, en que durante la reperfusión intestinal luego de un insulto isquémico detectaron niveles significativamente altos de factor de necrosis tumoral (TNF- α) en la circulación portal antes de aparecer

en la circulación sistémica (21). Tanto después de traumatismos como durante el shock séptico se han detectado niveles elevados de citoquinas (TNF, IL-6, IL-8) en los pacientes que evolucionaron hacia una DOM (22,23). Es más, al igual que en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) los niveles elevados de IL-6 así como la persistencia de niveles altos de TNF predicen un peor pronóstico. Entre los mediadores existe una gran cantidad de sustancias; algunas de las cuales se enumeran en la *tabla 1*.

Tabla 1: Mediadores en la falla orgánica múltiple

Citoquinas:
interleucinas 1-8, interferón γ , factor activador plaquetario (PAF), factor de necrosis tisular α (TNF α).
Eicosanoides:
prostaglandinas (PGE ₁ , PGE ₂ , PGI ₂).
Aminas mediadoras:
histamina, serotonina, epinefrina, norepinefrina, octopamina
Opioides
Hormonas:
tiroxina, hormona del crecimiento, glucagón, cortisol, catecolaminas, factores liberadores corticales.
Complemento.
Ciminas.
Fibronectina.
Factores de crecimiento.
Enzimas: proteasas, enzimas lisosomales.
Oxido nítrico (NO [•])
Radicales tóxicos derivados del oxígeno.

Estos mediadores son los mismos que se activan en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Estos sistemas interactúan entre sí, alcanzándose la máxima respuesta cuando todos están involucrados. La mayoría de los eventos se inician por un insulto local que puede resultar de un trauma, infección o falta de perfusión. Se desarrolla una respuesta inflamatoria local, la cual eventualmente se generaliza produciéndose un SRIS. Las endotoxinas o sus derivados, la producción de radicales libres durante la reperfusión posterior a un insulto isquémico, etc, son capaces de iniciar esta respuesta (4).

La transición de la fase hipermetabólica a la de DOM es una manifestación de la lesión a nivel celular, de ahí su valor pronóstico. Esta lesión celular se debe a múltiples factores que incluye, hipoxia de la microcirculación, lesión inducida por las toxinas, efecto de los mediadores. Si la resucitación es inadecuada, la hipoxia va a persistir en la microcirculación, favoreciendo aun más la lesión tisular. Aun cuando la resucitación, a juzgar por los parámetros clínicos es adecuada, la perfusión

de órganos viscerales no ha sido debidamente restablecida (4).

MANIFESTACIONES METABOLICAS

Durante la DOM ocurre un aumento del gasto energético de hasta un 100% o más del nivel basal que se refleja por un aumento del consumo de O₂ y un aumento en la producción de CO₂, con un cociente respiratorio que una fuente de combustibles mixtos provenientes de la utilización de hidratos de carbonos (HC), grasas y aminoácidos (Aa). Estas demandas energéticas requiere de un aumento en la oxidación de HC y grasas. Ácidos grasos de cadena larga, mediana y corta son oxidados; las fuentes de HC son la glucosa, el glicerol y el lactato. Los Aa primariamente oxidados son los Aa de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) provenientes de los músculos. Esta producción de ATP parece mantenerse en forma eficiente siempre y cuando haya ocurrido una adecuada resucitación. Una falla en la producción de energía se da únicamente durante la fase de shock y como un evento terminal durante la DOM (11,14,24). Como resultado de este aumento del gasto energético se producen las alteraciones metabólicas antes descritas: aumento en el lactato y piruvato sérico y tisular, con una relación lactato/piruvato normal, alteraciones en el potencial redox (relación β -hidroxibutirato/ acetoacetato), aumento en la oxidación del ciclo del ácido tricarboxílico (ATC), con liberación de glutamina y alanina. El ciclo de Cori también se torna muy activo, para convertir la alanina y el lactato de nuevo en glucosa. La glucosa hepática aumenta básicamente debido a la gluconeogénesis y en parte a la glucogenolisis. Los sustratos para la gluconeogénesis son: el lactato, la alanina, glutamina, glicina, serina y el glicerol. La gluconeogénesis está activada por la alta relación glucagón/insulina y por efecto de los mediadores de la cascada inflamatoria (4,11,24). De ahí que la administración de un exceso de calorías o un exceso de glucosa a un paciente con DOM tiene mas bien efectos contraproducentes ya que favorece el síndrome de hígado graso, estados hiperosmolares, formación excesiva de CO₂, consumo excesivo de O₂, estimulación de la liberación de catecolaminas, aumento en la formación de lactato, aumento en la formación de gas y distensión abdominal; por otro lado, no suprime la gluconeogénesis y tampoco altera la tasa catabólica o de síntesis. La administración de insulina, aunque aumenta la captación periférica de glucosa, no altera la

utilización oxidativa de la misma; de ahí que la utilización de insulina debe reservarse únicamente a casos en que exista una hiperglicemia marcada (4,24).

Después de la resucitación se produce una marcada lipólisis, probablemente secundaria a una actividad β -adrenérgica aumentada. Los cuerpos cetónicos plasmáticos se encuentran disminuidos aun en ausencia de infusión de glucosa. Se produce un aumento de la utilización de ácidos grasos de cadena media y larga, produciéndose una deficiencia de ácidos grasos de cadena larga (4,24,25). La administración exógena de triglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 puede aumentar el metabolismo del ácido araquidónico con un aumento en la producción de sus metabolitos. El uso de emulsiones de ácidos grasos de cadena larga en dosis de más de 2 g/Kg/día han sido asociadas con bacteremias, hipoxemia aguda y alteración en la función linfocítica (26), debido en parte, a un aumento en la producción de PGE₂.

Conforme progresa la DOM el cociente respiratorio excede a 1.0, indicando una mayor lipogénesis (de predominio hepático). El aclaramiento periférico de los lípidos está reducido, en parte por disminución de la actividad de la lipasa lipoproteica. El catabolismo proteico es exagerado no así la síntesis proteica; depletándose rápidamente la masa muscular ya que estas proteínas provienen de los músculos, y aumentando la excreción de nitrógeno; de ahí que la cantidad de urea excretada por el riñón refleja la tasa neta de catabolismo. La síntesis hepática está aumentada a expensas de proteínas de la fase aguda, mientras que la síntesis de albúmina, transferrina, etc. está disminuida. Otros sitios de síntesis proteica son las células mononucleares que producen las citoquinas (4,24). Este aumento del catabolismo no responde bien a la administración exógena de calorías; sin embargo, es sensible a la administración exógena de Aa. Si la DOM sigue progresando, la síntesis hepática y corporal de proteínas decae y se torna insensible a la administración exógena de Aa; la tasa de catabolismo aumenta aún más, manifestándose como una azotemia prerrenal (4).

TRATAMIENTO

El tratamiento actual está dirigido básicamente a la prevención y al tratamiento de soporte. Es poco lo que se puede ofrecer; de ahí su alta mortalidad. Deben enfatizarse 3 aspectos básicos

(4,24): Control de la causa, restablecer y optimizar el transporte de O₂, y soporte metabólico.

Si la causa de la DOM no se controla y el estímulo persiste, el pronóstico del paciente es muy malo. Una vez que se determine la existencia de un estado de consumo de O₂ flujo dependiente en un paciente con riesgo de desarrollar una DOM, se debe manejar el estado circulatorio de una manera agresiva para mejorar y optimizar el transporte de O₂ con el fin de alcanzar las demandas ya de por sí aumentadas. La saturación de O₂ (SaDO₂) debe mantenerse por arriba del 90-95%, con una hemoglobina (Hb) mayor de 13 g/dL. El flujo sanguíneo se puede mejorar combinando en forma balanceada el uso de infusiones de volumen (para mejorar precarga), soporte inotrópico y el uso de vasodilatadores (para reducir post carga). Es importante mantener un flujo sanguíneo y un transporte de O₂ (DO₂) por arriba del punto crítico en donde el consumo de O₂ (VO₂) se torna dependiente del flujo sanguíneo (27-29). En pacientes con ARDS y DOM tienen una mejor supervivencia aquellos que tienen una mayor VO₂, un mayor DO₂ y una mayor precarga (30).

La malnutrición es una de las primeras manifestaciones de la DOM, sin embargo el soporte nutricional por sí solo no altera el proceso de la DOM, pero contribuye a disminuir la morbilidad y la mortalidad (14-15). En base a la experiencia obtenida por Cerra y cols (4,14,24) algunos principios básicos deben observarse: Evitar el uso de exceso de calorías y de glucosa, restringir la administración de emulsiones de grasa a 0.5 a 1.0 g/Kg/día para evitar el síndrome de exceso de grasas y la inmunosupresión iatrogénica, alcanzar un balance nitrogenado ajustando las dosis de Aa para alcanzar un equilibrio de nitrógeno. Los estudios clínicos demuestran que el uso de Aa modificados constituyen una mejor fuente de proteínas y logran una mejor retención de nitrógeno con una mayor tasa de síntesis proteica y menos ureagénesis que los Aa estándares. Se debe tratar de garantizar una síntesis de proteínas hepáticas normal en base a los niveles de transferrina y prealbúmina, proporcione la cantidad necesaria de vitaminas, minerales, elementos traza y micronutrientes.

Recientemente se han venido desarrollando una serie de nuevas modalidades terapéuticas tales como el uso de citoquinas moduladoras de la respuesta inflamatoria, anticuerpos anticitoquinas, receptores solubles, etc, con el fin de contrarrestar la

cascada inflamatoria. Con el uso de estas citoquinas podría ser posible frenar la evolución del paciente con SRIS, evitando que se desarrolle una DOM (14). Por otro lado han surgido una serie de nuevos términos como "Inmunonutrición" que pretende lograr a base de la utilización de ciertos nutrientes (con diferente perfil de Aa, grasas, vitaminas, etc.) estimular el sistema inmunológico, así como modular la respuesta inflamatoria y promover la síntesis y reparación de los tejidos. También se ha venido utilizando, aunque con resultados controversiales el uso de hormona de crecimiento asociada al soporte nutricional parenteral para lograr una mejor síntesis proteica (4). Entre otras medidas coadyuvantes está la hemofiltración continua arteriovenosa que mejora el intercambio gaseoso en niños con fallo respiratorio asociado a una DOM (31)

CONCLUSIONES.

La DOM ocurre en respuesta a un proceso inflamatorio persistente, a un déficit de perfusión o a la peristencia de un foco de tejido necrótico o lesionado. A pesar de los avances en medicina crítica, la mortalidad debida a la DOM se mantiene inalterada luego de más de dos décadas después de que fue descrita. No existen en la actualidad modalidades terapéuticas que puedan activamente revertirla. Algunos aspectos fisiopatológicos relevantes se deben considerar en la práctica clínica; y su aplicación en pacientes con riesgo de desarrollar una DOM puede reducir la incidencia y mortalidad derivada de la misma. Por lo tanto es fundamental una adecuada resucitación de la microcirculación, con medidas rápidas y agresivas; se debe controlar la fuente del problema (control de la infección, debridamiento de tejidos lesionados, etc), ya que el mejor tratamiento de la DOM es la prevención; y finalmente se debe lograr un adecuado soporte metabólico ya que la malnutrición que se desarrolla rápidamente en el curso de una DOM es un factor importante como causa de la morbilidad y mortalidad. Este soporte metabólico y nutricional debe instituirse en forma temprana antes de la fase hipermetabólica (32-33). En general, la mortalidad en niños parece ser menor que en adultos (8-11).

REFERENCIAS

1. Baue AE: Multiple progressive or sequential systems failure: a syndrome of the 70's. Arch surg 1975; 110:779.
2. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, et al: Determinants of organ malfunction or death in patients with intraabdominal sepsis. 1983; 118:242
3. Tilney NL, Bailey CL, Morgan AP: A sequential systems failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. Ann Surg 1973; 178: 117-133.
4. Cerra FB. Multiple organ failure: A clinical syndrome. In: Fuhrmann BP, Zimmermann JJ (ed) Pediatric Critical Care. St Louis Mo. 1992. Mosby Year Book
5. Petty PE: ARDS: definition and historical perspective. Clin Chest Med 1982; 3:3
6. Pepe PE and Porckitt RT: Clinical predictors of ARDS. Ann J Surg 1982; 144: 124
7. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, et al: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med 1986; 14: 271-274.
8. Proulx FP, Gauthier M, Nadeau D, et al: Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med 1994; 22:1025- 1031
9. Krahe Jacobs B y Pollack MM: Multiple organ system failure in children. Crit Care Med 1994; 22: 903- 904
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985; 202:685-693.
11. Rauss A, Knaus WA, Patois E, et al: Prognosis for recovery from multiple organ system failure: the accuracy of objective estimates of chances for survival. The French Multicentric Group of ICU Research. Med Decis Making 1990; 10: 155-62
12. Denlinger RH: Adult respiratory distress syndrome: current concepts. New Horiz. 1993; 1: 388-401
13. Niederman MS, Fein AM: Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia. A common clinical sequence. Clin Chest Med. 1990; 11: 633-56
14. Cerra FB: Hypermetabolism, organ failure, and major metabolic support. Surgery 1987; 101: 1
15. Cerra FB, Alden PA, Negro F, et al: The syndrome of multiple organ failure. En: Cerra FB and Bihari, (ed) New Horizons III: Cell injury and organ failure, Fullerton California, 1988, Sociedad de Medicina Critica. pp 14.
16. Anderson GL, Johnson DJ: Splanchnic resuscitation: a strategy for preventing liver failure in sepsis. New Horiz. 1993; 1: 353-9
17. Zhi Yong S, Dong YL, Wang XI: Bacterial translocation and multiple system organ failure in bowel ischemia and reperfusion. J Trauma. 1992; 32: 148-53
18. Alexander JW: Nutrition and translocation. JPEN. 1990; 14(5 Suppl): 170S-174S
19. Epstein MD, Banducci DR, Manders EK: The role of the gastrointestinal tract in the development of burn sepsis. Plast Reconstr Surg 1992; 90: 524-31
20. Peitzman AB, Udekwo AO, Ochoa J, Smith S: Bacterial translocation in trauma patients. J Trauma. 1991; 31: 1083-6.
21. Caty MG, Guice KS, Oldham KT, et al: Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. Ann Surg. 1990; 212: 694-700
22. Hoeh RC, Rodriguez R, Manning T, et al: Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. Crit Care Med. 1993; 21: 839-45
23. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al: Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. Chest. 1993; 103: 565-75
24. Cerra FB: The systemic septic response: Multiple systems organ failure. Crit Care Clinics 1985; 1: 591.
25. Cerra FB, Alden PA, Negro F, et al: Sepsis, endogenous and exogenous lipid modulation. JPEN 1988; 12: 63S
26. Frases I, Neoptolemos J, Darby H, et al: Effects of intralipid and heparin on human monocyte and lymphocyte function. JPEN 1986; 8: 381

-
27. Shoemaker WC, Appel PL, y Kram HB: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and non lethal postoperative organ failure. *J Crit Care Med* 1989; 16:1117
 28. Weg JG: Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: relationship of oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1991; 19: 650-7
 29. Spec Mann A, Tos L, Kremzar B, et al: Oxygen delivery-consumption relationship in adult respiratory distress syndrome patients: the effects of sepsis. *J Crit Care*. 1993; 8: 43-50
 30. Russell JA, Ronco JJ, Lockhat D, et al: Oxygen delivery and consumption and ventricular preload are greater in survivors than in nonsurvivors of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 659-65
 31. DiCarlo JV, Dudley TE, Sherbotie JR, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration/dialysis improves pulmonary gas exchange in children with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1990; 18: 822-6
 32. Livingston DH, Deitch EA: Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. *Ann Med*. 1995; 27: 13-20
 33. Friedl HP, Trentz O: Multiple trauma: definition, shock, multiple organ failure. *Unfallchirurgie* 1992; 18: 64-8