

SINDROME DE FALLA MULTIORGANICA POR PATOLOGIA QUIRURGICA

RELATOR *Dr. Eduardo Bumashny* MAAC *

COLABORADORES: DRES. MARIO R. CHERJOVSKY MAAC,
GUILLERMO R. DOGLIO Y JORGE F. PUSAJÓ

PROLOGO

En pocas circunstancias en la vida profesional y académica pueden equipararse al honor de ser designado Relator del Congreso Argentino de Cirugía. Por ese motivo agradezco en primer lugar a las Autoridades de la Asociación Argentina de Cirugía y de este Congreso para expresarle un profundo agradecimiento por haberme encomen-

ado sin embargo, que en esta oportunidad el honor no es mío, sino que corresponde a un equipo multidisciplinario, integrado por tres Servicios del Hospital Israelita de Buenos Aires en el que me desempeño: el de Urgencias, a cargo del Dr. Mario Roberto Cherjovsky, de Terapia Intensiva, a cargo de los Dres. Guillermo R. Doglio y Jorge F. Pusajó y el de Cirugía General, a mi cargo. Sin la concurrencia de voluntades y esfuerzos de los colegas, hubiese sido imposible acumular la experiencia en el tratamiento de enfermos críticos quirúrgicos y especialmente en el manejo de las fallas orgánicas que me permitieron justificar mi designación. Me considero en el momento el portavoz del conjunto.

La concreción de este Relato no se hubiera logrado sin la participación de numerosas personas. Agradezco sobre todo a mis colaboradores (verdaderos coautores), los Dres. Cherjovsky, Pusajó y Doglio. Expreso también mi reconocimiento a los médicos de planta del Servicio de Cirugía General (especialmente a los Dres. Alberto Lipinski, Alberto Reichman y Bernardo Rolnik) por su permanente

ayuda, y a quienes pertenecieron al Servicio y continúan ligados afectivamente al mismo ofreciéndonos su constante estímulo, los Dres. Eugenio Sapisochin y Ricardo Mario Grosso. Resalto asimismo el aporte de los médicos de Terapia Intensiva, y el de los Residentes de Cirugía que son en gran medida el motivo y el aliento para el desarrollo de nuestros programas de investigación. El haber contado con el consejo de distinguidos cirujanos y ex-Relatores, nos facilitó en gran medida el trabajo; vaya también a todos ellos nuestro reconocimiento. Finalmente y en forma especial, destaco la tolerancia de mi familia por las horas restadas a la convivencia.

No puedo dejar de recordar en este momento a mis maestros, los Dres. Mario M. J. Brea, Jefe de Servicio y Director del Programa de Residencia de Cirugía del Hospital de Clínicas, donde obtuve mi formación básica, y Eduardo Schieppati Jefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Israelita de Buenos Aires al que me incorporé a continuación. El primero me permitió comprender que el quehacer del cirujano no está solamente en el quirófano sino también en la Unidad de Terapia Intensiva, el laboratorio, la biblioteca y la cátedra. El segundo (quien nos encaminó en el estudio de este tema y presentó el primer trabajo en nuestro medio sobre cirugía y Síndrome de falla multiorgánica), me enriqueció con sus condiciones de organizador, su profundo interés por la docencia, su apoyo a la investigación, su estímulo a la participación académica, su confianza en la responsabilidad de los más jóvenes y fundamentalmente sus indiscutidas condiciones humanas. Su ejemplo me impulsó permanentemente en esta tarea.

Dr. Eduardo Bumashny, Profesor Adjunto de Cirugía, Facultad de Medicina, Hospital Israelita de Buenos Aires.

I. CONSIDERACIONES GENERALES

El constante progreso de la medicina ha posibilitado que cada vez con mayor asiduidad, enfermos afectados por injurias graves, sean mantenidos con vida a pesar de sufrir profundas alteraciones fisiológicas. Este logro es la consecuencia del trabajo en equipo de internistas, intensivistas, cirujanos y anestesiólogos, auxiliados por un equipamiento tecnológico complejo. Sin embargo, el esfuerzo asistencial no culmina siempre con la recuperación exitosa, sino que crea frecuentemente las condiciones necesarias para la instalación del Síndrome de Falla Multiorgánica (SFMO), al otorgar el tiempo suficiente para que se exterioricen los defectos desencadenados por la insuficiencia funcional de diversos parénquimas¹⁰³. Este cuadro, muchas veces irreversible, constituye la actual valla que limita la supervivencia³⁹.

El avance fundamental en su interpretación, se produjo cuando se advirtió que el fracaso, aparentemente independiente de órganos o sistemas diversos, responde a una causa común. A partir de ese momento se comprendió que la insuficiencia de un órgano no debe ser interpretada como un hecho aislado, sino como un alerta de gravedad que puede indicar el comienzo de la claudicación progresiva de los parénquimas más importantes.

Establecido el síndrome, la mortalidad es muy alta, el período de recuperación prolongado y el monto de dinero insumido sumamente importante. La relación costo-beneficio se torna negativa por la incidencia de las prácticas de alta complejidad, de los recursos farmacológicos aplicados al diagnóstico y al tratamiento¹⁰¹, y de los gastos emergentes de la rehabilitación alejada.

La única forma segura de evitar el desenlace letal es mediante la prevención o el control oportuno de las fallas orgánicas, modificando o eliminando los factores que las pueden desencadenar²⁰⁹, puesto que en general se torna difícil la curación cuando la secuencia de claudicaciones se ha desencadenado.

OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE ESTE RELATO. POBLACIÓN ESTUDIADA

El interés despertado por el síndrome de fallas multiorgánicas se refleja en el elevadísimo número de publicaciones relacionados con el mismo. Ello implica que el presente Relato no podrá ser exhaustivo ni agotará todos los aspectos del problema. Por ese motivo hemos tratado de circunscribirnos a aquellos puntos que consideramos de interés para el cirujano, habiéndonos propuesto: a) revisar las respuestas biológicas al trauma quirúrgico; b) definir la falla multiorgánica, puntualizando su etiopatogenia, curso y pronóstico; c) señalar las complicaciones postoperato-

rias que pueden advertir acerca de la inminente instalación del SFMO o indicar su existencia; d) destacar la importancia de la sepsis y de la magnitud del trauma quirúrgico anestésico como desencadenante del síndrome; e) analizar las medidas básicas para su prevención y tratamiento y el papel de la cirugía y del cirujano en ese sentido, y f) incluir la experiencia de nuestro grupo de trabajo.

El Relato está estructurado en base a la investigación bibliográfica del material aparecido en los últimos 10 años y al análisis de la casuística y de las publicaciones de nuestro grupo de trabajo: Servicios de Cirugía General, Terapia Intensiva y Emergencias del Hospital Israelita de Buenos Aires. Los datos específicos sobre el manejo de dicha casuística y sobre los métodos estadísticos empleados, se consignan en cada caso. Las cifras que presentamos, incluyen por lo tanto nuestra experiencia y la de los autores consultados y no serán discutidas en cada oportunidad. Hemos tratado de condensar la mayor cantidad de información en tablas y en gráficos estadísticos, a fin de lograr efectos de una presentación más organizada y práctica. Ciertos conceptos fundamentales se destacan en recuadros. Los algoritmos de conducta y los procesos patológicos y fisiopatológicos se ilustran en figuras. La bibliografía consignada se restringió a los últimos 10 años, salvo algunas citas de carácter histórico; no obstante, las demás referencias se encuentran a disposición de los lectores en la Asociación Argentina de Cirugía.

Población estudiada

A lo largo de 9 años fueron seguidos mediante protocolos prospectivos, 1728 enfermos críticos que cursaron postoperatorio en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Israelita "Ezrah" de Buenos Aires, analizando variados aspectos relacionados con la falla multiorgánica y la injuria quirúrgico-anestésica. Su edad media fue $65,9 \pm 12,9$ años, correspondiendo el 57,4% al sexo masculino. El 80% de estos pacientes presentaron fallas orgánicas. Este grupo de enfermos será denominado "Serie de Pacientes-Críticos".

Muchas de las investigaciones efectuadas sobre esta población fueron publicadas, o comunicadas en diversos congresos y sociedades²⁶⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰. En esta oportunidad presentaremos una revisión de las mismas, a modo de resumen global de nuestra experiencia. Al hacer referencias a dichos trabajos no pretendemos totalizar sus resultados, ya que cada uno de ellos fue planteado con un objetivo diferente.

Dado que la "Serie-Pacientes-Críticos" está conformada en su totalidad por enfermos de alto riesgo, a los fi-

específicos de documentar este Relato y para evaluar el número de pacientes asistidos en un Servicio de Cirugía, clasificando en el periodo comprendido entre el 1º de enero al 31 de noviembre de 1991, un estudio prospectivo en la que se analizó nuestra población total de enfermos (pacientes críticos y no críticos) con operaciones de emergencia, mediana o mayor, tomándose en cuenta el estado de sus parénquimas y los resultados luego de la intervención.

El total de casos ascendió en esta segunda serie a 595, correspondiendo 545 a los internados en Sala General y 50 a los que permanecieron en su postoperatorio en la UTI. Su edad media fue de 49.2 ± 17.2 años con un predominio del sexo masculino (55.2%).

Al referirnos a este segundo grupo de pacientes lo denominaremos "Serie-Población-Total".

En la Tabla I presentamos un resumen de los diagnósticos clasificados en grandes categorías, de ambas series.

El análisis estadístico, cuando fue pertinente, se efectuó mediante los test de "chi" cuadrado y de "t" de Student (para muestras independientes) considerándose valores significativos para p a aquellos inferiores a 0.05.

Los métodos estadísticos empleados se señalan en los anexos correspondientes.

FALLA MULTIORGÁNICA

Definición

Se asigna el nombre de síndrome de falla multiorgánica al cuadro caracterizado por la insuficiencia progresiva, secuencial o simultánea de dos o más órganos o sistemas, desarrollada en un lapso breve y desencadenada por una injuria grave que puede ser circunscrita o sistémica.

Se entiende por insuficiencia, falla, claudicación o fracaso, la imposibilidad de que un determinado parénquima cumpla con su cometido fisiológico, por lo que su función debe ser apoyada o sostenida por medios mecánicos o farmacológicos¹¹. El evento que actúa como gatillo es generalmente agudo: sepsis, trauma, hipotensión sostenida o foco inflamatorio persistente y el proceso que lleva al fracaso multiorgánico es la generalización de la respuesta inflamatoria. Si bien las manifestaciones de falla son específicas para cada órgano, el origen del trastorno es idéntico en todos los casos y se fundamenta en una alteración de la vía normal de producción de energía, hecho que impide a las células conservar su identidad anatómica y funcional. A los efectos de su utilización en este Relato, los términos órgano, sistema y parénquima se considerarán equivalentes.

TABLA I

Patología observada en ambas series (Serie-Pacientes-Críticos: SPC y Serie-Población-Total: SPT)

Patología	SPC		SPT	
	n	%	n	%
Shock agudo	418	24,2	50	8,4
Shock digestivo	413	23,9	119	20,0
Shock de vías biliares y páncreas	217	12,6	106	17,8
Neurológica	191	11,0	9	1,5
Cardíaca	179	10,4	4	0,7
Respiratoria y Traumatología	84	4,9	3	0,5
Shock encefálico	67	3,9	7	1,2
Shock renal	36	2,1	18	3,0
Shock periférica	33	1,9	87	14,6
Shock	30	1,7	6	1,0
Shock oncológica	25	1,4	2	0,3
Shock de cuello	17	1,0	10	1,7
Shock quirúrgica	11	0,6		
Shock no complicadas			87	14,6
Shock			68	11,5
Shock de heridas			12	2,0
Shock torácico			3	0,5
Shock	7	0,4	4	0,7
Total	1728	100,0	595	100,0

DEFINICIONES

SINDROME HIPERDINAMICO:

Aumento del gasto cardíaco, de la frecuencia respiratoria y del consumo de oxígeno. Hipertermia

ESTADO, RESPUESTA o SINDROME SEPTICO:

Síndrome hiperdinámico + fiebre o hipotermia + alteraciones del Sistema Nervioso Central

INFECCION:

Evidencia de supuración en herida, cavidad u órgano.
Hemocultivo, urocultivo o cultivo de secreción positivos. Neumopatía

SEPSIS:

Síndrome séptico + infección

SINDROME DE FALLA MULTIORGANICA:

Insuficiencia simultánea o secuencial de dos o más órganos, que cursa habitualmente con un síndrome hiperdinámico

HISTORIA

Los cirujanos han tenido un rol relevante en el reconocimiento y la descripción de este síndrome. Treille, cirujano en las campañas de Napoleón I, observó en el año 1808 ulceraciones gástricas en soldados muertos por gangrena de miembros. A partir de ésta, son clásicas las comunicaciones sobre hemorragia digestiva de Swan y Cumming (1829), Curling (1842), Billroth (1867), Perry y Shaw (1893) y Cushing (1932). Todas ellas demuestran la correlación existente entre una condición quirúrgica crítica y la respuesta patológica de un órgano alejado.

La causa de muerte luego de injurias graves fue modificándose con el transcurso del tiempo por los avances en el manejo de los enfermos. Sin embargo, a pesar de que se lograron vencer importantes obstáculos, a medida que se controló un determinado factor de mortalidad, surgió otro nuevo. De las muertes por "shock" hipovolémico durante la Segunda Guerra Mundial, se pasó a la falla renal durante la guerra de Corea y posteriormente a la "insuficiencia respiratoria postraumática" durante la de Vietnam.

Hasta fines de la década del '60 las muertes postoperatorias eran generalmente atribuibles a la insuficiencia de un único órgano. En ese momento comenzó a observarse la aparición de fracasos orgánicos sucesivos que culminaban casi siempre con el óbito. En 1973, Tilney y col. llamaron

la atención sobre la aparición secuencial de fallas orgánicas en enfermos con aneurismas rotos de la aorta abdominal utilizando por primera vez la denominación de "falla orgánica secuencial". Dos años más tarde, Baue¹², expuso su enfoque totalizador del proceso refiriéndose a él como "falla multi-orgánica", enfatizando la importancia de la sepsis (particularmente la de origen peritoneal), y la de los disturbios metabólicos que siguen al trauma.

Los fracasos orgánicos y la falla multiorgánica también fueron considerados expresa o tácitamente por diversos autores nacionales. Vicente P. Gutiérrez, en su Relato sobre "Hemorragia digestiva alta grave" de 1973¹³ referirse a las úlceras agudas, destaca su observación de supervivientes a traumatismos o grandes operaciones; anteriormente no hubieran dado "tiempo a la formación de una lesión aguda de la mucosa" señalando su coincidencia con la insuficiencia respiratoria y la renal. Fontana y cols. en 1978 refieren que las causas de muerte en enfermos de peritonitis grave son la insuficiencia renal aguda, la hipertensión arterial, la respiratoria y la hemorragia digestiva aguda (es decir, fracasos orgánicos provocados por la sepsis). Ese mismo año, Beveraggi¹⁸ en su Relato sobre Sepsis y Cirugía, destaca la posibilidad del sufrimiento simultáneo de tres o más parénquimas y remarca que "signos de agresión a cualquiera de los parénquimas importantes es obligatorio pensar en la sepsis", concepto plenamente vigente en la actualidad. Este último as

resaltar la estrecha relación entre las fallas múltiples y la sepsis, es analizado por Butera y col. en 1979³¹, utilizando ya la denominación de falla multiparénquimatosas. En 1981, Mirel¹⁵⁵ analiza una casuística de enfermos críticos con hemorragia digestiva alta aguda, clasificándolos en "factores de riesgo" (asimilables a insuficiencias orgánicas), en tanto Beveraggi¹⁶ registra el número de procedimientos afectados en pacientes con emergencias quirúrgicas abdominales.

Schuggari, en 1984, presentó en la Academia Argentina de Cirugía el primero de una serie de trabajos de nuestro grupo referidos al tema¹⁹⁵, utilizando la denominación de Síndrome de Insuficiencia Múltiple de Organos y Sistemas (S.I.M.O.S.) o Síndrome de Baue. En sucesivas publicaciones analizamos la evolución de pacientes críticos^{27-28, 32-34, 36-38}, estudiando la incidencia, etiología y evolución del síndrome y correlacionando los resultados con los niveles de gravedad, las hemorragias digestivas, las reintervenciones y la presencia de sepsis.

En los últimos diez años la Asociación Argentina de Cirugía propició el tratamiento de temas muy cercanos a la problemática de la falla multiorgánica en los Relatos Oficiales al Congreso Anual, tales como "Alimentación enteral y parenteral en cirugía" en 1983¹⁰, "Cirugía abdominal en el paciente crítico" en 1987¹⁵²; "Peritonitis" en 1988¹⁵⁸; "Atención inicial del traumatizado grave" en 1990¹⁵⁹. En todos ellos se analizan aspectos de la repercusión general de los fenómenos agresivos. A dichas obras remitamos al lector para su información sobre cada tema. El libro de Mettler de 1987, se trata en forma expresa la insuficiencia de órganos. Su profundidad nos exime de tener que reiterar numerosos conceptos.

Otros autores nacionales se ocuparon de temas puntuales como la peritonitis, la colecistitis aguda, la laparotomía de reintervención. Sus importantes aportes bibliográficos contribuyeron a la documentación de este trabajo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SINDROME DE FALLA MULTIORGANICA

Se pueden citar varias características comunes, responsables de la instalación y la progresión de los cuadros de falla multiorgánica¹¹.

1. La causa desencadenante es siempre una agresión grave, ya sea física, bacteriana o metabólica (trauma, cirugía mayor, hemorragia grave, injuria multisistémica-peritonitis), patología inflamatoria severa -pancreatitis-, necrosis tisular extensa -gangrena de extremidades- y remota con respecto a los parénquimas que luego entran en insuficiencia.

El enfermo pareció haber sido reanimado exitosamente.

3. En el tratamiento preoperatorio del hecho desencadenante se cometieron errores de manejo clínico, o hubo una dilación en la indicación quirúrgica. En la intervención se cometieron fallas técnicas que no fueron reconocidas inicialmente (hemorragia persistente, contaminación bacteriana masiva.) No se asignó oportunamente la importancia debida a desvíos leves de la función cardíaca (arritmias, gasto disminuido) o de la función hepática (hiperbilirrubinemia). Surgieron complicaciones postoperatorias que no fueron advertidas o corregidas tempranamente como una colección intracavitaria o una dehiscencia parietal o anastomótica.
4. Existió politransfusión o sobretransfusión, injuria renal (alteraciones circulatorias), o injuria pulmonar (atelectasia, aspiración de contenido gástrico, embolia grasa).
5. Existe habitualmente una patología infecciosa subyacente que puede no corresponder a la enfermedad de base sino a un foco alejado (infección pulmonar o a la herida quirúrgica).
6. La respuesta inmunitaria está alterada o deprimida por la circulación de factores inmunosupresores o por el catabolismo.
7. La susceptibilidad al síndrome está aumentada por la existencia de limitaciones orgánicas o sistémicas previas. Las enfermedades que más predisponen a su aparición son la oclusiva vascular, la pulmonar obstructiva crónica, la renal crónica, la cardíaca, el daño hepático, la inmunosupresión, la desnutrición y la infección crónica.

EL SUSTRATO HISTOPATOLÓGICO

Los estudios histopatológicos demuestran que la lesión es focal, identificándose áreas de severa destrucción en la proximidad de zonas totalmente normales. Las siguientes observaciones son las más habituales:

Pulmones: los alveolos están ocupados por células inflamatorias y exudados y sus membranas se encuentran muy adelgazadas; hay edema intersticial, atelectasia y congestión vascular y posteriormente fibrosis e infiltración leucocitaria. **Hígado:** se observan áreas de necrosis centrolobulillar focal, acúmulos de células inflamatorias, congestión y colestasis por tapones pigmentarios y mucosos. Alrededor de los focos necróticos existen células con cambios grasos. **Mucosa gastrointestinal:** lesiones ulcerativas focales. **Riñones:** arquitectura relativamente conservada con pérdida de los núcleos celulares, necrosis del epitelio tubular. **Páncreas:** degeneración celular y necrosis, pancreatitis aguda (necrosis grasa enzimática⁴⁶). **Cerebro:** encefalopatía hipóxica. **Suprarrenales:** conges-

tión cortical, depleción lipídica, necrosis cortical focal, hemorragias. **Corazón:** Necrosis y hemorragias focales subendocárdicas.

Estas lesiones adquieren el aspecto de una inflamación metastática y están acompañadas en gran número de casos por signos histológicos de infección grave. El hecho de que los cambios observados sean similares en tejidos que son anatómicamente y funcionalmente diferentes, sugiere que el daño es debido a una causa común⁹².

ETIOPATOGENIA

Los mecanismos que regulan la respuesta orgánica a los fenómenos agresivos son extremadamente complejos. Su alteración, ya sea por exacerbación o por depresión, conduce a la falla funcional de los parénquimas. Por ello es pertinente efectuar un análisis de la respuesta biológica a la agresión quirúrgica.

Respuesta biológica al trauma quirúrgico-anestésico

El acto quirúrgico-anestésico debe ser considerado como una lesión sistémica que se suma a la afección de base y no difiere en gran medida de otras formas de injuria¹⁷⁹. Tiene como características distintivas su duración limitada, su encuadramiento dentro de una programación táctica, el control estricto de las alteraciones inducidas y la posibilidad de interrumpir la agresión. Esto determina que el insulto tienda a extinguirse en tanto no surjan modificaciones fisiopatológicas irreversibles o complicaciones.

Durante la operación, se producen alteraciones cardiovasculares, respiratorias, neuroendocrinas y metabólicas, que ocasionan generalmente una reducción en la disponibilidad tisular de oxígeno. En el postoperatorio inmediato existe habitualmente una reducción de la frecuencia respiratoria, del aire corriente y de la capacidad residual funcional; la distensibilidad pulmonar está disminuida por la presencia de microatelectasias y por la alteración de la función diafragmática. La consecuencia es la hipoxia y la hipercapnia.

La disponibilidad de oxígeno depende del gasto cardíaco y de la concentración y saturación de la hemoglobina. Por lo tanto puede estar afectada por una caída de la volemia, del volumen sistólico o de la frecuencia cardíaca, y por la existencia de anemia o hipoxemia. El intercambio de oxígeno en los tejidos se reduce por la existencia de edema celular o intersticial, de modificaciones en el hematocrito capilar, de defectos en la microcirculación, de hipotermia o de alteraciones en la curva de disociación de la hemoglobina.

La microcirculación esplácnica, puede sufrir notorias modificaciones²⁵⁻⁸⁷. Existe un incremento del tono postcapilar con hipertensión precapilar que reduce la oferta de oxígeno.

Gasto Cardíaco (Volumen Minuto) (CO)
Se determina por técnicas de termodilución u otras
 $\text{Volumen sistólico} = \text{CO} / \text{Frecuencia cardíaca}$

Disponibilidad de oxígeno
 $\text{DO}_2 = \text{Gasto cardíaco} \times ([\text{Hb}] \times 1.39 (\text{SaO}_2 + 0.003 (\text{PaO}_2)))$

El resultado final es la caída del metabolismo aeróbico y la pérdida de la independencia que debe existir entre disponibilidad de oxígeno y su consumo. Como consecuencia de la anaerobiosis se produce una mayor concentración de hidrogeniones, generación de radicales libres de oxígeno (al producirse la reperfusión) (Tabla 2) y activación de proteasas tisulares.

TABLA 2
Formas citotóxicas del oxígeno y sus efectos

Peróxido de hidrógeno	Radical peróxido
Radical hidroxiperóxido	Radical oxhidrilo
Radical anión superóxido	Oxígeno molecular

Efectos: Protección contra bacterias patógenas; inflamación e injuria tisular; isquemia.

Modificado de Baue A. E.: Multiple organ failure. Patient care and prevention. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1990, pág.

Estos cambios metabólicos⁹⁻²⁰² determinan una deuda de oxígeno⁸³ que deberá ser compensada durante las primeras horas que siguen a la operación. De no obtenerse equilibrio, se desencadenarán daños irreversibles.

Para cancelar la deuda energética, se producen reacciones hipermetabólicas que requieren una adecuada respuesta funcional (sobre todo cardiovascular y respiratoria) para asegurar la entrega de sustratos en un nivel superior normal, respondiendo al gran aumento de la demanda de oxígeno. Shoemaker²⁰¹ y Russell¹⁹¹ corroboraron estos conceptos al analizar la supervivencia de pacientes afectados por estados de "shock" e Insuficiencia Pulmoneal Progresiva ("síndrome de distress respiratorio del adulto"), demostrando que los valores funcionales registrados en los supervivientes, superan las cifras teóricas correspondientes al reposo y las observadas en los fallecidos.

Las demás respuestas fisiopatológicas del postoperatorio pueden analizarse a partir de los cuatro factores involucrados: neuroendocrinos (o neurohumorales), celulares, metabólicos y subcelulares.

Factores neuroendocrinos y sus mediadores

Toda lesión es seguida de una fase aguda de estimulación neuroendocrina iniciada en el hipotálamo. Existe una liberación de vasopresina (ADH) y ACTH que determinan la liberación de la aldosterona y del cortisol con consecuencias sobre la volemia y la producción de glucosa (hepática), así como sobre la síntesis proteica extrahepática y las respuestas inmunitarias (reducción)¹⁰⁰. Simultáneamente se producen endorfinas que tienen efectos analgésicos y depresores de la actividad cardíaca y vascular.

Asimismo se incrementan las catecolaminas⁹⁹, el glucagón y la insulina. Las primeras son las principales hormonas de las reacciones hipermetabólicas; sus efectos se manifiestan predominantemente cardiovasculares, aunque también determinan una mayor gluconeogénesis y glucogenólisis hepática y periférica. A pesar del aumento de la insulina, su efecto anabólico está detenido por una falta de respuesta local. El balance final demuestra un predominio de las hormonas catabólicas: glucagón, catecolaminas, cortisol (cuyos efectos se explicitan en la Tabla 3), con las que contrarresta la Interleuquina-1 (IL-1), hormona producida en la herida, a partir de la estimulación de producción de Prostaglandina E2 (PGE2) (Ver Tabla 4).

TABLA 3

Efectos de las hormonas catabólicas
(Glucagón, Catecolaminas, Cortisol)

Hipermetabolismo	Hiperglucemia
Hipercalcemia	Resistencia a la insulina
Balance negativo de nitrógeno	Catabolismo
Aumento leucocitario	

TABLA 4

Hormonas, mediadores y cascadas enzimáticas
liberados por la herida

Prostaglandinas (prostaciclina, tromboxano)
Leucotrienes
Insulina
Glucagón
Catecolaminas (bradiquinina)
Quemiquinas (citoquinas)
Interleuquina-1: Prod.: monocito
Factor de necrosis tumoral (FNT, caquectina): Prod.: macrófago
Linfotóxina: Prod.: linfocito
Interferones, α : Prod.: leucocito
β : Prod.: fibroblasto
γ : Prod.: linfocito T
Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos
Factor estimulador del hepatocito
Prod.: producido por

Factores celulares y sus mediadores

La injuria tiene tres posibles consecuencias a nivel celular:

- 1) daño estructural por hipoperfusión;
- 2) activación de las células mediadoras (monocitos/macrófagos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas) por el "shock" de perfusión o por la presencia de endotoxinas (lipopolisacáridos derivados de bacterias predominantemente Gram-negativas), y
- 3) daño directo ocasionado por el mismo trauma.

Los macrófagos activados, los linfocitos, los polimorfonucleares, las plaquetas y el endotelio liberan a su vez "mediadores" inflamatorios que actúan como mensajeros químicos y son responsables de cambios fisiopatológicos sobre todo a nivel de la microcirculación¹⁴⁴. Estos mediadores, denominados monoquinas, linfoquinas o más genéricamente citoquinas, son sustancias que tienen efectos inmunorreguladores y proliferativos (factores de crecimiento), sirviendo de puente entre los fenómenos inflamatorios y los metabólicos. Tienen un rango de acción corto o intermedio y una afinidad alta y específica para los receptores de la superficie celular⁴⁰⁻²¹⁴. Pueden causar lesiones por daño estructural directo (oxidantes), por modulación metabólica de la misma célula que los produce (efecto autocrino), o por una reacción "célula-célula" que puede alterar la función de parénquimas distantes al foco de injuria merced a los macrófagos circulantes (efecto paracrino).

La influencia de los mediadores se observa claramente en el síndrome de reperfusión. La reabsorción y el pasaje masivo a la circulación de las toxinas y metabolitos derivados de la necrosis tisular produce coagulación intravascular diseminada, acidosis, hiperkalemia y respuesta inflamatoria difusa.

Los dos mediadores principales son el activador de la cascada de la coagulación (que favorece la trombosis microvascular difusa) y el FNT (responsable de la mayor parte de los desajustes funcionales y orgánicos desencadenados por la sepsis y la endotoxemia¹⁵⁹).

Factores Celulares de la Respuesta Biológica
al Trauma Quirúrgico

Macrófagos Fijos	= Producción de mediadores
(Monocitos) Circulantes	= Producción de mediadores
Neutrófilos	= Daño endotelial
	= Adherencia endotelial
	= Agregación

Factores metabólicos y sus mediadores

Por efecto de la actividad neuroendocrina y de la liberación de mediadores²⁰⁰, se desencadenan profundos cambios metabólicos¹⁴¹. Luego de una primera fase de depresión (fase de "shock"), el gasto energético se incrementa rápidamente, desde un 10% (operación electiva no complicada), hasta un 50% (peritonitis generalizadas) o un 100% (grandes quemados), estando la fuente energética constituida por las grasas de depósito. En la Tabla 5 se sintetiza la modificación de las distintas variables metabólicas.

El hipermetabolismo se evidencia clínicamente por hiper o hipopirexia, taquicardia, taquipnea y oliguria. Para solventar esta reacción hipermetabólica al agotarse el glucógeno hepático, se apela al muscular, por lo que hay un viraje hacia el catabolismo en los tejidos periféricos. La desaminación de aminoácidos musculares tales como la glutamina, contribuye a proveer carbono para la síntesis hepática de glucosa y proteínas y a conservar la estructura y función de otros órganos vitales como el intestino y el sistema inmunitario.

Factores Subcelulares y sus mediadores: inmunomodulación

La agresión¹⁶² determina que el sistema inmunitario sea simultáneamente estimulado y deprimido por inmunomoduladores naturales (Tabla 6). Su estimulación se caracteriza por la movilización de leucocitos y macrófagos hacia el foco de la injuria y por la activación de la opsonina y del complemento.

La IL-1 activa al linfocito T sensibilizado, provocando su proliferación, su diferenciación, la producción de linfoquinas y el desarrollo de funciones efectoras (linfocitos T citotóxicos/supresores, que tienden a mitigar la respuesta inmunitaria).

El linfocito T responde produciendo interleuquina-2 (IL-2) y otras linfoquinas que activan a las células T-cooperadoras/efectoras o presentadoras de antígenos. Las linfoquinas atraen a los polimorfonucleares y macrófagos hacia el foco de injuria, comenzando la fagocitosis.

Si la injuria es grave, la activación del sistema inmunitario puede convertirse en auto-destructiva para todo el organismo.

Una nómina que incluye a la mayoría de los mediadores involucrados en la respuesta al trauma puede consultarse en la Tabla 7.

El mecanismo por el cual actúan los mediadores locales de la inflamación aguda se expone en la Tabla 8.

En resumen, el acto quirúrgico y la anestesia implican una injuria, que mediante la puesta en marcha de los mecanismos de la inflamación, la coagulación y la inmunidad, induce la liberación de hormonas y mediadores con actividad predominantemente catabólica y modificadora de la microcirculación.

Esto favorece la hiperglucemia, el depósito de lípidos y la destrucción proteica, creando una deuda energética que debe ser compensada mediante la hiperactividad de los sistemas que intervienen en la respiración: volumen sanguíneo, aparato cardiovascular y aparato respiratorio (Figura 1).

TABLA 5

Características de las dos fases de la respuesta metabólica desencadenada por el trauma quirúrgico

	Fase de Depresión Metabólica (Shock)	Fase Hipermetabólica (Fase de Flujo)
Consumo de oxígeno	-	+
Gasto cardíaco	-	+
Glucemia	+	+
Producción de glucosa	Normal	+
Niveles de lactato	+	Normal
Acidos grasos libres	+	+
Catecolaminas, glucagon, cortisol	+	+
Insulina	-	+
Resistencia a la insulina	+	+
Pérdida de nitrógeno	No	+
Hormona de crecimiento	Normal	+
Producción de citoquinas	No	+

(-): Disminución. (+): Aumento.

Modificado de Bessey P. Q.: Lymphokines and catabolic hormones. En: Multiple system organ failure. Fry D. E. (ed). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis. 1992, pág. 106.

TABLA 6
Inmunomoduladores naturales y factores supresores séricos

Immunomoduladores	Interleukina-1 y -2, Interferones Factor de crecimiento del linfocito B Factor de diferenciación del linfocito B Factor de reemplazo del linfocito T
Factores supresores	Prostaglandinas y leucotrienes. Interferón Proteínas y péptidos desnaturalizados Leucotoxina. Corticoesteroides Productos de los neutrófilos. Histamina Proteínas séricas, globulinas, inmunocomplejos Endotoxina. Drogas

Modificado de Baue A. E.: Multiple organ failure. Patient care and prevention. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1990, pág. 345.



Figura 1. - Mecanismos compensadores desencadenados por la agresión quirúrgica anestésica.

Etiología del síndrome de falla multiorgánica

El síndrome no responde a una única causa; su etiología es frecuentemente multifactorial y muchas veces oscura³⁷. En general se inicia a raíz de la respuesta inflamatoria inespecífica y descontrolada⁶⁴ ("inflamación generalizada autodestructiva"¹⁰⁵) ante un fenómeno agresivo. Esto ocurre cuando la agresión es de suficiente magnitud como para abolir los mecanismos de control, liberar gran cantidad de mediadores o provocar la activación sistémica de procesos que habitualmente sólo actúan en el microambiente celular. Un alto número de variables puede iniciar el cuadro en el paciente quirúrgico (Tabla 9). La patología abdominal es la que más frecuentemente desencadena la falla multiorgánica, debido a la alta incidencia de sepsis, embolias e intervenciones urgentes; a la magnitud de las

resecciones y a la particular fisiopatología del peritoneo y del intestino delgado²⁷.

El elemento agresor puede ser una noxa externa o interna y responde generalmente a alguno de los siguientes factores:

1. Foco persistente de infección o de necrosis (peritonitis aguda, complicación quirúrgica). Esta es la causa más común, incluyendo a más del 50% de los casos.
2. Déficit importante de la perfusión ("shock" de perfusión, o "shock" microvascular). Por ejemplo rotura de un aneurisma, quemadura extensa, traumatismo grave, gangrena de miembros.
3. Foco inflamatorio persistente sin evidencia clara de infección (pancreatitis aguda).
4. Sepsis sin foco (habitualmente de origen intestinal). En este caso la existencia de la sepsis se infiere a partir de la comprobación de la falla multiorgánica³⁶.
5. Falla primaria del sistema inmunitario.

Las causas muchas veces se combinan, potenciándose. Una vez iniciado el proceso adquiere independencia del factor desencadenante para continuar con un curso similar en todos los casos.

ETIOLOGIA

Noxa externa o interna

Foco de infección o necrosis

Déficit de perfusión

Foco inflamatorio persistente

Sepsis sin foco

Déficit inmunitario

TABLA 7
 Mediadores inflamatorios humorales y celulares implicados en la patogenia del SFMO
 Mediadores inflamatorios humorales

Mediador	Estímulo	Productor	Efecto sobre
A. Citoquinas			
1. Interleukinas 1 al 8	Endotoxina	Herida Monocitos/macrófagos Células endoteliales Células epiteliales Células hemopoyéticas Linfocitos T Mastocitos Fibroblastos Timo	Timocitos Linfocitos T Linfocitos B Células hematopoyét. Fibroblastos Condrocitos Receptores cerebrales Receptores hepáticos Linfocitos supresores
2. Factor de necrosis tumoral (FNT)	Endotoxina	Macrófago	Células endoteliales
3. Interferón gamma	Reacc. antig/antic.	Múltiples células	Linfocitos T y B Fagocitos
4. Factor activador plaquetario	Araquidonato	Leucocitos activados Endotelio	Vasoconstrictor Isquemia esplácnica
B. Eicosanoides			
1. Prostaglandinas (PGE1/2, PG12)	Fosfolipasa	Macrófago, hepatocito Célula endotelial, MC	Células diversas
2. Tromboxanos (TxA2)	Fosfolipasa	Macrófago, neutrófilo	Células diversas
3. Leucotrienes (LTC4, LTD4)	Fosfolipasa		Células diversas
C. Aminas			
1. Histamina	Beta-estimulación	Mastocitos	Ap. CVC
2. Serotonina	Beta-estimulación		Ap. CVC, endotelio
3. Epinefrina	Beta-estimulación	Médula suprarrenal	Ap. CVC
4. Norepinefrina	Beta-estimulación	Uniones simpáticas	Ap. CVC
5. Octopamina	Caída del metabolismo	Hepatocito	SNC
D. Opioides y otros neurotransmisores			
1. Metionino-enkefalina	Dolor, hipotensión	SNC	Modulan linfocitos y neutrófilos, Ap. CVC,
2. Leucino-enkefalina	endotoxina, etc.	SNC	SNC
3. Alfa y Beta endorfinas		SNC	SNC
E. Hormonas y péptidos			
1. Tiroxina	Alteraciones del GC	Hipófisis	Metabolismo
2. Hormona de crecimiento	Alteraciones del GC	Hipófisis	Metabolismo
3. Insulina	Alteraciones del GC	Páncreas	Miocytes
4. Glucagon	Alteraciones del GC	Páncreas	Miocytes
5. Catecolaminas	Alteraciones del GC	Médula suprarrenal	Ap. CVC, SRE
6. Cortisol	Alteraciones del GC	Corteza suprarrenal	Metabolismo
7. Factor liberador de ACTH(CRH)	Alteraciones del GC	Hipotálamo	Suprarrenal
F. Complemento			
G. Quininas	Factor XII, histamina	Suero	Diferentes células
H. Fibronectina y opsoninas			
	Tisulares	Endotelio	Diferentes células
	Partículas circulantes	Hígado	Modula linfocitos y neutrófilos, Tr. G-I Epidermis, epitelio endotelio, fibroblasto
I. Factores de crecimiento			
J. Enzimas			
1. Proteasas (elastasa,			

cataplasma)	Metabolismo anaeróbico Neutrófilos		
2. Otras enzimas lisosomales			
III. Ox. nítrico (derivado de			
1. Arginina)			
1. Radicales libres de oxígeno	Alteraciones del GC		Endotelio
1. Radical superóxido	Reperusión	Macrófago, neutrófilo	Daño endotelial
2. Peróxido de hidrógeno			
3. radical oxhidrilo			
IV. Polipeptidos vasoactivos			
Renina y Angiotensina II	Caída de la perfusión	Riñón	Isq. intestinal/renal
V. Procoagulantes	Caída de la perfusión	Endotelio	Hemostasia
1. Factor inductor de la			
proteólisis	Caída de la perfusión	Endotelio	Diversas células
2. Factores depresores			
miocárdicos	Caída de la perfusión	Diversos tejidos	Miocardio
3. Factores de la coagulación	Lesión endotelial	Hemostasia	Endotelio
y sus productos de	Diversos tejidos		
degradación			
VI. Sustancias dependientes			
del endotelio			
1. Endotelina	Injuria, alterac. TA	Endotelio	Glóbulos blancos, plaquetas
2. Factor de relajación			
endotelial y del flujo			
microvascular		Endotelio	
Mediadores inflamatorios celulares			
A. Neutrófilos	Otros mediadores		
B. Monocitos/macrófagos	Endotoxina		
C. Plaquetas	Productos tisulares		
D. Células endoteliales			
Procesos activadores de la inflamación			
A. Activación del complemento			
B. Activación y agregación leucocitarias			
C. Creación de inmunocomplejos			
D. Activación plaquetaria			
E. Activación de los factores de adhesión endotelial leucocitaria			
F. Activación de la coagulación, del plasminógeno titular y de la fibrinolisis			
G. Activación del factor estimulador de colonias de macrófagos			

Hematopoyét.: hematopoyéticas, Antg/antic.: Antígeno-anticuerpo, MC: múltiples células, SNC: sistema nervioso central, Ap. CVC: Aparato cardiovascular, Ox.: Oxido, GC: gasto cardíaco, SRE: sistema reticuloendotelial, Tr.G-I: tracto gastrointestinal, TA: tensión arterial, Isq.: isquemia.

Diversas complicaciones intra y postoperatorias (Tabla 10) pueden constituir el factor desencadenante del SFMO respondiendo a alguna de las condiciones genéricas antes citadas. Sin embargo no debe perderse de vista que muchas de estas complicaciones no son la causa sino consecuentemente la manifestación visible de un SFMO previamente instalado.

Patogenia

La injuria conduce a la activación local de las distintas

cascadas que intervienen en la respuesta inflamatoria: cascadas del complemento (Figura 2), del ácido araquidónico (Figura 3) y de la coagulación (Tabla 11). El proceso es luego propagado por las células ligadas a la inflamación (macrófagos y neutrófilos) desencadenando la falla funcional de distintos parénquimas³. Por ello es destacar que si dos o más órganos entran en falla simultánea o sucesivamente, no debe inferirse que exista una relación de causa-efecto, sino que el hecho puede deberse a un factor patogénico común.

Esquemáticamente, la secuencia que desemboca en

TABLA 8
 Mecanismo de acción de los mediadores locales de la inflamación

Mediadores	Producen
Histamina, aminas vasoactivas	Aumento de la permeabilidad microvascular
Eicosanoides	Vasodilatación
Sistema de la calicreína-quinina	
Sistema del complemento	Infiltración leucocitaria, diapedesis, quemotaxis
Leucotrieno B4	
Productos lisosomales	
Enzimas lisosomales	Daño tisular
Factor de Necrosis Tumoral	
Prostaciclina	Vasodilatación
Serotonina	
Bradiquinina	
Tromboxano A2	Activación de la coagulación Vasoconstricción

este síndrome es agresión, "shock" de perfusión, reanimación deficitaria, estado séptico con o sin infección y fenómenos inflamatorios graves.

TABLA 9
 Factores que han sido asociados
 con el desarrollo de un SFMO

Infección	Politraumatismo
"Shock" hipovolémico	Traumatismo de cráneo
Hipoxemia sistémica	Fractura de huesos largos
Resucitación hídrica masiva	Falla inmunitaria
Transfusión masiva	Toxicidad a fármacos
Malnutrición calórico-proteica	Quemaduras masivas

Modificado de Fry D. E.: Sepsis and multiple organ failure. En Postoperative complications in surgery. Pollock A. V. (ed). Blackwell scientific Publications, Oxford. 1991, pág. 75.

o a los efectos deletéreos de la presencia de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión.

La infección y el estado séptico. Fry ⁹⁷, destaca la importancia de la sepsis como principal productor del síndrome; es también la sepsis la que suele determinar su mayor expresión ⁷¹. La hipótesis que interrelaciona ambos cuadros es la de la existencia de una insuficiencia microvascular desencadenada por los productos bacterianos, que origina una disminución funcional a partir de hipoxia tisular.

La participación del intestino. Se debería al exagerado crecimiento de patógenos, la atrofia difusa de la mucosa, la alteración de su permeabilidad, la pérdida de función de barrera, la translocación y migración de gérmenes y la absorción de toxinas (sepsis de origen intestinal ²) (Tabla 12).

Las alteraciones metabólicas. El catabolismo oxidativo

PATOGENIA
 (SECUENCIA)

Agresión
"Shock" de perfusión
Reanimación deficitaria
Complicaciones intra o postoperatorias
Estado séptico (con o sin infección)
Fenómenos inflamatorios graves
Falla multiorgánica

El papel preponderante en la patogenia fue atribuido alternativamente al "shock", la injuria tisular, la infección, la participación del intestino, las alteraciones metabólicas, las alteraciones de la respiración celular y la inmovilidad ¹¹.

El "shock". Su importancia se deriva de la comprobación de que en un tercio de los enfermos con este síndrome, existió un período de reanimación inadecuada, con importantes alteraciones de la microcirculación.

La injuria tisular. Un paro microcirculatorio que persiste por 2 a 4 horas, o la reducción de la disponibilidad de oxígeno ("shock" hipovolémico) producen disturbios metabólicos y destrucción de la ultraestructura celular. Sin embargo no se ha establecido aún si la alteración de la regulación metabólica se debe a la privación de oxígeno

TABLA 10

Algunas de las complicaciones quirúrgicas que pueden condicionar la aparición de un SFMO

<i>Intraoperatorias</i>	
Respiratorias:	Hipertermia - Acidosis - Anafilaxia - Transfusión
Cardíacas:	Accidentes Transfusionales - Hipotensión -
Neurológicas:	Contaminación Masiva - Arritmias Severas:
Cardíacas-ventriculares:	Fibrilación ventricular - Reflejos vagales
Blasocistitis:	(procaina) - bloqueo Aurículo/Ventricular
<i>Postoperatorias</i>	
Respiratorias:	Neumonitis, atelectasia, revascularización
Cardíacas:	Infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca
Respiratorias:	Tromboembolismo pulmonar, flebitis
Respiratorias:	Acidosis diabética o renal, crisis tirotoxicas
Respiratorias:	Infección de herida, celómica, visceral
Respiratorias:	Infección inducida por instrumentaciones
Respiratorias:	Evisceración, anastomóticas, fistulas
Respiratorias:	(Isquémica o séptica) Visceral, parietal, de miembro
Respiratorias:	De la zona operada. Otras

TABLA 12

Condiciones con evidencia clínica o experimental de translocación bacteriana o endotoxemia de origen intestinal

Shock
Quemaduras
Infección - Sepsis - Endotoxemia
Alteración de la inmunidad
Peritonitis
Obstrucción del intestino delgado
Cáncer colo-rectal
Desnutrición - Malnutrición - Nutrición parenteral total
Exacerbación de la flora patógena intestinal
Abscesos hepáticos criptogénicos

Modificado de Steinmetz O. K. y Meakins J. L.: Translocation of bacteria from the gut. Clinically relevant?
En: Multiple system organ failure. Fry D. E. (ed). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis. 1992, pág. 376.

TABLA 11.

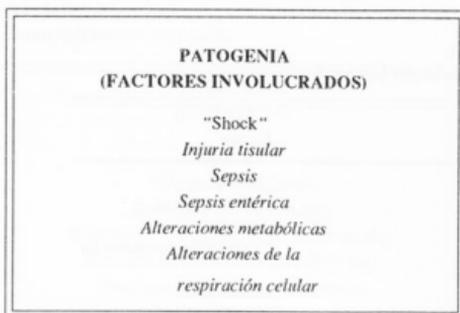
Cascadas enzimáticas activadas por la injuria

<i>Cascada</i>	<i>Función normal</i>	<i>Exceso</i>
Renina-angiotensina-aldosterona	Retención de sodio	Aldosteronismo secundario
Coagulación fibrinolítica	Hemostasia Lisis de coágulos intravasculares	Coagulación intravascular
Sistema calcireína-quinina	Respuesta inflamatoria	Hemorragias
Complemento	Opsonización	Vasodilatación Depósito de inmunocomplejos Agregación de neutrófilos
Prostaglandinas	Vasodilatación (prostaciclina) (Tromboxano)	Anafilatoxinas Vasoconstricción
Leucocitos	Inhibición de la agregación	Agregación de leucocitos y plaquetas
Leucocitos	Respuesta inflamatoria	Aumento de permeabilidad vascular

Modificado de Baue A. E.: Multiple organ failure. Patient care and prevention. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc. 1990, pág. 32.



Figura 2. - Cascada del Complemento



tivo obligatorio activado por las hormonas catabólicas e iniciado en el músculo esquelético conduce a la malnutrición proteica. En la década del '70 se creía erróneamente

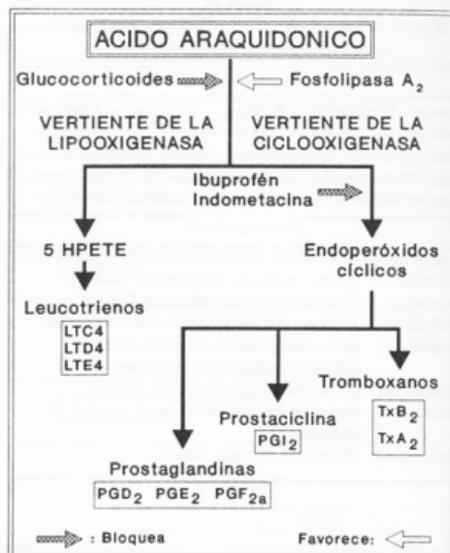


Figura 3. - Cascada de los ácidos araquidónicos o de los eicosanoides

que el hecho determinante del SFMO era el fracaso de la producción de energía; sin embargo el defecto estriba en la vía utilizada para obtenerla.

Los tejidos se encuentran en acidosis láctica, con el viraje del sistema glicolítico del piruvato al lactato; la mayor parte del carbono empleado para la producción de energía proviene de los aminoácidos.

Las alteraciones de la respiración celular. Se puede comprobar una reducción en la extracción tisular de oxígeno -consumo- ($\dot{V}O_2$), a pesar de que existe una disponibilidad (DO_2) adecuada del gas ¹⁷¹.