

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

## DAÑO MÚLTIPLE DE ÓRGANOS: MORFOLOGÍA DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

*My. Teresita Montero González,<sup>1</sup> Tte. Cor. José Hurtado de Mendoza Amat<sup>2</sup> y My. Pablo Cabrera Rosell<sup>3</sup>*

### RESUMEN

El desarrollo de la medicina intensiva a finales de los años 70 mostró nuevas facetas del fenómeno salud-enfermedad, entre ellas el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO) como una amenaza aguda a la homeostasis. El SDMO ha sido una importante causa de muerte para pacientes politraumatizados militares o civiles. A las alteraciones morfológicas encontradas en las autopsias de estos pacientes se les llamó daño múltiple de órganos (DMO). Es una respuesta inflamatoria sistémica por la acción de factores causales (trauma, quemaduras, choque, sepsis severa, intoxicaciones, intervenciones quirúrgicas extensas) que comparten vías patogénicas comunes. Importantes fenómenos como la propia reacción inflamatoria a escala sistémica, la translocación bacteriana, las especies reactivas del oxígeno y la apoptosis explican la patogenia de este binomio, SDMO/DMO. Se previene cuanto más temprano se piense en él y se prepare al organismo para afrontarlo. Una vez desencadenada la respuesta inflamatoria sistémica que le sirve de base, es difícil y costoso, hasta para la vida del paciente, revertir la situación. Para alcanzar esta prevención sería importante pensar en que el factor más importante es la prontitud con que se administren moduladores de la respuesta hística en los pacientes tras haber ocurrido el factor causal.

*DeCS:* INSUFICIENCIA DE MULTIPLES ORGANOS/complicaciones; HOMEOSTASIS; SINDROME SEPTICO/mortalidad; UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.

Durante las grandes contiendas bélicas, los hombres de ciencias han enfrentado serios problemas médicos que originan gran número de bajas sanitarias. El choque hipovolémico en la II Guerra Mundial causaba la mayoría de las víctimas hasta que se aplicó la reanimación con líquidos y

sangre. La insuficiencia renal aguda fue una complicación grave por la demora en la evacuación, y en la guerra de Corea (1952-1955) se introdujeron las unidades de tratamiento hemodialítico cerca de las zonas de combate.<sup>1</sup> En la guerra de Viet Nam (1966-1969), el síndrome de dificultad respirato-

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Asistente.

<sup>2</sup> Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Titular.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

ria del adulto (SDRA) (pulmón de Da Nang) se presentó como una complicación frecuente hasta que se aplicó la asistencia respiratoria mecánica.<sup>2</sup>

En la década del 70 con el desarrollo de la terapia intensiva y la ventilación mecánica asistida, se establece una complicación que compromete la vida de pacientes, que la medicina intensiva logró resolver en los primeros momentos, el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).<sup>3</sup>

Entre los factores causales se destacan: los traumatismos, la sepsis, las intervenciones quirúrgicas extensas, el choque, la hipoxia severa, las inmunodeficiencias e intoxicaciones.<sup>4</sup> El fracaso progresivo y secuencial de varios órganos conducen a los pacientes a la muerte a medida que transcurre el tiempo.<sup>5,6</sup>

En la guerra se adicionan la extensión y profundidad de los daños, la creciente velocidad del armamento y el tiempo de evacuación que depende en gran medida de las posibilidades del combate. Estudios realizados en la guerra del Líbano muestran que la rápida evacuación disminuyó las pérdidas por alteraciones traumáticas no inmediatas.<sup>7</sup> Los centros de atención a politraumatizados muestran situaciones similares, donde el SDMO es causa importante de muerte después de las primeras 72 h.<sup>8</sup>

El SDMO se definió como el fallo en la función de 3 o más órganos en un paciente agudamente enfermo, de manera que la homeostasis no puede ser mantenida.<sup>9</sup> Para *Baue*,<sup>10</sup> no es una enfermedad ni un síndrome, sino manifestaciones de un proceso que puede conducir a la muerte.

#### LA AUTOPSIA Y EL SDMO

Todas las manifestaciones clínicas y humorales que llevan al diagnóstico del

SDMO se evidencian por alteraciones morfológicas. La autopsia es el método más adecuado para el estudio de la enfermedad y brinda un material insustituible para investigaciones científicas.<sup>11,12</sup> En los países capitalistas la autopsia está en crisis por varios factores, entre ellos, problemas económicos y falsos conceptos de un adecuado estudio en vida del paciente.<sup>11,12</sup> En Cuba están creadas las condiciones para realizar su práctica masiva.<sup>11,13</sup>

Desde 1985, con el desarrollo de la terapia intensiva se estudian los fallecidos que presentaban SDMO. Al conjunto de alteraciones morfológicas relacionadas con la disfunción se les denominó daño múltiple de órganos (DMO).<sup>4</sup>

Las alteraciones morfológicas valoradas para su diagnóstico son: el edema pulmonar de permeabilidad; la necrosis tubular aguda; la inflamación aguda y úlceras en el tracto gastrointestinal; la esteatosis hepática (microgotas); la colecistitis aguda alitiásica; la pancreatitis y la miocarditis focal inespecífica; el edema y la hipoxia cerebral; el infarto subendocárdico; el agotamiento lipídico de la glándula suprarrenal; la coagulación intravascular diseminada y la tumefacción celular hepática, renal, cardíaca y pancreática. La respuesta del sistema monocítico fagocitario (SMF) se valora por la adenitis, la esplenitis y la hepatitis reactiva, las cuales pueden presentarse en otros sitios del SMF.<sup>4</sup>

El diagnóstico se realiza con la presencia de 3 o más órganos afectados. El SMF debe reaccionar con la proliferación o agotamiento según el estado del sistema inmunológico del paciente.<sup>4</sup> Es importante sospechar de lesiones previas y no incorporar al órgano sobre el que actúa el factor causal. El DMO puede ser causa directa de muerte.<sup>11</sup>

Los resultados de *Ruchti* en 301 autopsias de pacientes de terapia intensiva,<sup>14</sup> en politraumatizados<sup>15,16</sup> y el estudio de la enfermedad por quemadura humana<sup>17,18</sup> y experimental (Hurtado de Mendoza J. Alteraciones locales y generales en la enfermedad por quemaduras. Estudio histopatológico y ultraestructural en un modelo experimental de ratón quemado [tesis doctoral], La Habana, 1983) muestran alteraciones morfológicas similares al DMO. Estos resultados corresponden con una *respuesta inflamatoria sistémica*.

#### RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria como proceso es la mejor defensa del huésped,<sup>19</sup> pero en exceso provoca una reacción dañina en el organismo, a pesar de los mecanismos naturales que la controlan.<sup>20</sup> La inflamación se conoce desde antes de nuestra era. *Aulo Cornelio Celso*, médico romano en el primer siglo de nuestra era, se refirió al “cuadrilátero de la inflamación”: calor, rubor, tumor y dolor. *Virchow*, patólogo alemán (1821-1902), adicionó la impotencia funcional en el siglo XIX. *John Hunter*, anatomista y cirujano escocés (1728-1793), afirmó que no era una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que producía un efecto saludable en el organismo donde tenía lugar.<sup>19</sup>

La inflamación es la respuesta del organismo al daño hístico que entraña reacciones vasculares, humorales y celulares en el sitio de la lesión. Sirve para destruir, diluir o tabicar el agente lesivo y las células destruidas. Desencadena una serie compleja de acontecimientos, que en lo posible cura y reconstruye el tejido dañado. Es ante todo un proceso único, inmediato y continuo.<sup>21</sup>

Los fenómenos celulares (rodamiento, adhesión, transmigración, quimiotaxis y fagocitosis) con el avance de la biología molecular en los últimos años se comprenden mejor.<sup>22,23</sup> Cada uno de estos procesos depende de la presencia o expresión de las moléculas de adhesión intercelular (MAIC) que cambian de un fenómeno a otro. La rapidez del proceso depende de si están preformadas o si se comienzan a transcribir cuando llega el estímulo a la célula. La MAIC E-selectina está presente en las membranas de los gránulos de las células endoteliales, mientras que la MAIC P-selectina induce su síntesis en la célula con la presencia de las citocinas: factor de necrosis tumoral (FNT) e interleucina (IL1).<sup>19</sup> La quimiotaxis se estimula por diferentes sustancias (en particular las quemoquinas del tipo IL8)<sup>19</sup> que atraen los macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos (PMNn) al sitio de la inflamación. Los receptores de la membrana activan la proteína G que facilita la liberación de calcio del retículo endoplásmico. El calcio ensambla los filamentos de actina y miosina, lo cual propicia el movimiento celular.<sup>24</sup> El movimiento depende del patrón de receptores y del gradiente de quimiocinas presente.<sup>19,22</sup>

La acción de los mediadores es crucial en la inflamación.<sup>25</sup> Pueden estar preformados o formarse de “novo” tras el efecto del estímulo.<sup>19</sup> El ácido araquidónico es la encrucijada entre 2 productos lipídicos biológicamente activos. Las prostaglandinas y prostaciclina facilitan la vasodilatación, mientras que los leucotrienos actúan en la vasoconstricción, aumento de la permeabilidad y quimiotaxis.<sup>26</sup>

Las citoquinas o citocinas, descritas desde 1981, se unen a los receptores de membrana regulados por señales exógenas y endógenas. Las IL3 y IL7 tienen acción

sobre la maduración de los leucocitos; la IL2 y IL4 sobre el crecimiento linfocitario; mientras que la IL10 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  ejercen una regulación negativa.<sup>27-29</sup> La IL1 $\beta$  y el FNT $\alpha$  tienen una función muy importante en la fase aguda de la inflamación y responsables de activar los PMN.<sup>25</sup>

El óxido nítrico se descubre en 1980 y es responsable de la relajación del músculo liso, regula el reclutamiento de leucocitos y disminuye la agregación plaquetaria. Se induce por citocinas (FNT $\alpha$  e interferón  $\gamma$ ).<sup>19,30</sup> La alteración en la función de un órgano y la liberación de mediadores de la inflamación, así como en el aumento del

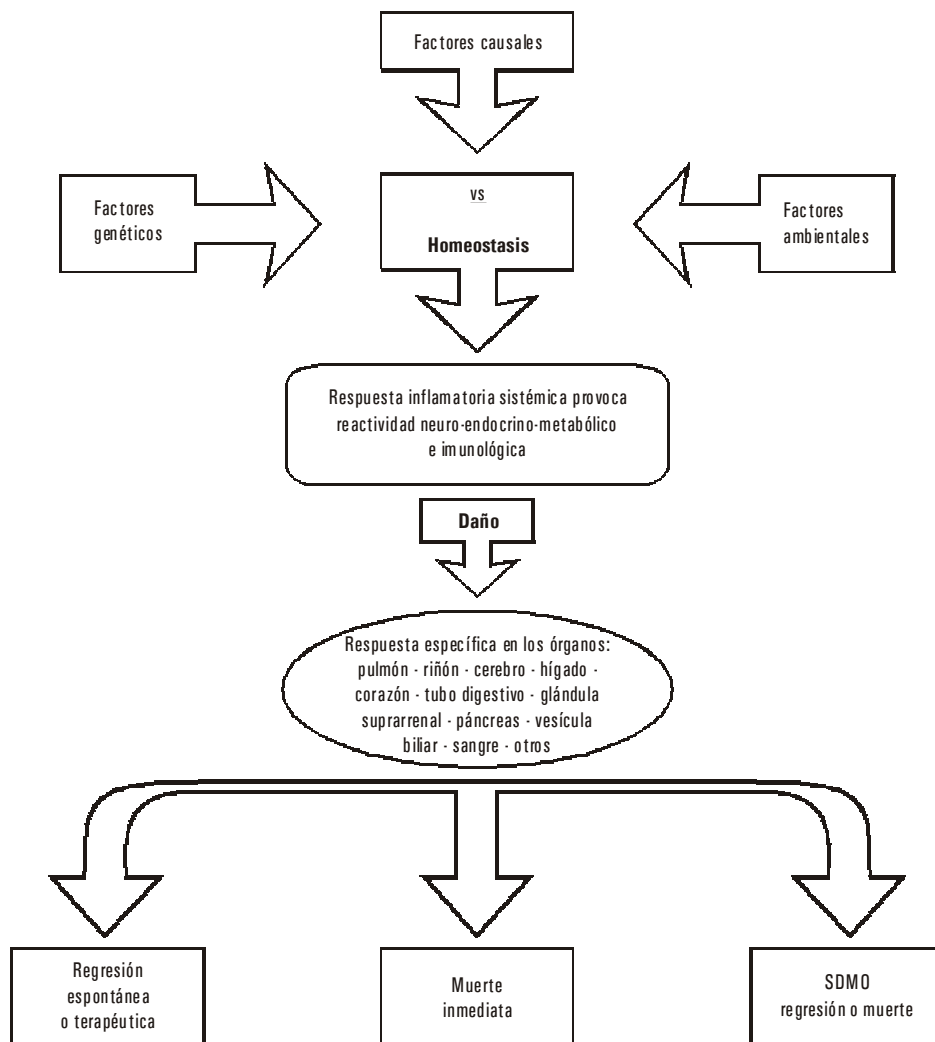


FIG. 1. *Vía común de acción de los factores causales del DM.*

número y actividad de las MAIC contribuyen al daño e intensifican la lesión endotelial.<sup>31</sup>

#### RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

El SDMO se expresa como una fase final de hipermetabolismo con daño al endotelio vascular en respuesta a un proceso inflamatorio sistémico. La respuesta de cada paciente varía con la severidad y duración de la enfermedad, el estrés, el estado de nutrición previo y la respuesta inmune.<sup>32,33</sup>

La “respuesta inflamatoria” en el contexto sistémico es capaz de dar explicación a los fenómenos que se describen en el paciente crítico y en su complicación más extrema, el SDMO. Los factores causales comparten una misma vía patogénica, alteran la homeostasis y provocan una respuesta inflamatoria sistémica, donde interviene el sistema neuro-endocrino-metabólico e inmunológico que causa daño en múltiples órganos y sistemas de la economía (fig. 1).

La activación de complejos procesos intracelulares y mecanismos de defensa humoral ocasionan el daño hístico, lo cual mantiene la respuesta inflamatoria.<sup>21</sup> El estímulo sobre el SMF se traduce en una respuesta sistémica.<sup>27,34</sup>

La acción de los mediadores es fundamental por su interrelación con el sistema inmunológico y neuroendocrino-metabólico.<sup>31,35</sup> Para *Leatheman*<sup>36</sup> la IL puede ser una “hormona de alarma que refleja daño endotelial severo”. Los mediadores controlan los mecanismos de regulación vascular de permeabilidad, la participación celular y la regulación y liberación de otros mediadores.<sup>19</sup> Para *Dolinin*<sup>37</sup> en pacientes graves o con traumatismos severos, el principal criterio de irreversibilidad del SDMO es la anoxia.

Por la intensidad del factor causal, el estímulo primario se amplifica:

- Cada señal que llega a la célula activa receptores que transmiten información a mensajeros intracelulares que envían señales al aparato genético.<sup>38</sup>
- La respuesta celular que se propicia es diversa: diferenciación, proliferación, liberación de mediadores y apoptosis.<sup>19</sup>
- La variabilidad de respuesta celular indica la supervivencia o disfunción celular.<sup>24,38</sup>

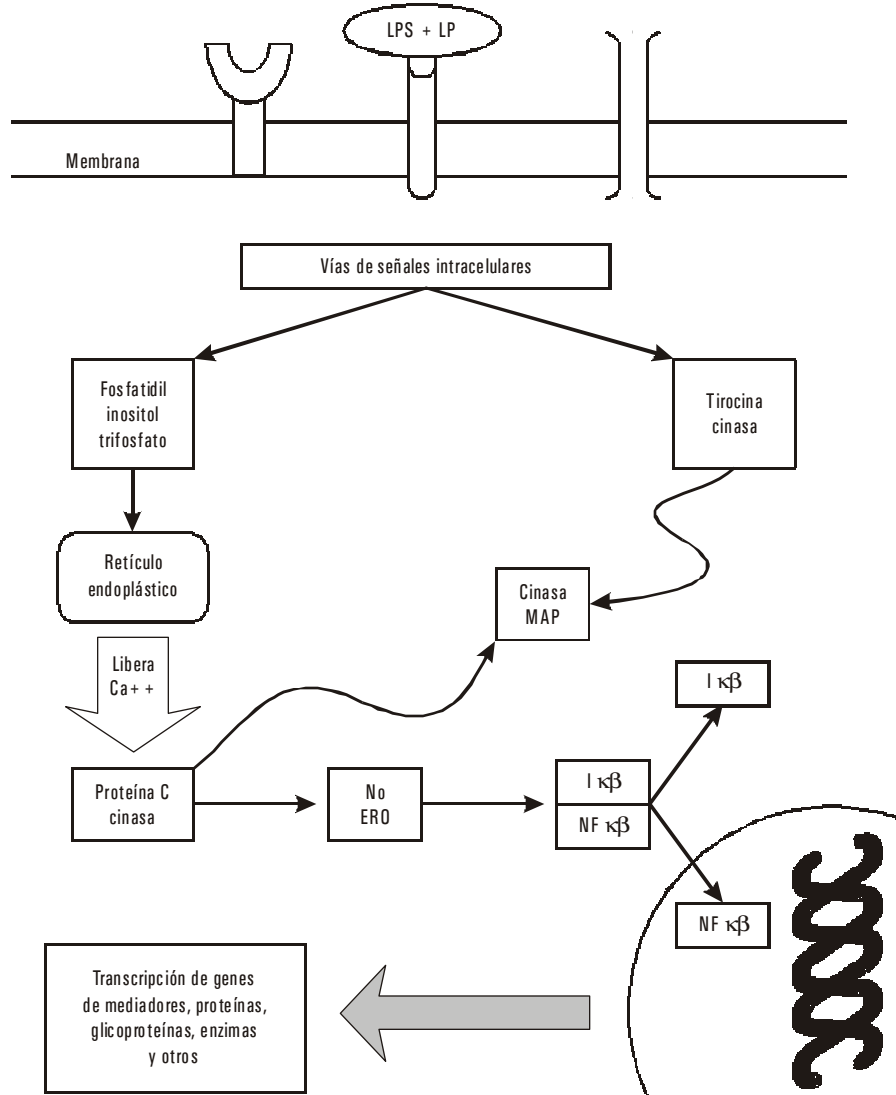
Los estímulos a los receptores de membrana, transmiten señales por las vías de tirocina cinasas. Las cinasas de actividad mitogénica liberan el inhibidor del factor de transcripción nuclear kappa beta (NFkb), el cual se transloca al núcleo y promueve la transcripción de los genes que codifican mediadores, péptidos, glicoproteínas y enzimas<sup>38</sup> (fig. 2).

Todas las vías se interrelacionan tan íntimamente que una vez activadas es difícil detenerlas, lo cual explica su alta mortalidad.

#### TRANSLOCACIÓN BACTERIANA

El tracto gastrointestinal ha llamado la atención de los investigadores como “motor” de la sepsis y del SDMO<sup>39,40</sup> en pacientes politraumatizados y con choque hemorrágico, aun con cultivos bacteriológicos negativos.<sup>41,42</sup> El fallo de la función de barrera que conduce al paso de bacterias entéricas y endotoxinas a través de la mucosa a los ganglios linfáticos mesentéricos y los órganos distantes, es a lo que *Wolchow* llamó en 1966 translocación bacteriana.<sup>43</sup> Los factores causales como el choque, provocan vasoconstricción esplácnica<sup>40,41</sup> lo cual genera isquemia de

Receptores:



*Leyenda: MAP: Cinasas fosforiladas con actividad mitogénica.*

*No: óxido nítrico.*

*ERO: especies reactivas del oxígeno.*

*NFκb: factor de transcripción kb.*

*Ikb: inhibidor del factor kb.*

**FIG. 2.** Reacciones intracelulares después de activados los receptores de la membrana. Ejemplo de estímulo: lipopolisacárido (LPS) unido a la proteína ligadora del LPS (LPB). Los receptores activan las vías intracelulares que terminan en la transcripción de genes y síntesis de diverso productor que amplifica el efecto inicial.

la mucosa. Bastan entre 5 y 10 min para alterar la vitalidad de las vellosidades intestinales.

La proteína de unión a los ácidos grasos intestinales de 14 kD, se encuentra en la zona basal de los enterocitos maduros. Durante la isquemia pierden su polaridad y sufren un reordenamiento del citoesqueleto que liberan la proteína al torrente circulatorio.<sup>34</sup> La persistencia del daño conlleva a la translocación bacteriana, favorecida por alteraciones ecológicas (por las variaciones del pH, a la disminución del peristaltismo); por la disfunción de la respuesta del sistema linfoide asociado a la mucosa<sup>27,38</sup> y por la pérdida de la integridad anatómica de la mucosa.<sup>40</sup> Estudios en ratas quemadas muestran la translocación bacteriana hacia los ganglios linfáticos mesentéricos desde el primer día.<sup>44</sup>

Con empleo de microscopia electrónica, se refiere que puede ocurrir la translocación bacteriana aún con la mucosa íntegra por mecanismos de transporte transmural.<sup>40</sup> El intestino es sensible a la hipoperfusión/reperfusión, su mucosa es rica en xantinaoxidasa que genera especies reactivas del oxígeno,<sup>35,44</sup> lo cual agrava la respuesta en el huésped.

Las endotoxinas son lipopolisacáridos (LPS) de la pared de bacterias gramnegativas. Viajan por la circulación unidas a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta encontrar las proteínas ligadoras de LPS (LBP) producidas en el hígado. Ambas se unen al receptor CD14 presente en las membranas de los PMN<sub>n</sub> y monocitos/macrófagos. La interacción del complejo LPS-LBP con el receptor envía señales de transducción intracelular, y comienza así la liberación de mediadores.<sup>38</sup> En la primera fase el FNT e IL 1b estimulan la respuesta inmune. Los macrófagos/monocitos secretan el receptor soluble de

CD14, que se deposita sobre el endotelio, y facilita la acción de las LPS (fig. 3).

La inflamación sistémica en exceso, no modulada, provoca severas reacciones que pueden ser autodestructivas; ya desde 1901 se le denominó “horror autotóxico”.<sup>10</sup>

#### ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

Los radicales libres son moléculas que en su estructura atómica presentan desapareado uno o más electrones en el orbital externo, lo cual le da alta inestabilidad y le permite interactuar con otras moléculas biológicas. Los radicales libres más importantes en el microambiente celular son los derivados del oxígeno. Se conocen las siguientes especies reactivas del oxígeno (ERO): O<sub>2</sub> (anión superóxido), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno), HO (radical hidroxilo) y <sup>1</sup>O<sub>2</sub> (oxígeno singulete).<sup>45</sup>

El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se descompone fácilmente y genera el más tóxico de las ERO, el HO. Este reacciona con casi todas las biomoléculas celulares a pesar de su corta vida media y de su limitada difusibilidad.<sup>46</sup> Las fuentes de radicales libres fundamentales son: las mitocondrias, los peroxisomas (organelas del citosol que generan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), los PMNn activados,<sup>19</sup> la enzima xantinaoxidasa que en condiciones de isquemia genera radicales libres.<sup>30</sup> El mecanismo lesivo de la isquemia/reperfusión se explica por la acción de los radicales libres.<sup>47</sup> El flujo de oxígeno a una zona isquémica ocasiona incremento de las ERO superior a la capacidad de defensa antioxidante con daño hístico.<sup>48</sup>

Los radicales libres se pueden controlar por los mecanismos defensivos antioxidantes de la célula. Los antioxidantes son sustancias que a bajas concentraciones respecto a un sustrato oxidable, retardan o previenen la oxidación de dicho sustrato.<sup>49,50</sup>

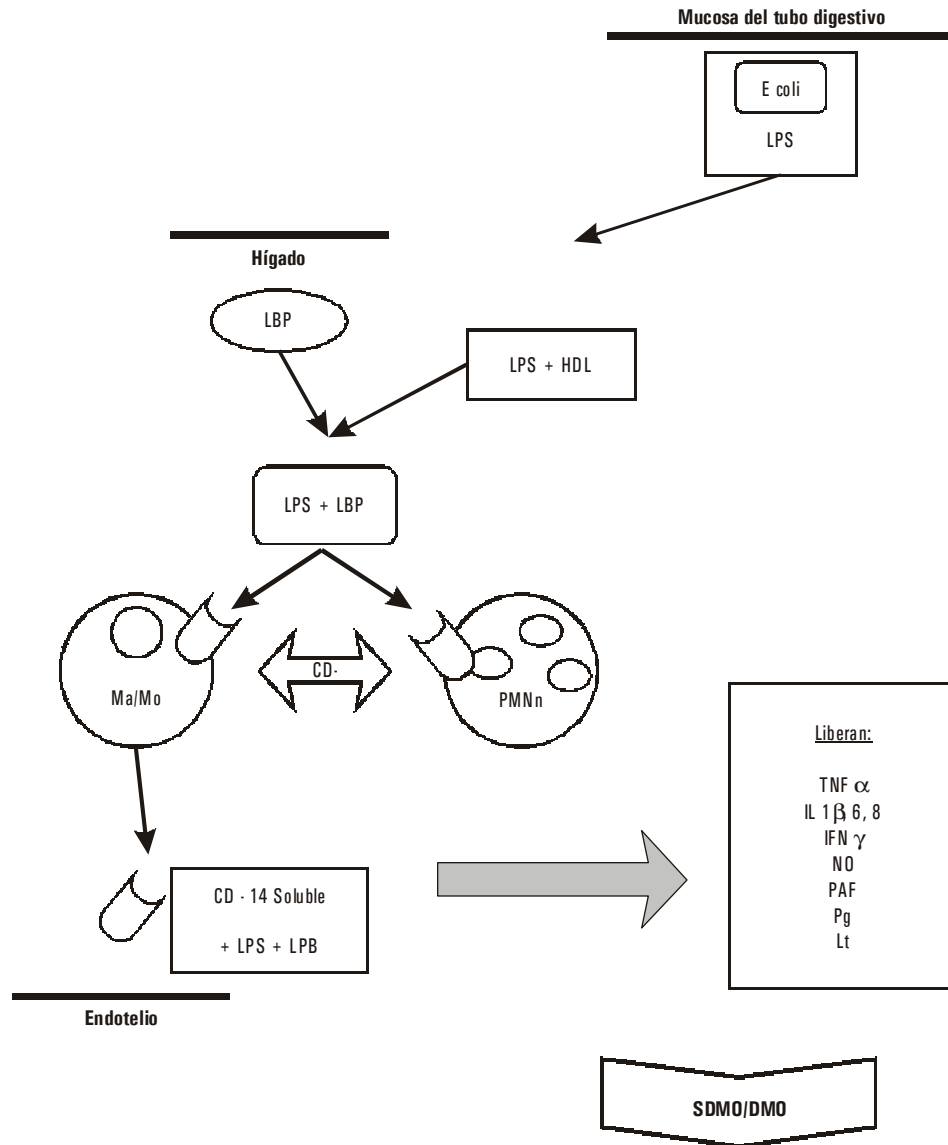


FIG. 3. Translocación de bacterias o lipopolisacárido (LPS) por la mucosa intestinal. Viaja por la vía sanguínea con una lipoproteína de alta densidad (HDL) hasta unirse a la proteína de unión al LPS (LBP). El complejo estimula receptores CD<sub>14</sub> en macrófagos (M), monocitos (Mo) y PMNs que responden liberando: factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL), interferón (IFN) óxido nítrico (NO), factor de agregación plaquetario (PAF), prostaglandina (Pg) y leucotrienos (Lt). El endotelio se estimula también.



En 1954 la doctora *Rebeca Gerschman*, investigadora argentina, sugirió por primera vez que los radicales libres eran agentes tóxicos generadores de enfermedad.<sup>51</sup>

Cuando se dañan las membranas celulares, ricas en ácidos grasos poliinsaturados provocan un aumento de la permeabilidad y la muerte celular. La reacción en cadena de la oxidación de un ácido graso oxida a otras moléculas y comienza el proceso de *peroxidación lipídica*, dañino por ser una reacción en cadena autopropagativa, que genera subproductos tóxicos. Muchos de los aldehídos formados son biológicamente activos, tienen alta difusibilidad y atacan a casi todas las biomoléculas, entre ellos el malondialdehído.<sup>52</sup> Su presencia en tejido, plasma y orina es un método para evaluar el estrés oxidativo.<sup>49</sup>

En las proteínas se afectan la acción de las enzimas y su producción, el transporte iónico por la membrana, los receptores y los mensajeros celulares. Las modificaciones sobre el aparato genético propician mutaciones con la pérdida de la expresión o síntesis de una proteína por daño al gen que la codifica.<sup>19,45</sup>

#### LA APOPTOSIS

En 1972 *Kerr* describe la apoptosis como una forma de muerte celular, que se considera el punto final de una cascada de acontecimientos moleculares que ocurren por determinados estímulos.<sup>53</sup> Se caracteriza por la fragmentación nuclear y condensación de la cromatina, en células aisladas, con el citoplasma retraído. Desde el punto de vista bioquímico, se destaca la acción de: caspasas (hidrolizan proteínas), transglutaminasas (enlazan las proteínas fragmentadas), endonucleasas (fragmentan

el ADN) y fosfatidil serina y trombospondina (glicoproteínas de la membrana celular).<sup>19</sup>

Las vías de señalización captan los estímulos. La interacción ligando-receptor con un dominio de muerte celular permite activar la procaspasa 8.<sup>19</sup> En la fase de control e integración actúan proteínas críticas para la vida o la muerte, que activan la apoptosis al activar la caspasa 9 y las que inhiben la apoptosis al bloquear esta activación.<sup>22</sup> Este equilibrio es crucial para la supervivencia o mortalidad de la célula.<sup>54</sup> Las caspasas son las encargadas de la fase de ejecución, las 8 y 9 son de iniciación. Su acción afecta a las proteínas de la transcripción, la replicación y la reparación. Las moléculas de fosfatidilserina y trombospondina facilitan la fagocitosis, pues sólo se expresan en la superficie cuando estos procesos se han puesto en marcha.<sup>19</sup>

En la década del 90, se comienza a asociar la apoptosis al SDMO; se trata de explicar por la vía de control genético el porqué unos pacientes presentan SDMO con determinados factores causales y otros no, en igualdad de condiciones. La relación se mostró con:

- La muerte celular que ocurre en los órganos relacionados con la disfunción.
- La muerte celular del endotelio vascular.
- La reparación y remodelación del pulmón después del SDRA.
- La disfunción de los macrófagos con mayor presencia de las infecciones.
- La inhibición de la apoptosis por citocinas y otras sustancias en los PMNn explica la persistencia de daño hístico en el SDMO.<sup>55-57</sup>

La mortalidad del SDMO es alta y el mejor tratamiento es lograr prevenirlo.

Según Kroatz,<sup>58</sup> el SDMO es la causa de muerte más frecuente en pacientes críticamente enfermos y en EE.UU. se presenta en más de 200 000 pacientes al año, y causa la muerte al 50 % de ellos.

En la medida como se pueda detectar más rápido se podrá reducir su mortalidad.<sup>59</sup> La clave del tratamiento donde coinciden los estudiosos del tema ha sido en la "prevención".<sup>2,8,60-62</sup>

Como se ha podido constatar, las vías patogénicas del DMO son comple-

jas, se interrelacionan unas con otras. Una vez desencadenada la respuesta inflamatoria sistémica que le sirve de base, es difícil y costoso, hasta para la vida del paciente, revertir la situación. Para alcanzar esta prevención sería importante pensar en que el factor más importante es la prontitud con que se administren los moduladores de la respuesta hística en los pacientes tras haber ocurrido el factor causal.

## SUMMARY

At the end of the 70's, the intensive medicine showed new facets of the health-disease phenomenon, for example, the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as an acute threat to homeostasis. The MODS has been an important cause of death for multi trauma military or civilian patients. The morphological alterations found in the autopsies of these patients were called multiple organ failure(MOF), which is a systemic inflammatory response by the action of causative factors(trauma, burns, shock, severe sepsis, intoxication, major surgeries) that share common pathogenic paths. Key phenomena such as systemic inflammatory reaction, bacterial translocation, reactive oxygen species and apoptosis account for the pathogeny of the binomial MODS/MOF. It is prevented if we take it into account soon and prepare the body to face it. Once the systemic inflammatory response that serves as a basis unleashes, it is difficult and costly, even for the patient's life, to reverse the situation. To prevent this situation, it is necessary to take into account that the most important factor is to administer as early as possible the modulators of the hystic response to the patients after the causative factor occurs.

*Subject headings:* MULTIPLE ORGAN FAILURE/complications; HOMEOSTARIS; SEPSIS SYNDROME/ /mortality; INTENSIVE CARE UNITS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañel J. Insuficiencia renal aguda postraumática. *Rev Cubana Med Milit* 1999;28(1):41-8.
2. Borzotta AP, Polk HC. Insuficiencia múltiple de órganos. *Clin Quir Norteam* 1983;2:311-32.
3. Lekander BJ, Cerra FB. The syndrome of multiple organ failure. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1990;2(2):331-42.
4. Hurtado de Mendoza JE, Montero T, Wálwyn V, Álvarez R. Daño multiorgánico en autopsias realizadas en Cuba en 1994. *Rev Cubana Med Milit* 1997;26:19-26.
5. Baue AE, Chaundri IH. Prevención de la insuficiencia múltiple de órganos. *Clin Quir Norteam* 1980;60:117-9.
6. Abizanda R, Jordá R, Verduras MA. Fracaso multiorgánico (FMO). ¿Qué? ¿Cúando? ¿Por qué?. *Med Int* 1985;9:213-9.
7. Gofrit N, Leibovici D, Chaim S, Shemer J, Stein M, Michaelson M. The trimodal death distribution of trauma victim's military experience from the Lebanon War. *Milit Med* 1997;162:24-6.
8. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage DA, Hollingsworth P, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998;186(5):528-33.
9. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101(6):1644-55.
10. Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg* 1997;132:703-7.

11. Hurtado de Mendoza J. La autopsia ¿método para el estudio de la muerte o para la prolongación de la vida? *Rev Cubana Med Milit* 1989;3(4):41-6.
12. Rodríguez LM, Sánchez MR, Medina G, Vega BE, Bolio AS, Valencia S, et al. La autopsia: la consulta final. *Rev Biomed* 1997;8(3):171-96.
13. Hurtado de Mendoza JE, Álvarez R, Wálwyn V, Montero T, Carriles R, Rodríguez J. Autopsias realizadas en el hospital "Dr. Luis Díaz Soto" de 1962 a 1995. *Rev Cubana Med Milit* 1997;26(2):122-8.
14. Ruchti C. Pathomorphologic findings following intensive therapy. *Scweiz Med Wochenschr* 1986;116(21):694-8.
15. Nuytinck HK, Offermans XJ, Kubat K, Goris JA. Whole-body inflammation in trauma patients. An autopsy study. *Arch Surg* 1988;123(2):1519-24.
16. Pape HC, Remmers D, Kleemann W, Goris JA, Regel G, Tscherne H. Posttraumatic multiple organ failure: a report on clinical and autopsy findings. *Shock* 1994;2(3):228-34.
17. Teplitz C. Histopatología de las quemaduras. En: Artd CE, Moncriea JA. Tratado de quemaduras. 2 ed. México, DF: Nueva Editorial Interamericana, 1972:22-87.
18. Iliopoulou E, Markaki S, Poulidakos L. Autopsy findings in burn injuries. *Arch Anat Cytol Pathol* 1993;41(1):5-8.
19. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid: Mc Graw Hill, Interamericana, 1999:1-95.
20. Goris RJ, Boekhurt TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS. Multiple organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
21. Jochum M, Gippner-Steppert C, Machleider W, Fritz H. The role of phagocyte proteinases and proteinase inhibitor in multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S123-30.
22. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. Biología celular y molecular. 2da ed. Barcelona: Edición Omega, 1993:763.
23. Cardella HL, Hernández R, Upnonn C, Vicedo A, Pérez A, Sierra S, et al. Componentes celulares y genética molecular. En: Bioquímica médica. t2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1999:25.
24. Clapham DE: Calcium signaling. *Cell* 1995;80:259-68.
25. Kim PK, Deutschman CS. Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am* 2000;80(3):885-94.
26. Lo CJ, Cryer HG, Fu M, Rosalo F. Regulation of macrophage eicosanoid generation is dependent on nuclear factor kB. *J Trauma* 1998;45(1):19-24.
27. March CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to gram negative bacterial infection. *Clin Chest Med* 1996;17:183-93.
28. Kawakawi M, Kaneko N, Anada H, Terai CK, Okada Y. Measurement of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha levels in tissues and plasma after thermal injury in mice. *Surgery* 1997;121:440-8.
29. Ishikawa K, Tanaka H, Matsuoka T, Shimazu T, Yoshioka T, Sugimoto H. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor attenuates inflammatory responses in septic patients with neutropenia. *J Trauma* 1998;44(6):1047-55.
30. Mishima S, Xu D, Lu Q, Deitch EA. The relationships among nitric oxide production, bacterial translocation and intestinal injury after endotoxin challenge in vivo. *J Trauma* 1998;44(1):175-82.
31. Goya T, Morisaki T, Torisu M. Immunologic assessment of host defense impairment in patients with septic multiple organ failure: relationship between complement activation and changes in neutrophil function. *Surgery* 1994;115:145-55.
32. Rackow EC, Astiz ME. Pathophysiology and treatment of septic shock. Concepts in emergency and critical care. *JAWA* 1991;266(4):548-54.
33. Talmor M, Hydo L, Barie PS. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch Surg* 1999;134(1):81-7.
34. Liberman JM, Marks WH, Cohn S, Jaicks R, Woode L, Sacchetti J, et al. Organ failure, infection and systemic inflammatory response syndrome re associated with elevated levels of urinary intestinal fatty acid binding protein: study of 100 consecutive patients in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 1998;45(5):900-6.
35. Zhi-Young S, Hong-Ming Y. The concept and diagnosis of multiple systems organ failure. *Chin Med J* 1994;107(8):563-9.
36. Leatherman J, Schmit P. Fever, hyperdynamic shock and multiple system organ failure. A pseudosepsis syndrome associated with chronic salicylate intoxication. *Chest* 1991;100:136-9.
37. Dolinin VA. Irreversible conditions after trauma and gunshot wounds. *Vestn Khir* 1990;144(2):64-8.
38. Karlma B, Matsumoto S, Higashi H, Hilsushima R. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today* 1999;3:123-32.
39. Bion JF. Is the gut responsible for multiple organ failure? *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129(43):1600-4.

40. García RC, González G. El fracaso de la función de barrera del intestino en el paciente crítico. *Med Intensiva* 1993;17(5):235-43.
41. Antonsson JB, Fiddian-Greene RG. The role of the gut in shock and multiple system organ failure. *Eur J Surg* 1991;157:3-12.
42. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25(2):372-4.
43. Moore FA, Moore EE, Poggetti RS, Read RA. Postinjury shock and early bacteremia. A lethal combination. *Arch Surg* 1992;127:893-8.
44. Jones WG, Barber AE, Minei JP, Fahej TJ, Shires GT. Differential pathophysiology of bacterial translocation after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 1991;213(7):24-30.
45. Ferreira R. Estrés oxidativo y antioxidantes. De las ciencias básicas a la medicina aplicada. Buenos Aires: Laboratorios Bago, 1999:2.
46. Vladimirov A. Free radicals and antioxidants. *Vestnik Rossiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* 1988;(7):43-51.
47. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190(3):255-66.
48. Weinbroum A, Hochhausen E, Kluger Y, Vidne B, Rudick V. Mediation of multiple organ dysfunction by radical oxygen species following remote circulatory arrest. Common mechanism of action? XI Annual Scientific Session Eastern Association for the surgery of trauma. *J Trauma* 1998;45(6):1117.
49. Montolin C, Pinazo D, Guerri C. Mecanismos de protección frente a los radicales libres en las estructuras del globo ocular de las ratas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1996;70(2):139-48.
50. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of Glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1907-11.
51. Gerschman R. Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954;119:623-6.
52. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free Rad Res* 1998;28(6):601-9.
53. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
54. Nolan B, Collette H, Bakr S, Duffy A, Miller C, Bankey P. Inhibition of neutrophil apoptosis after severe trauma in Nf-kappaB dependent. *J Trauma* 2000;48(4):599-604.
55. Beilman GJ, Liu TH, Abrams JH. ¿La apoptosis es un concepto relevante clínicamente en el síndrome de disfunción orgánica múltiple? *Curr Opin Crit Care* 1996;2:273-7.
56. Papanthanasoglou ED, Moynihan JA, Ackerman MH. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework. *Crit Care Med* 2000;28(2):537-49.
57. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunctions. *Crit Care Med* 1999;27(7):1230-51.
58. Kroatz LC, Bellingham J, Wahlstrom K, Rodríguez JL, West MA. Lipopolysaccharide pretreatment produces macrophage endotoxin tolerance via a serum independent pathway. *J Trauma* 1998;45(4):684-91.
59. Delogu G, Famularo G, Amati F, Signore L, Antonucci A, Trichieri V, et al. Ceramide concentrations in septic patients: a possible marker of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1999;27(11):2413-7.
60. Uhl W, Berger HG, Hoffmann G, Hanish E, Schild A, Waydhesuo CH, et al. A multicenter study of phospholipase A<sub>2</sub> in patients in intensive care units. *J Am Coll Surg* 1995;180:323-31.
61. Lo Ch, Gill H, Fu M, Rosalo F. Regulation of macrophage eicosanoid generation is dependent on nuclear Factor kb. *J Trauma* 1998;45(1):19-24.
62. Sanaic A, Moore FA, Moore EE, Noris JM, Lezotte DC, Hamman RF. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hours after injury. *J Trauma* 1998;45(2):291-303.

Recibido: 5 de febrero de 2001. Aprobado: 27 de marzo de 2001.

My. *Teresita Montero González*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto. Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.