

TRABAJOS ORIGINALES

Importancia y diagnóstico del daño múltiple de órganos en autopsias clínicas**Importance and diagnosis of multiple organ failure in clinical autopsies**

Tte. Cor. Teresita Montero González^I; Tte. Cor. José Hurtado de Mendoza Amat^{II}; My. Verónica Walwyn Salas^{III}; Dr. Reynaldo Álvarez Santana^{IV}

^IDoctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesora e Investigadora Auxiliar. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor e Investigador Titular. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El estudio de más de 14 000 autopsias ha permitido integrar un conjunto de alteraciones morfológicas con el término de daño múltiple de órganos. El propósito del presente trabajo fue determinar la vigencia de los elementos diagnósticos iniciales del daño múltiple de órganos en fallecidos con factores causales. Se realizó un estudio de estos y se analizaron las relaciones de las causas de muerte con los factores causales y el número de órganos afectados con la estadía hospitalaria. Se revisaron 448 fallecidos y a quienes se les había realizado autopsia en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Se revisaron los protocolos de autopsias, historias clínicas y láminas histopatológicas. Se seleccionaron los 145 casos con criterio de daño múltiple de órganos que constituyeron el objeto de estudio del presente trabajo. Los resultados muestran la presencia del daño múltiple de órganos en un tercio de los fallecidos, que fue mayormente en los menores de 50 años y en los procedentes de las terapias y unidades de cuidados intermedios. Se destacan entre las causas de muerte el daño tisular severo y la infección. Los órganos más afectados fueron los pulmones, el intestino, las glándulas suprarrenales, el hígado y el cerebro. Estuvo presente el daño múltiple de órganos en el 59,3 % de los fallecidos entre los primeros 4 días de estadía hospitalaria, con predominio del daño en 5 y 6 órganos. El daño múltiple de órganos se presentó en más de un tercio de los casos estudiados. La respuesta del organismo ante los factores causales, desencadena la respuesta inflamatoria sistémica que se expresa morfológicamente en el daño múltiple de órganos y puede llevar al paciente a la muerte.

Palabras clave: Daño múltiple de órganos, autopsia, respuesta inflamatoria sistémica.

ABSTRACT

The study of more than 14 000 autopsies has allowed to integrate a series of morphological alterations with the term of multiple organ damage. The purpose of this paper was to determine the validity of the initial diagnostic elements in the deceased with causal factors. A study of them was carried out and the relations of the death causes with the causal factors and of the number of organs affected with the hospital stay were analyzed. 448 dead, whose autopsy had been performed at "Dr. Luis Díaz Soto" Higher Institute of Military Medicine, were examined. The protocols of the autopsy, medical histories and histopathological laminae were reviewed. The 145 cases with criterion of multiple organ damage that were the object of study of this paper, were selected. The results showed the presence of multiple organ damage in a third of the dead. It was mostly observed in those under 50 and in the ones coming from the intermediate therapy and care units. Among the death causes, the severe tissue damage and infection stood out. The most affected organs were the lungs, the bowels, the suprarenal glands, the liver and the brain. Multiple organ damage was present in 59.3 % of the deceased in the first 4 days of hospital stay, with predominance of damage in 5 and 6 organs. The response of the organism to the causal factors triggers the systemic inflammatory response that is morphologically expressed in the multiple organ damage and may cause the death of the patient.

Key words: Multiple organ damage, autopsy, systemic inflammatory response.

INTRODUCCIÓN

En la década de los 70, con el desarrollo de las unidades de terapia intensiva (UTI), una complicación compromete la vida de los pacientes que la medicina intensiva logró salvar en los primeros momentos, el síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO). En 1992, 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.¹

Bauer,² en el 20 aniversario del término SDMO, refiere que este no es una enfermedad ni un síndrome, sino la manifestación de un proceso que puede llevar a la muerte. Lo valora como la vía común de muchas enfermedades, agresiones, operaciones o infecciones que son su causa. La autopsia es el método más adecuado para el estudio del binomio enfermo/enfermedad, y un material insustituible para investigaciones científicas.^{3,4} Permite además conocer la evolución de la enfermedad que provocó la muerte y establecer la relación clínico-patológica.⁵

El colectivo de autores de este trabajo, desde 1985, estudia los fallecidos con diagnóstico de SDMO. Al conjunto de alteraciones morfológicas encontradas, comunes en todos los casos, relacionadas con las manifestaciones de la disfunción, se les denominó daño multiorgánico (DMO).⁶ Auxiliados por un sistema automatizado de registro y control en Anatomía Patológica (SARCAP)⁷ se relacionaron múltiples factores causales del DMO: los traumatismos, la enfermedad por quemaduras, la sepsis severa, el choque, entre otros. Se ha realizado un trabajo experimental que provocó y modificó el DMO por efecto terapéutico.⁸ Las alteraciones descritas en el DMO pueden verse presentes en la autopsia de pacientes fallecidos en respuesta al evento premortem, o en respuesta a enfermedades que explican estos cambios, por lo que evitar el diagnóstico indiscriminado de la entidad motivó realizar este trabajo con el propósito de determinar la vigencia de los elementos diagnósticos iniciales del DMO en fallecidos con factores

causales, y profundizar en aspectos morfológicos que caracterizan el proceso.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de los fallecidos que se les había realizado autopsia durante un año en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Se estudió la historia clínica y se puntualizó la presencia o no de factores causales.⁶ Se obtuvieron fragmentos de: pulmón, cerebro, corazón, tubo digestivo, hígado, vesícula biliar, páncreas, riñón, bazo, glándula suprarrenal, tiroides y otros órganos relacionados con las alteraciones propias de cada fallecido. Se procesaron para incluir en parafina y se colorearon con hematoxilina/eosina. Se efectuó el estudio de las láminas por 3 observadores especialistas en Anatomía Patológica y los diagnósticos se codificaron en el SARCAP para facilitar el procesamiento de la información.

Los diagnósticos se organizaron en causas de muerte básica y directa (CBM y CDM) según los criterios seguidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y descritos previamente.⁵ La sepsis generalizada se consideró por la presencia de infección en 2 o más órganos y reactividad del sistema monocítico fagocitario (SMF). La aterosclerosis generalizada se detectó por la presencia de placas de ateroma en los vasos arteriales más importantes (aorta, coronaria y cerebral); la metástasis múltiple se valoró por encontrarse esta en 3 o más órganos, además de observarse caquexia cancerosa. El estado de choque se analizó estableciendo la correlación clínico-patológica. El edema pulmonar se comprobó separando el cardiogénico del edema de permeabilidad.⁹ Otros criterios diagnósticos fueron los clásicos descritos en los textos de la especialidad.¹⁰

El criterio del DMO fue por la presencia de factor causal, alteración del sistema monocítico fagocitario (esplenitis y/o hepatitis reactiva) y de 3 o más órganos afectados con: edema pulmonar de permeabilidad, nefrosis osmótica o necrosis tubular aguda (NTA), inflamación aguda y úlceras en esófago-estómago-duodeno, enteritis aguda, tumefacción celular hepática, esteatosis hepática (incluye la aguda), colestasis intrahepática (no infecciosa ni obstructiva), colecistitis aguda alitiásica, tumefacción celular del páncreas o pancreatitis focal inespecífica, edema cerebral o encefalopatía anóxica, tumefacción celular miocárdica, miocarditis focal inespecífica o infarto subendocárdico, depleción lipídica córtico-suprarrenal y coagulación intravascular diseminada.⁸ Se analizaron además la edad, especialidad que indicó el egreso, estadía hospitalaria, diagnóstico clínico de SDMO y coexistencia de factores causales. Para los criterios clínicos de SDMO se siguieron los criterios de disfunción en 3 órganos o más.¹ Se valoró que los órganos con alteraciones morfológicas del DMO no estuvieran afectados previamente con lesiones que explicaran estas alteraciones. Se excluyó del diagnóstico del DMO la esteatosis en forma de macrogotas relacionada con la diabetes, la obesidad, la hipercolesterolemia, u otra enfermedad. Se excluyó el edema cerebral de los fallecidos con enfermedad cerebrovascular, metástasis o tumor primario cerebral. La NTA se estudió con microscopio de fluorescencia en cortes de los riñones que presentaron eosinofilia de las células tubulares renales con desprendimiento celular en búsqueda de la autofluorescencia (AF) del tejido con la NTA (color verde brillante en la zona necrótica), según criterios de *Salinas y Sotelo*.¹¹ Se tomaron como controles positivos las láminas con presencia de infarto renal. Los casos con sospecha de infarto subendocárdico se les aplicó la AF según criterios de *Osornio*.¹² Se empleó un microscopio Carl Zeiss con fuente de fluorescencia 51 e iluminación con HBO: 50 W y se observaron con los objetivos de 200x.

Los datos se procesaron de forma automatizada por el SARCAP. Se obtuvieron los valores absolutos y relativos (razones, porcentajes y tasas) necesarios, así como medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar). Se aplicaron pruebas de significación estadística (prueba de bondad, de ajuste, de tablas de contingencia de 2 x 2 con corrección de Yates y prueba Q de porcentajes) con un 95 % de confiabilidad ($\alpha = 0,05$). Se realizaron además pruebas de sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

De los 448 fallecidos estudiados, 145 (32,4 %) presentaron los criterios establecidos para el diagnóstico del DMO, es decir, 1 de cada 3 fallecidos. En la distribución por grupos de edades, afectó al 42,8 % de los fallecidos con DMO menores de 50 años, en particular, a todos los menores de 10 años. En cuanto al sexo se observó que a pesar de predominar este en hombres (53,8 %), al relacionarlo con el total de fallecidos del año, afectó discretamente más al sexo femenino ([tabla 1](#)).

Procedentes de las terapias (incluye pediátrica y adultos, y los cuidados intermedios clínicos y quirúrgicos) se presentó el 57,2 % de los fallecidos con DMO, que representó el 45,3 % al relacionarlo con el total de fallecidos (1 de cada 2 fallecidos presentó DMO en las terapias). La relación en otros servicios hospitalarios fue de 1 a 4 ([tabla 2](#)).

Las alteraciones principales del DMO estuvieron presentes en más de la mitad de los fallecidos estudiados. El edema pulmonar de permeabilidad fue la causa de muerte más frecuente (casi $1/5$) ([tabla 3](#)). El estudio de AF se realizó en 92 fallecidos, de ellos en 37 hubo correspondencia entre el diagnóstico histopatológico y el de AF. En 36 fallecidos hubo relación en el diagnóstico negativo (color verde mate valorado como cambios autolíticos). Hubo 13 falsos positivos y 6 falsos negativos ([tabla 4](#)).

El DMO se observó en los fallecidos incluso con menos de 24 h de estadía en el cuerpo de guardia médica, con lesiones hasta en 7 órganos. El 59,3 % falleció antes del quinto día. Este dato reafirmó la rapidez de expresión del DMO ([tabla 5](#)).

El 86,2 % presentó un solo factor causal, el 9,7 % dos y en el 4,1 % se asociaron 3 factores causales. El daño tisular severo se destacó como el más frecuente, en particular por la enfermedad cerebrovascular extensa y las intervenciones quirúrgicas amplias. La sepsis fue el factor causal que se asoció a otros. La relación clínico-patológica (SDMO/DMO) se observó en casos que tenían afectados entre 6 y 9 órganos ([tabla 6](#)).

DISCUSIÓN

El diagnóstico del DMO requiere de un estudio detallado de la autopsia y una revisión de la historia clínica del paciente en busca de antecedentes y elementos diagnósticos importantes para establecer la correlación clínico-patológica. Los grupos de edades más afectados por el SDMO oscilan entre la adolescencia y la adultez temprana y media. El estudio particular del DMO en edades inferiores a los 50 años corrobora la frecuencia del mismo en estos años.¹³ A pesar de la disminución de la frecuencia del DMO en los fallecidos de la tercera edad, existen factores precipitantes en estas edades como la sepsis frecuente y las lesiones crónicas cardíacas, cerebrales y renales que facilita el avance al SDMO.

Cuando se describe el SDMO, se refiere su desarrollo en los finales de la primera o segunda semana.¹ Hoy es posible entender que se desencadene en momentos tan precoces como las primeras 24 h e incluso antes y así lo han corroborado estudios experimentales realizados.⁸ La relación clínico-patológica (SDMO/DMO) se observó en fallecidos que tenían afectado entre 6 y 9 órganos, cuando fallan 4 órganos clínicamente o más la mortalidad alcanza casi el 100 % de los casos.^{1,2}

La membrana hialina, relacionada con la ventilación asistida es complicación importante en estos pacientes. Los PMNn y las células endoteliales, cumplen importantes funciones en la liberación de mediadores y la activación sistémica de la cascada inflamatoria.¹⁰ Crowle¹⁴ señala

el efecto de los mediadores sobre órganos blancos, destaca que el fallo microvascular es el responsable de la hipoxia y esta del SDMO. Mediciones de la noradrenalina realizadas en algunos órganos muestran que el porcentaje en el pulmón se encuentra entre los más elevados (33 %) por la rica inervación de los vasos, con rápida respuesta del pulmón en el SDMO. El intestino ha llamado la atención como «motor» de la sepsis y del SDMO en pacientes politraumatizados y con choque hemorrágico. Se le conoce como iniciador y estimulador de la sepsis en pacientes críticos, aún con cultivos bacteriológicos negativos.^{15,16}

Los cambios autolíticos posmortem pueden interpretarse erróneamente como NTA. El método de AF, descrito por *Salinas y Sotelo*¹¹ para el diagnóstico morfológico de NTA, está basado en la AF en las células y tejidos necróticos por una disminución del pH que da esta propiedad al tejido, donde resalta un color amarillo brillante. La conocida relación neuro-endocrino-metabólico e inmunológico complica la evolución de estos pacientes, como el agotamiento lipídico de la glándula suprarrenal.¹⁷ La depleción focal del coloide del folículo tiroideo se observó en fallecidos con daño en más de cinco órganos, por lo que se pudiera relacionar con la actividad glandular asociada a procesos de hipermetabolismo e hiperdinamia presentada. Clínicamente el diagnóstico de la disfunción neurológica es difícil. El paciente en la terapia intensiva se complica con el choque, la hipoxia, la hipoglucemia, la anemia, el sangramiento, trastornos electrolíticos y la psicosis de la terapia intensiva.^{1,2} La esteatosis hepática aguda en forma de microgotas es similar a la asociada con embarazadas y otras complicaciones obstétricas.¹⁸ La experiencia del estudio de la quemadura en modelos experimentales ayudó en la búsqueda de fibrina cuando se observa una intensa hemólisis intravascular.⁸

La respuesta esplénica se caracteriza por el aumento de volumen y friabilidad del órgano y un aumento marcado de células inmaduras en los sinusoides. Los pacientes con SDMO muestran depleción de macrófagos del bazo y del hígado por efectos inmunosupresores, con aumento de células inmaduras por la rápida movilización a partir de la médula ósea.¹⁶ Similares cambios ocurren en el resto del tejido linfoide. La respuesta inmunológica que se describe en pacientes con SDMO se considera disreactiva. En su primera fase es hiperreactiva (celular y humoral), pero con la persistencia del estímulo, se altera la calidad de la respuesta. Los traumas severos alteran la función de los esplenocitos con hipo o hiperactivación, expresados en diferencias entre el número de esplenocitos *versus* la cantidad de células linfoides T, capaces de secretar factores inmunomoduladores como antagonista de las interleucinas 1, 6, 10 y de la prostaglandina E₂.¹⁶

En la hepatitis reactiva inicialmente se presenta un aumento del número y la actividad de las células de Kupffer.¹⁸ La depleción de macrófagos asociados a la acción de endotoxinas y otras sustancias, aun con aumento del infiltrado celular inmaduro, es importante para el desarrollo del SDMO tras el trauma y el choque. La activación y la secreción de citocinas como el factor de necrosis tumoral son mecanismos relacionados con la respuesta inflamatoria sistémica,¹⁶ base patogénica del DMO.

El SDMO es la expresión clínico biológica del severo déficit energético celular secundario a una agresión intensa o persistente, que describe las consecuencias del proceso de respuesta inflamatoria sistémica que le sirve de base patogénica^{2,16} con el deterioro progresivo de las funciones de varios órganos de la economía. El DMO por su parte es el cambio morfológico que sustenta el fracaso de la función. El diagnóstico del DMO no es la suma de 3 o más órganos afectados. Es una relación clínico-patológica donde se orienta al médico de asistencia si la conducta seguida con el paciente fue eficaz, adecuada, enérgica y sobre todo precoz. Cuando predomina como causa de muerte hay fallas en la prevención de un daño estructural que cuando se establece y hace irreversible complica la evolución de los pacientes y los puede llevar a la muerte.

La presencia del DMO en más de un tercio de los casos estudiados justifica la necesidad de su estudio e interrelación con la clínica. La clave del tratamiento donde coinciden los estudiosos del tema ha sido en la "prevención".⁸ Los factores causales al actuar sobre un paciente desencadenan una respuesta inflamatoria, en los cuales los sistemas inmunológicos y

neuroendocrino metabólico junto a la acción de los mediadores dan lugar a una respuesta inflamatoria sistémica que provoca alteraciones tisulares sistémicas y muy específicas de cada órgano (DMO) y su expresión clínica, el SDMO.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):644-55.
2. Baue AE. Multiple Organ Failure, Multiple Organ Dysfunction Syndrome and Systemic Inflammatory Response Syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg*. 1997;132:703-7.
3. 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.
4. 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.
5. Hurtado de Mendoza J. La autopsia: Garantía de la calidad en la medicina. Disponible en: www.infomed.sld.cu/temas.php?idv=4042 .
6. Hurtado de Mendoza JE, Montero T, Walwyn V, Álvarez R. Daño multiorgánico en autopsias realizadas en Cuba en 1994. *Rev Cubana Med Milit*. 1997; 26:19-26.
7. Hurtado de Mendoza J, Álvarez R, Jiménez A, Fernández LG. El SARCAP: sistema automatizado de registro y control en Anatomía Patológica. *Rev Cubana Med Milit*. 1995;24:123-30.
8. Montero T. Modificaciones del daño múltiple de órganos en un modelo experimental de ratón quemado tratado con Aloe b, ozono y factor del crecimiento epidérmico. Tesis presentada en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. La Habana, 2001.
9. Álvarez R, Hurtado de Mendoza J, Montero T. Pulmón del síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el SIDA. *Rev Cubana Med Milit*. 1989;18:218-25.
10. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 1999.
11. Salinas L, Sotelo C. Morphologic diagnosis of acute tubular necrosis (ATN) by autofluorescence. *An J Kidney Dis*. 1986;VII(1):84-7.
12. Osonio A, Ossa J. Diagnóstico histológico temprano del IMA por autofluorescencia. Una evaluación en humanos y animales experimentales. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1983;53:477-83.
13. Montero T, Hurtado de Mendoza J, Iglesias MM. Particularidades de fallecidos entre 15 y 49 años. *Rev Cubana Med Milit*. 1999;28(1):9-16.
14. Crowley K, Phelan D. Septicemia and the prevention of multiorgan failure. The intensive care perspective. *Ir Med J*. 1990;83(3):121-4.
15. Lombardo A, Montero T, Nodarse R. Translocación bacteriana en el paciente politraumatizado. *Rev Cubana Med Milit*. 2000;29(2):127-33.
16. Montero T, Hurtado de Mendoza J, Cabrera P. Daño múltiple de órganos: morfología de la

respuesta inflamatoria sistémica. Rev Cubana Med Milit. 2001; 30(Supl):77-88.

17. Adrenocortical function and multiple organ failure in severe sepsis. Acta Anaesthesiol Scand. 2002 Feb; 46(2): 145-51.

18. Acute liver failure: Targeted artificial and hepatocyte-based support of liver regeneration and reversal of multiple organ failure. J Hepatol. 2000; 32 Suppl 1:63-76.

Recibido: 14 de enero de 2008.

Aprobado: 18 de febrero de 2008.

Tte. Cor. *Teresita Montero González*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".
Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11 700, La Habana, Cuba.
Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"