

FISIOPATOLOGIA Y ASPECTOS MORFOLOGICOS

Fisiopatología del fallo multiorgánico

D. Liste, F. J. López de la Morena, L. Landín, R. Rodríguez y R. de Pablo

Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Introducción

Con el advenimiento y desarrollo de las unidades de cuidados intensivos se observó que un gran número de pacientes en situación crítica no fallecían a causa de la enfermedad motivo de su ingreso en la unidad, sino que el mantenimiento de la vida merced al gran avance de las medidas terapéuticas —antibióticos, fármacos vasoactivos, respiradores, alimentación parenteral, etc.— permitió objetivar que, simultáneamente o con más frecuencia secuencialmente, se producía el fallo de determinados órganos y sistemas de nuestro organismo —pulmón, riñón, hígado, corazón, aparato digestivo, neurológico, metabólico, coagulación, etc.— y finalmente fallecían con un síndrome que en la actualidad denominamos «fallo multiorgánico» o «fallo secuencial de órganos»¹⁻¹⁰.

El fallo multiorgánico es una alteración, habitualmente secuencial, de la función de dos o más órganos de nuestra economía. Una visión pesimista del tema, y acorde con lo expuesto previamente, nos llevaría a la conclusión de que el fallo multiorgánico es un mecanismo final común, que precede a la muerte, en los pacientes críticamente enfermos —sepsis, grandes quemados, politraumatizados, etc.—, y que son las medidas terapéuticas actuales de apoyo y mantenimiento de la vida las que permiten el pleno desarrollo del síndrome. Desgraciadamente el diagnóstico no especifica un proceso patológico único y en algunos casos el término se utiliza injustificadamente, ya que la definición del fallo de un determinado órgano es imprecisa. Para entendernos y hablar todos de lo mismo deberíamos desarrollar parámetros medibles y reproducibles que definan claramente el fallo de un determinado órgano, fácil a la hora de hablar de fallo respiratorio, por poner un ejemplo, pero hartamente difícil cuando se trata de definir el fallo hepático, neurológico o digestivo.

La incidencia epidemiológica oscila alrededor del 10-15 % de los pacientes ingresados en la UVI en situación crítica^{8,9}, con una mortalidad que depende de muchos factores —edad, patología previa, etiología, etc.—; pero una vez activados los mecanismos fisiopatológicos que se cree conducen al fallo multiorgánico, número de órganos afectados y tiempo de afectación de cada órgano, la probabilidad de supervivencia es cada vez menor, alcanzando una mortalidad del 100 % cuando el número de órganos afectados es de cuatro o más⁶⁻¹¹.

Los recursos económicos consumidos por los pacientes en fallo multiorgánico son muy elevados. En los

EE. UU., la estancia media en la UVI es de veintidós días con un costo aproximado de 85.000 dólares (8.500.000 pesetas), y cuando son dados de alta en la UVI, las prolongadas medidas de rehabilitación, entre diez-doce meses de duración, de la función neuromuscular y masa muscular, tienen un costo adicional de 300.000 dólares (30 millones de pesetas). Por tanto, no es de extrañar el interés que ha despertado el conocimiento y valoración del síndrome, a juzgar por el gran número de publicaciones realizadas en la década de los ochenta.

Cuadro clínico

No es fácil la descripción clínica del fallo multiorgánico, puesto que desconocemos los mecanismos que conducen al mismo y no hay criterios uniformes para definir el fallo de un determinado órgano o sistema, ya que la mayoría de los investigadores del síndrome han utilizado su propia terminología y parámetros. Necesitamos comprender y unificar la presentación clínica más frecuente del síndrome y adoptar una definición uniforme de todos y cada uno de los aspectos de la enfermedad.

Intentos muy valiosos no han faltado, y así Mc Menamy y cols.⁵ distinguen tres fases en el desarrollo secuencial del síndrome (tabla I). Más recientemente, Carrico¹¹ propone una descripción secuencial del síndrome en cuatro fases, similar a la empleada clásicamente para la descripción del síndrome de distrés respiratorio de adulto, ya que considera fundamental describir y observar la función de los distintos órganos y sistemas y seguir los cambios experimentados con el transcurso del tiempo, principalmente en aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de urgencia graves o que ingresan en situación crítica (tabla II). Como se puede observar, de ambas descripciones perfectamente útiles y válidas, aunque no exentas de cierto academicismo, el fallo respiratorio agudo, o síndrome de distrés respiratorio del adulto —diagnosticado con todos los criterios clásicos, clínicos, radiográficos, gasométricos, hemodinámicos y alteración de la mecánica pulmonar—, se considera denominador común y pilar del síndrome del fallo multiorgánico, al que secuencialmente se van sumando fallo renal, cardíaco, hepático, hematológico, neurológico y el síndrome de Leak Capilar, manifestado clínicamente por edema generalizado y habitualmente rebelde al tratamiento. Sin embargo, como adelantamos previamente, las dificultades surgen en la

Tabla I. Fracaso multiorgánico secuencial

Fase I	Fase II	Fase III
Sepsis	Fallo pulmonar	Fase I + Fase II
Daño pulmonar	Menor extracción O ₂	Fallo biventricular sin
Caída extracción O ₂	Disfunción hepática	respuesta inotropos
Alta supervivencia sin tratamiento intensivo	Ictericia	Atelectasia
	Hipoalbuminemia	Barotrauma
	Letargia. Coma	
	Caída síntesis prots. GI	
	Ulceración mucosa GI	
	Caída de inmunidad	

R. H. McMenemy y cols. *J of Trauma*, 21:99, 1981.

aplicación de los parámetros que definen el fallo hepático, renal, etc.

Knaus y cols.^{9,10} se proponen unificar los criterios de fallo de determinados órganos y sistemas con una serie de parámetros perfectamente medibles, reproducibles y objetivos, en un intento de que al hablar de síndrome de fallo multiorgánico, el término y definición signifique lo mismo para todos los investigadores (tabla III).

Patofisiología del fallo multiorgánico

Si deseamos disminuir la elevada morbimortalidad con los altos costos económicos que conlleva el fallo multiorgánico debemos evitar su aparición y, por tanto, conocer todos y cada uno de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del mismo.

En el estado de salud, la homeostasis generalmente se mantiene merced a una serie de señales y respuestas neuroendocrinas; los principios que gobiernan la inducción y mecanismos de acción de estas señales están bien establecidos y conocidos. Por el contrario, durante la enfermedad, la respuesta del organismo es distinta y sólo recientemente se está clarificando que una serie distinta de señales orquestan la respuesta del huésped a la agresión

(infecciosa, traumática, química, etc.). Este concepto es relativamente nuevo y contrasta con la creencia, previamente mantenida, de que era el agente agresor —habitualmente infeccioso— el responsable primario de la respuesta del huésped, debido a que este sistema de detección-respuesta a la agresión es muy poderoso y, como veremos posteriormente, potencialmente deletéreo para el propio huésped. Durante el estado de salud, las señales de su activación y mecanismos de acción están poderosamente reprimidos y controlados, y solamente se activan como respuesta del huésped a la inflamación e infección. Esta respuesta consiste en una constelación única de reacciones del huésped colectiva y clásicamente denominada «respuesta de la fase aguda», caracterizada por una cuidadosa y orquestada secuencia de acontecimientos bajo el estricto control de la arquitectura celular del huésped, interrelacionado con su medio y entre ellas a través de complejas y multidireccionales señales inflamatorias, liberadas y recibidas por las propias células, que así simplifican y/o suprimen su respuesta particular¹². Por desgracia y paradójicamente, esta respuesta celular incontrolada es la causante de la lesión y fallo de muchos órganos y sistemas, como evidencian la experimentación animal y los múltiples trabajos clínicos publicados en los últimos doce años. Parfraseando a Lewis Thomas¹³, «nuestra propia respuesta a la presencia de bacterias es la causante de la enfermedad», en clara contradicción con Walter Cannon¹⁴ a su concepto de «la sabiduría del cuerpo».

Los mecanismos patogénicos que se cree intervienen en el desarrollo del fallo multiorgánico, y que señalamos a continuación, se basan en la revisión de los conocimientos actuales de estudios y observaciones realizadas en pacientes con sepsis e infecciones graves y estudios realizados en animales de experimentación a los que se provoca sepsis complicada con shock séptico mediante inyección de endotoxina y/o bacterias gramnegativas, puesto que es en este tipo de patología en donde ha sido estudiado más intensa y profundamente el papel de los mediadores morales y celulares en el desarrollo del fallo multiorgánico.

Tabla II. Fracaso multiorgánico secuencial

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Apariencia general	No signos obvios	Enfermo inestable	Inestabilidad evidente	Enfermedad terminal
Func. cardiovascular	↑ necesidad de volumen	Hiperdinámico dependiente de volumen	Shock. Bajo GC	Inotropos. Sobrecarga de volumen
Func. respiratoria	Alcalosis respiratoria	Taquipnea	Edemas generalizados	Hipercapnia
Func. renal	Respuesta limitada	Hipocapnia. Hipoxia	Hipoxia severa	Barotrauma
Metabolismo	↑ necesidad de insulina	Azotemia mínima	Azotemia	Oliguria
		Diuresis fija		
		Catabolismo grave	Acidosis metabólica	Acidosis grave
Func. hepática	?	Ictericia analítica	Hiperglucemia	Encefalopatía
Hematología	?	Trombopenia	Ictericia clínica	Coagulopatía
SNC	Confusión	Variable	Coagulopatía	Coma
			Alguna respuesta	

C. J. Carrico. *Arch Surg*, 21:196, 1986.

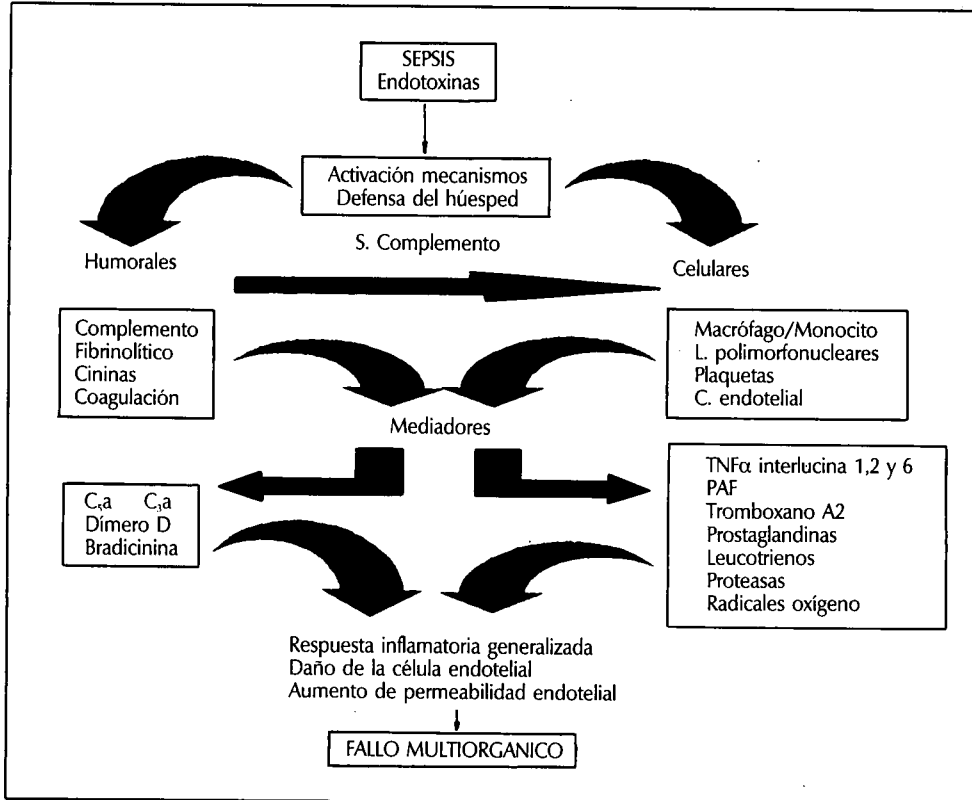


Fig. 1.—Esquema fisiopatológico multiorgánico.

Durante la agresión (en este trabajo infección), el huésped responde activando todos y cada uno de los mecanismos de defensa de que dispone: humorales y celulares, íntimamente relacionados entre sí a través de la vía del complemento para controlar y vencer al agente infeccioso. Los sistemas humorales en cascada estudiados en la infección grave y shock séptico son: complemento, coagulación, fibrinolítico y cininas. La mayoría son esterasas séricas controladas por una serie de inhibidores: el C1 inactivador inhibe la vía clásica del complemento y la vía intrínseca de la coagulación a través de la calicreína y el factor XII; antitrombina-3 inhibe la coagulación, y la alfa-2-antiplasmina inhibe la fibrinólisis. La ruptura de este equilibrio dinámico ha sido implicado en la fisiopatología de la sepsis y el shock séptico, en el que se ha objetivado no sólo una activación de los sistemas en cascada, sino también un consumo y disminución del pool endógeno de inhibidores.

La cascada del complemento es activada por la vía clásica y alternativa¹⁵⁻²⁶. El papel crítico del complemento como mecanismo de defensa lo demuestra la elevada incidencia de infecciones observada en los pacientes con deficiencia de C3. La activación del complemento a través de la vía alternativa, clásica o ambas depende del tiempo²⁰⁻²⁵, aunque parece que en los estadios iniciales del shock séptico, la activación se lleva a cabo a través de la vía alternativa. La disminución de los niveles de C3 ha

sido relacionada con el pronóstico¹⁷⁻²⁰. La activación de la cascada del complemento origina C3a y C5a —anafilotoxinas—, que producen contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y estimulan la liberación de productos del ácido araquidónico e histamina de los basófilos y mastocitos²⁶⁻³⁰, que aumenta la permeabilidad vascular y ocasiona intensa vasodilatación. Además, la elevación del C5a induce la liberación de factor activador de las plaquetas (PAF), que junto con el C5b —derivado del C5 FMLP— derivado de las bacterias—, LTB₄ —derivado del ácido araquidónico por la acción de la lipoxigenasa—, interleucina I y TNF-alfa —liberados por el macrófago—, son potentes quimioatrayentes de los neutrófilos y promueven su adhesión a la célula endotelial, en donde se agregan y se activan³¹⁻³⁵. La activación y estimulación continua de los neutrófilos y la fagocitosis de las bacterias ocasionan la «llamada respiratoria» con la liberación de proteasas y radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y por la acción de la mieloperoxidasa ácido hipocloroso, todos ellos extraordinariamente tóxicos y muy eficientes para destruir y matar las bacterias y controlar la infección, pero también ocasionan peroxidación lipídica, destruyendo la membrana celular, y se ha demostrado que dañan directamente las células endoteliales^{36-40, 42, 43}. En consecuencia, la atracción, agregación y activación de los neutrófilos origina un daño grave, profundo y generalizado de la célula endotelial con trom-

bosis y aumento de la permeabilidad capilar⁴¹ e inflamación generalizada probablemente en todos los órganos de nuestra economía, con subsecuente salida y pérdida de líquidos y proteínas, originando y/o contribuyendo al síndrome de Leak Capilar, manifestado a nivel clínico como un edema generalizado, y a nivel pulmonar como un síndrome de distrés respiratorio del adulto. La endotoxina activa el factor Hageman (factor XII)^{15, 44}, que a su vez activa la cascada del complemento por la vía clásica^{45, 46} —iniciando y/o perpetuando los acontecimientos fisiopatológicos previamente descritos— y el sistema intrínseco de la coagulación^{45, 46}, y sus fragmentos activos convierten la precalicreína en calicreína⁴⁶⁻⁴⁸; a su vez, la calicreína tiene una doble acción: por un lado activa el sistema fibrinolítico, convirtiendo el plasminógeno en plasmina —que a su vez puede activar el complemento por la vía clásica⁴⁹—, y por otro convierte el cininógeno de alto peso molecular en bradisinina, que aumenta la permeabilidad vascular y es uno de los más potentes vasodilatadores conocidos, por lo que ha sido implicado como uno de los posibles mediadores en la fisiopatología del shock séptico y fallo multiorgánico. Tanto en la sepsis experimental como en pacientes con sepsis y shock séptico se ha objetivado una activación del sistema calicreína-cinina, disminución de la precalicreína y de inhibidores de la calicreína, actividad regulada por la alfa-2-macroglobulina y C1 esterasa inhibidor⁵⁰⁻⁶⁰. La activación del sistema de la coagulación-fibrinólisis origina productos de degradación de la fibrina⁵⁸, principalmente fragmento D, que también aumenta la permeabilidad capilar potenciando la acción de los mediadores previamente señalados. También se ha demostrado una disminución de la antitrombina-3⁵⁶⁻⁵⁸. Vemos, pues, cómo la activación continua e incontrolada de los sistemas humorales en cascada —complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas— ocasiona una serie de mediadores con efectos perjudiciales para el paciente, por lo que se ha propuesto una teoría molecular para explicar los acontecimientos fisiopatológicos observados en la sepsis severa, y que serían debidos a una excesiva e incontrolada actividad de las proteasas de los sistemas en cascada reflejada en la disminución de los inhibidores plasmáticos y que nos llevaría a lo que Spink denominó «suicidio endógeno»^{21, 51-61}.

Además de los sistemas humorales, durante la infección se activan los sistemas celulares: macrófago/monocito, neutrófilo, basófilo, plaquetas y células endoteliales. A principios de siglo Metchnikoff⁶³, señaló que la célula clave de la defensa del huésped contra la infección era el macrófago. Estudios realizados en los últimos quince años han confirmado esta observación y contribuido a un mejor conocimiento de las funciones del macrófago, no sólo como una célula fagocítica y primordial de la defensa a nivel local, sino también como una célula secretora, lo que ha cambiado nuestro concepto acerca del papel desempeñado por el macrófago en la sepsis y más específicamente en la patogénesis del shock séptico y fallo multiorgánico, puesto que muchos de los acontecimientos fi-

siopatológicos —hemodinámicos y metabólicos— observados durante el mismo se pueden explicar por las acciones sistémicas de algunos de los más de 100 mediadores —denominados citocinas— liberados por el macrófago, activado durante la infección^{62-65, 69}. La importancia del macrófago —células fijadas en los distintos órganos de nuestra economía y monocitos circulantes derivados de un precursor común de la médula ósea— en la respuesta a la infección se ilustra con las siguientes observaciones experimentales⁶⁶⁻⁶⁸: el 35-40 % de las bacterias en la cavidad peritoneal, están asociadas y mezcladas con los macrófagos a los veinte minutos, lo que demuestra que los macrófagos peritoneales juegan un papel primordial y precoz en el control y aclaramiento de las bacterias, protegiendo al animal de una peritonitis⁶⁶. Sin embargo, sus acciones a nivel sistémico pueden tener efectos deletéreos, como demuestra la siguiente observación experimental⁶⁶⁻⁶⁸, realizada en dos poblaciones de ratones cuya única diferencia radica en un gen que controla alguna de las funciones de los macrófagos; pues bien, la mortalidad osciló entre el 50-100 % en la población de ratones cuyos macrófagos responden normalmente al estímulo infeccioso, mientras que tan sólo alcanzó un 25 % en la población de ratones cuyos macrófagos no responden a la endotoxina. Esta observación experimental demuestra el papel esencial y al mismo tiempo paradójico del macrófago en la sepsis. De un lado, es esencial y necesario para limitar y proteger al huésped de la infección, y de otro, ésta puede ocasionar la muerte del huésped a través de un estímulo incontrolado del macrófago, quien libera una serie de mediadores cuyos efectos sistémicos continuos pueden resultar letales.

El macrófago puede ser estimulado inespecíficamente por muchos de los inductores de la respuesta inflamatoria del huésped a la infección y específicamente por la endotoxina^{15, 64, 69, 70}. El macrófago estimulado inicia una respuesta secretora de una serie de mediadores con efectos locales y sistémicos, de los que en el momento actual solamente conocemos las acciones de un pequeño número que han sido implicados en la patogenia del shock séptico y fallo multiorgánico.

La interleucina-1: denominación que engloba un grupo de péptidos con acciones y características muy similares —pirógeno endógeno (EP), mediador endógeno de los leucocitos (LEM), factor activador de los linfocitos (LAF) y probablemente otros—. Es una monocina segregada por los macrófagos, linfocitos y células endoteliales; tiene un amplio espectro de actividades biológicas^{70, 71} y ha sido implicada como mediador en la patogenia del shock séptico y fallo multiorgánico⁷⁰⁻⁷⁵.

Produce fiebre por estímulo directo del hipotálamo, neutrofilia por estímulo de la médula ósea, aumento del cobre sérico y disminución de hierro y zinc y estimula la síntesis de las proteínas de la fase aguda por el hígado. Estimula la liberación del TNF, interleucina 6 y 8, PAF, leucotrienos, tromboxano A2, prostaglandinas y puede estimular su propia producción. Promueve la adhesión de las

células endoteliales y es un potente quimioactivo para los neutrófilos, favoreciendo su acúmulo, agregación y adhesividad a la célula endotelial y actividad, perpetuando y acentuando las acciones nocivas previamente descritas de los leucocitos. Aumenta la actividad procoagulante de la célula endotelial y liberación endotelial de un inhibidor de un activador de plasminógeno, favoreciendo la trombosis. Tiene acciones sinérgicas con el TNF alfa y aumenta la sensibilidad celular al mismo. Estimula la secreción de insulina y glucagón y deprime la síntesis de esteroides adrenales. Suprime la actividad de la lipoproteinlipasa. Además, ha sido implicado como el mediador de la proteólisis muscular, atrofia muscular y balance de nitrógeno negativo e hipercatabolismo característico de la sepsis y fallo multiorgánico. Sin embargo, los estudios realizados en humanos a los que se inyecta eticolanona —conocido inductor de la síntesis de interleucina-1— no confirman que la proteólisis muscular, hipercatabolismo y balance negativo de nitrógeno o consumo de oxígeno se modifiquen significativamente y, por tanto, sean mediados por esta monocina^{72,73}. Por el contrario, estudios realizados en animales de experimentación demuestran una correlación muy significativa entre el estado hipermetabólico y los niveles de cortisol, glucagón y catecolaminas y, por tanto, el grado de hipermetabolismo estaba directamente relacionado con el nivel de hormonas catabólicas⁷². La causa de la proteólisis muscular y estado hipermetabólico es muy importante no sólo desde una óptica académica, sino también práctica y terapéutica, ya que un grupo de investigadores⁷⁴ sostiene que el fallo multiorgánico es debido a una alteración del sustrato energético que se inicia y origina a nivel muscular y posteriormente se extiende al hígado y tejido adiposo.

El factor de necrosis tumoral alfa (caquectina), citocina liberada por el macrófago, linfocitos y células endoteliales, posee acciones multisistémicas, y los trabajos realizados en los últimos cinco años han demostrado que es un mediador muy importante en la fisiopatología del shock séptico y fallo multiorgánico. La administración del TNF a animales de experimentación produce los efectos deletéreos —fiebre, acidosis metabólica, diarrea, coagulación intravascular, hipotensión, hipoperfusión, disminución del gasto cardíaco y shock— observados durante la endotoxemia. Los animales de experimentación pretratados con anticuerpos anti-TNF sobreviven a dosis letales de endotoxina. Por tanto, muchos de los efectos de la endotoxina parecen ser mediados vía TNF. También produce un estado de anorexia y pérdida de peso similar a la caquectina observada en circunstancias naturales. Es un potente pirógeno por efecto directo sobre los centros termorreguladores hipotalámicos. Induce la síntesis de proteínas hepáticas de la fase aguda y suprime la síntesis de lipoproteinlipasa. Posee múltiples funciones inmunorreguladoras, incluyendo regulación de la diferenciación de las células B; favorece la actividad de las células asesinas, proliferación de células T y de interleucina-2, la que a su vez es necesaria para potenciar la proliferación de células T. Es-

timula la liberación del factor de activación plaquetaria, leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandinas. Estimula la producción de células polimorfonucleares de la médula ósea y su actividad fagocítica y adhesión de las células endoteliales polimorfonucleares, eosinófilos, basófilos y monocitos. Activa el sistema de coagulación y complemento. Tiene efectos tóxicos directos sobre las células endoteliales e incrementa la permeabilidad microvascular. En el momento actual es la única citocina que cumple los criterios de Koch, ya que su administración origina una respuesta del huésped similar a la esperada después de la infusión de bacterias patógenas o endotoxina. Se ha demostrado en la circulación de pacientes que fallecen de sepsis meningocócica y otros tipos de sepsis, y su concentración en sangre guarda estrecha relación con el pronóstico⁷⁶⁻⁸⁹.

Por estas razones, el factor de necrosis tumoral puede ser considerado como el más probable mediador primario de los muchos con que responde el huésped a la infección grave.

Los macrófagos activados, igual que los leucocitos y plaquetas, segregan grandes cantidades de metabolitos del ácido araquidónico⁹⁰. Los metabolitos del ácido araquidónico, principalmente prostaglandina I2 (prostaciclina) y tromboxano A2, han sido extensamente estudiados como posibles mediadores en los acontecimientos fisiopatológicos de la sepsis y fallo multiorgánico⁹¹⁻⁹⁹. La prostaciclina es un potente vasodilatador y tiene efectos antiagregantes plaquetarios y un papel clave en la respuesta inmunológica, ya que inhibe la producción de interleucina-2 por las células T, de ayuda considerada como crucial para la regulación de los efectos citotóxicos celulares y producción de anticuerpos por la población de células T⁹⁵.

El tromboxano A2 es el agregante plaquetario más potente conocido y tiene una intensa acción vasoconstrictora. En estudios experimentales y clínicos se ha observado que la 6-cetoprostaglandin F1A (PGF1a), producto estable de la hidrólisis de la prostaglandina PGI2, está elevada en la endotoxemia y shock séptico⁹²⁻⁹⁴. El tromboxano B2 plasmático, producto estable de la hidrólisis del tromboxano A2, está también elevado en el shock endotóxico experimental^{92-94,97}, shock séptico y en los pacientes que fallecen en shock séptico^{92,93}. Los animales de experimentación endotóxicos y sépticos tratados con fármacos que inhiben la ciclooxigenasa mejoran de las alteraciones patológicas, incluyendo la mortalidad⁹⁷.

Otro mediador endógeno mayor que ha sido objeto de numerosos estudios es el factor de activación plaquetaria (PAF), fosfolípido formado por la acción de la fosfolipasa A2 sobre las membranas celulares como respuesta a un estímulo inmunológico o hipóxico. El PAF puede ser producido por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas y células endoteliales. Debido a sus potentes acciones patofisiológicas en una variedad de sistemas biológicos y posibles interacciones con los ecosanoides, este fosfolípido está considerado en el momento actual como

un mediador primordial en la patogenia del fallo multiorgánico. El PAF estimula la liberación del TNF, leucotrienos y tromboxano A₂. Activa los leucocitos y subsecuentemente la formación de radicales libres. Favorece la agregación plaquetaria y trombosis. Tiene un efecto inotrope negativo y disminuye la presión arterial. Induce daño cerebral y vasoconstricción cerebral y puede ser neurotóxico. Aumenta notablemente la permeabilidad microvascular, acción de 100 a 1.000 veces más potente que la de la mayoría de los otros mediadores, a excepción de los leucotrienos, que es sólo dos-tres veces más potente; origina el síndrome Leak Capilar con salida de líquidos y solutos de alto peso molecular de la circulación. Además de sus acciones directas, el PAF parece funcionar como punto de partida de la cadena de mediadores que producen el daño celular. Se ha observado que el TNF estimula los leucocitos y células endoteliales a sintetizar y formar PAF, y éste, al ser liberado, estimula la liberación de tromboxano A₂ y leucotrienos (LDT₄) y juntos producen isquemia esplácnica y daño intestinal con alteraciones y formación de factores tóxicos, tales como el «factor depresor del miocardio». Al mismo tiempo, la isquemia esplácnica puede ser un mecanismo muy importante de letalidad, ya que la alteración de la barrera intestinal motivaría el paso de gérmenes intestinales al torrente sanguíneo —translocación de gérmenes— que actuarían como estímulo mantenido de la producción de mediadores humorales y celulares que conducen al fallo multiorgánico¹⁰⁰⁻¹¹¹.

Vemos, pues, cómo la mayoría de los mediadores dañan la célula endotelial. Esta es un elemento primordial en la salvaguardia del flujo e integridad de la microcirculación. Sin embargo, la célula endotelial no es un espectador pasivo de todos y cada uno de los acontecimientos señalados, sino que, por el contrario, es una célula activa con un elaborado sistema de defensa. Como los macrófagos, las células endoteliales segregan TNF, interleucina-1, interleucina-6, PAF, metabolitos del ácido araquidónico y también factor de relajación del endotelio y endotelina-1 —el más potente vasoconstrictor conocido—, que inicialmente tienen una misión de defensa y pueden ser beneficiosos, ya que impiden y/o reparan el daño endotelial. Si el endotelio no es capaz de impedir y/o aminorar la acción de los mediadores y autorrepararse, los propios mediadores endoteliales se liberan a la circulación, perpetuando y extendiendo el daño capilar, que se generaliza a todos los órganos y sistemas de nuestro organismo y cuya expresión clínica es fallo multiorgánico^{112, 113} (Fig. 1).

Bibliografía

1. Skillman JJ, Bushnell LS, Gollman H y cols.: Respiratory failure, Hypotension, Sepsis and Jaundice: A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg*, 117:523-530, 1969.
2. Tilney NI, Bailey GL y Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms. An unsolved problem in post-operative care. *Ann Surgery*, 178:117-122, 1979.

Tabla III. Criterios de fallo de órganos y sistemas

Fallo cardiovascular:
Frecuencia cardíaca < 54/min.
Presión arterial media < 49 mmHg (presión sistólica < 60 mmHg).
Taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular.
pH sérico < 7,24 con Pa CO ₂ < 49 mmHg.
Fallo respiratorio (presencia de uno o más de lo siguiente):
Frecuencia respiratoria < 5/min o < 49 mmHg.
Pa CO ₂ > 50 mmHg.
Aa DO ₂ > 350 mmHg.
Dependencia del ventilador o CPAP en el segundo día de FMO.
Fallo renal (presencia de uno o más de lo siguiente):
Gasto urinario < 479 ml/24 h o < 159 ml/8 h.
BUN sérico > 100 mg/100 ml (> 36 micromoles/l).
Creatinina sérica > 3,5 mg/100 ml (> 310 micromoles/l).
Fallo hematológico (presencia de uno o más de lo siguiente):
Leucocitos < 1.000 ml.
Plaquetas < 20.000 mm.
Hematócrito < 20 %.
Fallo hepático:
Ictericia.
Bilirrubina > 6 mg.
T. protrombina > 4 segundos sobre control (en ausencia de coagulación sistémica).
Fallo neurológico:
Puntos escala de Glasgow < 6 (en ausencia de sedación).
La escala de Glasgow valora: apertura de ojos, respuesta verbal y motora.

Knaus WA y Wagner DP. *Critical Care Clinics*, 5:221-233, 1989.

3. Baue AE: Multiple, progressive, o sequential systems failure: A syndrome of the 1970. *Arch Surg*, 110:779-781, 1975.
4. Eiseman, B, Beart R y Norton L: Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*, 144:323-326, 1977.
5. Mc Menamy RH, Birkhahn R, Oswald G, Reed R, Rumph CL, Vaidyanath N, Yu L, Cerra FB, Sorkness R y Border JR: Multiple systems organ failure I: The basal state. *J of Trauma*, 21:99-114, 1981.
6. Fry DE, Garrison RN y Heitsch RC: Determinants of death in patients with intraabdominal abscess. *Surgery*, 88:517, 1980.
7. Decamp MM y Demling RH: Posttraumatic multisystem organ failure. *JAMA*, 260:530-534, 1988.
8. Lumb PD: Multiple organ system failure. En Hoyt, Tonnesen y Allen (ed). *Critical care practice*. W B Saunders Company, 422-426, 1991.
9. Knaus WA y Wagner DP: Multiple systems organ failure: Epidemiology and prognosis. *Critical Care Clinics*, 5, 2:221-233, 1989.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP y Zimmerman JE: Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg*, 202:685-693, 1985.
11. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D y Maier RV: Multiple organ-Failure Syndrome. *Arch Surg*, 121:196-208, 1986.
12. Michie HR y Wilmore DW: Sepsis, Signals and Surgical Sequelae. (A Hypothesis.) *Arch Surgery*, 125:531-536, 1980.
13. Thomas L: *The lives of a cell*. Nueva York, Viking Press, 1974.
14. Cannon WB: The course of event in secondary wound shock. *JAMA*, 73:174-181, 1919.
15. Morrison DC y Ullvitch: The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. A review. *Am J Pathol*, 93:527-601, 1978.
16. Robinson JA, Klodnycky ML, Loeb HS, Racic MR y Gunnar RM: Endotoxin, prekalikrein, complement and systemic vascular resistance. Sequential measurement in man. *Am J Med*, 59:61-67, 1975.
17. Mc Cabe WR: Serum complement levels in bacteremia due to gram-negative organisms. *New Engl J Med*, 288:21-23, 1973.
18. Fearon DT, Ruddy S, Schur PH y Mc Cabe WR: Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. *New Engl J Med*, 292:937-940, 1975.

19. Fust G, Petras G y Ujhelye E: Activation of the complement system during infection due to gram-negative bacteria. *Clin Immunol Immunopathol*, 5:293, 1976.
20. León C, Rodrigo MJ, Tomasa A, Gollar MT, Latorre FJ, Rius J y Brugués J: Complement activation in septic shock due to gram-negative and gram-positive bacteria. *Crit Care Med*, 10:308-310, 1982.
21. Whaley K, Yee Khong T y Mc Cartney AC: Complement activation and its control in gram-negative endotoxin shock. *J Clin Lab Immunol*, 2:117, 1979.
22. Parrillo JE, Burch C, Parker M, Smith MY, Shechamer JM, Natanson C y Masur M: C5a production during septic shock in man: Elevated C5a levels correlate with decreased vascular resistance. *Clin Res*, 31:259A, 1983.
23. Parker M, Ognibem F, Natanson C, Shechamer JH, Schlesinger T, Roach P, Burch T y Parrillo JE: Elevated C5a levels in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 13:303 (abstract), 1985.
24. Sprung CL, Schieltz DR, Marcial E, Charlis PV, Geebard MA, Arnold PI y Long WM: Complement activation in septic shock patients. *Crit Care Med*, 14:525-528, 1986.
25. Thijs LG, Nuyens JH y Hack CE: Role of complement activation in human sepsis and septic shock. En Vincent JL (ed.), *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, pp. 55-62, 1987.
26. Hygeli TE: Complement anaphylatoxins as plasma mediators of spasmogens and chemotoxins. En Reisfeld RA y Mandy W (eds.), *Current topics in molecular immunology*. New York. Pergamon Press, pp. 225-279, 1979.
27. Hinshaw LB, Jordan MM y Vick JA: Histamine release and endotoxin shock in the primate. *J Clin Med*, 40:1631-1637, 1961.
28. Hinshaw LB, Vick JA, Carlson CH y cols.: Role of histamine in endotoxin shock. *Proc Soc Exp Biol Med*, 104:379-187, 1960.
29. Vick JA, Mehlman B y Heiffer MH: Early histamine release and death due to endotoxin. *Proc Soc Exp Biol Med*, 137:902-906, 1971.
30. Krause SM y Hess ML: Diphenhydramina protection of the failing myocardium during gram negative endotoxemia. *Circ Shock*, 6:75-87, 1979.
31. Craddock PR, Hammerschmidt DE, White JG, Dalmaso AP y Jacob HS: Complement (C5a) induced granulocyte aggregation in vitro: A possible mechanism of complement mediate leukostasis and leukopenia. *J Clin Invest*, 60:260-264, 1977.
32. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE y Moldow CF: Complement induced granulocyte aggregation: An unsuspected mechanism of disease. *New Engl J Med*, 302:789-794, 1980.
33. Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Browers TK y Jacob HS: Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. *J Clin Invest*, 61:1161-1167, 1978.
34. Tonnesen MG, Smedly LA y Henson PM: Neutrophil-endothelial cell interactions. Modulation of neutrophil adhesive was induced by complement fragments C5a and C5a-des-arg and F-met-leuphe (FMLP) in vitro. *J Clin Invest*, 74:1581-1592, 1984.
35. Tonnesen MG, Anderson DC, Springer TA, Knedler A, Avdi N y Henson PM: MAC-1 glycoprotein family mediates adherence of neutrophils to endothelial cells stimulated by leukotriene B4 and platelet-activating factor. *Fed Proc* (abstract), 45:379, 1986.
36. Baggiolini M, Bretz U, Dewald B y cols.: The polymorphonuclear leukocyte. *Agents Actions*, 8:3-10, 1978.
37. Babior BM: The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest*, 73:599-601, 1984.
38. Babior BM: Oxidants from phagocytes: Agents of defense and destruction. *Blood*, 64:959-966, 1984.
39. Fantone JC y Ward PA: Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol*, 107:397-418, 1982.
40. Tappel AL: Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc*, 32:1870-1874, 1973.
41. Ellman H: Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med*, 12:629-633, 1984.
42. Lewis MS, Whatley RE, Cain P, Mc Intyem, Prescott SM y Zimmerman GA: Hydrogen peroxide stimulates the synthesis of platelet-activating factor by endothelium and induces endothelial cell-dependent neutrophil adhesion. *J Clin Invest*, 82:2045-2062, 1988.
43. Tadeka K, Shimada Y, Amano M, Sakai T, Akada T y Yoshiy I: Plasma lipid peroxide and alpha-tocopherol in critically ill patients. *Crit Care Med*, 12:957-959, 1984.
44. Morrison DC y Cochran CG: Direct evidence for Hageman factor (factor XII), activation by bacterial lipopolysaccharides (Endotoxins). *J Exp Med*, 140:797-811, 1974.
45. Ghebrehwet B, Silverberg M y Kaplan AP: Activation of the classical pathway of complement by Hageman factor fragment (HFF). *J Exp Med*, 153:665-676, 1981.
46. Murano G: The Hageman connection: Interrelationships of blood coagulation fibrinolytic activity, Kinin generation and complement activation. *Am J Hematol*, 4:409, 1978.
47. Miller RL, Reichgott y Melmon KL: Biochemical mechanism of generation bradykinin by endotoxin. *J Infect Dis*, 128 (Suppl.):144, 1973.
48. Aving BM, Hijima Y y Pisano JJ: Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl Med*, 299:66, 1978.
49. Ratnoff OD y Naff GB: The conversion of C'1s a C1 esterase by plasmin and trypsin. *J Exp Med*, 125:337, 1969.
50. Erdos EG y Miwa I: Effect of endotoxin shock on the plasma kallikrein system in rabbit. *Fed Proc*, 27:97-102, 1968.
51. Aasen AD, Frolich y Saugstad OD: Plasma kallikrein activity and prekallikrein levels during endotoxin shock in dogs. *Eur Surg Res*, 10:152-162, 1978.
52. Mason K, Klebeberg U y Dolan P: Plasma kallikrein and Hageman factor in gram negative bacteremia. *Ann Intern Med*, 73:545-551, 1970.
53. Hirch EF, Nakajima T y Oshima G: Kinin system responses in sepsis after trauma in man. *J Surg Res*, 17:147-153, 1974.
54. Kalter ES y Bouma BN: The kallikrein-kinin system during bacterial shock. *Throm Haemost*, 46:9, 1981.
55. Aasen AD, Smith-Erichsen N y Amundsen E: Plasma kallikreinkin system in septicemia. *Arch Surg*, 118:343-346, 1983.
56. Kalter S, Daha R, Tecate W, Verhoef J y Bouma N: Activation and inhibition of Hageman factor dependent pathways and the complement system in uncomplicated bacteremia or bacterial shock. *J Infect Dis*, 151:1010-1027, 1985.
57. Martínez Brotóns F y Oncins J: Déficit de antitrombina III en el shock séptico. *Biol Clin Hematol*, 1 (Suppl.):49-56, 1987.
58. García Frade LJ, Landín Limeses L, García Abelló A, Martín Negro JL, Navarro JL, Creighton LJ y Gaffney RJ: Changes in fibrinolysis in the intensive care patients. *Trombosis Research*, 47:593-599, 1987.
59. Hesselvik F, Blomback M, Brodin B y Maller R: Coagulation, fibrinolysis, and kallikrein systems in sepsis Relation to outcome. *Crit Care Med*, 17:724-733, 1989.
60. Kimban HR, Kelmors KL y Wolff S: Endotoxin-induced kinin proaction in man. *Proc Soc Exp Biol Med*, 139:1078, 1972.
61. R. Mc Conn (ed.): *The role of chemical mediators in acute illness and injury*. New York. Raven Press, 1982.
62. Solomkin JS y Simmons RL: Cellular and subcellular mediators of acute inflammation. *Surg Clin Nort Amer*, 63:225-243, 1983.
63. Meetchnikoff E: *Immunity in infective diseases*. London. Cambridge University Press, pp. 1-159, 1907.
64. Takemura R y Werb Z: Secretory products of macrophages and their physiological functions. *Am J Physiol*, 246:C1-C9, 1984.
65. Powanda MC y Beisel WR: Hypothesis: leucocyte endogenous mediator endogenous pyrogen, lymphocyte, activating factor modulates the development of nonspecific and specific immunity and affects nutritional status. *Am J Clin Nutr*, 35:762-768, 1982.
66. Dunn DL, Barke RA, Ewald DC y Simmons RL: Macrophages and translymphatic absorption represent the first line of host defense of the peritoneal cavity. *Arch Surg*, 122:105-110, 1987.
67. Baker CC y Kupper TS: Clarification of the role of endotoxin in intraabdominal and systemic sepsis. *Surg Forum*, 36:68-70, 1985.
68. Adms DO, Marino PA y Meltzer MS: Characterization of genetic defects in macrophage tumoricidal capacity. Identification of murine strains with abnormalities in secretion of cytolytic factors and

D. LISTE y cols.

- ability to bind with neoplastic targets. *J Immunol*, 126:1843-1847, 1981.
69. Filkins JP: Monokines and the metabolic pathophysiology of septic shock. *Fed Proc*, 44:300-304, 1985.
 70. Dinarello CA: Interleukin 1. *Rev Infect Dis*, 6:51-95, 1984.
 71. Watters JM, Bessey PQ, Dinarello CA, Wolff SM y Wilmore DW: The induction of interleukin 1 in humans and its metabolic effect. *Surgery*, 98:298-306, 1985.
 72. Bessey PQ, Watters JM, Aokiti TT y Wilmore DW: Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg*, 200:264-281, 1984.
 73. Hasselgren PO, James JH, Benson DW, Lim S y Fischer JE: Is there a circulating proteolysis-inducing factor during sepsis? *Arch Surg*, 125:510-514, 1990.
 74. Cerra FB: Hypermetabolism-organ failure syndrome: A metabolic response to injury. *Crit Care Clin*, 5:289-303, 1989.
 75. Clowes GHA, George BC, Ville CA y Saravis CA: Muscle proteolysis induced by a circulating peptide in patients with sepsis or trauma. *New Engl J Med*, 308:545-552, 1983.
 76. Aggarwal BB, Korhr WJ, Haas PE, Moffat B, Spencers A, Henzel WJ, Bringman TS, Nedwin GE, Goeddel DV y Markins RN: Human tumor necrosis factor: Production, purification and characterization. *J Biol Chem*, 260:2345-2354, 1985.
 77. Beutler B y Cerami AC: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 320:584-588, 1986.
 78. Beutler B, Milsark IW y Cerami AC: Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science*, 229:869-871, 1985.
 79. Beutler B y Cerami A: Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*, 316:379-385, 1987.
 80. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bemheim HA, Bentler B, Cerami A, Figaci IS, Palladino A y O'Connor JV: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1.
 81. Oliff A, Defeo-Jones D y Boyer M: Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell*, 50:555, 1987.
 82. Kashiwa H, Wright SC y Bonavida B: Regulation of B cell maturation and differentiation. I. Suppression of pokeweed mitogen-induced B cell differentiation by tumor necrosis factor (TNF). *J Immunol*, 138:1383-1390, 1987.
 83. Ostensen ME, Thiele DL y Lipsky PE: Tumor necrosis factor enhances cytolytic activity of human natural killer cells. *J Immunol*, 138:4185-4191, 1987.
 84. Scherurich P, Thomas B, Ucer U y Pfizenmaier K: Immunoregulatory activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF): Induction of TNF receptors on human T cells and TNF mediated enhancement of T cell responses. *J Immunol* 138:1786-1790, 1987.
 85. Waage A, Halstensen A y Espawik T: Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* i:355-357, 1987.
 86. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lobard P y Lamber PH: Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *New Engl J Med*, 319:397-400, 1988.
 87. Damas P, Reuter A, Gysen PH, Demonty J, Lamy M y Franchimont P: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*, 17:975-978, 1988.
 88. Debets JMH, Kampmeijer R, Van Der Linden M, Buurman WA y Van der Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med*, 17:489-494, 1989.
 89. Beutler B: Cachectin in tissue injury, shock and related states. *Crit Care Clin*, 5:353-369, 1989.
 90. Meltzer MS y Nacy CA: Cell-cell interactions during inflammation: The role of the macrophage. *Crit Care State of the Art*, 8:119-133, 1987.
 91. Webb PJ, Werswick MF, Scully J, Zahavi J y Kakkae V: Do prostacyclin and thromboxane play a role in endotoxin shock. *Br J Surg*, 68:720-724.
 92. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WE y Rambo W: Plasma thromboxane levels are elevated in patients dying with septic shock. *Lancet* ii:174-175, 1982.
 93. Halushka PV, Reines HD, Barrow SE, Blair IA, Dollery CT, Rambo W, Cook JA y Wise VC: Elevated plasma 6-ketoprostaglandin F1a in patients in septic shock. *Crit Care Med*, 13:451-453, 1985.
 94. Carmona RH, Tsao TC y Trunkey DD: The role of prostacyclin and thromboxane in sepsis and septic shock. *Arch Surg*, 119:189-192, 1984.
 96. Butler RR, Wise WC y Halushka PV: Thromboxane and prostacyclin production in septic shock. *Adv Shock Res*, 7:133, 1982.
 97. Wise WC, Cook JA y Eller T: Ibuprofen improves survival from endotoxic shock in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 215:160, 1980.
 98. Sprague RS, Stephenson AH, Dahms TE y Lonigro AJ: Proposed role for leukotrienes in the pathophysiology of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 5:315-331, 1989.
 99. Petrak RA, Balk RA y Bone RC: Prostaglandins, cyclooxygenase inhibitors, and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 5:303-315, 1989.
 100. Braquet P, Touqui L y Shen TY: Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev*, 39:97, 1987.
 101. Lewfer AM: Induction of tissue injury and altered cardiovascular performance by platelet-activating factor: Relevance to multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 5:331-353, 1989.
 102. Tolins JP, Vercellotti DM, Wilkowske M, Jacob S y Raji L: Role of platelet activating factor in endotoxemia acute renal failure in the muscle rat. *J Lab Clin Med*, 113:316-324, 1989.
 103. Wallace JL, Steel G, Whittle BJ, Lagente V y Vargaftig B: Evidence for platelet-activating factor as a mediator of endotoxin-induced gastrointestinal damage in the rat. Effects of three platelet-activating factor antagonists. *Gastroenterology*, 93:765-773, 1987.
 104. Koltai M, Hosford D, Guinot P, Esanu A y Braquet P: Platelet-activating factor (PAF). A review of its effects, antagonist and possible future clinical implications (Part 1). *Drugs*, 42 (1):9-29, 1991.
 105. Koltai M, Hosford D, Guinot P, Esanu A y Braquet P: Platelet-activating factor (PAF). A review of its effects, antagonist and possible future clinical implications (Part 2). *Drugs*, 42 (2):174-204, 1991.
 106. Jones AL: The intestinal immune system. A time for the reaper. *Gastroenterology*, 87:234, 1984.
 107. Deitch EA: Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg*, 124:699, 1989.
 108. O'Dwyer SD, Michic HR y Ziegler TR: A single dose of endotoxin increases intestinal permeability in healthy humans. *Arch Surg*, 210:449, 1989.
 109. Rush BF, Sori AJ, Murphy TJ, Smith SM, Flanagan JJ y Machiedo GW: Endotoxemia and vateremia during hemorrhagic shock: the link between trauma and sepsis? *Ann Surg*, 207:549-554, 1988.
 110. Border JR, Hasset J, Le Duca J, Seiber R, Stenbergs, Mills B, Losi P y Bordero: The gun origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg*, 206:427-448, 1987.
 111. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL y Polk HC: Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg*, 115:136-140, 1980.
 112. Feuerstein G, Feuerstein N y Hallenbeck J: Cellular and humoral interactions in acute microvascular injury: A pivotal role for the endothelial cell. *Critical Care State of the art*, 8:99-119, 1987.
 113. Pinsky MR: Multiple systems organ failure: Malignant intravascular inflammation. *Crit Care Clin*, 5:195-199, 1989.