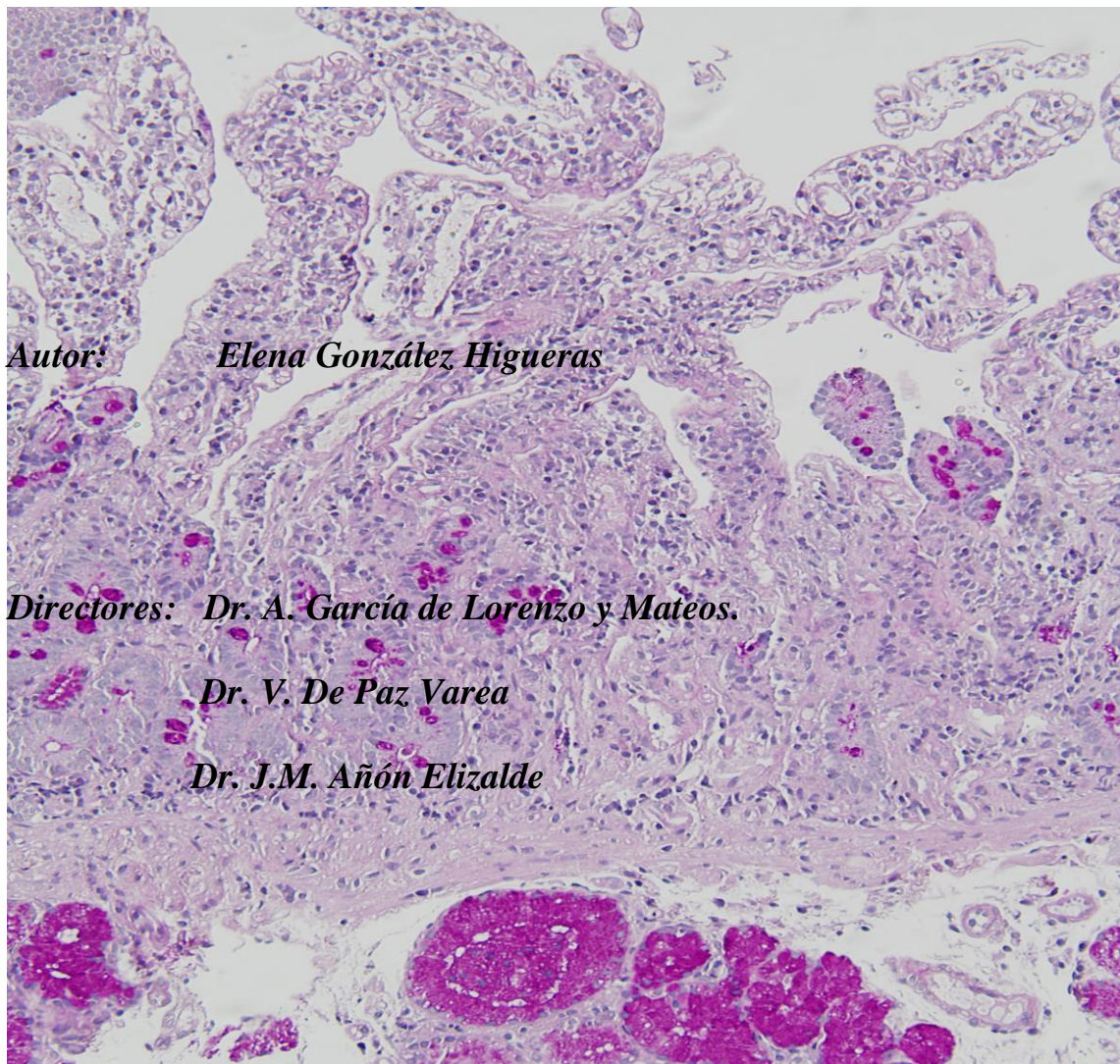


Estudio Anatómico del Fallo del Sistema Digestivo en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple



Autor: *Elena González Higuera*

Directores: *Dr. A. García de Lorenzo y Mateos.*

Dr. V. De Paz Varea

Dr. J.M. Añón Elizalde

Madrid 2013

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Abelardo García de Lorenzo y Mateos, Director, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Agradecerle su guía, estímulo y confianza en el desarrollo de esta tesis.

Al Dr. Vicente de Paz Varea, Director, por su ilusión y entusiasmo constante en la finalización de este trabajo. Su guía y orientación han sido claves para el buen trabajo que hemos realizado juntos.

Al Dr. José Manuel Añón Elizalde, Director, por su contribución y participación en el desarrollo de esta tesis. Agradecer su aportación crítica y orientaciones indispensables en este trabajo.

Al Dr. Jesús Razquin Murillo, Patólogo, por su trabajo y compromiso en la descripción de las muestras. Su labor ha sido una ayuda inestimable.

Al Servicio de Digestivo, en especial a la Dra. Carmen Julia Gómez, gracias a su ayuda y colaboración desinteresada este proyecto ha salido adelante.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, por su colaboración a lo largo de estos años.

A mi familia

ÍNDICE

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN

I-A. Antecedentes sobre el Fracaso Multiorgánico

I-B. Importancia del Sistema Digestivo

I-C. Posibles mecanismos del Fallo del Sistema Digestivo

I-D. Translocación bacteriana

I-E. Relevancia científica y sociosanitaria

I-F. Justificación.

II- OBJETIVOS

II-A. Objetivo Primario

II-B. Objetivo Secundario.

III- METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

III-A. Diseño

III-B. Criterios de inclusión

III-C. Criterios de exclusión

III-D. Métodos

III-E. Descripción de variables

III-F. CEIC y Consentimiento informado

III-G. Tratamiento estadístico

IV- RESULTADOS

V- DISCUSIÓN

VI- CONCLUSIONES

VII- FIGURAS

VIII- TABLAS

IX- IMÁGENES

X- ANEXOS

XI- BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

FMO: Fallo Multiorgánico

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

ISS: Injury Severity Score

LPS: Lipopolisacaridos

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

MPM: Mortality Predictive Model

NE: Nutrición Enteral

NO: Óxido Nítrico

NPT: Nutrición Parenteral

ONOO: Súper Óxido Nítrico

PCR: Proteína C Reactiva

PIA: Presión intraabdominal

RIS: Respuesta inflamatoria Sistémica

RL: Regresión Logística

SAPS: Simplified Acute Phisiology Score

SCA: Síndrome Compartmental Abdominal

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment

SDOM: Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

TJs: Tight Junctions

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

INTRODUCCIÓN

I- INTRODUCCIÓN

I-A. Antecedentes sobre el fracaso multiorgánico

En 1913 Sir William Osler¹ en relación a la infección grave local de mala evolución, escribe "... Salvo en casos excepcionales, parece que el paciente muera por la respuesta de su cuerpo a la infección mas que por la propia infección..."

En los años 80 Norton² y Faist y colaboradores³, por separado, observaron la existencia de pacientes que sin foco séptico alguno, presentaban según la gravedad de sus lesiones, una indefectible evolución hacia un Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), describiéndose de esta manera y por primera vez, la existencia de un Fallo Multiorgánico (FMO) que comienza por causa no infecciosa.

Estos autores observaron una común evolución a FMO fuere cual fuere la causa desencadenante percibiendo la clínica y la fisiopatología de la Respuesta Inflamatoria Sistémica (RIS) que más tarde se definiría en la conferencia de consenso en el año 1991⁴ por la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine y completada y modificada por la reunión de la misma en el año 2001⁵

En ellas se establecieron también los criterios de Sepsis, Sepsis Grave y Respuesta Inflamatoria Sistémica, comprobándose definitivamente que ésta última no siempre está ligada a un origen infeccioso (Tabla 1).

La RIS es un proceso inflamatorio de afectación universal resultado de diferentes causas y naturalezas. Su prevalencia es muy elevada como precursor del SDOM, afectando a un tercio de los enfermos hospitalizados, aunque no sean pacientes críticos y a más de la mitad de los pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados

Intensivos (UCI) que se amplia a más del 80% en UCI de dedicación exclusiva a enfermos críticos de procedencia quirúrgica y traumatológica⁶.

Distintas agresiones pueden producir una RIS y esta dar lugar a una lesión tisular masiva que acabaría evolucionando en un fallo de órganos consecutivo dando lugar a un SDOM. Esta RIS estaría mediada por una serie de moléculas más conocidas en los últimos años, que producirían una inflamación generalizada y muchas veces mortal. Inicialmente, después del trauma o cualquier causa infecciosa o no, se produciría una liberación de citoquinas, mediadores lipídicos, óxido nítrico (NO), oxidantes y enzimas destructoras de tejidos y otros productos proinflamatorios, dando lugar a una muerte celular masiva de parénquimas y epitelios que explicaría los fracasos orgánicos correspondientes. Hoy además sabemos que el riesgo de morir o sobrevivir a una RIS tiene una dependencia en la idiosincrática respuesta inflamatoria de cada individuo, como así lo anuncian algunos estudios ya publicados y otros prometedores en relación con el polimorfismo genético⁷.

El modo como la RIS produce daño celular en el sistema gastrointestinal no está completamente aclarado, pero trabajos recientes^{8,9} comienzan a explicar la importancia de la integridad de las proteínas que unen las membranas celulares, “Tight Junctions” (TJs) y que conforman las barreras epiteliales. El normal funcionamiento de estas barreras mantiene la polaridad celular y por tanto “la función barrera” que genera los distintos ambientes en los compartimentos de los órganos, controlando la semipermeabilidad de las membranas y el paso de solutos por difusión pasiva y activa. La presencia de las TJs, es necesaria para mantener la concentración de gradientes entre los compartimentos definidos por los epitelios.

Las proteínas que constituyen las TJs son las llamadas: claudinas y ocludinas. Dentro de estas proteínas se encuentran las denominadas Guanilato/Quinasa-dependientes ZO-1, ZO-2 y ZO-3. De estas la más importante sería la ZO-1, que trabaja

en unión recíproca con las colas citoplásmicas de ocludinas y de claudinas, y forma la unión también de la membrana con el citoesqueleto celular del tipo Actina-Miosina. Los estudios en embriones de ratón indican que la ZO-1 localizada en la membrana celular es el primer lugar en el que se produce la incorporación de las ocludinas, sugiriendo que la ZO-1 desempeña probablemente un papel central en el montaje de TJs maduras. La destrucción parcial o total de las TJs en los distintos órganos facilitaría el deterioro funcional de cada órgano.

En el pulmón, la pérdida de la función de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -asa dependiente que mantiene la polaridad iónico-vectorial de la membrana, produciría la desaparición del drenaje que bombea agua y sodio desde la región apical del alveolo a su zona basal, desencadenando la aparición de edema pulmonar no cardiogénico.

En el hígado la alteración del drenaje de los ácidos biliares de los canalículos biliares hasta los espacios sinusoidales produciría colestasis intrahepática e ictericia colestásica con un aumento de la mortalidad en los pacientes que la presentan¹⁰.

En el tubo digestivo la liberación de las distintas citoquinas, factor de necrosis tumoral (FNT), Interferón- γ e interleuquina- 1β producen un aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa, dando lugar a un incremento de NO y de superóxido nítrico (ONOO) que produce disminución de ZO-1 (debilitamiento de las TJs). Esta alteración en la función de barrera a nivel intestinal produce la salida al torrente circulatorio de bacterias, productos microbianos, lipopolisacáridos (LPS), DNA bacteriano, cílios bacterianos y uniones Guanina-Citosina¹¹ y amplificación de la RIS.

En el riñón la disfunción de las TJs daría lugar a la alteración de la función tubular renal con pérdida de su especificidad, se produciría una liberación de sustancias vasoconstrictoras renales y un depósito glomérulo-tubular de trombina (sobre todo en los cuadros de sepsis) dando lugar a una insuficiencia renal establecida^{12, 13}.

Desde los años treinta y hasta los comienzos de la II Guerra Mundial, se pensaba que el factor que limitaba la supervivencia en los pacientes con graves heridas era el sistema cardiovascular¹⁴, años después cuando se empezaron a utilizar las transfusiones sanguíneas para el tratamiento del shock hipovolémico fue la función renal el factor limitante de la supervivencia en los grandes traumatizados. El avance técnico y la utilización de técnicas de depuración extrarrenal sustitutiva permitieron disminuir la mortalidad de la insuficiencia renal de origen hipovolémico durante la Guerra de Corea¹⁵.

Durante la primera mitad del siglo XX el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) ha recibido diferentes denominaciones tales como “colapso pulmonar postraumático” (primera guerra mundial), “pulmón húmedo” (segunda guerra mundial), pulmón de “shock” (guerra de Corea), “pulmón de Da Nang” (guerra de Vietnam); en 1967 Ausbaugh¹⁶ describió un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda compuesto por disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares bilaterales en la radiología de tórax y disminución de la distensibilidad pulmonar en doce pacientes que no tenían antecedentes de patología respiratoria. El cuadro descrito se definió como Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto por sus similitudes anatomopatológicas con el síndrome de distrés respiratorio del neonato. En 1994 se publicaron los resultados de la Conferencia de Consenso Americana-Europea en los que se establecieron los criterios para su definición¹⁷. Actualmente estos criterios han sido revisados y actualizados en la llamada Definición de Berlín¹⁸, si bien no logra resolver muchas de las limitaciones de la definición de 1994, tratándose todavía hoy de una entidad de difícil tratamiento y mal pronóstico.

Pocos años más tarde Baue¹⁹, señala que no es una lesión en si misma la clave del proceso evolutivo hacia el FMO y que lo más importante es la combinación de acontecimientos que desencadenan la aparición de un fallo secuencial de órganos.

Desde la primera vez que se acuña el término de FMO por Tilney y colaboradores²⁰, pasando por los trabajos de Eisman²¹ en 1977 y Fry²² en 1980 donde se implica a la sepsis como desencadenante del fallo de órganos en cadena, hasta nuestros días, se han ido realizando estudios y trabajos encaminados a la obtención de datos y parámetros biológicos que nos permitan medir y cuantificar la disfunción de cada órgano en particular y en su conjunto con el objetivo de tener un instrumento de predicción que diferencie a los pacientes que presentan mayor morbilidad y mortalidad.

En la valoración de la disfunción orgánica debemos tener en cuenta una serie de principios. En primer lugar la disfunción o fracaso de un órgano no debe valorarse como un fenómeno de todo o nada, ignorando la existencia de diversos niveles de gravedad entre ambos extremos. En segundo lugar hay que tener en cuenta que el grado de disfunción puede variar con el tiempo. Por último, es importante que la descripción de la disfunción o fracaso de un órgano se base en variables simples y específicas del órgano en cuestión, habitualmente disponibles.

Basándose en los puntos expuestos, el Grupo de Trabajo de Problemas Relacionados con la Sepsis de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva, diseñó el “Sepsis Related Organ Failure Assessment”²³. Los objetivos iniciales de éste sistema pretendían evaluar la mortalidad y realizar una descripción simple y fácil de calcular, individualizando el grado/fracaso de cada órgano obtenido diariamente. Posteriormente se aceptó que este sistema no era específico para la sepsis, pudiendo aplicarse por lo tanto a pacientes no sépticos. Se adoptó la nueva y actual denominación: “Secuencial Organ Failure Assessment”²⁴ (SOFA) y aunque el objetivo primario del SOFA no era predecir la mortalidad, se observó una relación entre esta y la puntuación SOFA. Para una puntuación total mayor de quince puntos la mortalidad fue del 90%. También se observó que conforme aumentaba la puntuación SOFA durante la estancia en la UCI, la mortalidad también aumentaba.

En 1995 se llevó a cabo el desarrollo de un sistema de puntuación para cuantificar la gravedad del SDOM como un concepto dinámico y evolutivo: Puntuación de Disfunción multiorgánica (MODS)²⁵. Se trata de un sistema de puntuación que describe la disfunción orgánica utilizando variables fisiológicas objetivas en lugar de variables que miden la respuesta terapéutica a una función alterada (creatinina sérica en lugar de necesidad de diálisis o la frecuencia cardiaca ajustada a la presión en lugar de la utilización de inotrópicos). La puntuación MODS se centra en la alteración de diferentes procesos fisiológicos, más que en las intervenciones o soportes artificiales, y disminuye la probabilidad de que el sistema sea aplicado de forma diferente en función de las distintas prácticas aplicadas en cada centro. Igualmente el incremento en la puntuación se relaciona con mayor mortalidad. La limitación de este sistema de puntuación deriva de la población en la que se centró el estudio, pacientes exclusivamente quirúrgicos.

En relación a los sistemas de puntuación de isogravedad desde 1981 Knaus y colaboradores²⁶ vienen desarrollando y actualizando el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). La versión inicial, hoy conocida como APACHE I, constaba de treinta y cuatro variables disponibles al ingreso en UCI, para ser recogidas como máximo durante las primeras treinta y dos horas de estancia. Cuando en 1985 fue presentado el APACHE II, dejó de ser utilizado. El APACHE II²⁷ está compuesto por catorce variables que incluyen, doce variables fisiológicas recogidas durante las primeras veinticuatro horas de estancia en UCI, la edad y el estado de salud previo. La fórmula de regresión logística desarrollada por Knaus y colaboradores permite establecer la predicción individual de la mortalidad a partir de la puntuación APACHE II. Aunque la optimización del sistema APACHE ha permanecido abierta, la siguiente versión aparecida en 1991, el APACHE III²⁸, no ha conseguido mejorar su antecesor que sigue plenamente vigente. En el año 2005 Metnitz y colaboradores^{29, 30}

desarrollaron la tercera versión del Simplified Acute Physiology Score, SAPS 3, donde como en los modelos anteriores, los objetivos simultáneos fueron, el desarrollo de un índice para puntuar la gravedad de la enfermedad y de un modelo probabilístico capaz de establecer un pronóstico de mortalidad hospitalaria en base a los datos disponibles al ingreso en UCI. La validación interna del modelo predictivo del SAPS 3 se llevó a cabo en el seno del propio estudio, pero su validación externa en una muestra independiente está todavía pendiente.

El tubo digestivo en sus distintos trayectos anatómicos está conformado por una serie de capas histológicas en las que predomina en importancia la barrera epitelial, en la integridad de esta barrera epitelial se fundamenta la separación de dos espacios bien diferentes como son la luz intestinal y el torrente circulatorio y la adecuada absorción de nutrientes.

En el contexto de una agresión que de lugar a una RIS se va a producir un daño de las barreras celulares y de la función, no sólo de los órganos descritos en los modelos de MODS y SOFA, en definitiva el sistema digestivo también va a sufrir las consecuencias de la RIS y como anteriormente se ha detallado se va a producir la destrucción de las TJs y la alteración de las barreras celulares, dando lugar al fallo orgánico del propio tubo digestivo.

Quizás la complejidad para obtener un parámetro fácil de cuantificar y específico del funcionamiento de este sistema, haya hecho asumir, *a los especialistas en los pacientes críticos*, el fallo de este órgano al igual que los demás órganos, en el contexto de la RIS, sin haberse encontrado una forma adecuada para incluirlo en las escalas de puntuación y descriptivas del FMO (SOFA y MODS), así como su descripción anatomopatológica.

El aporte nutro-metabólico adecuado tanto cualitativo como cuantitativo, en los enfermos críticos con SDOM, es fundamental para una buena y rápida resolución de

todos sus problemas. Son muchos los trabajos que demuestran que la mejoría de la síntesis proteica mejora la inmunidad y el restablecimiento de la integridad funcional de los tejidos que conforman los diferentes órganos. Aquí casi de forma “cartesiana”, representa un papel excepcional el *Tubo Digestivo* y es conocido que el mantenimiento íntegro de su mucosa evita el paso de sustancias intraluminales y probablemente gérmenes que desencadenan y promueven la RIS a su vez promotora del SDOM.

I-B. Importancia del Sistema Digestivo

El tracto gastrointestinal desempeña múltiples funciones aparte de la función digestiva. El tubo digestivo tiene un papel importante en la producción de hormonas que ejercen su función tanto local como a nivel sistémico, la luz intestinal ejerce una función de barrera impidiendo el paso de antígenos a través de la luz intestinal junto con la producción de inmunoglobulinas, por lo tanto desde el punto de vista biológico desempeña un papel fundamental en general relegado a un segundo plano en el campo de la investigación del enfermo crítico. De hecho la alteración de la luz intestinal podría favorecer la translocación bacteriana y perpetuar la situación de RIS y SDOM en los pacientes críticos³¹.

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en los pacientes críticos, Reintam y colaboradores³², encontraron una prevalencia de los mismos de hasta un 59%; entre los síntomas encontrados estaban la ausencia de peristaltismo, vómitos, aumento del residuo gástrico, diarrea, distensión abdominal y hemorragia intestinal. Estos síntomas, frecuentes en el paciente crítico, no fueron determinantes primarios del fallo digestivo porque estaban interferidos por todo el soporte artificial. Aun así, tanto la ausencia de peristaltismo como la hemorragia gastrointestinal se asociaron a mayor mortalidad.

Sin embargo no existe un marcador específico y válido para evaluar la función intestinal en pacientes críticamente enfermos, de ahí que en muchas ocasiones el fallo del tubo digestivo está infradiagnosticado y su evaluación no se ha integrado en el manejo del enfermo crítico aun sabiendo que su alteración y mal funcionamiento se asocia con malos resultados clínicos y mayor mortalidad.

Muchos de los sistemas de puntuación para la evaluación del FMO se limitan a medir los valores de bilirrubina en sangre para cuantificar el fallo del sistema hepático²⁴,²⁵ y ³³. Otros autores han propuesto escalas basadas en la medición del residuo gástrico y la Presión Intraabdominal (PIA) para la valoración del fallo del sistema digestivo secundario al Síndrome Compartimental Abdominal (SCA), con el inconveniente de que la medición del residuo gástrico es una observación subjetiva y la PIA no es una medida específica del fallo del sistema digestivo⁷⁹. Otro trabajo de revisión³⁴ propone medir el fallo del sistema digestivo por los niveles de citrulina en sangre. La citrulina es un aminoácido sintetizado principalmente por el enterocito del intestino delgado, la reducción de la masa del enterocito por isquemia o el mal funcionamiento de éste en el contexto de la sepsis, provoca una reducción en los niveles de citrulina en plasma, pudiéndose definir la insuficiencia del sistema digestivo como una reducción aguda de la masa del enterocito y/o disfunción aguda del mismo, asociada o no, a la pérdida de la función de barrera intestinal. Aun así la influencia de la RIS y de la insuficiencia renal aguda en el contexto de la sepsis, junto con los niveles de citrulina como indicador de la insuficiencia intestinal en pacientes críticamente enfermos está aun por determinar, pues alteraciones masivas de la mucosa intestinal producen picos puntuales de la citrulina sin que necesariamente niveles normales de la misma expresen normalización de la masa total de enterocitos. Parece simplista limitar la definición del fallo del sistema digestivo sólo a una disminución de la masa de los enterocitos y su función, asociado o no a una pérdida de la función de barrera, principalmente porque el fracaso del intestino parece

ser debido a mecanismos más complejos³⁵. Así pues con el término disfunción del sistema digestivo nos queremos referir a todas las alteraciones de la fisiología intestinal que en el último caso producirían una alteración en la función de barrera favoreciendo un cuadro de sepsis y SDOM.

El epitelio intestinal supone la mayor superficie del organismo en contacto con el exterior. Se trata de una capa única de células epiteliales columnares unidas por complejas uniones apicales que mantienen el medio interno estéril, en constante renovación a partir de las células totipotenciales de las criptas de Lieberkühn (Imagen 1). Estas células se pueden diferenciar en cuatro líneas epiteliales: enterocitos de absorción, células caliciformes, células neuroendocrinas y las células de Paneth que juegan un papel fundamental en la defensa del epitelio y en la respuesta inmunológica. Las situaciones de estrés, como la isquemia-reperfusión, afectan al retículo endoplásmico de las células de Paneth, produciéndose apoptosis de la célula contribuyendo a la translocación bacteriana y la RIS. Las situaciones de sepsis e inflamación producen apoptosis en el epitelio intestinal y disminución de la proliferación epitelial dando lugar a una pérdida de la función de barrera intestinal³⁶.

El sistema inmunológico de la mucosa intestinal está formado por las placas de Peyer, el apéndice, los folículos linfoides, los ganglios linfáticos del mesenterio y la lámina propia, y los linfocitos intraepiteliales. La enfermedad crítica tiene un importante efecto sobre el número de células del sistema inmune de la mucosa, el fenómeno principal es la pérdida de linfocitos, lo que podemos ver tras cuadros de isquemia-reperfusión que produce apoptosis de linfocitos de la lámina propia³⁷.

El intestino de una persona adulta contiene trillones de bacterias y más de quinientas especies diferentes entre aerobios y anaerobios facultativos. Se trata de una barrera efectiva contra gérmenes oportunistas ofreciendo resistencia a la colonización. La flora intestinal se puede ver afectada por varios factores: los niveles hormonales, las

situaciones de isquemia intestinal e inmunodepresión, el uso de antibióticos u otras drogas y la falta de nutrientes³⁸. Además las bacterias son capaces de detectar el grado de estrés del huésped y en presencia de niveles aumentados de catecolaminas endógenas pueden expresar genes virulentos, como lo hace *Escherichia coli*³⁹.

Los péptidos intestinales modulan funciones gastrointestinales como la motilidad, absorción, secreción, crecimiento de la mucosa y la función inmunológica. En el paciente crítico las modificaciones en la secreción hormonal se pueden considerar dentro de las alteraciones endocrinas del paciente crítico, como la insuficiencia suprarrenal.

El sistema nervioso simpático inerva la mucosa intestinal y el tejido linfoide, y dependiendo de la concentración, la afinidad del receptor y la presencia de transmisores puede tener una función pro o antiinflamatoria. Una de las vías mejor estudiadas es la activación de los mastocitos mediante la activación de la hormona liberadora de corticotropina, los mastocitos liberan en la mucosa mediadores inflamatorios que tienen efecto sobre la permeabilidad intestinal⁴⁰.

I-C. Posibles mecanismos del Fallo del Sistema Digestivo

El término “translocación bacteriana” fue definido por Berg y Garlington⁴¹ en 1979, como el paso de bacterias desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos, este término también se aplica al paso de partículas inertes y otras macromoléculas antigénicas como endotoxinas y lipopolisacáridos a través de la mucosa intestinal; en 1986 se propone por primera vez al Sistema Digestivo como causa del SDOM⁴², sin embargo la naturaleza exacta de la relación entre el fallo del Sistema Digestivo, la RIS y SDOM está por determinar.

Podemos establecer dos formas en las que el Sistema Digestivo puede iniciar y propagar un estado patológico y perpetuar una situación de RIS y SDOM. La primera es permitir que las bacterias, endotoxinas y otros antígenos atraviesen una lesionada pared intestinal e invadan un medio normalmente estéril. El segundo mecanismo consiste en la producción de citoquinas y toxinas por la pared del tubo digestivo que podrían tener un efecto perjudicial en el resto de los órganos extraintestinales. La enfermedad crítica altera la morfología de la pared intestinal aumentando su permeabilidad, permitiendo el paso de bacterias o antígenos bacterianos desde la luz intestinal al intersticio. El epitelio y el sistema inmunológico intestinal pueden generar una respuesta inflamatoria y así ser el motor de la enfermedad crítica. Deitch⁴³ propuso un modelo en el que una primera agresión daba lugar a una situación de hipoperfusión esplácnica que daría lugar a una liberación de factores proinflamatorios por parte del intestino, las medidas de resucitación conducirían a una situación de isquemia-reperfusión (segunda agresión) con pérdida de la función de barrera por parte del intestino con una mayor respuesta inflamatoria, a esto habría que añadir el posible paso de bacterias o endotoxinas a través de la barrera intestinal que aumentaría aun más la respuesta inflamatoria a nivel intestinal y sistémico (tercera agresión) perpetuando la RIS y SDOM. Otra teoría, del mismo autor, se basa en el papel del sistema linfático intestinal, éste atraparía en los vasos linfáticos de la submucosa y en los ganglios mesentéricos las bacterias y toxinas que atraviesan la pared intestinal, aquellas que consiguen sobrevivir llegarían por los vasos linfáticos a la circulación sistémica y perpetuarían las RIS, el SDRA y SDOM⁴⁴. Clark y Coopersmith⁴⁵ intentaron unificar las diversas formas en las que el Sistema Digestivo influye e interviene en la enfermedad crítica y propusieron ver el intestino como una asociación de tres vías entre el epitelio, el sistema inmune y las bacterias comensales, donde todos los componentes interactúan entre sí. En la enfermedad grave todos los componentes del Sistema Digestivo son alterados dando lugar a alteraciones

en el rendimiento, favoreciendo una respuesta tanto beneficiosa como patológica que sería capaz de perpetuar la RIS y el SDOM. Lo que demuestra que el intestino es un órgano complejo que puede tener muchos efectos a nivel extraintestinal (Figura 1).

I-D. Translocación bacteriana o complejo de fenómenos relacionados con la flora intestinal del paciente crítico.

Actualmente el término de translocación bacteriana se utiliza para describir el paso de bacterias viables residentes o partículas inertes u otras moléculas antigénicas del tracto gastrointestinal, a través de la mucosa intestinal hacia tejidos generalmente estériles como los ganglios mesentéricos u otros órganos internos⁴¹.

Puede resultar tentador pensar que cualquier bacteria o endotoxina que es capaz de atravesar la barrera intestinal puede producir complicaciones sépticas en el huésped. Es posible que la translocación bacteriana sea un mecanismo fisiológico que permita la exposición a antígenos de la luz intestinal, para desarrollar una respuesta inmune local controlada. Cuando las defensas del huésped se ven desbordadas es cuando pueden surgir las complicaciones sépticas. Pero como venimos diciendo el tubo digestivo tiene sus propias estructuras “ad hoc” de carácter inmunitario que son capaces de producir citoquinas de la cascada inflamatoria que se liberarían al torrente circulatorio activando la RIS. Este fenómeno estaría facilitado por la alteración grave en la continuidad de la barrera, llegando a desbordar al sistema linfocitario.

Cada vez más trabajos demuestran la presencia de lipopolisacáridos de la pared bacteriana de los gérmenes que están en la luz intestinal por el torrente circulatorio, siendo este un fenómeno fisiopatológico ya conocido. Así pues el normal funcionamiento que permite al sistema inmunológico mantener una respuesta inmunitaria local controlada, ayudando a sostener a estos antígenos y sus efectos

deletéreos, se ve desbordado y surge la RIS que puede acabar en un síndrome séptico de los definidos tanto en 1991 como en el 2001^{4, 5, 46}.

La confirmación de la translocación bacteriana requiere la identificación de bacterias en uno o más de los sitios a través de la barrera intestinal, esto hasta la actualidad es difícil de demostrar en los seres humanos porque requiere de muestras de tejido por técnicas invasivas. Las líneas futuras para identificar translocación bacteriana es la identificación de ADN de bacterias intestinales en sangre u otros líquidos biológicos, como lo demuestran los recientes trabajos publicados en relación a la identificación temprana de los gérmenes en la sepsis grave en los que se utiliza la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real⁴⁷ (metodología que identifica en tiempo real “con nombre y apellidos” a los gérmenes que intervienen en los síndromes sépticos graves adelantándonos al cultivo y otros métodos de identificación muchos más lentos). Otros métodos para identificar estos gérmenes sería el uso de gamma-grafía para determinar las rutas de migración de estas bacterias.

Entre los factores que podrían influir en la translocación bacteriana se describen: la obstrucción intestinal, la ictericia, la enfermedad inflamatoria intestinal, la presencia de enfermedad maligna, el uso de Nutrición Parenteral (NPT), la cirugía de urgencia y la colonización gástrica por microorganismos. La mayor parte de los estudios que hablan de estos factores son de tamaño muestral pequeño y están realizados en animales⁴¹. La complejidad de los mecanismos que interactúan en la barrera intestinal en la translocación bacteriana, hacen que las conclusiones sobre estos factores como mecanismos independientes en la translocación bacteriana sean difíciles de establecer. Una mejor comprensión de estos factores podría llevarnos a optimizar intervenciones que mejoran la evolución de los enfermos críticos. Intervenciones como la suplementación con glutamina, mantenimiento del flujo esplácnico, un soporte nutricional adecuado, un uso adecuado de los antibióticos así como medidas de

descontaminación intestinal selectiva.

I-E. Relevancia Científica y Sociosanitaria.

El SDOM, es responsable de un número elevado de fallecimientos en la UCI. Muchos de estos pacientes mueren tras prolongadas estancias y agresivas y costosas técnicas, tanto diagnósticas como terapéuticas. La mortalidad del mismo es muy elevada, cercana al 100% en el paciente que presenta tres ó más órganos fracasados durante más de una semana⁴⁸. Las escalas de FMO mas empleadas (SOFA) utilizan seis parámetros relacionados con seis órganos o sistemas. Aunque algún órgano fundamental sigue sin una adecuada exploración, como es el caso del tubo digestivo.

Se necesitan instrumentos para mejorar y calibrar nuestros esfuerzos, para que con mayor precisión podamos administrar estos medios terapéuticos bajo los principios éticos de beneficencia, autonomía y justicia que son de obligado cumplimiento en el ejercicio de la medicina y especialmente comprometidos de aplicar en las áreas de pacientes críticos⁴⁹. Ello requiere sistemas de identificación y de predicción. En los últimos años han aparecido índices predictivos como el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), MPM (Mortality Predictive Model), SAPS (Simplified Acute Phisiology Score), ISS (Injury Severity Score), etc, pero se tratan de índices de isogravedad por lo que su valor en el seguimiento del FMO es relativo. Pensamos por ello, que utilizando puntuaciones del grado de disfunción multiorgánica podemos encontrar asociaciones de variables con capacidad predictiva de la mortalidad y de mejora en la supervivencia en este caso íntimamente relacionadas con el *tubo digestivo* que pretendemos explorar. De esta manera podríamos contribuir a modificar las formas de aplicación de los cuidados intensivos, respetando la dignidad del propio enfermo y servir como factor de apoyo en la distribución de los recursos disponibles para otras

indicaciones que pudieran obtener mayor beneficio y que mejorasen las relaciones de coste-efectividad⁵⁰. Cabe destacar que en el específico mundo del paciente quemado crítico se ha propuesto la modificación de la definición de RIS⁵¹, siendo uno de los criterios a incluir la tolerancia gastrointestinal a la dieta, determinando la no tolerancia como distensión abdominal, aumento del residuo gástrico y diarrea que supere los 2500 ml/día. Recientemente se ha publicado un trabajo⁵² donde se establece que los criterios de RIS para el paciente quemado, antes mencionados, tienen su validez en las primeras 24 horas previas a la toma de hemocultivos.

I-F. Justificación.

Diferentes autores^{24, 25} han establecido modelos para el estudio del SDOM que consideramos hoy todavía insuficientemente explotados, en los que sin lugar a dudas caben otras variables de tipo clínico y terapéutico, epidemiológicamente importantes, que nos conduzcan a mejorar la evolución de los pacientes que lo sufren. Entre los distintos sistemas de disfunción multiorgánica, en pocos se considera la importancia del tubo digestivo. Sin embargo este órgano se encuentra implicado en muchas funciones del organismo de vital importancia, como en la introducción hemos explicado. Completar estas escalas de disfunción multiorgánica pasa por incluir en la valoración y estadiaje el tubo digestivo. La descripción anatómica del mismo cuando el paciente se encuentra en una situación de SDOM, puede ayudar a una mejor comprensión del fallo intestinal y a proponer trabajos que la incluyan para su valoración junto a otras variables tanto clínicas como terapéuticas.

OBJETIVOS

II- OBJETIVOS

II-A. Objetivo Primario:

- Obtener un patrón anatomopatológico que describa y asocie, por grados evolutivos, la disfunción del tubo digestivo, en los pacientes que reúnen criterios de SDOM aplicando los sistemas de puntuación habitualmente utilizados (SOFA).

II-B. Objetivo Secundario:

- Analizar la asociación entre disfunción del sistema digestivo obtenida del patrón anatomopatológico propuesto con la supervivencia en el paciente crítico con SDOM.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

III- DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

III-A. Diseño.

Estudio prospectivo y de cohorte llevado a cabo en un único centro (Hospital General de cuatrocientas camas, con doce camas de UCI) durante un periodo de tres años consecutivos. Se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico.

III-B. Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos, que cumplieron criterios de SDOM según el sistema de puntuación SOFA²⁴, con una puntuación igual o mayor de seis puntos al ingreso, y que hubieran permanecido más de cuarenta y ocho horas en ventilación mecánica

III-C. Criterios de exclusión.

- Patología digestiva primaria.
- Pacientes tributarios de intervención neuroquirúrgica.
- Edad pediátrica: menores de 18 años.
- Puntuación SOFA máximo menor de seis puntos al ingreso.

III-D. Métodos.

Se realizó un protocolo de recogida de datos que se dividió en tres bloques:

1. Antecedentes personales.
2. Antecedentes hospitalarios previos al ingreso en la UCI.
3. Parámetros de isogravedad y de disfunción orgánica, especialmente los diseñados para la descripción del fallo digestivo objetivo del presente trabajo.

Estos últimos datos se midieron de la siguiente forma:

- APACHE II²⁷ máximo en las primeras 24 horas de ingreso.
- Puntuación de disfunción multiorgánica mediante el descriptor SOFA que se midió en las primeras 24 horas y a diario durante la estancia del paciente en la UCI.

De la puntuación SOFA²⁴ medida se eligió la más elevada habida a lo largo de todo el tiempo de estancia en la UCI. De este dato, los componentes de disfunción por órganos se individualizaron y se almacenaron vigilándose también el delta SOFA.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y mientras estuvieron en ventilación mecánica se les realizó endoscopia digestiva alta (con una periodicidad de una a la semana) con la consiguiente toma de biopsia de segunda porción duodenal. Las endoscopias se realizaron siempre en la UCI bajo la supervisión directa del médico intensivista, proporcionando sedación y analgesia adecuada así como comprobación al retirar el endoscopio de ausencia de sangrado y aspiración del gas insuflado durante la técnica.

Las biopsias una vez obtenidas se guardaron en formol y se procesaron en el Servicio de Anatomía Patológica. Las tinciones que se utilizaron para su descripción fueron hematoxilina eosina y PAS.

III-E. Descripción de variables.

1.-Variables generales.

- EDAD: Variable cuantitativa expresada en años.
- ESTANCIA: Variable cuantitativa medida en días, que cuenta desde el primer día de ingreso hasta el alta de la UCI o el fallecimiento del paciente.
- PROCEDENCIA: Variable cualitativa que se define en tres categorías: urgencias, planta y quirófano.
- DIAGNÓSTICO AL INGRESO: Variable cualitativa. Son los correspondientes diagnósticos médicos o quirúrgicos según la clasificación del APACHE II.
- MORTALIDAD: Variable cualitativa que responde a dos categorías: SI y NO.
- APACHE II (Tabla 2): Variable cuantitativa que establece una valoración del paciente, mediante un sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad revisado en 1985²⁷, consistente en una escala numérica de 0 a 71 y que consta de 3 componentes:
 - 1) Puntuación de la extensión de las anomalías de 12 medidas fisiológicas.
 - 2) Puntuación de la edad.
 - 3) Puntuación por patología crónica.
- PUNTUACIÓN SOFA²⁴ (Tabla 3): Variable cuantitativa que puede tomar un máximo de 24 puntos y que mide el grado de disfunción de cada órgano.
 - COMPONENTES SÉRICOS O HEMATOLÓGICOS DE LA PUNTUACIÓN SOFA:
 1. BILIRRUBINA: Variable cuantitativa que se expresa en mg/dl y cuyos valores normales son los que están por debajo de 1,3 mg/dl.

2. CREATININA: Variable cuantitativa que se expresa en mg/dl y cuyo valor normal se considera inferior a 1,1 mg/dl.
 3. PLAQUETAS: Variable cuantitativa. Número de plaquetas medidas en un ml de sangre y se consideran como valores normales los superiores a 120.000/ml.
- COMPONENTES FISIOPATOLÓGICOS DE LA PUNTUACIÓN SOFA.
1. FALLO HEMODINÁMICO SOFA: Variable cuantitativa. Niveles de catecolamina administrados.
 2. ESCALA DE GLASGOW: Variable cuantitativa. Escala Clásica^{53, 54,}
⁵⁵ que se aceptará de forma conservadora en el paciente sedado y relajado, asumiéndose la función previa a la sedación y relajación en el caso de que éstas hubiesen sido necesario aplicarlas.
 3. PaO₂/FiO₂: Variable cuantitativa. Es la resultante de dividir la presión de oxígeno (medida en mm de mercurio) en sangre arterial y la fracción inspirada de oxígeno.

2.-Variables del grado de disfunción.

- PUNTUACIÓN SOFA QUE COINCIDE CON EL DÍA DE LA BIOPSIA: Variable cuantitativa que puede alcanzar un valor máximo de 24, que resultó de aplicar la puntuación SOFA a todos los órganos que lo componen y sumarlos el día que se realizó la biopsia de segunda porción duodenal.
- PUNTUACIÓN SOFA DEL PRIMER DÍA (G): Variable cuantitativa que puede alcanzar un valor máximo de 24, que resultó de aplicar la puntuación SOFA el primer día del ingreso.

- **PUNTUACIÓN SOFA MAS ALTA. DISFUNCIÓN GLOBAL MÁXIMA (GM):** Variable cuantitativa que puede alcanzar un valor máximo de 24, que resultó de aplicar la puntuación SOFA a todos los órganos que lo componen y sumarlos independientemente del día del ingreso.
- **DELTA SOFA Ó DELTA GLOBAL (ΔG):** Variable cuantitativa resultante de la resta de la disfunción global máxima (GM) a lo largo de la estancia y la puntuación SOFA del primer día (G). Puede adoptar valores positivos y negativos según que el paciente mejore o empeore su grado de disfunción a lo largo de su estancia.
- **INCREMPOS: INCREMENTO Y DECREMENTO DEL GRADO DE DISFUNCIÓN:** Variable categórica que puede tomar los valores INCREMENTO o DECREMENTO según que el ΔG sea mayor o menor que cero respectivamente.
- **DELTA POSITIVO (ΔP):** Variable cuantitativa resultante de la resta de la disfunción global máxima (GM) a lo largo de la estancia y la puntuación global del SOFA del primer día (G), eligiéndose sólo las diferencias mayores que cero.

3.- Variables terapéuticas.

- **ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN INOTRÓPICA:** Variable categórica que puede tomar los valores de SIN INOTROPOS, O CON INOTROPOS según los requerimientos del SOFA para la valoración del fallo cardiovascular. El uso del tipo de medicación inotrópica quedó a criterio del clínico en cada caso.
- **NUTRICIÓN:** Variable Categórica que puede tomar el valor de PARENTERAL o MIXTA.

- Se definió como nutrición mixta la que se administró a los pacientes que toleraron nutrición enteral (NE) más de 24 horas a lo largo de la estancia en la UCI, además de poder o no requerir NPT complementaria.
- Se definió como NPT la que se administró a los pacientes que en ningún momento toleraron NE.

4.- Variables bioquímicas.

- Proteína C Reactiva (PCR): Variable cuantitativa. La PCR se produce en el hígado cuando hay una infección o inflamación aguda en el organismo. Los valores normales son menores de 1mg/l.
- PROCALCITONINA: Variable cuantitativa. Los valores de procalcitonina en un individuo normal son menores de 0,5 ng/dl. Valores entre 0,5-2 ng/dl indican infecciones víricas o bacterianas localizadas, siendo estos valores indicadores de sepsis poco probable. Valores entre 2-10 ng/dl indican infección bacteriana con elevada probabilidad de sepsis y niveles mayores de 10 ng/dl sepsis y elevado riesgo de fallo multiorgánico. Existe una buena relación entre los niveles de procalcitonina y la gravedad de la infección bacteriana.
- LACTATO: Variable cuantitativa. La concentración de lactato normal en sangre es de 1 a 2 mmol/l.

5.- Variables anatomopatológicas.

- DESCRIPCIÓN ANATÓMICA DE LA BIOPSIA DE SEGUNDA PORCIÓN DUODENAL: En cada corte anatómico se analizaron sólo las vellosidades que se visualizaron completas. De cada biopsia de segunda porción duodenal se hizo la siguiente descripción⁵⁶:
 - Número de vellosidades completas valorables. (Imagen 19, 20, 21 y 22).

- Grado de aplanamiento y atrofia, expresado en tanto por ciento. (Imagen 2 y 3).
- Grado de edema y dilatación-congestión del eje vascular de las vellosidades, expresado en tanto por ciento. (Imagen 4 y 5).
- Hipertrofia criptal, expresado en tanto por ciento. (Imagen 6 y 7).
- Degeneración focal de las células de revestimiento (enterocitos) (vacuolización citoplásmica tipo “degeneración hidrópica” y picnosis nuclear), expresado en tanto por ciento. (Imagen 8, 9 y 10).
- Pérdida del epitelio de revestimiento, de forma parcial o completa (“desnudas”), expresado en tanto por ciento. (Imagen 11, 12 y 13).
- Número de vellosidades desvitalizadas y el porcentaje respecto al número de vellosidades completas valoradas. (Imagen 14, 15, 16, 17 y 18).

Una vellosidad intestinal desvitalizada debe cumplir con los siguientes criterios anatomopatológicos:

1. Pérdida completa del epitelio de revestimiento.
2. Disminución de la celularidad del eje de la misma.
3. Disminución del diámetro de la vellosidad.
4. Diámetro de la vellosidad uniforme de la base al extremo distal.
5. Disminución-pérdida de la “rigidez” de la misma.
6. “Inclinación-curvamiento” de la vellosidad (aspecto ondulado).

El concepto de vellosidad desvitalizada no es excluyente del resto de conceptos descritos. En cada biopsia se describió el grado de afectación siguiendo el patrón antes referido además de cuantificar el número de vellosidades desvitalizadas.

III-F. CEIC Y Consentimiento informado.

La aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de salud de Cuenca fue obtenido el 27 de abril de 2009. (Anexo 1).

De todos los pacientes que ingresaron en el estudio se obtuvo el consentimiento informado. (Anexo 2).

III-G. Tratamiento estadístico.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar cuando se ajustaron a una curva de distribución normal (según el test de Kolmogorov-Smirnov). Aquellas que no siguieron una distribución normal se expresaron como mediana y rango. Los datos cualitativos se expresaron como valor absoluto (n) y porcentaje. Según procedió la comparación entre variables cuantitativas (comparación de medias) se realizó utilizando el test t-student o el test de Man-Whiney en función del comportamiento de las variables analizadas. El test de Chi-Cuadrado y el test exacto de Fischer, se utilizaron para demostrar diferencias entre variables cualitativas.

Se llevó a cabo un análisis multivariante utilizando como variables independientes: APACHE II, SOFA y las variables anatomopatológicas y como variable dependiente la supervivencia.

Se usó la metodología de Fleiss⁵⁷ para la estimación del tamaño muestral. El tamaño muestral se estimó según la ecuación $n = Z_n^2 * S^2 / d^2$ con un resultado de n=100.

Todos los datos, fueron introducidos en una base informatizada y procesados mediante los programas SPSS-16.0 (SPSS Inc Chicago Illinois, USA) para Windows.

RESULTADOS

IV-RESULTADOS

1- Frecuencia.

Se incluyeron 40 pacientes que cumplieron los criterios de ingreso durante un periodo de tres años. Se realizaron 58 biopsias de segunda porción duodenal. El 57% (n=34) de las biopsias se realizaron en pacientes médicos, el 43% (n=24) en pacientes quirúrgicos.

2- Sexo/ Edad.

La edad media fue de 69 ± 12 años. (Tabla 4). Un 76% de las biopsias (n=44) se realizaron en hombres.

3- Estancia.

La estancia (mediana) fue de 16 días (r: 4-107), con un número de estancias totales de 975 días.

4- Procedencia.

La procedencia de los pacientes antes de su ingreso en la UCI se distribuyó de la siguiente manera: el 24,1% (n=10) procedían de urgencias, el 53,4% (n=21,2) de planta de hospitalización convencional, el 22,4% (n=8,8) de quirófano.

5- Diagnóstico al ingreso.

Las frecuencias de las patologías que causaron el ingreso en la UCI se describen en la Tabla 5. El diagnóstico de neumonía fue el más frecuente, 30% (n=12), seguido de pancreatitis y peritonitis, 15% (n=6) y 15 % (n=6) respectivamente.

6- APACHE II.

La puntuación en la escala APACHE II en las primeras 24 horas de ingreso fue de $22,5 \pm 7,06$. (Figura 2).

7- Mortalidad.

El porcentaje de fallecidos fue del 22,5% (n=9).

La puntuación APACHE II media en los pacientes fallecidos fue de $29,89 \pm 7,16$ y en los pacientes que sobrevivieron $20,29 \pm 5,54$ ($p < 0,001$). (Tabla 6). (Figura 3).

8- SOFA.

La media en la puntuación GM, fue de $11,13 \pm 3,60$ puntos. La media de la puntuación SOFA en el día de la realización de la biopsia fue de $8,48 \pm 3,48$ puntos. La media en la puntuación G fue de $11,85 \pm 2,84$. El descriptivo de las variables que componen la puntuación SOFA en el día de la biopsia, se muestran en la Tabla 7.

La puntuación GM para los pacientes que sobrevivieron fue de $10,13 \pm 2,98$ y para los que fallecieron $14,56 \pm 3,57$ ($p < 0,001$). (Tabla 8).

El ΔG medio fue de $-0,93 \pm 2,48$. Quince enfermos presentaron valores positivos ΔG con una mediana de 1 (0-5). Los pacientes que presentaron un ΔG positivo presentaron mayor mortalidad ($p < 0,007$). (Tabla 9).

Hubo un 62,5% (n=25) de enfermos que presentaron un INCREMPOS negativo en términos absolutos, de los cuales sobrevivieron el 88% (n=22) y fallecieron el 12% (n=3), frente a un 37,5% (n=15) de pacientes que presentaron in INCREMPOS positivo, falleciendo un 40% (n=6). (Tabla 10). La relación entre INCREMENTO y DECREMENTO se asoció con la mortalidad ($p=0,04$). (Figura 4).

La media del ΔP para los pacientes que fallecieron fue de $2,83 \pm 1,83$ y la media de los que sobrevivieron $0,89 \pm 1,16$ ($p=0,025$). (Tabla 11).

9- Tipo de nutrición el día de la biopsia.

Los pacientes que recibieron nutrición mixta fueron un 67,5% ($n=27$), los que recibieron NPT un 32,5% ($n=13$).

Un 62,5% ($n=25$) de los enfermos recibieron Glutamina como complemento de la nutrición.

No hubo diferencias significativas según el grupo de nutrición y la puntuación APACHE II. Las medias de la puntuación APACHE II según el tipo de nutrición se muestran en la Figura 5.

La puntuación APACHE II medio según el tipo de nutrición fue superior para los pacientes fallecidos que para los que sobrevivieron ($p<0,001$). (Figura 6).

El test de Chi-cuadrado diferenció de forma significativa a los pacientes que sobrevivieron de los que fallecieron en relación al tipo de nutrición. Los pacientes que recibieron nutrición mixta presentaron mayor supervivencia. (Tabla 12).

10- Administración de medicación vasoactiva en el día de la biopsia.

El 75% ($n=30$) de los pacientes precisaban perfusión continua de medicación vasoactiva para el manejo de la situación hemodinámica.

11- Valor de los reactantes de fase aguda: PCR, PCT y Lactato.

El valor medio de PCR y Lactato en el día de la biopsia fue de $192,5 \pm 98,6$ mg/dl y $24,84 \pm 18,14$ mmol/l respectivamente.

El valor de Procalcitonina en el día de la biopsia se muestra en la Tabla 13.

12- Descripción de las biopsias.

El número medio de vellosidades completas analizadas en cada biopsia fue de $52,3 \pm 19,8$. El porcentaje de atrofia encontrado fue de 2,9% (0-80). El porcentaje de edema fue de 14,7% (0-100). El porcentaje medio de denudación parcial fue de $11,3\% \pm 7,1$ y de denudación completa fue de $41\% \pm 19,6$. El número medio de vellosidades desvitalizadas fue de $14 \pm 8,6$ y su porcentaje medio de $27\% \pm 13,23$.

El t-test diferenció las medias de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron respecto al número y porcentaje de vellosidades desvitalizadas $t(40)=12,76$ ($p<0,001$), y respecto al porcentaje de denudación completa $t(40)=15,57$ ($p<0,001$); los pacientes que fallecieron presentaron mayor desvitalización y mayor denudación completa.

Los pacientes que fallecieron presentaron mayor porcentaje de atrofia encontrado en el total de las vellosidades ($p<0,001$). (Tabla 14).

Los pacientes con puntuación SOFA más alta tuvieron mayor porcentaje de atrofia en las vellosidades ($p<0,001$). (Tabla 15 y 16).

El 90% de las visiones directas del estómago y de la segunda porción duodenal (durante la realización de la endoscopia) se dieron como normales (sin úlceras, ni erosiones, ni sangrados...), a pesar de que en todas la descripciones microscópicas aparecieron alteraciones. No se evidenció ningún efecto adverso secundario a la realización de las biopsias de forma inmediata, ni a las cuarenta y ocho horas de su realización.

13- Análisis Multivariante.

La Mortalidad en relación con las variables SOFA, APACHE II, se muestran en la Tabla 17, con una OR de 1,20 para el APACHE II y una OR de 1,53 para el SOFA.

La puntuación en la escala APACHE II se asoció a la variable anatómica Denudación Completa. (Tabla 18). En un modelo de eliminación término a término

logró mayor significación, con una OR de 1,34 para el APACHE II y una OR 1,05 para la Denudación Completa.

DISCUSIÓN

V-DISCUSIÓN

El total de pacientes incluidos durante los tres años que duró el estudio fueron cuarenta. Sobre estos cuarenta enfermos se realizaron cincuenta y ocho biopsias de segunda porción duodenal. A partir de las cuarenta y ocho horas del inicio de la ventilación mecánica si los enfermos cumplían los criterios de ingreso en el estudio se programaba la realización de la endoscopia digestiva alta y la biopsia de la segunda porción duodenal y ésta se repetía con una frecuencia de una semana hasta liberación de la ventilación mecánica. El 57% (n=34) de las biopsias se realizaron en pacientes médicos y el 43% (n=24) en pacientes quirúrgicos.

El centro donde se llevó a cabo el presente trabajo es un hospital secundario del SESCAM y la UCI de la que se tomó la muestra es una unidad que posee doce camas en la que ingresan indistintamente enfermos médicos, quirúrgicos, traumáticos y coronarios. La procedencia de estos enfermos puede ser de cualquier área médica, quirúrgica o del área de urgencias hospitalarias.

El diagnóstico al ingreso más frecuente de nuestra muestra fue la patología médica, las neumonías supusieron un 30% (n=12), de las patologías quirúrgicas los diagnósticos más frecuentes fueron el de pancreatitis y peritonitis, 15% (n=6) y 15 % (n=6) respectivamente.

La mortalidad estuvo entorno al 22,5%. Los enfermos incluidos en el estudio debían presentar estancias superiores a cuarenta y ocho horas además de puntuaciones en la escala de SOFA mayores de seis, lo que suele implicar fallo de más de dos órganos. Así enfermos que simplemente precisaban una reanimación postoperatoria corta o pacientes coronarios sin complejidad que fueron derivados para intervencionismo coronario en las primeras 24-48 horas, con porcentajes de

supervivencia elevados, no han formado parte del estudio. El porcentaje de mortalidad encontrado en nuestra muestra es similar al referido por otros autores que han evaluado la disfunción multiorgánica en pacientes críticos^{58, 59}. El trabajo de Marshall y colaboradores²⁵ presentó una mortalidad entorno al 9,5%, más baja que la encontrada en nuestra muestra y esto se podría explicar por el tipo de pacientes que se incluyó en dicho trabajo, estos autores incluyeron enfermos postoperatorios con estancias cortas en la UCI y baja comorbilidad. Nuestra mortalidad fue similar a la encontrada en su día por Vincent²⁴ (21,7%) en una cohorte de enfermos afín a la nuestra donde se incluyeron enfermos polivalentes, quirúrgicos y coronarios con estancias en UCI superiores a 48 horas; y similar a la encontrada a su vez por Peres Bota y colaboradores⁶⁰ (29%).

La puntuación al ingreso del APACHE II fue de 22 ± 5 . Esta puntuación fue elevada si se compara con el trabajo de Marshall antes referido ($13,6 \pm 5,5$) y similar a la encontrada en otros trabajos como el de Cook y colaboradores⁵⁸. Una corte de setenta y un enfermos polivalentes recogida en el mismo ámbito que el nuestro en el año 2000 (Estudio sobre la asociación de variables predictoras de la mortalidad en el síndrome de disfunción multiorgánico) presentó una puntuación APACHE II media similar a la nuestra ($21,3 \pm 8,09$)⁶¹.

La estancia media de nuestros enfermos fue de 16 días (R: 4-107), con un número de estancias totales de 975. Esta estancia fue similar a la encontrada años atrás en nuestra misma UCI⁶¹, y más elevada que la encontrada por Marshall²⁵ ($6,1 \pm 7,4$ días; la desviación típica supera a la media) y Vincent²⁴ (5 días). La mayor complejidad de nuestros enfermos, ya que comparados con el trabajo de Marshall presentaban mayor APACHE II, puede justificar nuestra estancia más prolongada.

La puntuación SOFA GM para los pacientes que sobrevivieron fue de $10,13 \pm 2,98$ y para los que fallecieron $14,56 \pm 3,57$. La media fue estadísticamente significativa, diferenciando a los enfermos que sobrevivieron de los que fallecieron

($p < 0,001$, análisis de la varianza) similar al trabajo de Vincent²⁴ donde la media en la puntuación SOFA durante 10 días de ingreso en UCI diferenció de forma significativa a los pacientes que sobrevivían de los que fallecían.

La variable Delta SOFA (ΔG) que se definió como la puntuación SOFA más alta durante el ingreso, menos la puntuación SOFA del primer día, representa el cambio dinámico de disfunción multiorgánica a lo largo de la estancia. Con este método observamos que los enfermos que empeoraban aumentaban su grado de disfunción de tal manera que encontramos valores positivos para el ΔG y negativos en el caso de que los pacientes mejoraran respecto al primer día. A la diferencia, positiva o negativa, la hemos utilizado como variable numérica y también como variable categórica, para una mejor explotación estadística. La variable numérica la llamamos ΔG y podía adoptar valores mayores o menores que cero. El ΔG medio fue de $-0,93 \pm 2,48$. Quince enfermos presentaron valores positivos de ΔG . La media fue estadísticamente significativa, los enfermos con ΔG positivo presentaron mayor mortalidad ($p < 0,007$, análisis de la varianza). A la variable categórica la hemos llamado INCREMENTOS y podía adoptar los valores INCREMENTO o DECREMENTO, relacionándose el INCREMENTO con la mortalidad ($p = 0,04$; test de Chi-cuadrado de Pearson).

Al igual que en el trabajo antes mencionado de De Paz y colaboradores⁶¹, creemos que estos conceptos son importantes en la validación por escalones del sistema de evaluación dinámica del fallo multiorgánico. Estos conceptos se explican también en los trabajos de Marshall²⁵ y Vincent²⁴, los valores ΔG pueden adoptar cifras menores o mayores que cero según mejoren o empeoren sus puntuaciones de disfunción multiorgánica.

Sydney Jacobs y colaboradores⁶² también utilizaron la diferencia entre las puntuaciones máximas y las iniciales de fallo multiorgánico (puntuación delta)

encontrando mayores puntuaciones entre los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron ($5,6\pm 4,7$ vs $2,8\pm 3,0$ $p<0,05$). El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad predictiva de las escalas APACHE II, OSF y MODS; la puntuación máxima y el Delta MODS fueron mejores predictores de mortalidad.

El Delta Positivo es la variable numérica que representa a los ΔG mayores que cero. Se trata de los enfermos que en los días siguientes a su ingreso en UCI presentaron valores de grado de disfunción mayores que el medido el primer día. Esta variable se creó para definir mejor a la población de mayor mortalidad, dado que es mayor en los pacientes que aumentan el grado de disfunción. Quince enfermos presentaron ΔG positivo. Los fallecidos de este grupo fueron seis con un Delta Positivo medio de $2,83\pm 1,83$ y los supervivientes nueve con un Delta Positivo medio de $0,89\pm 1,16$. La media fue estadísticamente significativa, diferenciando a los pacientes que fallecieron de los que sobrevivieron ($p=0,025$, análisis de la varianza). Esta variable demostró buena capacidad discriminadora en la predicción de la mortalidad.

Empezamos esta discusión comentando que se hacía sobre los resultados obtenidos, ordenados de una forma lógica. Esta lógica persigue y se basa en el apoyo estadístico que hemos obtenido a la hora de establecer que nuestra población pertenece a una población de pacientes que representan bien al enfermo crítico en situación de SDOM.

El tratamiento estadístico realizado de las variables que representan la gravedad, tanto la escala de isogravedad (APACHE II), como la escala de FMO (SOFA), han sido concluyentes al relacionar parámetros de supervivencia y mortalidad.

Las bondades de la administración de NE de forma precoz a los enfermos críticos han sido descritas ampliamente en la literatura. La NE preserva la funcionalidad de la mucosa del tubo digestivo, manteniendo su grosor y sus funciones, controlando la

respuesta catabólica en el paciente crítico y disminuyendo las complicaciones infecciosas^{63, 64, 65, 66, 67}. En el mantenimiento del sistema inmune tanto innato (barreras físicas y barreras químicas) como adaptativo (mecanismos celulares y humorales) juega un papel importante la nutrición. Los alimentos, junto con los diferentes principios inmediatos en particular, ejercen un papel importante en el desarrollo y preservación del sistema inmune; el desequilibrio entre nutrientes puede dañar este sistema en un individuo previamente sano⁶⁸. La malnutrición deprime el sistema inmune aumentando el riesgo y la gravedad de las infecciones. La deficiencia de aminoácidos específicos disminuye la respuesta de los anticuerpos y en otros casos el desequilibrio entre ellos provoca una respuesta exagerada a la infección^{69, 70}. El metabolismo de muchas células inmunocompetentes depende de micronutrientes como cofactores críticos, fundamentalmente vitaminas (B₆, B₂, A, C, E y ácido fólico) y oligoelementos (Zinc, Selenio, Hierro, Magnesio). El aporte de lípidos es también una parte fundamental del soporte nutricional. La composición en ácidos grasos de las células vinculadas al sistema inmunitario puede experimentar modificaciones dependiendo del aporte diario de lípidos en la dieta. Los ácidos grasos poseen la capacidad de regular ciertas funciones del sistema inmune como la modulación de la síntesis de eicosanoides, la alteración de la fluidez de la membrana celular, la alteración en el número y densidad de receptores, y la modificación en el número y función de poblaciones linfocitarias...⁷¹. Por el contrario un aporte excesivo de ácidos grasos saturados o poliinsaturados provoca depresión y alteración de la inmunidad celular, incluyendo la función citotóxica, pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada, respuesta de linfocitos a la estimulación mitogénica y actividad de células Natural Killer. Los ácidos grasos también poseen la capacidad de inhibir la producción de citoquinas, por lo tanto tendrían características antiinflamatorias. Los ácidos grasos de la serie omega-3 son los que mayor disminución de la síntesis de IL-1, IL-2 y FNT producen. En la actualidad, las investigaciones

respecto a las proteínas se centran en el papel inmunomodulador de ciertos aminoácidos como la glutamina y la arginina. La glutamina es el aminoácido más abundante del organismo y es considerado como no esencial en personas sanas. Participa en numerosos procesos bioquímicos como la regulación del equilibrio ácido-base, es sustrato principal del enterocito y de células inmunitarias como los linfocitos y los macrófagos, participa en la liberación de energía a nivel mitocondrial y es precursor de la síntesis de ácidos nucleicos, además de reducir el aumento de la permeabilidad intestinal y la hipertrofia vellositaria, ayudando a prevenir la translocación bacteriana y la sepsis. La glutamina tiene un papel importante en la inducción de mecanismos de protección celular, causando un aumento en la producción de las *heat shock proteins*, protegiendo contra el daño celular y los mecanismos de isquemia/reperfusión, lo que evitaría la progresión del SDOM. En situaciones de estrés catabólico las necesidades de glutamina exceden su síntesis por parte del músculo esquelético, pasando a ser un aminoácido condicionalmente esencial^{72, 73, 74}. La arginina se ha visto implicada en la producción de reactantes de fase aguda, en la síntesis de NO con capacidad antibacteriana, así como neurotransmisor intestinal y regulador de la microcirculación, en la producción de ornitina y en la disminución de la resistencia periférica a la insulina. En la sepsis se produce un déficit de arginina, pero su empleo en esta entidad se encuentra cuestionado, al contrario de lo que sucede en otros grupos de pacientes críticos. En una revisión sistemática reciente sobre los efectos de dietas enriquecidas en farmaconutrientes “inmunomoduladores” (arginina, omega-3, nucleótidos, antioxidantes) en subgrupos de pacientes sépticos, la utilización de dichas dietas se asocia con menor mortalidad en comparación con el uso de una dieta control^{75, 76}.

Nuestra muestra fue dividida en dos grupos según el tipo de nutrición que el enfermo llevaba el día que se realizó la biopsia. El grupo de NPT y el grupo de nutrición mixta (éstos podían recibir sólo NE o NE y NPT simultáneamente con la intención de

administrar un número de kilocalorías apropiado a la situación metabólica del enfermo)⁷⁷. El grupo de nutrición mixta representó un 67,5% (n=27), su mortalidad fue del 12,5%, significativamente más baja que la del grupo de NPT ($p<0,001$; Test Chi-cuadrado).

Ambos grupos presentaron similar puntuación en la escala de isogravedad APACHE II.

La puntuación APACHE II por grupos de nutrición fue mayor para los pacientes fallecidos que para los no fallecidos ($p<0,001$, análisis de la varianza).

Los pacientes que recibieron glutamina, como suplemento nutricional, fueron veinticinco (62,5%). En estos enfermos no hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, ni en cuanto a presentar menor alteración anatómica en la biopsia, comparado con el grupo que no recibió glutamina. Decir que en el diseño de este trabajo, la administración de glutamina no se aplicó de forma coincidente con los protocolos que han obtenido buenos resultados con la administración de la misma⁷³.

Los resultados obtenidos están en la línea de las últimas publicaciones respecto al uso de NE precoz en pacientes críticos. Doig y colaboradores⁷⁸ publicaron un metanálisis en 2009 encontrando menor mortalidad en los pacientes críticos que recibían NE de forma precoz así como menores complicaciones infecciosas como la neumonía.

En nuestro análisis no encontramos diferencias significativas en cuanto al tipo de nutrición que recibían los enfermos y el grado de afectación de la biopsia. Haber encontrado una mayor afectación de la misma en los pacientes que no recibieron NE, hubiese estado en sintonía con otros trabajos donde el uso de NE precoz mantiene el grosor de la barrera intestinal mejorando la respuesta inflamatoria a la agresión. Quizás un diseño “ad hoc” para este punto junto con una muestra de mayor tamaño hubiera encontrado resultados positivos en estos aspectos.

Cuando se planteó el estudio uno de los temas discutidos fue el lugar de realización de las biopsias. Se eligió tomar biopsias de la segunda porción duodenal por ser una zona de fácil acceso con un endoscopio convencional, pues la toma de biopsias de porciones más distales del tubo digestivo suponía la utilización de un enteroscopio, técnica más compleja, costosa y no disponible con la facilidad con la que se dispone de un endoscopio convencional. Otro de los motivos por lo que se eligió la segunda porción duodenal fue por la menor posibilidad de complicaciones como la perforación intestinal, frecuente en el colón y más en pacientes críticos en situación de SDOM, aparte de requerir preparación intestinal previa para su realización con enemas y purgantes. La endoscopia digestiva alta es una técnica poco cruenta, sencilla para un endoscopista, que no requiere más preparación intestinal previa que unas horas de ayuno, el acceso a la segunda porción intestinal es fácil y las complicaciones de la biopsia son pocas. Estas razones son las que nos llevaron a elegir la segunda porción duodenal como objeto del estudio.

El análisis anatómico de las biopsias de segunda porción duodenal, puso de manifiesto un patrón anatomopatológico que fue capaz de identificarse en todas las muestras recogidas. Inicialmente las biopsias se intentaron clasificar según patrones hasta ahora conocidos como era el patrón de la enfermedad celiaca, donde aparece según el grado de afectación: atrofia vellositaria, infiltración linfocitaria intraepitelial e hipertrofia progresiva de las criptas. Sin embargo al analizar las primeras biopsias del estudio, se pudo comprobar que este no era el patrón que se repetía, pudiendo identificar una serie de alteraciones comunes en la mucosa de segunda porción duodenal de los enfermos, independientemente de la patología que había desencadenado el SDOM. Así pues creemos que estamos ante una serie de escalones de deterioro en la mucosa intestinal que son progresivos y que están siempre presentes en el SDOM. Esta

descripción se reflejó anteriormente en el apartado Metodología del estudio, pero vamos a exponer lo dicho en este apartado para un comentario más detallado.

En cada biopsia se identificaron el número de vellosidades completas sobre las que se realizó el resto del análisis. Independientemente de la causa del SDOM, en todas las biopsias realizadas se pudo identificar atrofia y aplanamiento de la vellosidad (Imagen 2 y 3), edema y dilatación-congestión del eje vascular de la vellosidad (Imagen 4 y 5), hipertrofia de las criptas (Imagen 6 y 7), degeneración focal de los enterocitos (vacuolización citoplásmica tipo “degeneración hidrópica” y picnosis nuclear) (Imagen 8, 9 y 10), pérdida del epitelio de revestimiento, parcial o completa, a lo que se denominó vellosidades desnudas (Imagen 11, 12 y 13).

Del mismo modo que las alteraciones anteriormente descritas se pudieron observar en todas las biopsias en mayor o menor proporción, independientemente de la etiología inicial que desencadenó el SDOM, una serie de características/alteraciones anatómicas en las vellosidades intestinales que se repetían en todas las muestras. Al conjunto de estas alteraciones en la vellosidad intestinal se le dio el nombre de vellosidad desvitalizada. En estas vellosidades desvitalizadas se pudo observar pérdida completa del epitelio de revestimiento, una disminución de la celularidad y del diámetro de la vellosidad de forma uniforme desde la base al extremo distal, con disminución de la rigidez de la vellosidad junto con un aumento de la inclinación de la misma. (Imagen 14, 15, 16, 17 y 18)

Esta descripción de vellosidad desvitalizada en nuestro estudio se identifica como cuadro patognomónico de SDOM en relación con la mucosa duodenal, que es a la que nosotros nos hemos dirigido, sin por ello desestimar la presencia de un cuadro semejante en el resto de las porciones del tubo digestivo. Por las razones antes explicadas no se tomaron biopsias de zonas más distales a la segunda porción duodenal, ni del colon. Pero es lógico pensar que la afectación intestinal en una situación de

SDOM, aunque pueda ser parcheada debido a la extensión del tubo digestivo, se produce en todas las porciones y los hallazgos encontrados en la biopsia duodenal se podrían generalizar al resto del intestino delgado, cuya estructura anatómica es similar.

Siempre fue nuestro objetivo cuantificar estas variables anatomopatológicas. La idea fue medir el deterioro de lo normal esperable en la mucosa intestinal de la segunda porción duodenal para estas variables/conceptos.

Todo lo anteriormente mencionado nos ha resultado útil porque nos ha facilitado un rápido y objetivo manejo estadístico de estos porcentajes del deterioro anatomopatológico, que finalmente se han expresado como ligados al nivel de gravedad (APACHE II) y al grado de disfunción multiorgánica (SOFA). De tal manera que en distintos test (paramétricos y no paramétricos) las variables del grado de disfunción multiorgánico y de gravedad del paciente se han relacionado de forma directa, identificando nuestra población como la que cumple el criterio: “a mayor fallo de órganos, mayor grado de deterioro anatomopatológico”. Para concluir, el mensaje se resume en que según nuestros resultados sobre la población que ha sido objeto de nuestro estudio, se correlaciona bien el deterioro histológico, la gravedad y el grado de disfunción SOFA. La visión microscópica presentada en las imágenes, se da en todos los pacientes con esta gravedad y con este nivel de disfunción de forma estadísticamente demostrada; añadiéndose un valor descriptivo desde el punto de vista del estudio histopatológico en el cuadro de deterioro del tubo digestivo de los pacientes en situación de SDOM que cumplieron nuestros criterios de entrada en el estudio.

Entre los resultados encontrados en el análisis de las biopsias cabe destacar los siguientes.

El número y el porcentaje de vellosidades desvitalizadas y la denudación completa fue mayor en los pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron ($p < 0,001$, t-test).

El test de Chi-cuadrado diferenció de forma significativa a los pacientes que fallecían o sobrevivían en función del grado de atrofia encontrado en la biopsia, este fue mayor en los pacientes que fallecieron ($p < 0,001$).

Al relacionar la puntuación de la escala SOFA del Fallo Multiorgánico con las alteraciones encontradas en la biopsia, el mayor grado de atrofia se encontró en los pacientes con mayor puntuación SOFA ($p = 0,013$, ANOVA con test de Cochran). Por lo tanto coincide la población de más gravedad con la de mayor deterioro anatomopatológico.

Si el SOFA se relacionó con la mayor mortalidad en nuestra población y a su vez la mayor mortalidad se relacionó mediante un test no paramétrico con un mayor porcentaje de vellosidades desvitalizadas, está claro que el concepto de desvitalización como lo hemos descrito anteriormente, está en relación con la mayor gravedad y la mayor posibilidad de fallecer y además preside el cuadro anatomopatológico de deterioro digestivo en los pacientes más graves.

Podemos resumir los resultados anatómicos diciendo que los pacientes que fallecieron presentaron mayor porcentaje de vellosidades desvitalizadas, mayor denudación y mayor atrofia intestinal en la biopsia. Los pacientes con mayor puntuación en la escala SOFA, y por lo tanto los que mayor fallo orgánico tenían, presentaron mayor denudación y atrofia intestinal.

Para remarcar la concordancia histológica con el cuadro de SDOM, las descripciones macroscópicas descritas por el endoscopista encontraron mayoritariamente la normalidad, sin embargo en la descripción microscópica se encontraron alteraciones significativas de la mucosa que vienen siendo reseñadas (vellosidad desvitalizada).

Recientemente Reintam y colaboradores⁷⁹ propusieron una escala para puntuar el fallo del sistema digestivo en la que incorporaron la tolerancia gastrointestinal y el

desarrollo de hipertensión intraabdominal, asociándose ambos parámetros con una mayor mortalidad y añadiendo poder pronóstico a la escala SOFA (Tabla 19). Sin embargo esta escala no alcanza a ofrecer una evaluación completa del sistema gastrointestinal en la enfermedad crítica. El concepto de SDOM incorpora una serie de características claves. En primer lugar no se trata de un evento único que pone en peligro la vida del enfermo, sino un estado evolutivo de insuficiencia orgánica, donde a menudo se ven afectados órganos a distancia distintos al órgano inicialmente lesionado. En segundo lugar refleja un proceso con expresión variable en los diferentes sistemas afectados en cada paciente. En tercer lugar se trata de un proceso potencialmente reversible, donde la supervivencia es inversamente proporcional a la gravedad del proceso. Así, un descriptor de disfunción orgánica debe cumplir una serie de características: debe ser sensible y específico, ser objetivo, reflejar una medida integral del sistema, ser de bajo coste, ser anormal en una dirección y ser una variable continua. Esta fue una crítica al trabajo de Reintam⁷⁹ tanto por parte de Khadaroo y colaboradores⁸⁰ como por parte de Berger y colaboradores⁸¹. La insuficiencia del sistema gastrointestinal en el SDOM se intentó medir inicialmente por el sangrado de las úlceras gástricas de estrés⁸², pero éstas son actualmente menos frecuentes y se han buscado otras variables como la tolerancia a la NE, el débito gástrico, la presencia de íleo, isquemia intestinal, colitis alitiásica y diarrea⁸³. Ninguna de estas variables cumplió de forma satisfactoria los criterios antes descritos, por esta razón la disfunción intestinal quedó fuera de las escalas de disfunción multiorgánica. El trabajo de Reintam⁷⁹ presenta algunas limitaciones como la medición de la tolerancia gastrointestinal por la cantidad del débito recogido por la sonda nasogástrica, ya que la tolerancia gastrointestinal es subjetiva y requiere una serie de intervenciones médicas para optimizarla. Igualmente la hipertensión intraabdominal es una combinación de aumento de la PIA y una disminución de la distensibilidad de la pared abdominal por la administración de

grandes cantidades de líquidos en un entorno donde la permeabilidad capilar está aumentada, por lo tanto no es estrictamente una medida de la disfunción gastrointestinal⁸⁴. Son muchos los esfuerzos encaminados a comprender mejor como fracasa el sistema gastrointestinal, que intuitivamente es un elemento importante en el SDOM. Berger y colaboradores⁸¹ con el propósito de realizar una mejor caracterización de la función gastrointestinal propusieron la combinación de una serie de variables, así establecen una serie de signos y síntomas que se pueden aplicar tanto en situación de enfermedad médica como quirúrgica (Tabla 20). La medición de la hipertensión intraabdominal es importante en pacientes politraumatismos, quemados, cirugía vascular y trasplante de órganos por ejemplo. El lactato elevado plantea la sospecha de isquemia intestinal, aun así esta elevación es tardía y no específica. A pesar de los problemas metodológicos en la medición del residuo gástrico, sigue siendo el patrón para determinar la tolerancia a la alimentación por vía enteral, ya que un volumen creciente en el residuo es clínicamente relevante⁸⁵. Otras variables a incluir serían el estreñimiento y la diarrea como formas de insuficiencia intestinal. Así, proponen la necesidad de más estudios prospectivos y multicéntricos que determinen la validez de la combinación de estas variables para caracterizar mejor la disfunción gastrointestinal que define como un órgano invisible. Nosotros, con nuestro trabajo, aportamos visibilidad anatomopatológica al deterioro gastrointestinal en el seno del SDOM.

Nuestra descripción anatómica de la mucosa intestinal en pacientes con SDOM es un aspecto novedoso en la literatura. Hasta el momento actual no disponíamos de dicha caracterización anatómica. La realización de endoscopias digestivas, como hemos comentado anteriormente, es una técnica frecuente a realizar en los pacientes críticos en situación de SDOM, que presenta escasas complicaciones si se realiza bajo la supervisión del médico intensivista. Además de la visión microscópica y el diagnóstico de patología gastrointestinal como úlceras de estrés, hemorragias digestivas,

tumoraciones... esta técnica nos permite biopsiar de forma fácil y nada cruenta la mucosa intestinal de estos pacientes y describir las alteraciones microscópicas. Asociar la variable anatomopatológica a las escalas de disfunción multiorgánica hubiera requerido un tamaño muestral mucho mayor que el logrado, pero pensamos que es un punto a tener en cuenta en los esfuerzos continuos por determinar y medir la disfunción gastrointestinal, que al igual que otros muchos autores, pensamos juega un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento del SDOM. Así a la propuesta de Berger y colaboradores⁸¹, junto con la medición de la PIA y la posibilidad de hipertensión intraabdominal, la medición del lactato y el residuo gástrico, la presencia de diarrea o estreñimiento, se podría añadir en el caso de realizar una endoscopia digestiva alta la valoración anatomopatológica. En nuestro trabajo, los pacientes en los que se llegó a realizar más de una biopsia, por permanecer en ventilación mecánica más tiempo, se comprobó que el grado de desvitalización vellositaria era menor si a su vez lo era el grado de SDOM. Sólo en nueve enfermos se realizó más de una biopsia, por lo que no pudimos demostrar esta mejoría de forma estadística. Un trabajo con mayor población y con mayor número de biopsias por enfermo nos podría dar una gradación del deterioro anatómico en relación a la situación clínica del enfermo, e incluso a su vez preguntarnos como se modifica estructuralmente el intestino al implantar tratamientos, como la administración de glutamina entre otros, que ya han demostrado sus beneficios en la supervivencia del enfermo crítico⁷³.

En este trabajo la regresión logística (RL) fue usada con finalidad descriptiva, una vertiente que ha sido relativamente poco explotada⁸⁶. Una de las ventajas de la RL consiste en que permite el manejo de múltiples variables con relativamente pocos casos. Como una regla no formalmente documentada, pero que apela al sentido común, se ha sugerido por Freeman⁸⁷ que el número de sujetos para poder usar la RL sin problemas debe ser superior a $10*(k+1)$, donde K es el número de covariables (diez veces el

número de parámetros que hay que estimar). Por otra parte el tamaño de la muestra necesaria no es un problema completamente intrínseco de la RL, sino más bien inherente al tipo de estudio que se realiza. Si en un modelo de RL inicialmente se incluyen K variables, es posible que no todas ellas sean relevantes para el problema. En tal caso, resulta conveniente eliminar las que no lo sean y ajustar un modelo más simple que otorga más manejabilidad de la herramienta. Cuanto menor sea el número de parámetros a estimar, menores serán los errores. Para eliminar las variables superfluas uno de los procedimientos más usados es la regresión *paso a paso*, que consiste en construir diferentes modelos de manera que cada uno difiera del anterior en una sola variable e ir comparando los resultados de cada versión con los de la anterior. Este ha sido el método utilizado para nuestra RL.

Los resultados del análisis multivariante se muestran en las tablas 17 y 18. Por otra parte en la tabla 18 también a destacar la asociación por RL de las variables APACHE II y denudación completa, que vienen a completar la unidad del cuadro anatomopatológico con el APACHE II, insistiendo en que a mayor gravedad mayor mortalidad y peor anatomía patológica en la mucosa intestinal de la segunda porción del duodeno, estableciendo el peso del deterioro histológico y el de la gravedad y las posibilidades de fallecer o sobrevivir. Con ello además completamos la unidad que para nosotros constituye el tándem gravedad/deterioro histológico de la mucosa/supervivencia.

No debemos acabar esta discusión sin proponer la hipótesis “del desequilibrio” del microambiente barrera intestinal/capilar vellositario, donde se daría el inicio de la promoción hacia el medio interno de los primeros mediadores inflamatorios de la RIS, como resultado de la pérdida de una masa crítica funcional de enterocitos. Ahí es donde está nuestra descripción anatomopatológica. La pérdida de enterocitos y las alteraciones vellositarias en el SDOM han quedado descritas en el presente trabajo. Relacionar estas

alteraciones anatomopatológicas con las distintas variables propuestas para la valoración de la disfunción gastrointestinal y su inclusión en las escalas de SDOM queda pendiente para nuevos trabajos multicéntricos y prospectivos que den validez a esta hipótesis.

CONCLUSIONES

VI-CONCLUSIONES

1. Existe un cuadro común histológico propio del SDOM que se relaciona con el fallo del sistema gastrointestinal, demostrado para la segunda porción del duodeno.
2. En este cuadro anatomopatológico es la atrofia y la denudación completa en el seno de la vellosidad intestinal lo que más se repite y se relaciona con el FMO.

A mayor grado de disfunción multiorgánica (SOFA) mayor deterioro anatomopatológico gastrointestinal y mortalidad.
3. El cuadro anatomopatológico describe una desnaturalización de las vellosidades intestinales creando el concepto de “vellosidad desvitalizada” que se relaciona con mayor mortalidad.
4. La NE juega un papel protector en el SDOM
5. El enfoque del fallo del tubo digestivo como una alteración del microambiente de la barrera de la membrana intestinal, (cuya integridad y adecuada funcionalidad estaría basada en una conservación anatomopatológica de dicha barrera), nos dará herramientas para el mejor tratamiento del SDOM en un futuro.

FIGURAS

VII- FIGURAS

FIGURA 1: Relación entre el epitelio intestinal, sistema inmunológico, las bacterias comensales, el sistema nervioso entérico y las hormonas. Esta relación es esencial para iniciar y propagar la respuesta inflamatoria sistémica. Estas interacciones es lo que hace que el intestino sea el “motor” de la enfermedad grave.

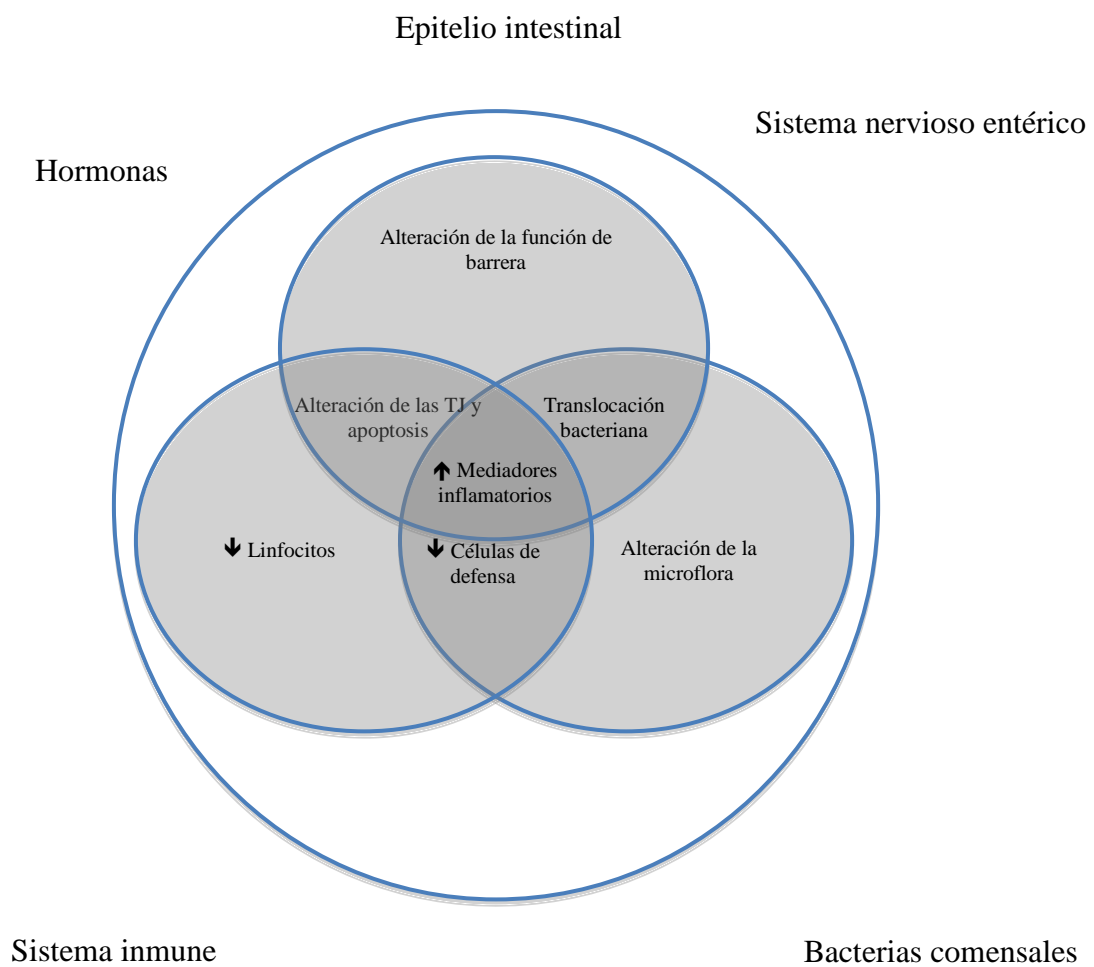
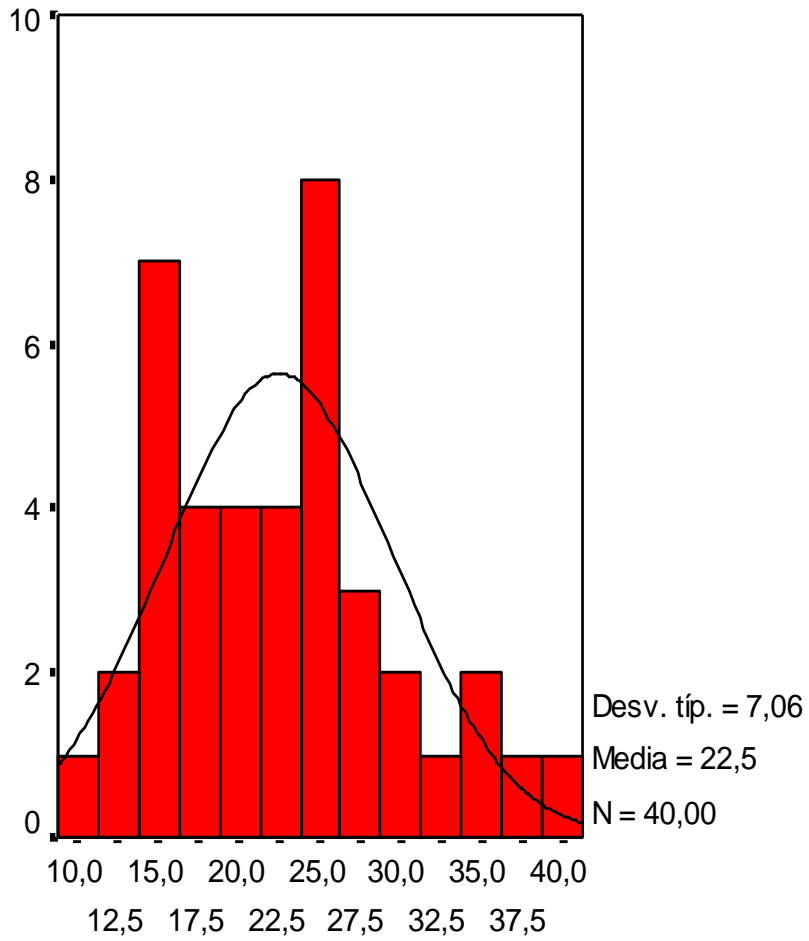
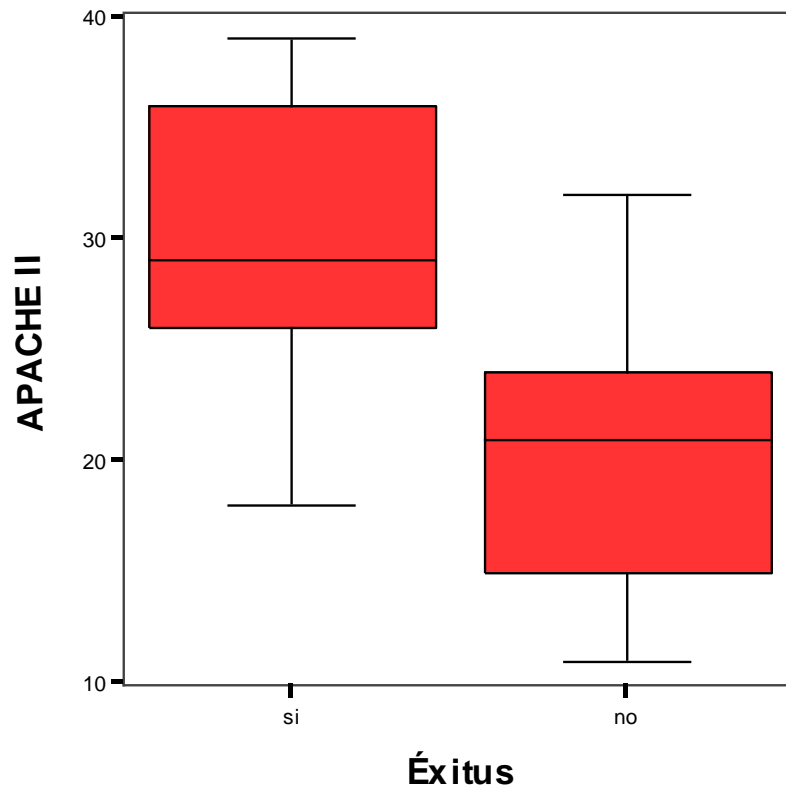


FIGURA 2: APACHE II



APACHE II

FIGURA 3: APACHE II y Mortalidad. Diagrama de caja.



$p < 0,001$

FIGURA 4: Mortalidad según el INCREMPOS.

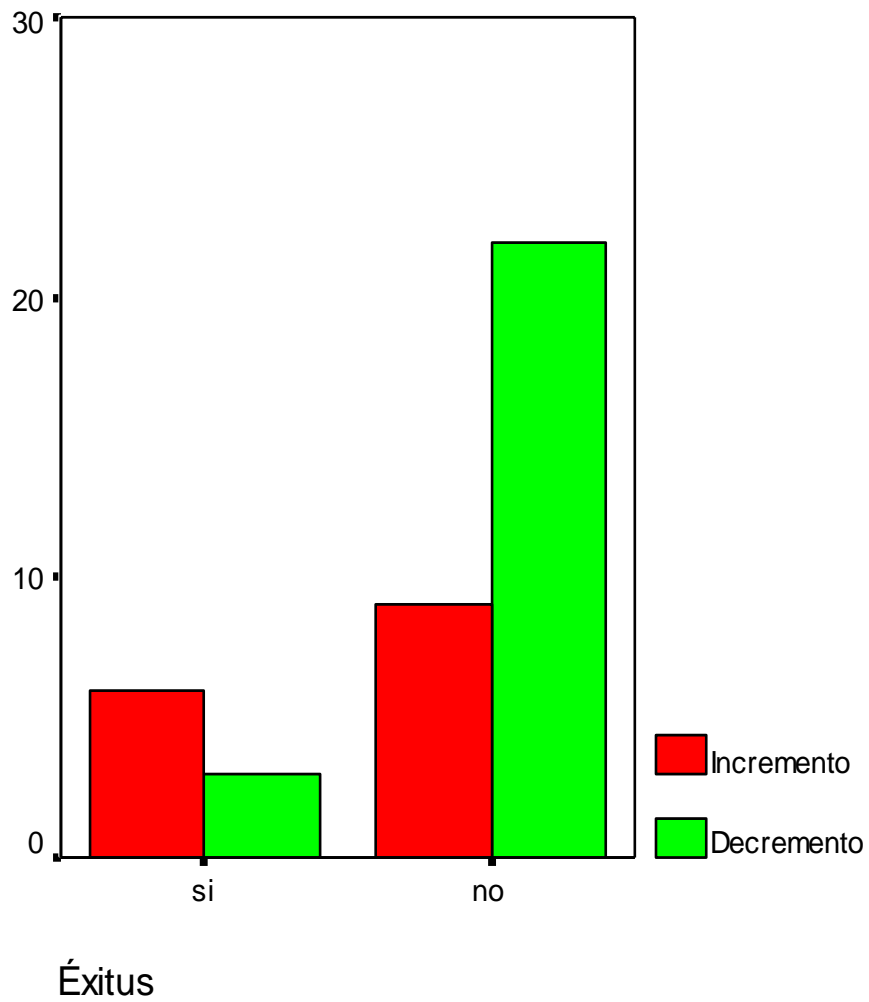
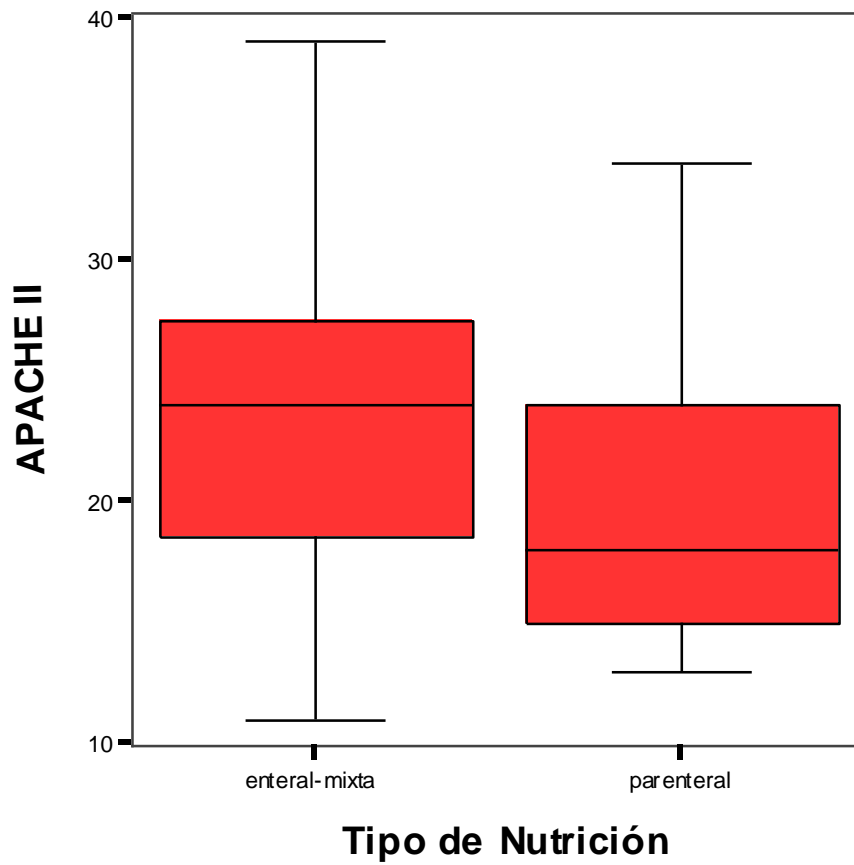
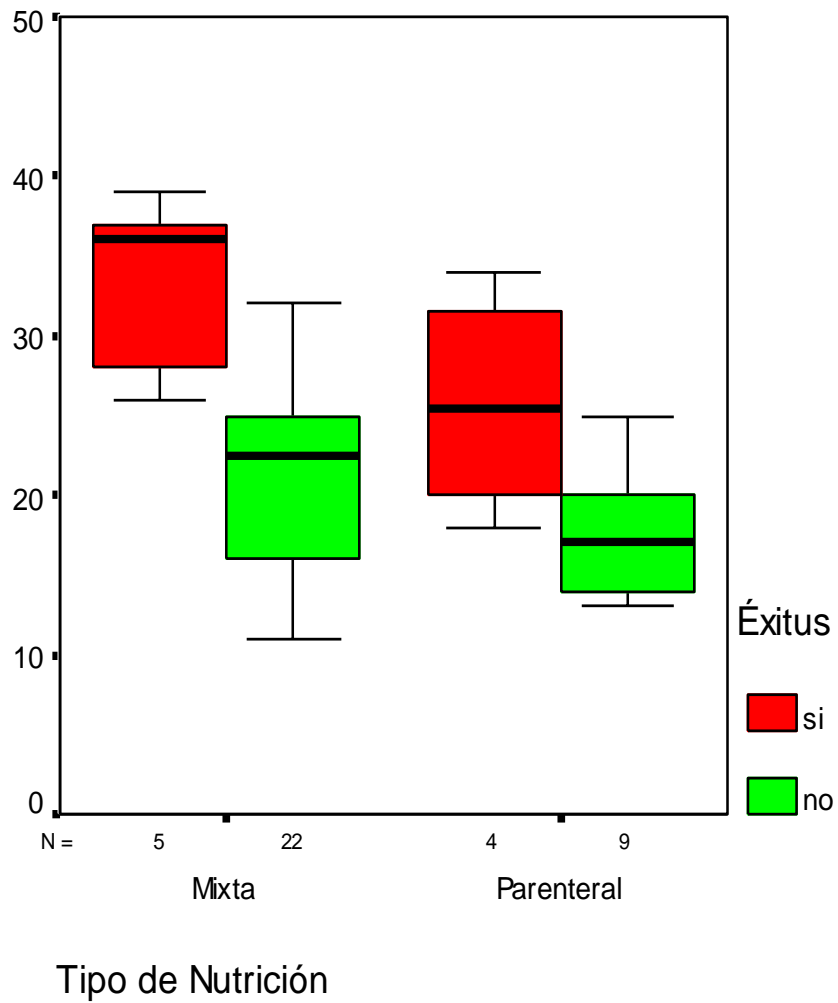


FIGURA 5: Media de los APACHE II según el tipo de nutrición.



p>0,05

FIGURA 6: APACHE II por grupos de nutrición, para los pacientes fallecidos y no fallecidos.



p<0,001

TABLAS

VIII- TABLAS

TABLA 1: Definiciones y criterios de sepsis, modificados de la conferencia de consenso de 1991.

Definiciones y criterios de sepsis, modificados de la conferencia de consenso de 1991.
<p>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: presencia de dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central).• Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm).• Taquipnea (más de 20 rpm, o paCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica.• Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³, o más del 10% de cayados).
<p>Síndromes sépticos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sepsis: SRIS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente.• Sepsis grave: sepsis con disfunción de órganos asociada, hipotensión o hipoperfusión. El sistema SOFA incluye los siguientes órganos: respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico y neurológico.• Sepsis grave de alto riesgo: Sepsis con fallo de dos o más órganos, o con puntuación APACHE II en las últimas 24 horas de más de 24 puntos.• Shock Séptico: Hipotensión debida a la sepsis*, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), o disfunción de órganos, o necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial.
<p>*Hipotensión debida a la sepsis: presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.</p>

TABLA 2: Puntuación escala APACHE II.

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Pres. arterial media	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frec. cardiaca	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Frec. respiratoria	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación Si Fio2 ≥0,5 (D(A-a)O2) Si Fio2 <0,5 (PaO2)	>499	350-499	200-349		< 200				
pH arteria	>7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático (mmol/l)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/l)	>6,9	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15- GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica			Puntos APS (A)	Puntos GSC (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)	
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45-54	2	Postoperatorio urgente o médico	5		Puntos total APACHE II (A+B+C+D)				
55-64	3			Enfermedad crónica:					
65-74	5			Hepática: cirrosis, o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
≥75	6			Cardiovascular: Disnea, angina de reposo, (clase IV NYHA)					
				Respiratorio: EPOC grave, con hipercadmia, policitemia, HTP					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: Inmunodeficiencia crónica. Tratamiento inmunodepresor					

TABLA 3: Puntuación SOFA.

	0	1	2	3	4
Pulmón PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	300-400	200-300	200-100	< 100
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
SNC Escala de Glasgow del Coma	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Cardiovascular Hipotensión	No Hipotensión	PAM < 70	Dopamina < / = 5 ug/kg/min	Dopamina > 5 ó Noradrenalina < / = 0,1 ug/kg/min	Dopamina >15 ó Noradrenalina > 0,1 ug/kg/min
Renal Creatinina (mg/dl) ó Flujo urinario (ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ó < 500	> 5 ó < 200

TABLA 4: Edad/Sexo. Descriptivo edad por sexo.

		EDAD				
		Media	Desviación típica	Rango ordinal	% de columna	N total
SEXO	Mujer	74	9	36	25%	10
	Hombre	67	13	44	75%	30
	Total	69	12	47	100%	40

TABLA 5: Diagnóstico al ingreso. Descriptivo.

	Frecuencia	Porcentaje
Pancreatitis	6	15
Peritonitis	6	15
Colecistitis	3	7,5
Absceso hepático	1	2,5
Neumonía	12	30
Tromboembolismo Pulmonar	1	2,5
Pielonefritis	3	7,5
Enteritis	1	2,5
Meningitis	1	2,5
Isquemia intestinal	1	2,5
Vasculitis	1	2,5
Cardiopatía isquémica	1	2,5
Coma metabólico	1	2,5
Traumatismo Cráneo Encefálico	1	2,5
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1	2,5
Total	40	100

TABLA 6: Puntuación APACHE II en las primeras 24 horas y Mortalidad (ANOVA).

Descriptivos.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Éxito no	31	20,29	5,454	0,980	18,29	22,29	11,00	32
Éxito si	9	29,89	7,167	2,389	24,38	35,40	18,00	39
Total	40	22,45	7,064	1,117	20,19	24,71	11,00	39

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	642,624	1	642,624	18,737	0,001
Intra-grupos	1303,276	38	34,297		
Total	1945,900	39			

Prueba de homogeneidad de varianzas: Puntuación APACHE II en las primeras 24 horas y Mortalidad.

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
1,221	1	38	0,276

TABLA 7: Descriptivo de las constantes que componen la puntuación SOFA en el día de la biopsia.

	Media	Desviación típica	Rango ordinal	Nº total
SOFA pulmón	3	1	3,00	40
SOFA renal	1	2	4,00	40
SOFA hepático	0	1	3,00	40
SOFA coagulación	1	1	3,00	40
SOFA cardiovascular	2	2	4,00	40
SOFA Glasgow	1	1	5,00	40

TABLA 8: Puntuación SOFA más alta (GM) y Mortalidad (ANOVA).

Descriptivos.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Éxito no	31	10,13	2,985	0,536	9,03	11,22	4	16
Éxito si	9	14,56	3,575	1,192	11,81	17,30	9	20
Total	40	11,13	3,603	0,570	9,97	12,28	4	20

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	136,669	1	136,669	14,047	0,001
Intra-grupos	369,706	38	9,729		
Total	506,375	39			

Prueba de homogeneidad de varianzas: Puntuación SOFA más alta y Mortalidad.

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
0,432	1	38	0,515

TABLA 9: Delta SOFA y Mortalidad (ANOVA).

Descriptivos.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Éxito si	9	1,00	3,122	1,041	-1,40	3,40	-3	5
Éxito no	31	-1,48	1,998	,359	-2,22	-,75	-4	3
Total	40	-,93	2,485	,393	-1,72	-,13	-4	5

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	43,033	1	43,033	8,270	0,007
Intra-grupos	197,742	38	5,204		
Total	240,775	39			

Prueba de homogeneidad de varianzas: Delta SOFA y Mortalidad.

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2,860	1	38	0,099

TABLA 10: Tabla de contingencia: INCREMENTOS y Mortalidad.

		INCREMENTOS					
		INCREMENTO		DECREMENTO		Total	
		Recuento	% de columna	Recuento	% de columna	Recuento	% de columna
Éxitus	si	6	40,0%	3	12,0%	9	22,5%
	no	9	60,0%	22	88,0%	31	77,5%
	Total	15	100,0%	25	100,0%	40	100,0%

Pruebas de Chi-cuadrado de Pearson.

		INCREMENTOS
Éxitus	Chi-cuadrado	4,215
	gl	1
	Sig.	0,040

TABLA 11: Delta Positivo y Mortalidad (ANOVA).

Descriptivos.

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Éxitus si	6	2,83	1,835	0,749	0,91	4,76	1	5
Éxitus no	9	0,89	1,167	0,389	-0,01	1,79	0	3
Total	15	1,67	1,718	0,444	0,72	2,62	0	5

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	13,611	1	13,611	6,383	0,025
Intra-grupos	27,722	13	2,132		
Total	41,333	14			

Prueba de homogeneidad de varianzas: Delta Positivo y Mortalidad.

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2,257	1	13	0,157

TABLA 12: Mortalidad y Tipo de Nutrición. Test Chi-cuadrado.

Estadísticos de contraste.

	Tipo de Nutrición	Éxitus
Chi-cuadrado	4,900	12,100
gl	1	1
Sig. Asintót.	0,027	0,001

TABLA 13: Valor de Procalcitonina en el día de la biopsia. Descriptivo.

Valor de Procalcitonina (ng/dl)	Número de Biopsias	Porcentaje
<0,5	16	27,6
0,5-2	19	32,8
2-10	13	22,4
>10	10	17,2
Total	58	100

TABLA 14: Mortalidad y grado de Atrofia encontrado en la biopsia. Chi-cuadrado.

Estadísticos de contraste.

	Éxito	Atrofia
Chi-cuadrado	12,100	202,500
gl	1	9
Sig. Asintót.	0,001	0,001

TABLA 15: Relación entre puntuación SOFA más alta y porcentaje de atrofia encontrado del total de vellosidades (ANOVA).

		Suma de Cuadrados	df	Media cuadrática	F	Sig.
Puntuación SOFA más alta * Porcentaje de atrofia encontrado del total de vellosidades	Inter-grupos	172,511	11	15,683	2,563	0,013
	Intra-grupos	281,489	46	6,119		
	Total	454,000	57			

	Eta	Eta Squared
Puntuación SOFA más alta * Porcentaje de atrofia encontrado del total de vellosidades	0,616	0,380

TABLA 16: Relación entre puntuación SOFA más alta y porcentaje de atrofia encontrado del total de vellosidades (ANOVA).

ANOVA con test de Cochran (a)

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrática	Cochran's Q	Sig
	3981,590	57	69,852		
Inter-grupos	2364,686	1	2364,686	20,558	0,001
Residual	4306,710	57	75,556		
Total	6671,396	58	115,024		
Total	10652,986	115	92,635		

Media general = 7,4850

a. La matriz de covarianza es calculado y utilizado en el análisis.

TABLA 17: Mortalidad en función de 2 variables. Regresión Logística.

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	APACHE II	0,187	0,082	5,153	1	0,023	1,206
	SOFA	0,431	0,177	5,925	1	0,015	1,539
	Constante	-9,939	2,803	12,569	1	0,000	-

TABLA 18: Asociación entre la puntuación APACHE II y el grado de Denudación

Completa en la biopsia. Regresión Logística.

Modelo si se elimina el término(a)

Variable		Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. Del cambio
Paso 1	APACHE II	-24,286	16,471	1	0,001
Paso 2	APACHE II	-23,807	19,645	1	0,001
	DENUACIÓN COMPLETA	-16,161	4,353	1	0,037

a. Según las estimaciones condicionales de los parámetros

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	APACHE II	0,296	0,104	8,166	1	0,004	1,344
	Constante	-8,634	2,689	10,312	1	0,001	0,000
Paso 2(b)	APACHE	0,326	0,109	8,879	1	0,003	1,385
	DENUACIÓN COMPLETA	0,052	0,029	3,281	1	0,070	1,054
	Constante	-11,728	3,500	11,228	1	0,001	-

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: APACHE.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: DENUCOMP.

TABLA 19: Escala para la medición de la función gastrointestinal propuesto por Reintam y colaboradores⁷⁹.

GIF score	
Points	Clinical symptomatology
0	Normal gastrointestinal function
1	Enteral feeding <50% of calculated needs or no feeding 3 days after abdominal surgery
2	Food intolerance (enteral feeding not applicable due to high gastric aspirate volume, vomiting, bowel distension, or severe diarrhoea) or IAH
3	Food intolerance and IAH
4	Abdominal compartment syndrome

GIF, Gastrointestinal Failure; IAH, intra-abdominal hypertension.

TABLA 20: Variables propuestas para la medición del fallo del sistema gastrointestinal por Berger y colaboradores⁸¹.

Table 1

Lausanne Intestinal Failure Estimation (LIFE) based on the SOFA model including symptoms and continuous signs compared with the variables of Reintam and colleagues

Variable	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Reintam and colleagues [1]	Normal function	EN <50% of needs of no EN at day 3	EN intolerance (residues) or IAH	EN intolerance and IAH	Abdominal compartment syndrome
IAH (mmHg)	<12	12 to 15	15 to 20	20 to 25	>25
Lactate with pH <7.25 (mmol/l)	<2	2.0 to 3.0	3.0 to 4.0	4.0 to 5.0	>5.0
Gastric residue every 6 hours (ml)	<100	200 to 300	>300	>400 or vomiting regurgitation	-
Progression of feed by day of EN	Normal		<60% of needs by day 3		<60% of target by day 4
Constipation (stools over time)	One per 1 to 3 days	Zero in 4 days	Zero in 5 days, bloating	Abdominal distension	Ogilvie syndrome
Diarrhea ^a (number per day)	-	-	4 to 6	6 to 10	>10
Bowel sounds	Normal	Silence	-	Tympanic	-

The different items should be considered separately as relevant for the patient's condition, the highest (that is, worst) value being the gut score. EN, enteral nutrition; IAH, intra-abdominal pressure; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment. ^aLiquid stool occurring at least four times per day.

IMÁGENES

IX- IMÁGENES

IMAGEN 1: Criptas de Lieberkühn.

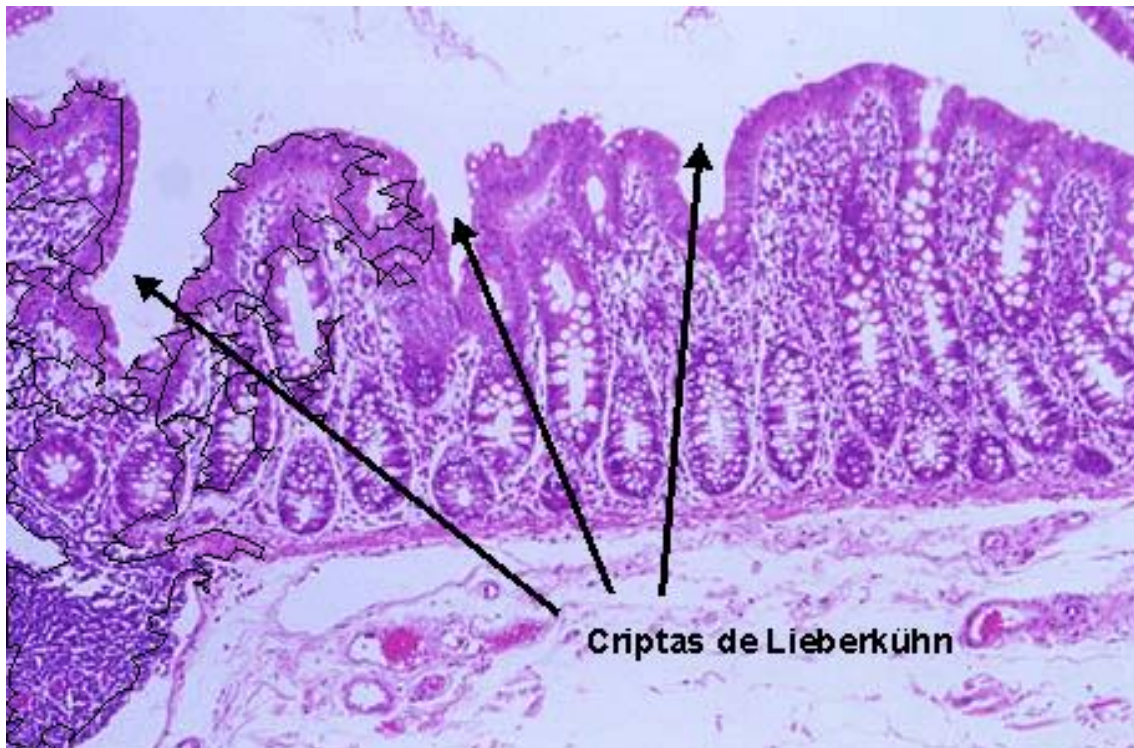
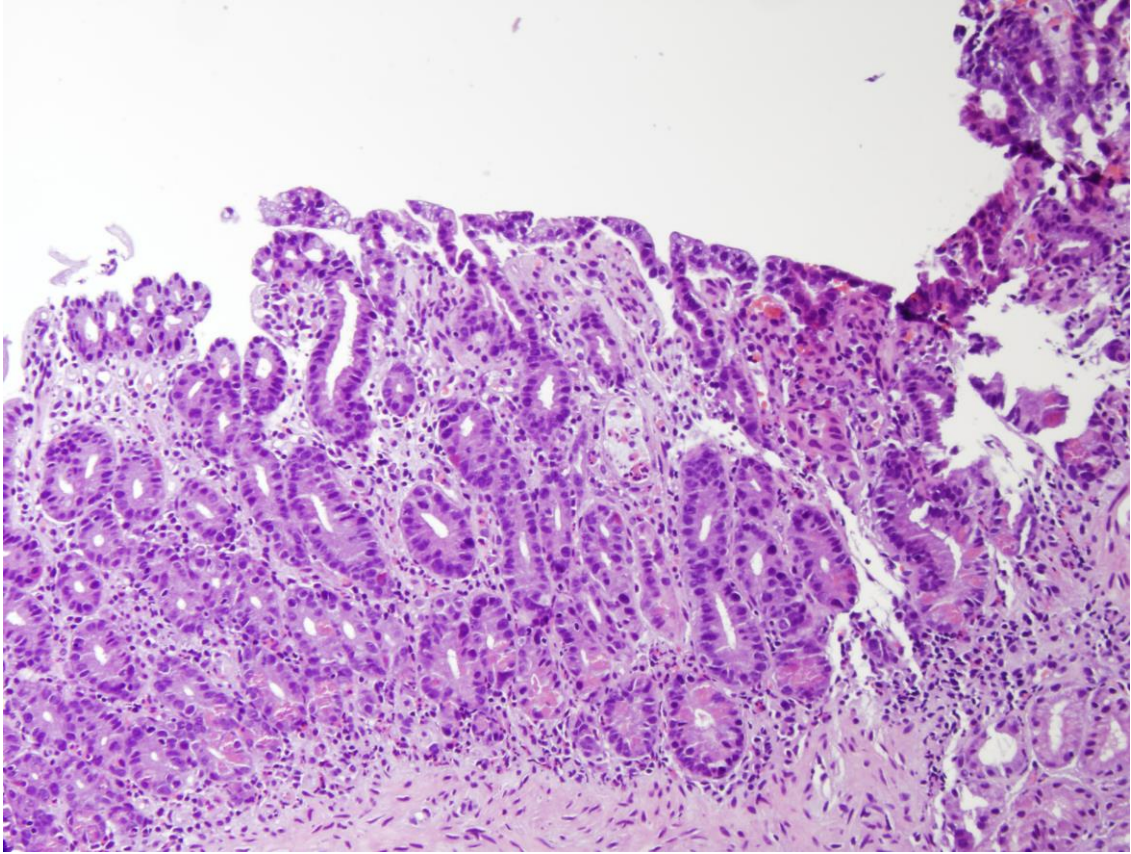
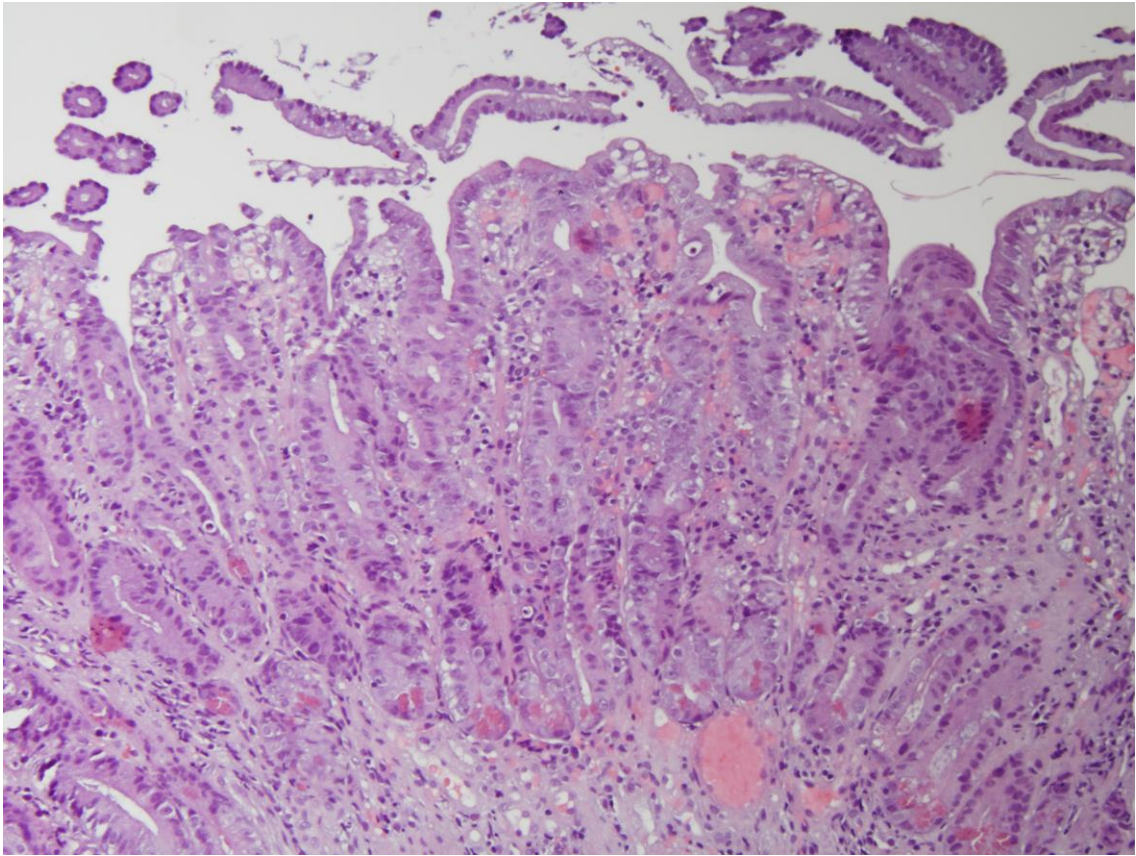


IMAGEN 2 y 3: Atrofia y aplanamiento de las vellosidades.

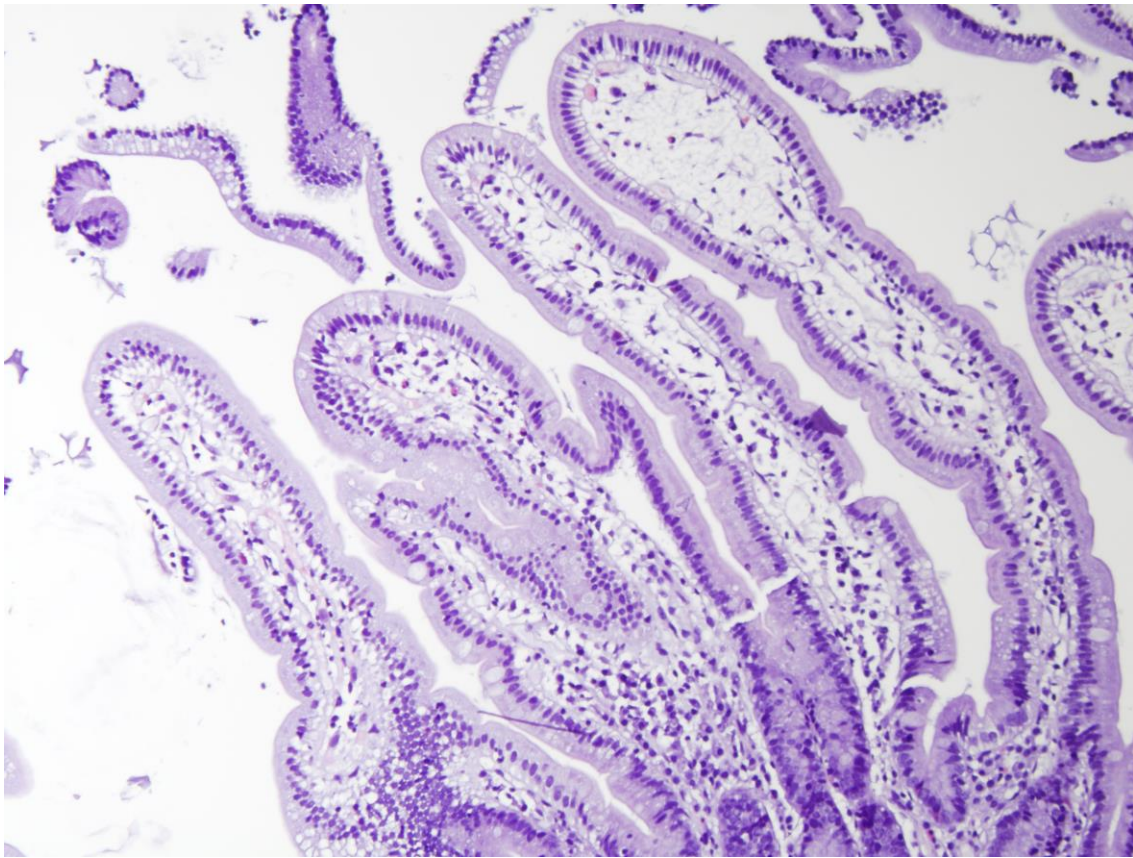


10 x 2

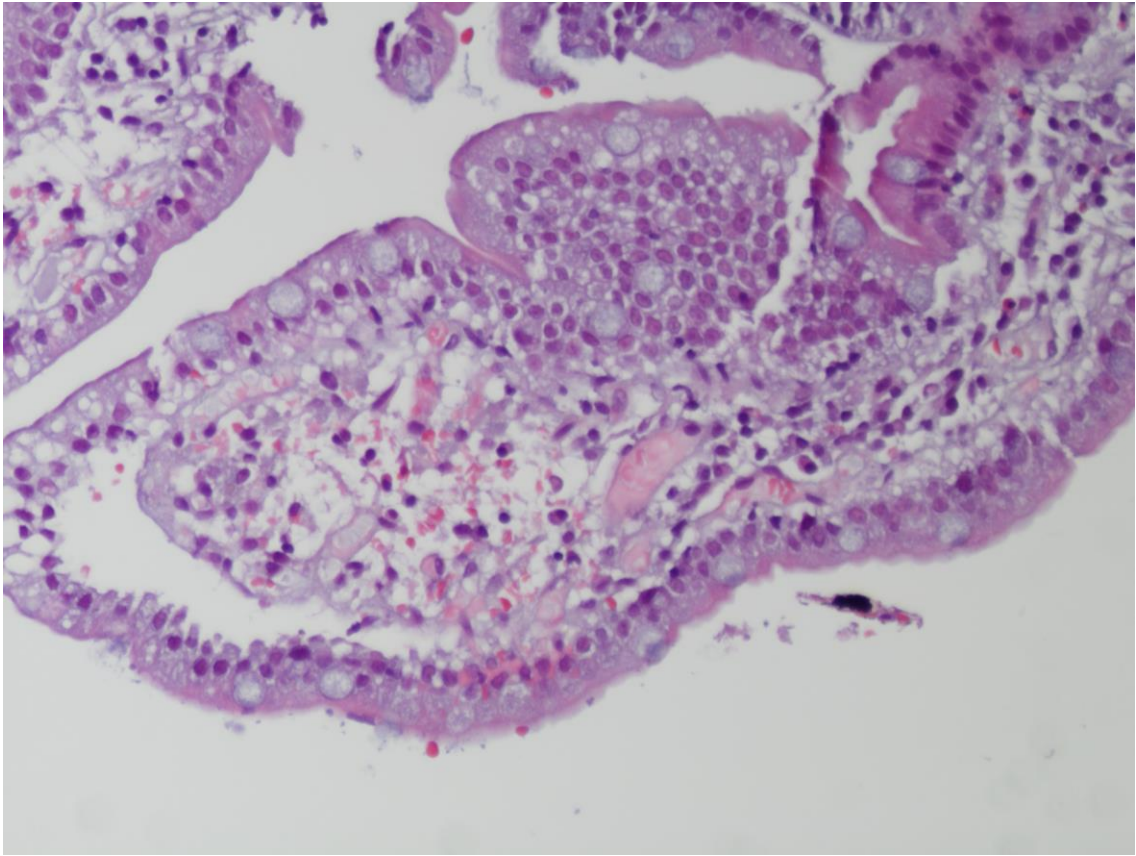


10 x 1

IMAGEN 4 y 5: Edema y dilatación-congestión del eje vascular de la vellosidad.

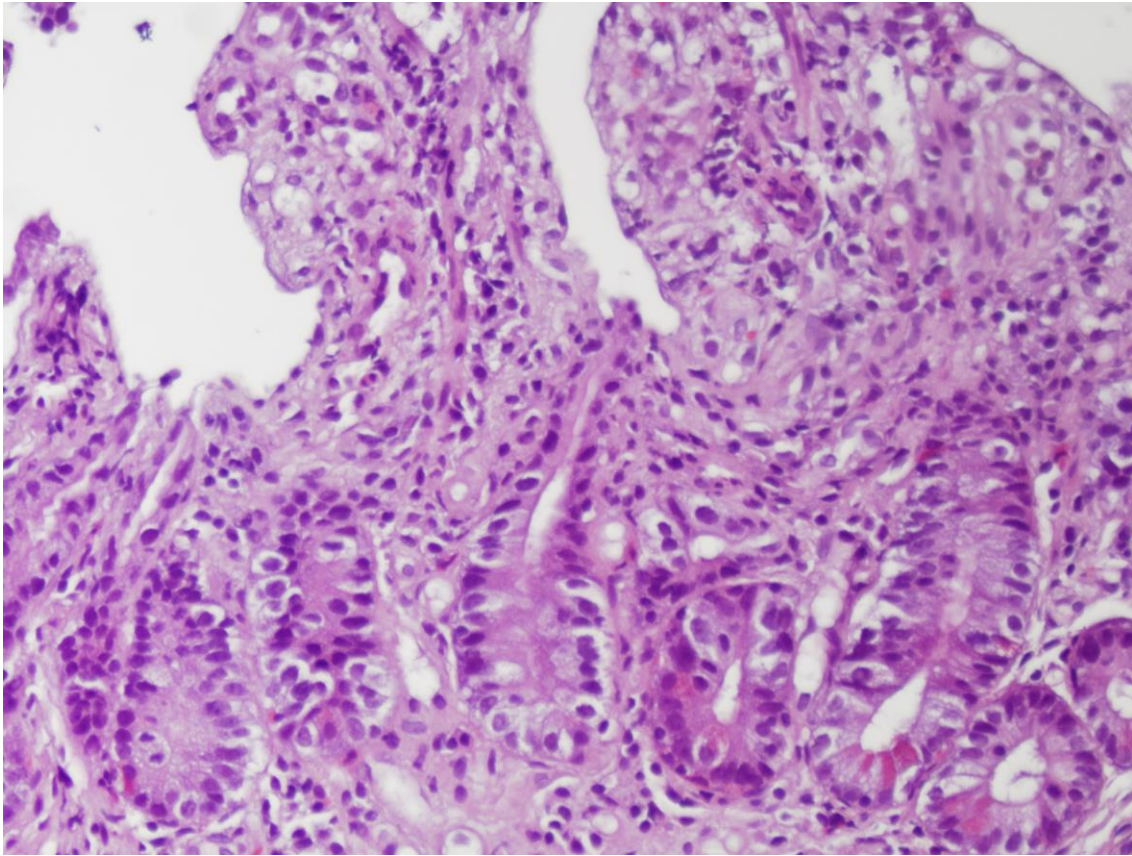


10 x 1

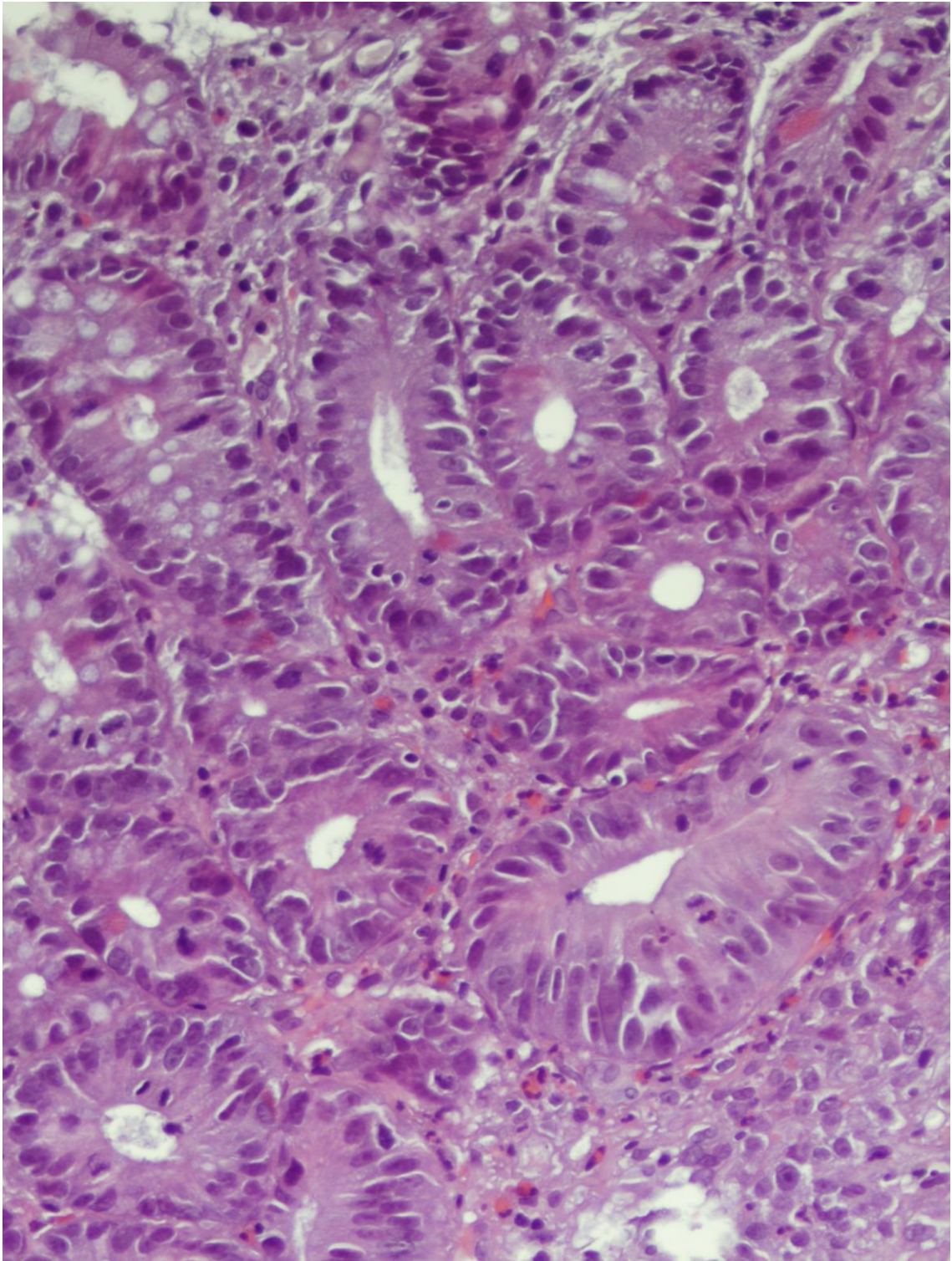


20 x 1

IMAGEN 6 y 7: Hipertrofia de las criptas.

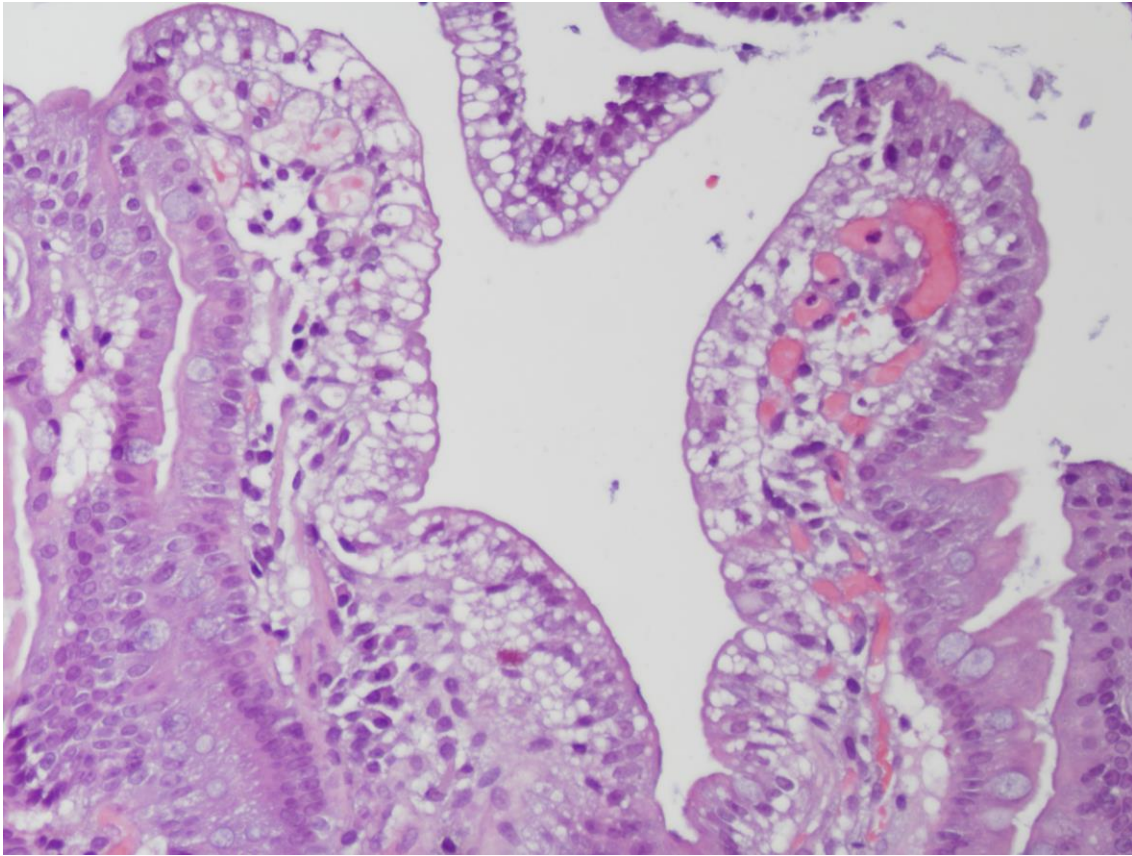


20 x 1

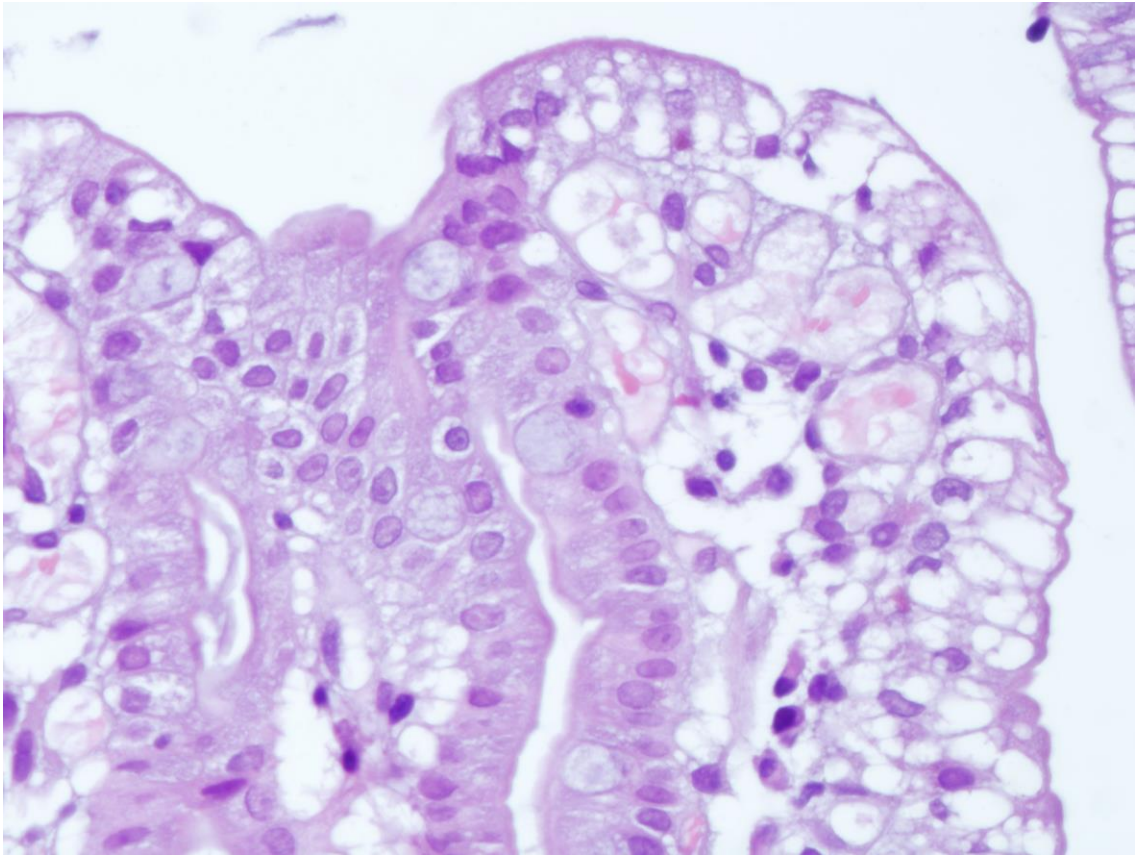


20 x 3

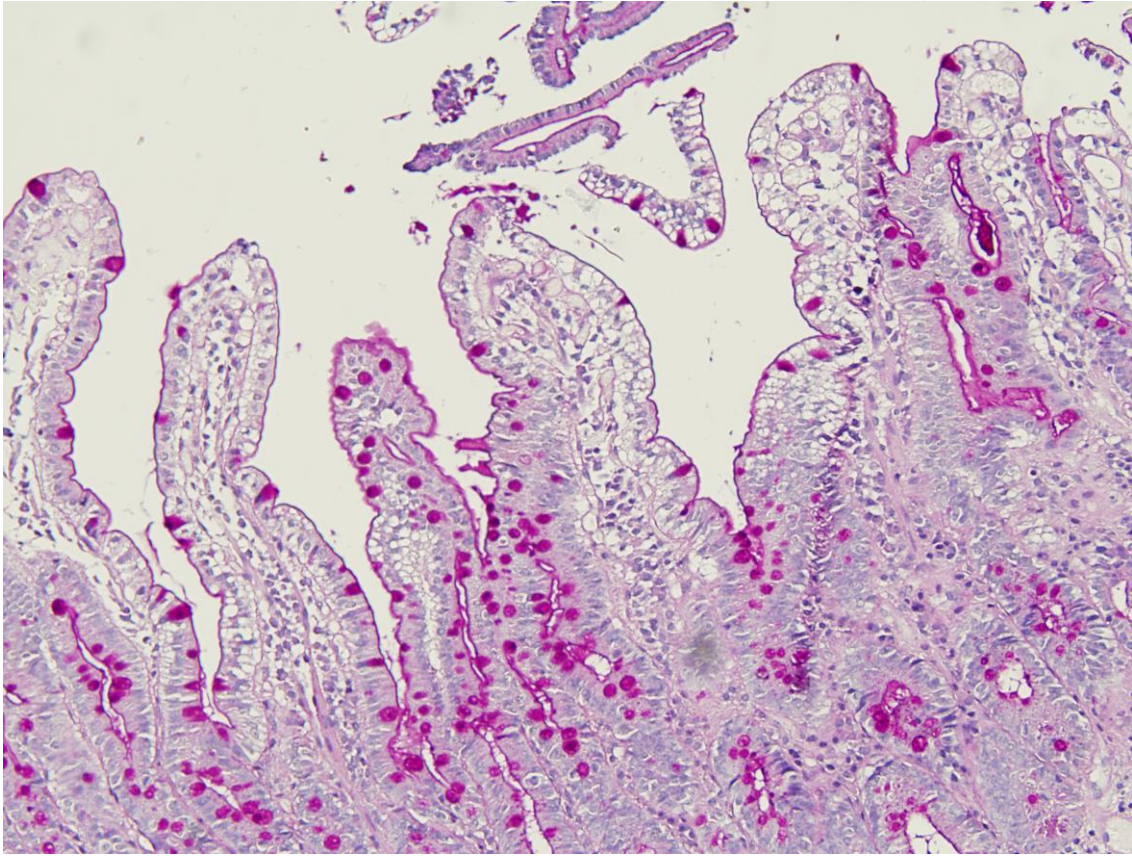
IMAGEN 8, 9 y 10: Degeneración focal de los enterocitos. Vacuolización citoplásmica tipo “degeneración hidrópica” y picnosis nuclear.



20 x 1



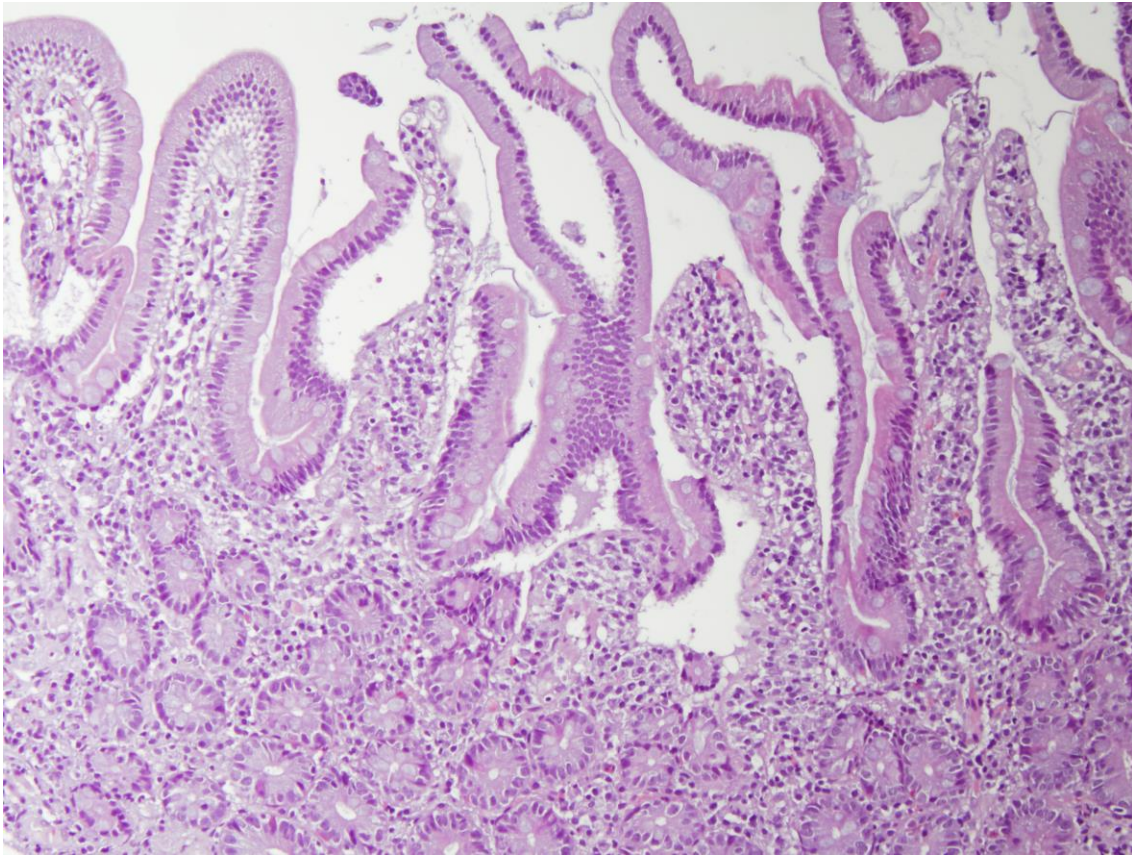
40 x 1



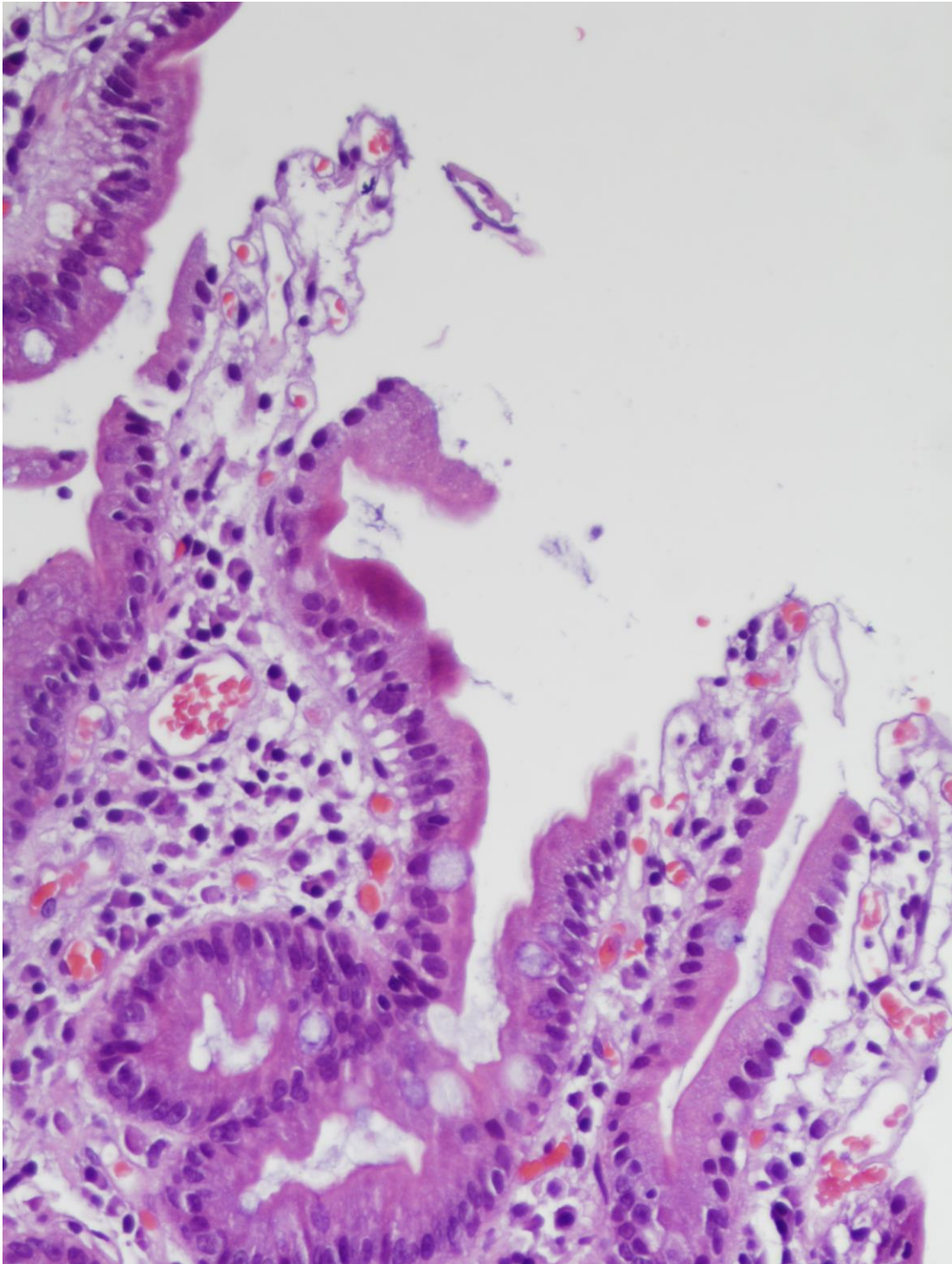
10 x 1. PAS

IMAGEN 11, 12 y 13: Pérdida del epitelio de revestimiento, parcial y completa.

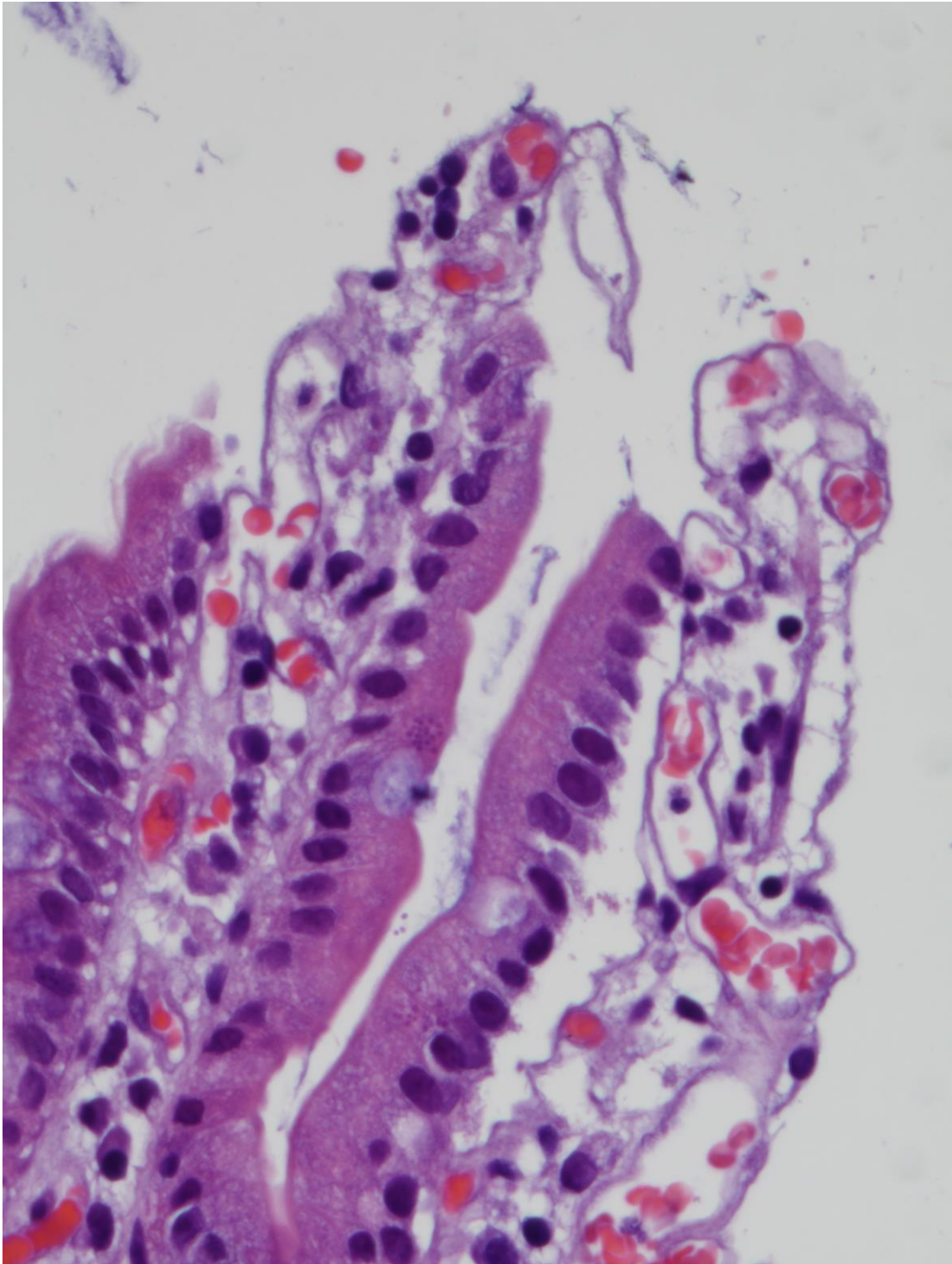
Vellosidades desnudas.



10 x 2

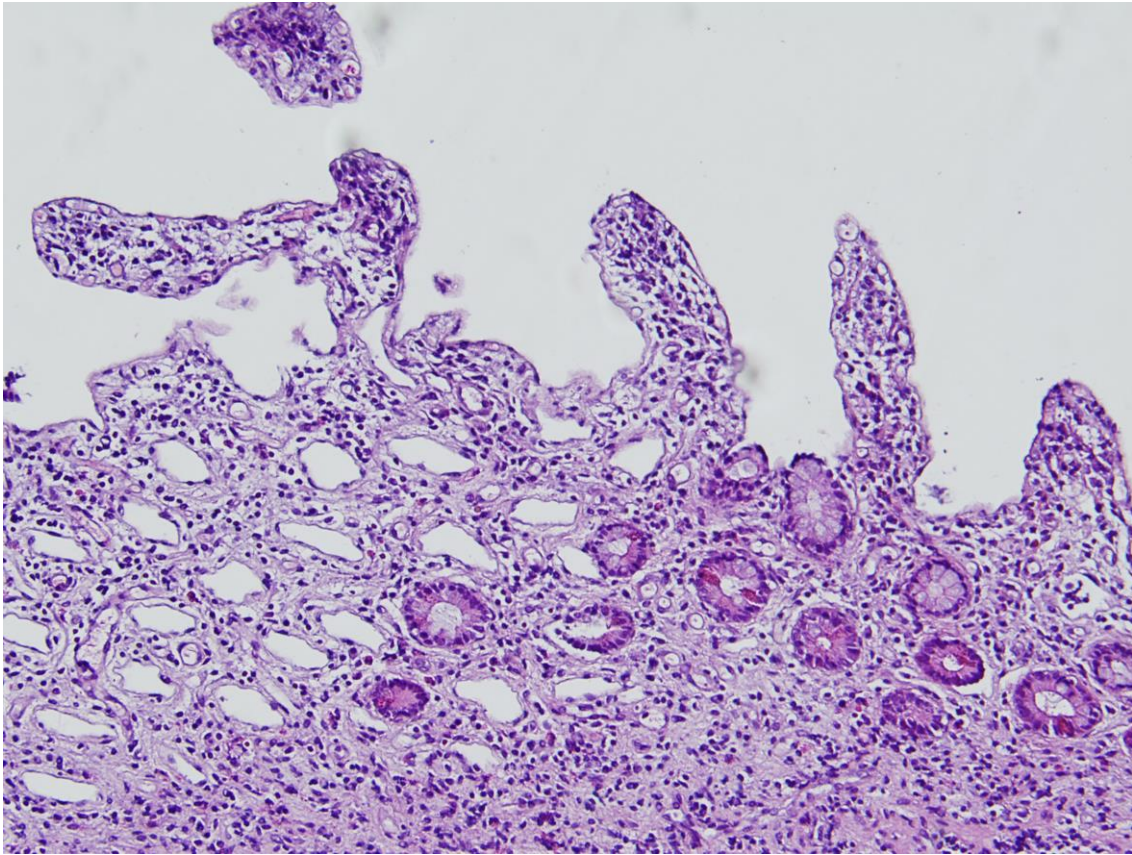


20 x 3

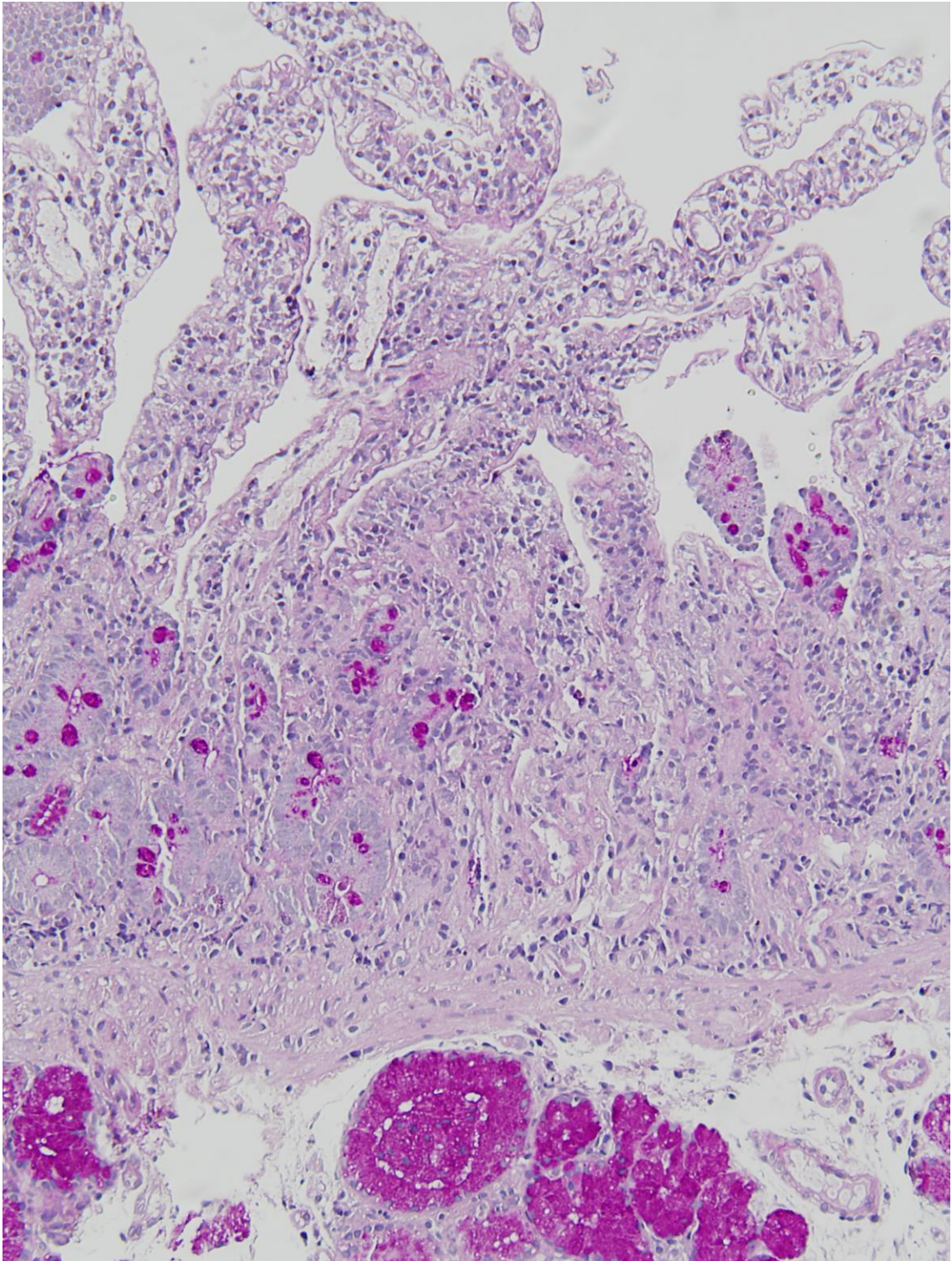


40 x 2

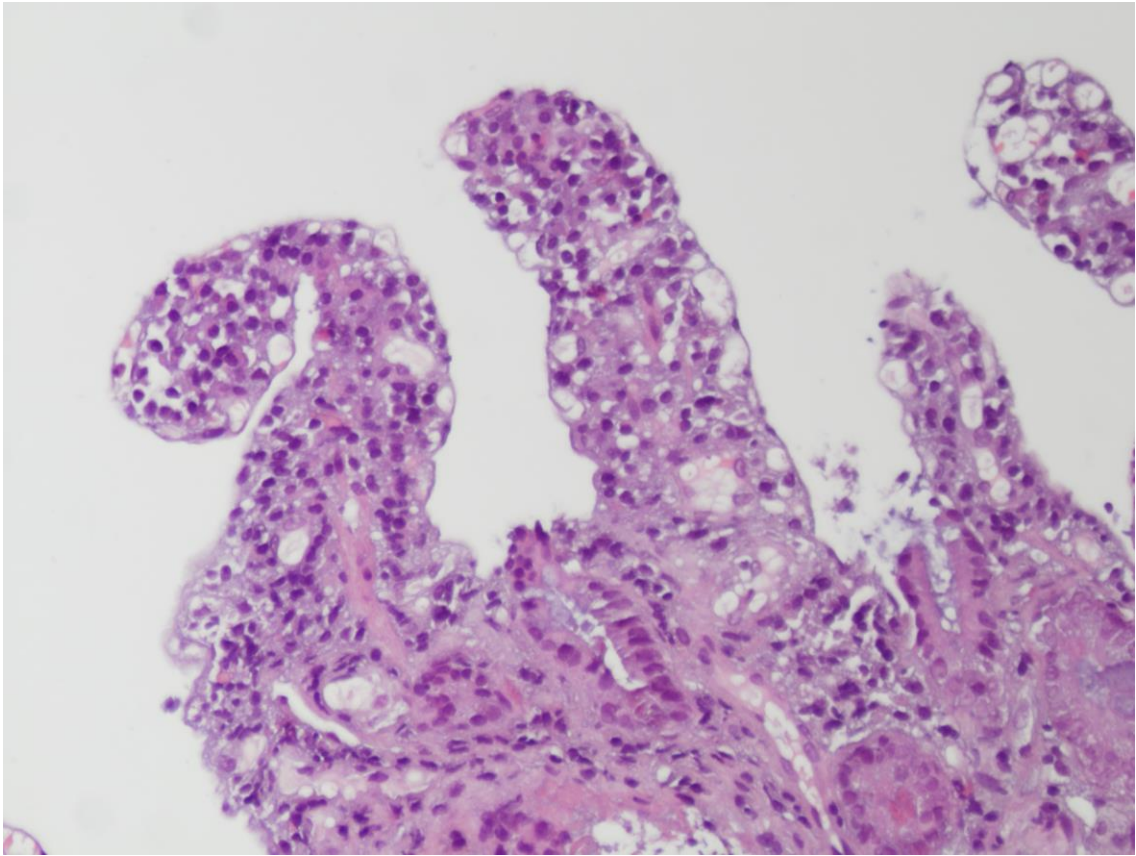
IMAGEN 14, 15, 16, 17 y 18: Vellosidades desvitalizadas.



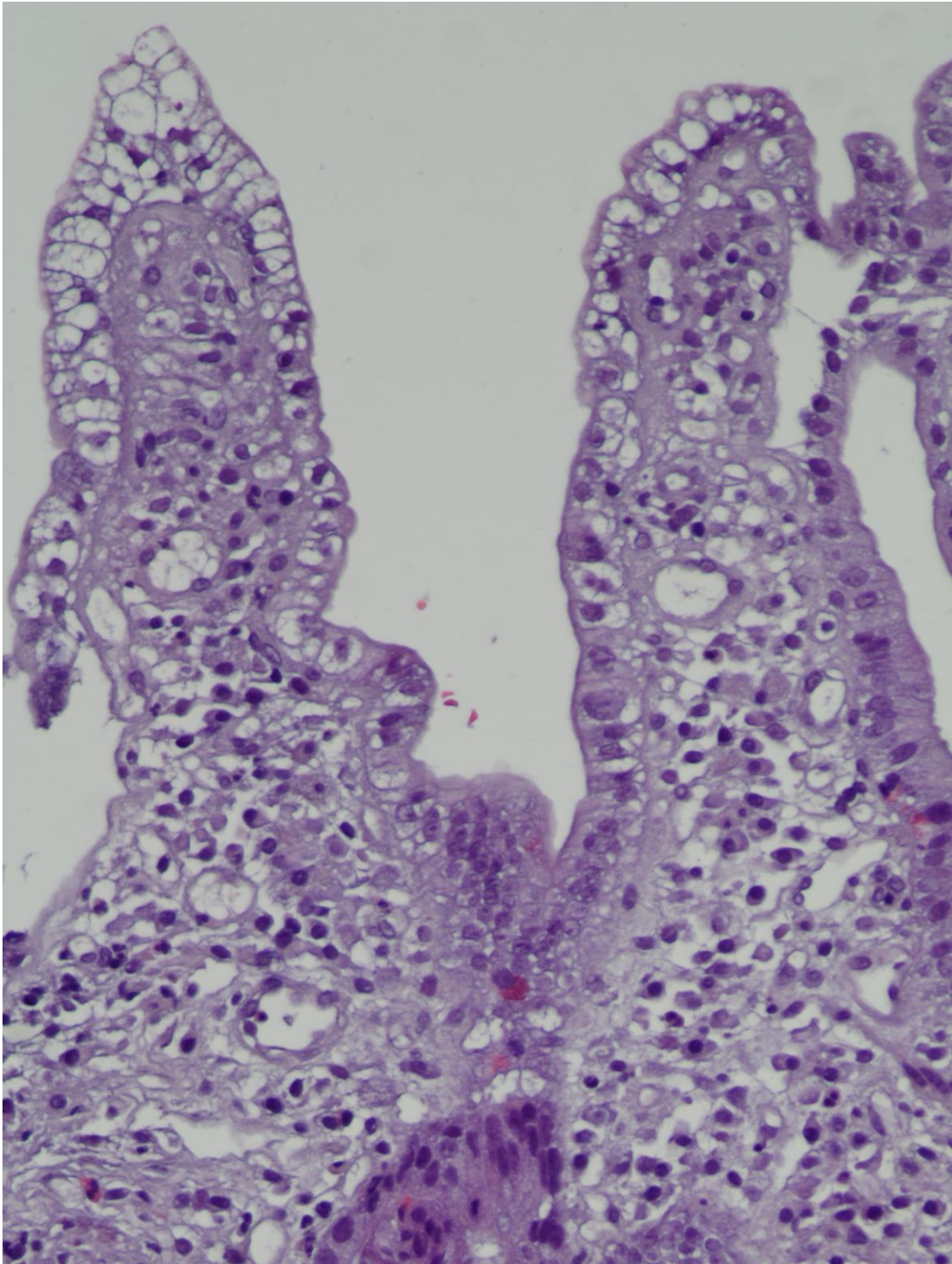
10 x 3



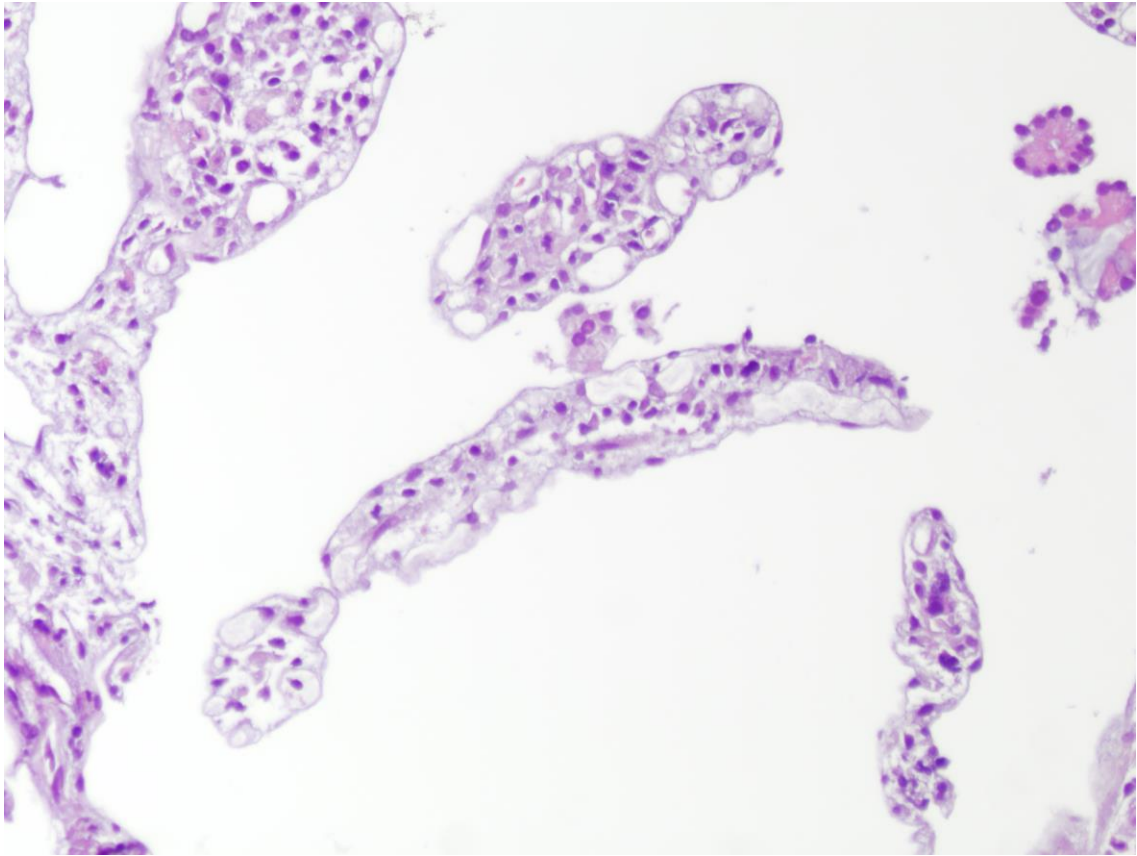
10 x 6



20 x 2

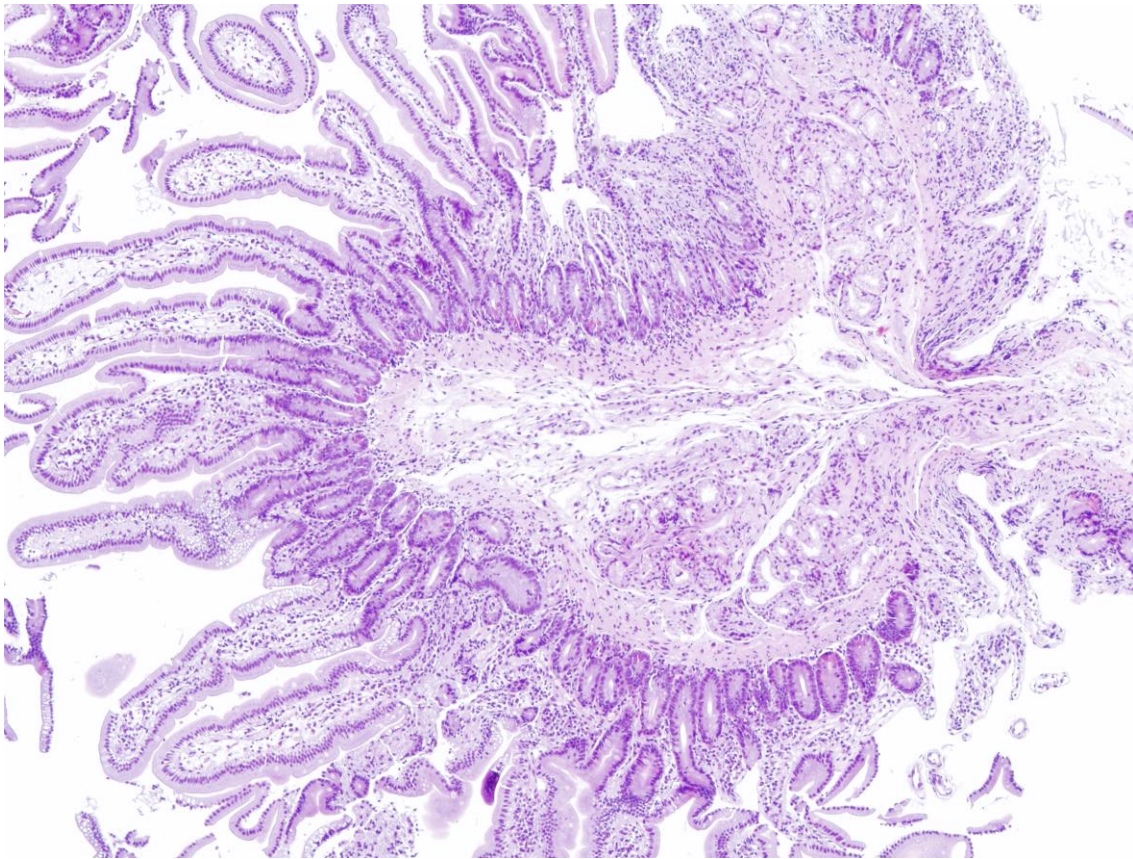


20 x 5

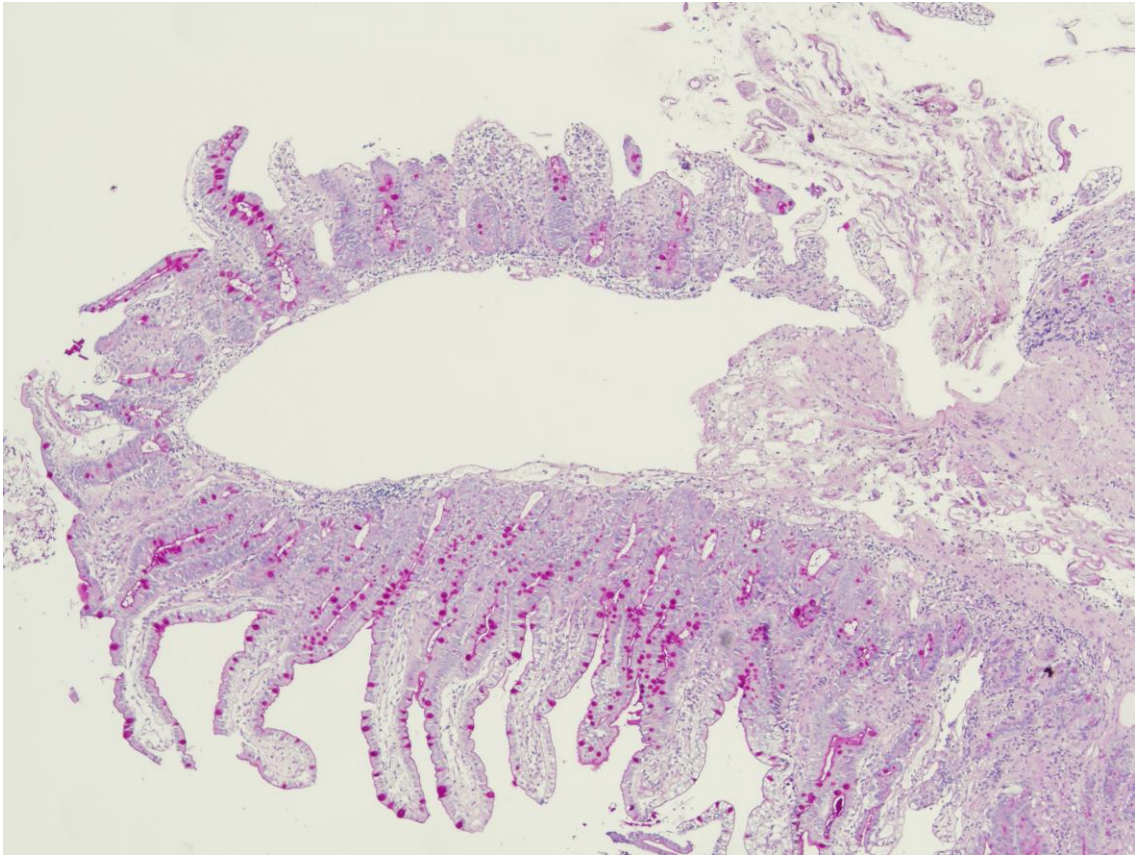


20 x 6

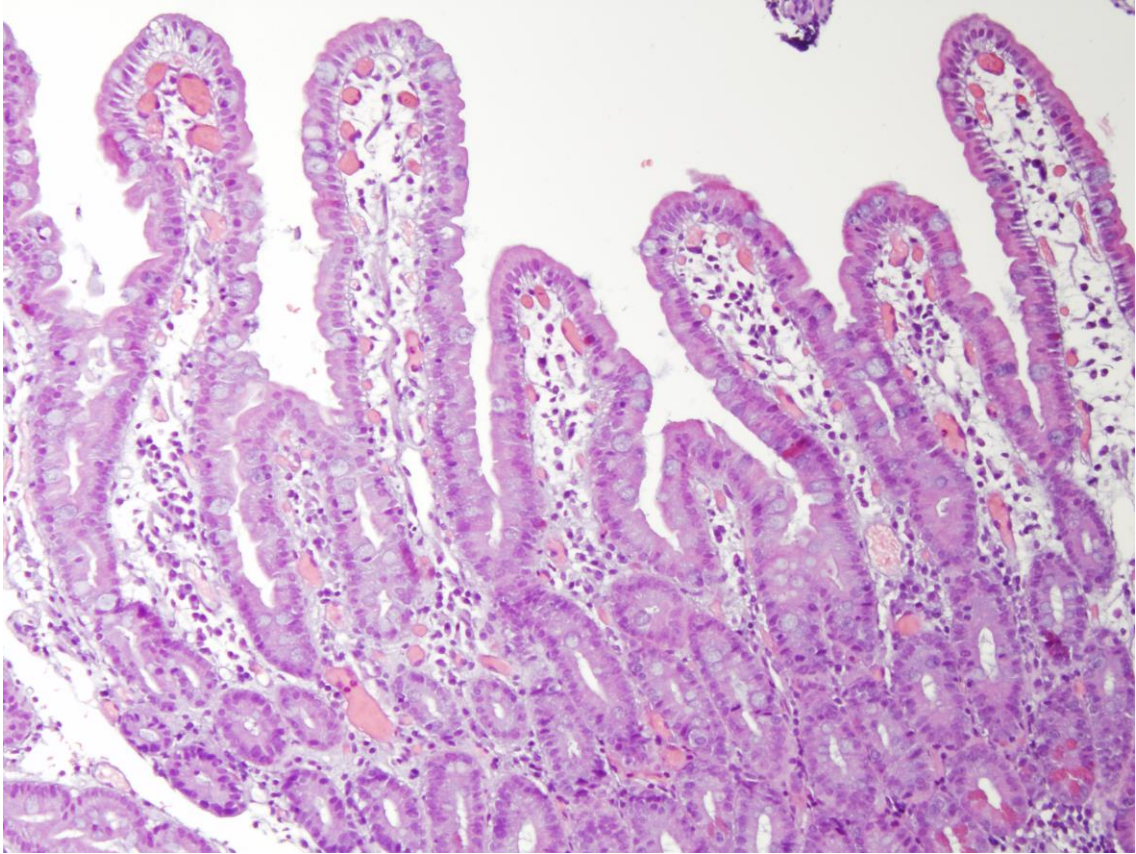
IMAGEN 19, 20, 21 y 22: Vellosidades con buena orientación. Vellosidades normales.



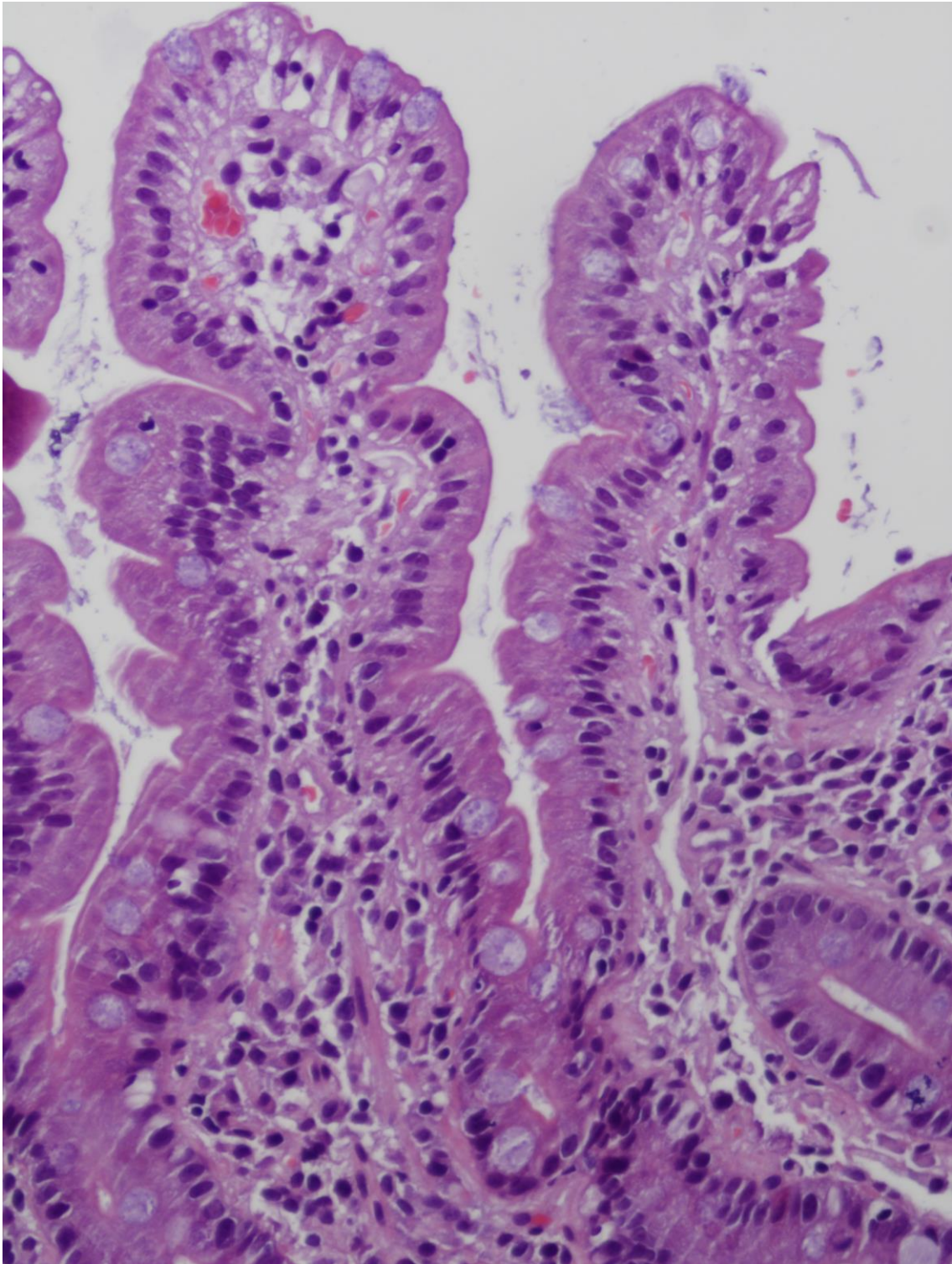
4 x 2



4 x 4 PAS



10 x 3



20 x 1

ANEXOS

X- ANEXOS

ANEXO 1: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica.



Hermanidad Donantes de Sangre, 1
Teléf. 969 179 900 / Fax: 969 230 407
16002 CUENCA



Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Presentado a este Comité, el proyecto de investigación denominado: "Fallo del Sistema Digestivo en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple". Cuyo investigador Principal: D. Vicente de Paz Varea, para su evaluación desde su punto de vista ético, una vez estudiados y valorados el objeto, procedimiento seguido, y el consentimiento informado adjunto, lo consideramos **Conforme**, al observar el cumplimiento de los principios básicos que han de regir cualquier investigación en seres humanos,

Lo que firmo a 27 de Abril de 2009

LA PRESIDENTE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Fdo.: Dra. Mª José Peirón Puyal.

Comité Ético
de Investigación Clínica
AREA DE SALUD DE CUENCA

SESCAM
Hospital "Virgen de la Luz"
CUENCA
- Computado con el Original -

8/ENE/2013
EL FUNCIONARIO
Fdo.:

Susana Fernández Fdez
Secretaria CERC Cuenca

ANEXO 2: Modelo del Consentimiento Informado.

Estudio del fallo del tubo digestivo en el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN

Estimado Señor/Señora:

Su familiar se encuentra ingresado en la Unidad de Medicina Intensiva por presentar un Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple, este síndrome consiste en un fallo secuencial de órganos secundario a una Respuesta Inflamatoria Sistémica resultado de diferentes causas y naturalezas, cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas.

Distintas agresiones pueden producir una RIS y esta dar lugar a una lesión tisular masiva que acabaría evolucionando en un fallo de órganos consecutivo dando lugar a un SDOM. La mortalidad de este proceso en las Unidades de Medicina Intensiva es muy elevada.

Estudios precedentes han caracterizado y definido bien el fallo de órganos y sistemas como el sistema cardiovascular, renal, pulmonar, hepático...y así se disponen de datos clínicos y analíticos para medir dicho fallo y ver su evolución una vez aplicado el tratamiento.

Sin embargo el fallo del tubo digestivo no ha sido bien estudiado hasta la fecha. Secundario a la RIS que se produce en el organismo este es un órgano también afecto y cuya función se ve comprometida y así la tolerancia nutricional como la asimilación de nutrientes necesarios para las distintas funciones biológicas está comprometida. Esto supone todo un reto a la hora de nutrir a estos pacientes y conseguir la recuperación de los demás órganos y sistemas.

Disponer de una herramienta reproducible que nos permita medir el grado de disfunción de este órgano, sería de gran utilidad para la comunidad científica ya que optimizaría el tratamiento de estos pacientes dando el aporte nutricional indicado en cada momento para poder superar la enfermedad.

La inclusión en este estudio implica la realización de una endoscopia alta con una frecuencia de 7 días y esta prueba dentro de lo rutinaria que es en los hospitales, nos parece la más agresiva, las complicaciones que podemos encontrar en la realización de una endoscopia digestiva alta con realización de biopsia es la perforación intestinal, en un porcentaje inferior al 1%, la hemorragia digestiva y la aspiración gástrica, esta menos frecuente en este tipo de enfermos ya que la vía aérea se encuentra aislada mediante el tubo endotraqueal que permite la ventilación mecánica, es por eso que en este consentimiento informado les pedimos permiso explícito para realizar dichas pruebas con la cadencia que exige el estudio

Los registros de participación en este estudio de investigación, así como sus datos médicos se guardarán y se mantendrán de forma confidencial, de acuerdo con las leyes y normas institucionales vigentes.

Su participación en el estudio es voluntaria y podrá retirar su consentimiento para participar en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esta decisión influya en los cuidados que su familiar deberá seguir recibiendo.

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION

Paciente:.....
Familiar:.....
Sr/a.....
DNI..... Parentesco con el paciente.....

Estudio no comercial, observacional, prospectivo y de cohorte que pretende estudiar el fallo del tubo digestivo en el contexto del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple.

El Dr/a.....me ha propuesto participar en el estudio arriba mencionado realizado en el Servicio de medicina Intensiva del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca cuyo fin es la propuesta para obtener un patrón anatomopatológico que estandarice por grados evolutivos que se asocian al deterioro del órgano, tubo digestivo, en los pacientes que reúnan criterios de FMO aplicando los scores (Sistemas de puntuación numérica para medir el grado de FMO) al uso. El método estaría basado en la realización periódica de endoscopias digestivas altas (duodeno/yeyuno) con una frecuencia de una cada 7 días con biopsia asociada y obtener una escala comparativa y reproducible a la que se usa en la enfermedad celíaca, con las propias peculiaridades del fallo digestivo en el FMO.

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO BAJO LAS CONDICIONES AQUÍ INDICADAS

Mi consentimiento no exime a los investigadores de sus responsabilidades. Conservo todos mis derechos garantizados por la ley. Si lo deseo, seré libre en todo momento de finalizar mi participación. Informaré, entonces al Dr/a.....

Los datos que me conciernen serán estrictamente confidenciales.

Sólo autorizo su consulta a las personas que colaboran en el estudio, designadas por los responsables del estudio y eventualmente a un representante de las Autoridades sanitarias.

Además podré en todo momento pedir información complementaria al Dr/a....., Teléfono.....del Servicio de.....

Este estudio ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y cumple los requisitos legales.

.....ade..... de 200

Firma del familiar de la paciente Firma del investigador o del médico que lo representa



BIBLIOGRAFÍA

XI- BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ William O. The evolution of modern medicine: a series of lectures delivered at Yale University on the Silliman Foundation in April, 1913. December 1921. Yale University Press.
- ² Norton LW. Does drainage of intraabdominal pus reverse multiple organ failure? *Am J Surg* 1985;149:346-365.
- ³ Faist E, Baue AE, Dittmer H. Multiple organ failure in politrauma patients. *J Trauma* 1983;23:775-782.
- ⁴ Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-869.
- ⁵ Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
- ⁶ Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26: S64-S74.
- ⁷ Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, et al. The-308 tumour necrosis factor- α gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF α -blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:93-96.
- ⁸ Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Crit Care Clin* 2006;22:503-519.
- ⁹ Fink MP, Delude RL. Epithelial Barrier Dysfunction: A Unifying Theme to Explain the Pathogenesis of Multiple Organ Dysfunction at the Cellular Level. *Crit Care Clin* 2005;21:177-196.
- ¹⁰ Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ and dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-840.
- ¹¹ Kompan L, Kremzar B, Gadzije E, et al. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-161.
- ¹² Wang W, Jittikanont S, Falk SA, et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during ndotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:532-537.
- ¹³ Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, et al. Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis: increased responses of plasminogen activator inhibitor-1 and lipopolysaccharide signaling withaging. *Am J Pathol* 2004;161:1805-1814.
- ¹⁴ Churchill E. En JB Lippincott Co eds. *Surgeon to Soldiers*. Philadelphia, Lippincott JB 1972;8-32.
- ¹⁵ Howard JM. En Howard JM eds. *Battle Casualties in Korea: studies of the surgical research team: IV. Post-traumatical Renal Insufficiency*. US government printing. Washington, 1955;16-81.
- ¹⁶ Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
- ¹⁷ Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Reporto of the Americam-European Consensus Conference on ARDS: definitions , mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225-232.
- ¹⁸ Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-2533.
- ¹⁹ Baue A. Multiple, progressive, or sequential systems: A syndrome of the 1970. *Arch Surg* 1975;110:779-781.

-
- ²⁰ Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973;178:117-120.
- ²¹ Eisman B, Beart R, Norton L. Multiple Organ Failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977;144:323-327.
- ²² Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL. Multiple System Organ Failure. *Arch Surg* 1980;115:136-141.
- ²³ Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society Of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-710.
- ²⁴ Vincent JL, Mendonza A, Conraime F, et al. Use of SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998;26:1793-1800.
- ²⁵ Marshall JC, Cook DJ, Chistou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiorgan dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1938-1952.
- ²⁶ Knauss WA, Drapper EA, Douglas PM, Zimmerman JE. Prognosis in Acute Organ-System Failure. *Ann Surg* 1985;202:685-693.
- ²⁷ Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- ²⁸ Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636.
- ²⁹ Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31:1336-1344.
- ³⁰ Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005;31:1345-1355.
- ³¹ Gatt M, Reddy BS, Macfie J. Review article: bacterial translocation in the critically ill – evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:741-757.
- ³² Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:318-324.
- ³³ Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/ North American multicenter study. *JAMA* 1993;270: 2957-2963.
- ³⁴ Piton G, Manzon C, Cypriani B, Carbonnel F, Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med* 2011;37:911-917.
- ³⁵ Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, Preiser JC. Gut Failure in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:626-638.
- ³⁶ Grootjans J, Hodin CM, de Haan JJ, et al. Level of activation of the unfolded protein response correlates with Paneth cell apoptosis in human small intestine exposed to ischemia/ reperfusion. *Gastroenterology* 2011;140:529-539.
- ³⁷ Fukatsu K, Sakamoto S, Hara E, et al. Gut ischemiareperfusion affects gut mucosal immunity: a possible mechanism for infectious complications after severe surgical insults. *Crit Care Med* 2006;34:182-187.
- ³⁸ Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003;31:598-607.
- ³⁹ Kinney KS, Austin CE, Morton DS, Sonnenfeld G. Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria- mechanistic studies. *Life Sci* 2000;67:3075-3085.
- ⁴⁰ Wallon C, Yang PC, Keita AV, et al. Corticotropin releasing hormone (CRH) regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008;57:50-58.

-
- ⁴¹ Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-411.
- ⁴² Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986;121:196-208.
- ⁴³ Deitch EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery* 2002;131:241-244.
- ⁴⁴ Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci* 2006;11:520-528.
- ⁴⁵ Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007;28:384-393.
- ⁴⁶ Spahn TW, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut* 2004;53:456-465 .
- ⁴⁷ Dugard A, Chainier D, Barraud O, et al. Early bacterial genome detection in body fluids from patients with severe sepsis: A pilot study. *J Crit Care* 2012; 27:416c1-416c6.
- ⁴⁸ Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision marking. *Intensive Care Med* 2005;31:927-933.
- ⁴⁹ Veatch RM. The ethics of resource allocation in critical care. *Crit Care Clin* 1986;2:73-89.
- ⁵⁰ Russell LB. Prevention and Medicare Costs. *N Eng J Med* 1998;339:1158-1160.
- ⁵¹ Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *J Burn Care Res* 2007;28:776-790.
- ⁵² Mann-Salinas EA, Baun MM, Meininger JC, et al. Novel Predictors of Sepsis Outperform the American Burn Association Sepsis Criteria in the Burn Intensive Care Unit Patient. *J Burn Care Res* 2013;34:31-43.
- ⁵³ Teasdale G, Jennet B. Assesment of coma and impaired conciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
- ⁵⁴ Teasdale G, Murray G, Parker L. Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir* 1979;28:13-16.
- ⁵⁵ Teasdale G, Jennet B. Assesment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir* 1976;34:45-55.
- ⁵⁶ Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Manual de Robbins, Patología Estructural y Funcional*. 8th Madrid McGraw-Hill, Interamericana; 1997.
- ⁵⁷ Fleiss JL. *Estadistical Methors for rate and proportions*. 2th New York: John Wiley and sons; 1981.
- ⁵⁸ Cook R, Cook D, Tille JM, Lee KM, Marshall J. For the Canadian Critical Care Trials Group. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. *Crit Care Med* 2001;29:2046-2050.
- ⁵⁹ Minne L, Abu-Hanna A, de Jorge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008;12:161.
- ⁶⁰ Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002;28:1619-1624.
- ⁶¹ De Paz Varea V, García de Lorenzo y Mateos A, Añón Elizalde JM. Asociación de variables predictoras de la mortalidad en el SDOM. *Med Intensiva* 2002; 26:170-172.
- ⁶² Jacobs S, Zuleika M, Mphansa T. The Multiple Organ Dysfunction Score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. *Crit Care Med* 1999;27:741-744.

-
- ⁶³ Saito H, Trocki O, Alexander JW, Kopcha R, Heyd T, Joffe SN. The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:1-7.
- ⁶⁴ Alverdy JC, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104:185-190.
- ⁶⁵ Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992;216:172-183.
- ⁶⁶ Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. 1992;215:503-511.
- ⁶⁷ Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004;20:843-848.
- ⁶⁸ Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002;71:16-32.
- ⁶⁹ Muñoz C, Cavaillon JM. Interaction between cytokines, nutrition and infection. *Nutr Res* 1995;15:1815-1844.
- ⁷⁰ Scrimshaw NS, San Giovanni JP. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66:464S-477S.
- ⁷¹ De Pablo MA, Álvarez de Cienfuegos G. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol* 2000;78:31-39.
- ⁷² Neu J, De Marco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:69-75.
- ⁷³ Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:598-604.
- ⁷⁴ Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1263-1268.
- ⁷⁵ Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-1990.
- ⁷⁶ Gra T, García de Lorenzo A, Heras G, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011;30:578-584.
- ⁷⁷ García de Lorenzo A, Grau T, Montejo JC y Ruiz Santana S. III Mesa de Trabajo SEMPE-Baxter: Nutrición parenteral complementaria en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2008;23:175-177.
- ⁷⁸ Doig GS, Heighes FT, Simpson F, Sweetman EA, Davies RA. Early enteral nutrition, provided within 24h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018-2027.
- ⁷⁹ Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H. Gastrointestinal Failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008;12:R90.
- ⁸⁰ Khadaroo RG, Marshall JC. Gastrointestinal dysfunction in the critically ill: can we measure it? *Crit Care* 2008;12:180.
- ⁸¹ Berger MM, Oddo M, Lavanchy J, Longchamp C, Delodder F, Schaller MD. Gastrointestinal failure score in critically ill patients. *Crit Care* 2008;12:436.
- ⁸² Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27:2812-2817.

⁸³ Marshall JC. Clinical markers of gastrointestinal dysfunction. In Gut Dysfunction in Critical Illness. Edited by Rombeau JL, Takala J. Berlin: Springer-Verlag; 1996:114-128.

⁸⁴ An G, West MA. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. Crit Care Med 2008; 36:1304-1310.

⁸⁵ Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, et al. Gastrointestinal absorption alter cardiac surgery. Crit Care Med 2000;28:2217-2223.

⁸⁶ Silva Ayçaguer LC. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1995.

⁸⁷ Freeman DH. Allied categorical data análisis. New York: Marcek Dekker Inc; 1897.