

¿Qué es la peritonitis terciaria y qué podemos hacer?

Dr. José Luis Rodríguez ¹

Resumen

El presente trabajo monográfico, aborda una serie de aspectos de la denominada "peritonitis terciaria": Su definición y por lo tanto los aspectos epidemiológicos, son muy confusos en la literatura, intentándose clarificar la nomenclatura y las vinculaciones entre peritonitis terciaria, fallo multiorgánico, sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, según las últimas recomendaciones de las reuniones de consenso ocurridas en torno a estos temas. Se analiza la fisiopatología, en especial el papel de la infección persistente o superviniente, de la barrera mucosa intestinal, de la microcirculación y sobre todo de la de la reacción inflamatoria de defensa inmune del organismo, en el desencadenamiento y autopropagación del síndrome. Se revisan los trabajos más recientes de modulación de la respuesta inmune del hospedero y su utilidad terapéutica, así como el papel de la cirugía en esta enfermedad mortal en la mayoría de los casos. Se destaca como conclusión el papel fundamental del cirujano en la prevención, mediante una cirugía oportuna y adecuada.

Palabras clave: Peritonitis
Infecciones

Summary

The present paper covers several features of the so-called tertiary peritonitis. Its definition and therefore the epidemiological features are very confusing in the literature; the authors try to clarify definitions and links between tertiary peritonitis, multiorganic failure, sepsis and systemic inflammatory response syndrome according to the latest guidelines from consensus meetings on these subjects. Physiopathology is analysed, with special emphasis on the role of persistent or surviving infection, intestinal mucous barrier, microcirculation and most of all inflammatory reaction of immunological defense of the organism on the bringing about and auto-perpetuation of the syndrome. The most recent papers on modulation of the host's immune response and its therapeutical usefulness are revised, as well as surgery's role in this mortal disease in most cases. As a conclusion, authors point out the fundamental role of the surgeon in prevention by means of opportune and adequate surgery.

¿Qué es la peritonitis terciaria?

De un modo general, la peritonitis se clasifica de la siguiente manera:

1. *Peritonitis primaria*: es la infección de la cavidad peritoneal en la que no existe una fuente obvia, como una víscera perforada. Es claramente el tipo menos frecuente, y en adultos se ve sobre todo en pacientes portadores de

¹ Profesor Adjunto del Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas

Correspondencia: Dr. José Luis Rodríguez. Orinoco 5092. CP 11400. Montevideo, Uruguay.

Trabajo presentado como Tema Libre en el 47º Congreso Uruguayo de Cirugía. Montevideo, 18-22 de noviembre de 1996.

cirrosis alcohólica con ascitis, con una alta mortalidad.

2. *Peritonitis secundaria*: es la peritonitis habitual, definida como la infección peritoneal causada por la perforación de una víscera hueca o necrosis transmural de una víscera digestiva. En la gran mayoría de los casos, una intervención quirúrgica realizada en tiempo y forma, un hospedero con sus mecanismos de defensa normales, correctas medidas de sostén y una apropiada antibioterapia, logran la recuperación completa en forma primaria o luego de localizar la infección, si esta persiste en forma de absceso único o múltiple, pasible de drenaje quirúrgico o percutáneo e incluso, a veces, curación espontánea.

Pero existe un cierto porcentaje de pacientes que por no lograr localizar la infección, o por una respuesta inapropiada a la misma, desembocan en la denominada peritonitis terciaria.

3. *Peritonitis terciaria o persistente*: sigue al cuadro anterior, que en lugar de mejorar empeora y está caracterizada por un cuadro clínico sin un foco infeccioso evidente, como en la peritonitis secundaria, y manifestaciones generales de fiebre, leucocitosis elevada, estado cardiovascular hiperdinámico, estado hipermetabólico y desarrollo de progresiva disfunción de uno y, más a menudo, varios sistemas fisiológicos mayores, que es lo que determina la muy alta mortalidad de estos enfermos.

Hay claras vinculaciones clínicas entre peritonitis terciaria, fallo multiorgánico o multisistémico y muerte ⁽¹⁾.

Y son tan claras las vinculaciones, que provienen desde el origen del reconocimiento del fallo multiorgánico, reconocimiento vinculado a los cirujanos y a las peritonitis; en 1963 Burke, Pontoppidan y Welch describieron el fallo respiratorio en pacientes con peritonitis ⁽²⁾, seguidos por Clowes en 1968 ⁽³⁾ y Skillman en 1969 ⁽⁴⁾.

Lo que aún no se ve tan claro es la vinculación de la llamada peritonitis terciaria a un foco infeccioso persistente.

Trataremos de ver cuáles son las diversas teorías y su utilidad práctica desde el punto de vista de un cirujano.

Nomenclatura y aspectos epidemiológicos

Para complicar aún más el tema, existe en la literatura, sobre todo anglosajona, una serie de términos no siempre utilizados con igual significado: "sepsis" es utilizado tanto para una infección localizada y su respuesta sistémica, como para el fallo multiorgánico vinculado a la infección (como en nuestro medio); "síndrome de sepsis" se ha utilizado para expresar la respuesta inflamatoria sistémica (elevación de la temperatura, hipermetabolismo, estado circulatorio hiperdinámico, leucocitosis, iniciación de la respuesta de fase aguda) sin vinculación a infección o gérmenes responsables ⁽⁵⁾; también, a su vez, con o sin fallo multiorgánico. Esto surge pues puede haber infección grave, sin respuesta inflamatoria sistémica, como por ejemplo en pacientes neutropénicos, o en quienes reciben corticoides, e inversamente, puede haber clínicamente una "sepsis" en pacientes con enfermedad crítica en ausencia de infección, el ejemplo típico es la pancreatitis aguda no infectada ⁽⁶⁾.

Esto ha llevado, entre otros resultados, a vacíos epidemiológicos, desconocer cuál es la verdadera incidencia de la sepsis peritoneal, y cuántas son peritonitis terciarias, no poder comparar adecuadamente terapéuticas ni determinar la verdadera mortalidad.

En nuestro medio, datos sobre todo de centros de cuidados intensivos ⁽⁷⁾, nos permiten tener una idea aproximada. En nuestro país, las sepsis de origen peritoneal constituyen 2,5% de todos los ingresos de pacientes críticos, es decir que uno de cada 40 pacientes críticos corresponden a una sepsis peritoneal; y constituyen 25% de todas las sepsis. La mortalidad promedio de las sepsis de origen intraabdominal es de 75%. No sabemos cuántas de ellas corresponden a lo que hemos dicho son las peritonitis terciarias. Y es un problema no sólo de nuestro medio: dice Rotstein en *Surgical Infections*, que la verdadera incidencia de la peritonitis terciaria es difícil de determinar, aún en trabajos bien documentados, pero que aproximadamente 70% de los pacientes con infecciones intraperitoneales que desarrollan disfunción multiorgánica mueren y que es probable que muchos de ellos correspondan a peritonitis terciaria ^(8,9).

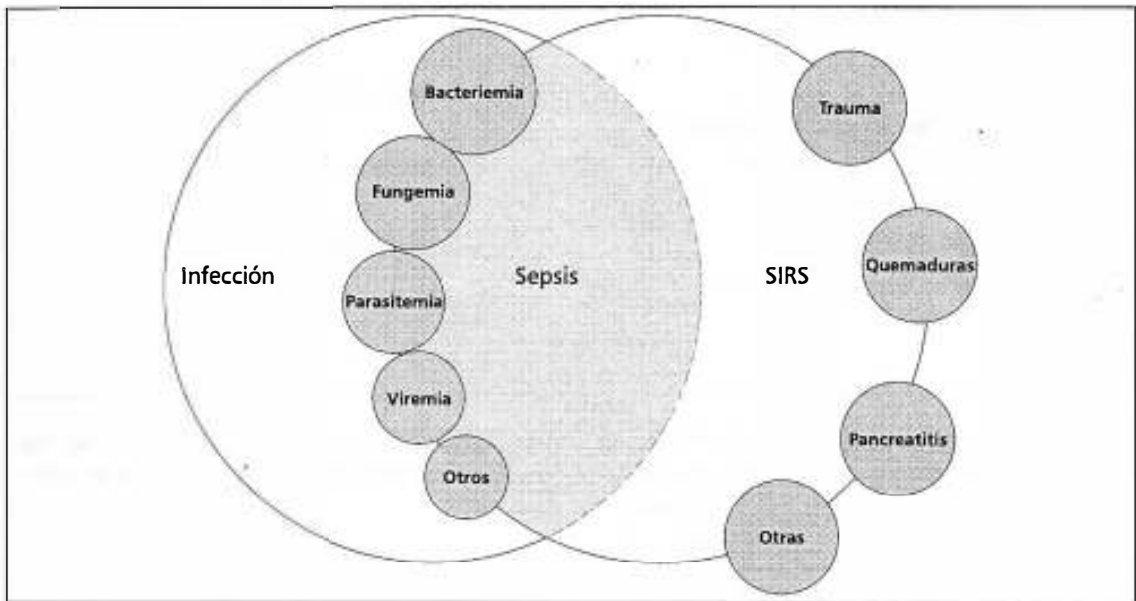


Figura 1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992.

Por esta razón, en una reunión de consenso de la Society of Critical Care Medicine y el American College of Chest Physicians ⁽¹⁰⁾, propusieron estandarizar en términos las diferencias ampliamente reconocidas entre infección (invasión y proliferación de gérmenes) y la respuesta del hospedero a esa infección, a la necrosis y otras causas. Recomendaron en 1992 utilizar el término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS), en lugar de "síndrome de sepsis" para la respuesta sistémica hipermetabólica, y "sepsis", cuando el SIRS es el resultado de una infección confirmada (figura 1).

En cuanto al fallo multiorgánico, ya no parece tan claro que los órganos "fallan". Cerra en 1987 ⁽¹¹⁾, estableció que precediendo al fallo multiorgánico y acompañándolo, existe un estado hipermetabólico, en el que la masa celular de los órganos en falla están hipermetabólicos, hiperfuncionando o "disfuncionando", consumiendo sustratos energéticos y precursores macromoleculares en forma desproporcionada a la utilidad del trabajo realizado; es así que entonces se propone usar el nombre de "síndrome de disfunción multiorgánica" (MODS), en lugar de "falla orgánica múltiple" y "sepsis severa" cuando se asocia a MODS, hipoperfusión o provoca hipotensión.

Si tienen aceptación amplia, se logrará estandarizar los términos.

Se aconseja para el diagnóstico de SIRS la presencia de más de una de las siguientes manifestaciones:

- 1) temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C;
- 2) frecuencia cardíaca mayor de 90 ciclos/min;
- 3) taquipnea mayor de 20 rpm o hiperventilación con PCO₂ menor de 32 mmHg;
- 4) leucocitosis mayor de 12.000 elementos/mm³ o menor de 4000 elementos/mm³ o más de 10% de neutrófilos inmaduros, en ausencia de otras causas conocidas de tales anomalías.

Estas recomendaciones surgen de un consenso de "expertos" y deben aún pasar por la validación de los estudios clínicos.

Fisiopatología de la peritonitis terciaria

Estos pacientes por supuesto están críticamente enfermos y por lo tanto en una unidad de cuidados intensivos; habitualmente el comienzo fue una infección peritoneal grave, posoperatoria o no, y han sido ya sometidos a una o varias laparotomías, reciben antibióticos en for-



Figura 2. Situación clínica

ma prolongada, lo que altera significativamente la flora indígena, sufren una prolongada ausencia de alimentación enteral, con sus consecuencias digestivas metabólicas y sistémicas, y ahora se encuentran "sembrados" de monitoreos y terapéuticas invasivas y habitando un entorno colonizado por gérmenes multirresistentes. Todos estos factores, claramente agresivos, actúan rompiendo barreras naturales a la infección, alterando el estado inmunitario, disminuyendo los mecanismos normales de defensa.

Este cuadro de fallo multiorgánico o multisistémico originado en una peritonitis:

1. ¿es causado por la infección? y si es así, ¿es por la persistencia de la infección peritoneal, con un cambio microbiológico fruto del tratamiento?, ¿es una infección distinta adquirida en la UCI?
2. ¿o el foco infeccioso responsable, es el tracto digestivo?
3. ¿es causado por una respuesta inflamatoria sistémica incontrolada independiente de la infección peritoneal original?
4. ¿es por los fenómenos de la microcirculación?

Dicho en otra forma:

- 1) ¿cuál es el mecanismo que dispara los fenómenos que constituyen el SIRS?
- 2) ¿por qué el SIRS se mantiene a pesar de eliminar el estímulo infeccioso?
- 3) ¿por qué el SIRS mantenido desemboca en MODS? y
- 4) ¿por qué éste, eventualmente, se vuelve irreversible?

Son todas estas interrogantes de muy difícil

respuesta, pero estas respuestas serían las claves para una más apropiada y efectiva terapéutica.

Diferentes hipótesis

Las respuestas que pretendían explicar la causa de la peritonitis terciaria y su tan mal pronóstico, fueron variando a partir de la década del 70.

Los estudios mencionados de los inicios del reconocimiento del fallo multiorgánico y posteriores en la década del 70⁽¹²⁻¹⁴⁾, comprobaron una coincidencia muy significativa entre fallo multiorgánico e infección intraperitoneal residual no controlada. El fallo multiorgánico fue tan comúnmente precedido por la infección, que por varios años ésta fue pensada como un prerrequisito para el fallo multiorgánico.

El síndrome de fallo multisistémico domina el panorama, y la mejor forma de interrumpir la evolución inexorable del fallo a la muerte es la detección y erradicación de un foco séptico persistente. De allí la habitual y justificada insistencia de los intensivistas para que operemos estos enfermos. Fue así que se llegó a la realización de numerosas "laparotomías ciegas" en busca de un foco séptico intraperitoneal a drenar.

Sin embargo, el hallazgo de este foco infeccioso a drenar fue un hecho infrecuente y, aún hallándolo, la persistencia del fallo multiorgánico a menudo fue la regla, a pesar del correcto drenaje⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ (figura 2). Además, en esa etapa de enfermedad crítica, las laparotomías si no obtienen beneficios, son perjudiciales.

Se llega así al concepto de peritonitis terciaria.

ria, en las que no hay un foco infeccioso evidente. Decimos sin foco infeccioso evidente pues generalmente, en la cavidad peritoneal de estos enfermos, se produce un cambio bacteriológico claro: mediante un correcto tratamiento quirúrgico y antibiótico, han desaparecido los gérmenes responsables de la peritonitis inicial: en las laparotomías, a menudo repetidas, no se encuentra líquido supurado, ni colecciones purulentas, sino un líquido, sanioso, a veces sero-hemático turbio, en cuyo cultivo no se rescata ningún germen o gérmenes oportunistas de baja patogenicidad, como el *Estafilococo coagulasa-negativo* multirresistente, o Gram negativos resistentes a los antibióticos como el piocianico, *Klebsiella sp*, *Enterobacter aerogenes* u hongos, flora totalmente diferente a la de la peritonitis inicial, donde como sabemos predominan los Gram negativos de la flora entérica, sobre todo *Escherichia coli* y anaerobios, sobre todo bacteroides. No es muy claro el origen de estos gérmenes ahora cultivados en la peritonitis terciaria, ni si debe atribuirse a ellos el cuadro de fallo multiorgánico; podría ser que la colonización peritoneal por estos gérmenes poco patógenos sea la consecuencia del fallo.

Es así que los cirujanos se encontraron con que:

- la microbiología peritoneal encontrada en MODS es diferente de la clásicamente asociada a MODS;
- el correcto control de la infección peritoneal ahora presente no revierte el fallo multiorgánico;
- estaban ante una sepsis clínica en ausencia de infección a drenar.

Y esta ausencia de infección fue incluso demostrada en estudios de autopsias⁽¹⁸⁾. Los hemocultivos además son negativos en 80% de los casos.

Esta ausencia de un foco peritoneal oculto hizo insuficiente la explicación del mantenimiento de la respuesta séptica a un foco infeccioso oculto y dirigió la atención a la búsqueda de otras explicaciones para la persistencia del fallo multiorgánico en estos enfermos. Existen así varias teorías que enfocan distintos eventos de la fisiopatología de la sepsis, cada una haciéndolo el principal responsable. Así hay quie-

nes responsabilizan al intestino, otros a los fenómenos de la microcirculación y otros a los mediadores liberados en la respuesta del hospedero.

Papel del intestino

Se ha propuesto que en estos casos el origen de los gérmenes hallados en la cavidad peritoneal y el foco responsable del cuadro de fallo multiorgánico, sería el tracto digestivo que a pesar de no mostrar alteraciones macroscópicas groseras, presenta una serie de modificaciones como colonización de zonas habitualmente estériles con gérmenes multirresistentes, pérdida de la función de barrera de la mucosa intestinal, permitiendo que dichos gérmenes pasaran a los ganglios mesentéricos y circulación portal, resultando en infección invasiva por el mecanismo denominado de "traslocación bacteriana", siendo así responsables en una "segunda fase" del mantenimiento del estado séptico y el MODS. La traslocación bacteriana está definida como el pasaje de microorganismos viables y no viables, y productos bacterianos (como endotoxinas) a través de una barrera intestinal anatómicamente intacta⁽¹⁹⁾.

En primer lugar, en experimentos animales, tan atrás como en 1950, se demostró que zonas inflamadas mediante un factor irritante estéril, eran colonizadas por gérmenes radiomarcados administrados por vía oral⁽²⁰⁾. Más recientemente Wells demostró la migración transmural gastrointestinal de *E. coli*, enterococos y *Staphylococcus epidermidis* hacia un coágulo de fibrina infectado con *B. fragilis*⁽²¹⁾.

Además del insulto peritoneal y el "shock" con isquemia intestinal, contribuirían a la producción de estos hechos, factores yatrogénicos como la agresión anestésico-quirúrgica a menudo repetida, la prolongada alimentación no enteral, la antibioticoterapia^(22,23). También pueden señalarse las dietas elementales^(24,25). Desde el punto de vista experimental, también es producida por la infusión parenteral de endotoxina: son todos factores que dañarían la barrera mucosa. Por otro lado, cuando el número de bacterias aumenta significativamente, también se ve favorecida la translocación⁽²⁶⁾, factor en el

que podría influir la antibioticoterapia sistémica, la alcalinización digestiva por medicación antiácida; cuando hay un deterioro de los mecanismos de defensa del hospedero, también se ve favorecida.

En cuanto al mecanismo inmunológico íntimo que controla la translocación bacteriana, no es enteramente conocido.

Los mecanismos propuestos serían:

- 1) "ruptura" (funcional) de la barrera mucosa digestiva;
- 2) una exageración del hecho normal de pasaje bacteriano a través del tracto digestivo ⁽²⁷⁾.

Alexander ⁽¹⁹⁾, demostró en experimentos animales que microorganismos grandes como *Candida albicans* o más pequeños como *E. coli*, así como productos de los mismos como las endotoxinas, traslocan a través de los enterocitos normales por un proceso distinto de la fagocitosis y exocitosis, denominado "internalización" dentro de los enterocitos más que entre los mismos. Así llegan a la lámina propia, en la lámina propia se encuentran dentro de la células, sobre todo macrófagos, pero también en considerable cantidad directamente en los espacios intercelulares de la pared muscular, para alcanzar la superficie serosa. En los linfáticos de la submucosa, los microorganismos fueron encontrados tanto dentro de los macrófagos como libres.

Estas alteraciones intestinales inducen a las células de Küpffer en el hígado a la liberación de numerosos mediadores inmunológicamente reactivos, en respuesta a la estimulación endotóxica (la célula de Küpffer es capaz de liberar todas las citoquinas implicadas en el SIRS y el MODS) resultando en la activación de la respuesta séptica. Así, tubo digestivo e hígado determinan un segundo insulto (luego de la infección peritoneal) en el paciente críticamente enfermo, como reservorio de gérmenes, y usina de mediadores responsables del SIRS y el MODS.

Basándose en esas observaciones, se ha postulado que un aumento de la translocación bacteriana (que se produce como un hecho normal), incrementa la respuesta metabólica de los pacientes sépticos ⁽²⁸⁾, causa el estado séptico en ausencia de un foco infeccioso definido

⁽²⁹⁾ y predispone o contribuye al desarrollo de fallo multiorgánico ^(30,31).

De ser esta hipótesis cierta, el tracto gastrointestinal se convertiría en el foco bacteriano que perpetúa la sepsis, en el "motor" del fallo multisistémico ⁽³¹⁾.

Un hecho interesante es que los patógenos que generalmente se aíslan en esos cuadros de fallo multiorgánicos, como *S. epidermidis*, pseudomonas, enterococos y también *E. coli*, son los microorganismos que experimentalmente muestran más facilidad para traslocar ⁽¹⁹⁾.

Parecería claro entonces que esas bacterias proceden del tracto gastrointestinal. Lo que no parece aclarado es si son el origen del fallo multisistémico. Es experiencia unánime que los intentos de eliminación de dichas bacterias de la cavidad abdominal mediante las laparotomías sucesivas habitualmente terminan en fracaso, persistiendo el fallo multiorgánico y culminando con gran frecuencia en la muerte. Permanece sin demostrar si el fenómeno de la traslocación bacteriana tiene o no importancia clínica. De hecho dos trabajos, que no son sobre sepsis peritoneal si no sobre traumatizados graves, fallaron en el intento de demostrarlo ^(32,33). Quizás un rápido *clearance* bacteriano de la vena porta, o muestras incompletas de los ganglios mesentéricos, pueden explicar la negatividad de estos estudios clínicos ⁽³⁴⁾.

Por otra parte, los trabajos de descontaminación selectiva del tubo digestivo en estos pacientes, no han reducido la incidencia de MODS ni su mortalidad. Este es uno de los pocos trabajos en pacientes quirúrgicos ⁽³⁵⁾.

Respuesta del hospedero

Otra hipótesis es que no es la infección ni la acción bacteriana la responsable del fallo multiorgánico, sino que, como es sugerido por gran cantidad de trabajos, es la respuesta del hospedero la responsable del SIRS, del daño multiorgánico y la muerte. Respuesta inicialmente desencadenada por la infección, pero luego mantenida aún en su ausencia, por generalización de la respuesta, por estímulos mantenidos por otros mecanismos, o por ausencia de regulación supresora (figura 3) ⁽³⁶⁾. Es conocido

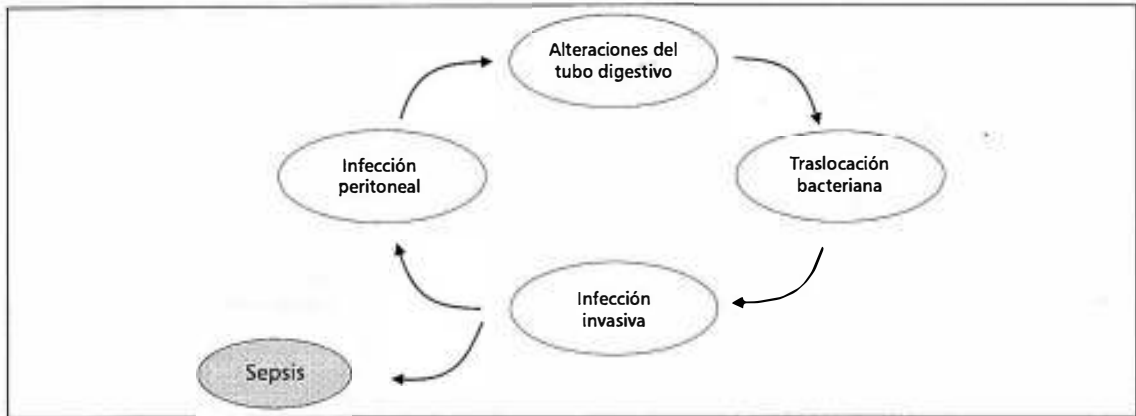


Figura 3.

que idéntico cuadro clínico puede ser desencadenado por otros estímulos no infecciosos, como la inyección en voluntarios sanos de mediadores inflamatorios estériles ⁽³⁷⁾, la administración de factor de necrosis tumoral (TNF) –mediador de los macrófagos– ⁽³⁸⁾ y en la experimentación animal se provoca MODS por la inyección intraperitoneal de zymosan estéril ⁽³⁹⁾.

Las mismas causas enumeradas, endotoxemias, insuficiencia circulatoria y otras como quemaduras graves, que inducen traslocación bacteriana, también producen alteraciones de los mecanismos de defensa del hospedero, con inmunosupresión y fallo multisistémico. Marshall, mediante experimentación provocadora de peritonitis en animales, demostró que se produce importante aumento de la colonización bacteriana del tracto digestivo superior, y cree que la inmunosupresión asociada, depende más de dicha colonización (y probable traslocación bacteriana y endotóxica) que de la peritonitis provocada ⁽⁴⁰⁾. Posteriormente demostró que la administración de bacterias por vía oral con el consiguiente aumento de la concentración digestiva, provocó alteraciones de la inmunidad sistémica ⁽⁴¹⁾. El paciente inmunodeprimido es así incapaz de eliminar la infección y de defenderse adecuadamente aún de gérmenes poco patógenos, sobreviniendo así el fallo multisistémico y la muerte. El fallo podría ser provocado por la activación de los mecanismos inmunitarios humorales, que provocan daño orgánico, activación mediada por los gérmenes o sus componentes parietales.

Antes de 1985, la mayor importancia era

dada al insulto exógeno agresor, que provocaba en el hospedero una respuesta local y sistémica, que a veces desembocaba en el fallo multiorgánico, y se consideraba que la reversión del insulto inicial revertiría el fallo multiorgánico (figura 4). Luego Tracey y colaboradores en 1986 ⁽⁴²⁾, demostraron inequívocamente que el enfermo no es un sujeto pasivo, sufriendo las consecuencias de agentes externos, sino que más bien es un activo participante en el desarrollo y la progresión del “shock” y el fallo multiorgánico. Este grupo demostró que una proteína de los macrófagos, liberada por estímulo endotóxico, si era inyectada en ausencia de infección era suficiente para provocar “shock” y fallo multiorgánico: esa proteína es el factor de necrosis tumoral. A partir de esos años, se reconoció que si bien la reversión del insulto inicial es imprescindible para el tratamiento, no es suficiente para revertir el fallo multiorgánico y la muerte (figuras 5 y 6). Fue así que la atención se centró más hacia la regulación y modulación de las respuestas del hospedero.

La respuesta inmune, motivada por la invasión inicial de gérmenes, desencadena la cascada de eventos inflamatorios, con sus respuestas vasculares características; como dice Wittmann, “la inflamación es el brazo armado del sistema inmune” ⁽⁴³⁾.

Estímulo infeccioso inicial

Las bacterias Gram negativas son responsables muy frecuentes de sepsis de origen peritoneal.

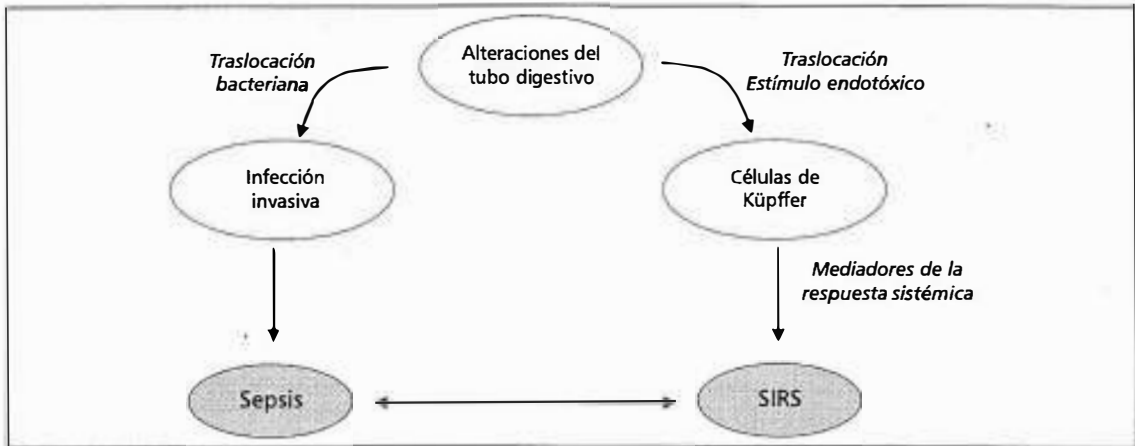


Figura 4. Tubo digestivo e hígado en el paciente crítico provocan un "segundo insulto".

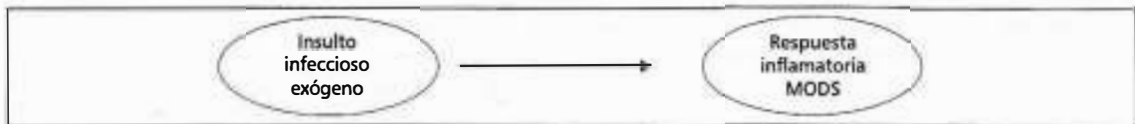


Figura 5. Antes de 1986. Principal responsable de la sepsis: la infección exógena

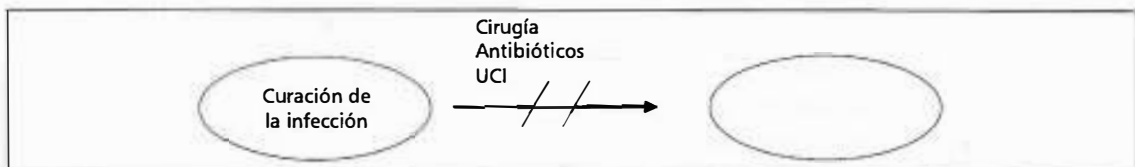


Figura 6. Antes de 1986. La curación de la infección revertiría el MOF

La endotoxina es el principal factor de virulencia de las enterobacterias Gram negativas. Se trata de una sustancia compleja de la capa externa de la pared celular de muchas enterobacterias Gram negativas que se libera sólo al morir la bacteria. Sus principales efectos tóxicos dependen del lipopolisacárido (LPS), cuya estructura es un lípido ccA, un núcleo polisacárido y un antígeno "O", polisacárido, siendo la fracción lípida al parecer la responsable de los mayores efectos tóxicos.

Siempre se incriminó a las endotoxinas como importantes factores de enfermedad, fundamentalmente como pirógeno, inductor de la agregación plaquetaria y coagulación intravascular, liberación de sustancias vasoactivas, shock séptico, es decir de sepsis.

Recientemente, se ha modificado el concepto en varios aspectos:

- 1) El polisacárido y la proteína también tienen actividad biológica, y no sólo el LPS.
- 2) Todos los cambios fisiopatológicos producidos por las endotoxinas, por ejemplo el fallo hemodinámico de la sepsis, pueden ser causados por otras bacterias como Gram positivos, bacteroides y aún levaduras que no contienen o contienen una forma inactiva de endotoxina;
- 3) Esto es así pues la mayoría, sino todos los efectos de las endotoxinas son producidos a través de mediadores del hospedero, liberados por el estímulo endotóxico u otros estímulos y sobre todo, mediadores segregados por los macrófagos y activación del complemento. La endotoxina actúa estimulando a los macrófagos para segregar mediadores "disparadores" como factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-1, interleuquina-6 y otras citoquinas; estas citoquinas actúan

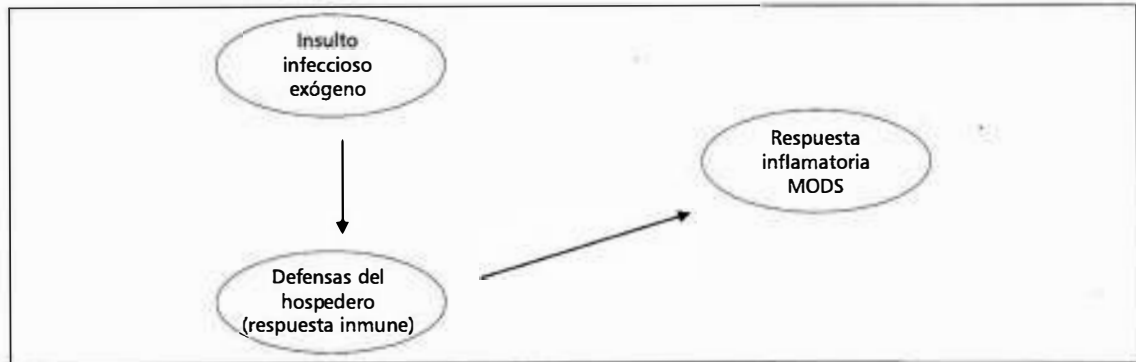


Figura 7. Después de 1986. Principal responsable de la sepsis: la respuesta inflamatoria sistémica (desencadenada por la infección)

secundariamente sobre sitios celulares, provocando la aparición de fiebre o hipotermia, taquipnea taquicardia, y disfunción orgánica.

La endotoxemia es la principal responsable de los fenómenos sistémicos de la sepsis: la bacteriemia es más una consecuencia que una causa de sepsis.

De las bacterias Gram negativas anaeróbicas, la única que posee una endotoxina idéntica a la de las bacterias coliformes es la fusobacteria. El *Bacteroides fragilis* tiene una forma no tan activa de la misma.

En la explicación de estos fenómenos siempre se habla de endotoxinas por la frecuencia de los Gram negativos en el origen de la sepsis, y porque para el estudio de los mediadores inflamatorios, se ha empleado la endotoxina en gran número de trabajos. Otros disparadores microbiológicos pueden activar la cascada del SIRS, como enterotoxina, Toxina-I, productos de la pared celular de Gram positivos u hongos o antígenos virales.

El estímulo infeccioso inicial provoca la liberación de una compleja cascada de moléculas mediadoras inmunológicamente activas, originadas en células del hospedero, cuyos efectos son responsables del SIRS y del MODS, que fue descrito en esta concepción como una "inflamación generalizada autodestructiva" (44). De estos mediadores de la inflamación, algunos son conocidos desde hace largo tiempo, como los glucocorticoides y catecolaminas, que son segregados por tejidos especializados y ejercen su influencia a través de mecanismos endócri-

nos. Pero más recientemente se ha localizado la atención hacia otras sustancias proteicas, mediadores inmunológicamente activos, producidas por células inmunológicas en el sitio de la injuria y en otros múltiples sectores de la economía, considerados actualmente como los principales responsables de la respuesta del hospedero a la injuria y la infección. Esas pequeñas proteínas mediadoras, son genéricamente denominadas citoquinas: además de ejercer influencia significativa en la producción de células inmunes y en la inmunidad celular, se ha comprobado que tienen efectos hemodinámicos y metabólicos importantes en la respuesta inflamatoria sistémica a través de sus efectos directos y de la potenciación de la liberación de otras citoquinas y mediadores, en forma de una "cascada". Probablemente, ejerzan sus principales funciones localmente, en el lugar de la injuria, sobre todo por una acción célula-célula, considerándose importantes inmunológicamente para la erradicación de los gérmenes y promover la cicatrización tisular; pero cuando son liberadas en exceso pasan a la circulación general, produciendo una respuesta sistémica con importantes efectos sobre todo hemodinámicos, como el shock séptico y metabólicos (45,46) (figura 7). De ellas (cuyo número aumenta progresivamente) las mejor estudiadas son: el factor α de necrosis tumoral (TNF α), interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-2 (IL-2), interleuquina-6 (IL-6) e interferón γ . Si bien numerosos tipos celulares pueden liberar dichos mediadores, se incrimina como responsables de la patogénesis del MODS, fundamentalmen-

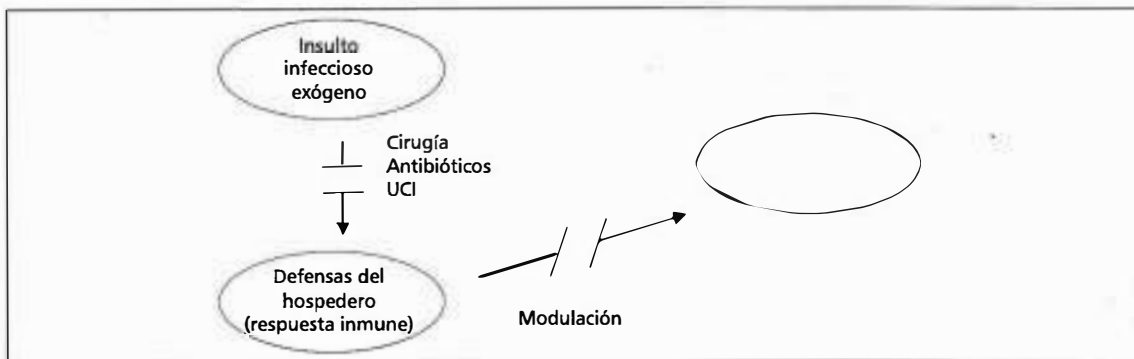


Figura 8. Después de 1986. Curación de la infección: no es suficiente aunque es indispensable la modulación de la respuesta sistémica

te a dos tipos celulares, los macrófagos y los neutrófilos.

Papel de los mediadores de los macrófagos

El TNF- α , liberado por los macrófagos bajo el estímulo endotóxico, provoca daño renal y pulmonar, así como sangrado gastrointestinal difuso en los animales de experimentación, muy similares a los que se ven en el MODS⁽⁴⁷⁾; en ratas, cambios funcionales similares al ARDS (síndrome de distrés respiratorio del adulto)⁽⁴⁸⁾.

Reproduce en infusión los hechos clínicos y metabólicos de la infusión de endotoxina en animales resistentes a la endotoxina y esos cambios provocados por la endotoxina, pueden ser bloqueados con anticuerpo anti-TNF⁽³⁸⁾. Si bien se eleva en el enfermo crítico, sus niveles no se correlacionan apropiadamente con la severidad y la evolución de la enfermedad multisistémica⁽⁴⁹⁾.

La interleuquina-1, también liberada por los macrófagos, provoca fiebre y neutrofilia⁽⁵⁰⁾. Produce además shock, trombocitopenia leucopenia y también daño pulmonar, con disrupción del endotelio vascular, actuando sinérgicamente con el TNF^(51,52). Provoca liberación de interleuquina-2 que, inyectada a humanos, provoca el cuadro clínico del fallo multisistémico⁽⁵³⁾ con importantes efectos cardiovasculares, hipotensión, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y de la fracción de eyección e incremento del gasto cardíaco⁽⁵⁴⁾.

La IL-6, producto de los macrófagos endoteliales, estimula la respuesta hepática de fase aguda; pero ha sido considerada últimamente

como un excelente marcador pronóstico, quizás el más importante, manteniéndose elevada en los pacientes de mal pronóstico. Friedland, por ejemplo, comprobó que IL-6 por encima de 1.000 pg/ml era el mejor predictor de mortalidad en 18 pacientes con infección por *Pseudomonas pseudomallei*⁽⁵⁵⁾. Damas también comprobó el mismo aumento mantenido, a diferencia de aumentos transitorios de TNF- α , en pacientes con shock séptico⁽⁵⁶⁾. La pregunta que surge es: ¿es la responsable del MODS, y habría que intentar en la terapéutica descenderla o bloquearla? ¿o es nada más que un marcador, por exceso de producción o déficit de degradación?

Existen identificados muchos otros mediadores de los macrófagos, como TGF- β ⁽⁵⁷⁾, PAF⁽⁵⁸⁾, componentes del complemento⁽⁵⁹⁾, óxido nítrico⁽⁶⁰⁾, etcétera, que se considera también tienen injerencia en la producción del MODS (figura 8).

Casi todos esos mediadores tienen efectos sobre el endotelio vascular, así endotoxina, TNF alfa, PAF, leucotrienos y tromboxano A₂ incrementan la permeabilidad endotelial⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾, así como también es alterado por IL-1.

Existen otros mediadores, que tienen acciones moderadoras, en un intento de limitar la inflamación y restaurar la homeostasis: por ejemplo TNF- α e IL-1, estimulan la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, como las prostaglandinas E₂ (PGE₂) e I₂, leucotrienos y tromboxano A₂. La PGE₂ a su vez limita la liberación de TNF⁽⁶⁶⁾, bajas concentraciones la estimulan y altas la suprimen. Regula también la liberación de IL-1⁽⁶⁷⁾ y de IL-6, que también se

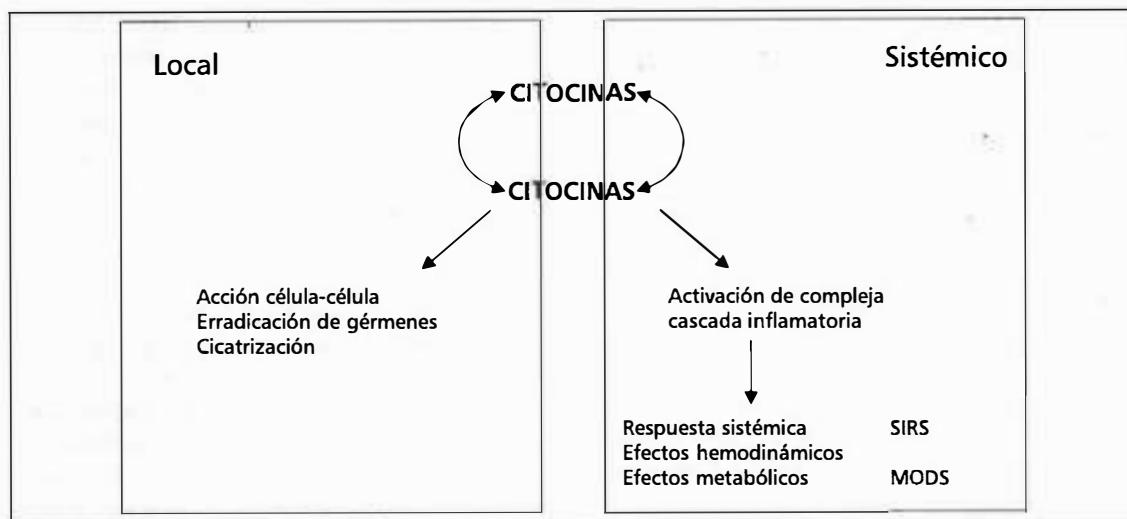


Figura 9.

ha demostrado tiene importante implicancia en la morbimortalidad asociada a la infección bacteriana ⁽⁶⁸⁾. Existen otros inhibidores naturales de las citoquinas, con efectos protectores de la excesiva producción, siendo algunos ya conocidos hace tiempo, como los adrenocorticoides, y otros recientemente identificados, como interleuquina-1 receptor antagonista (IL-1 ra), receptor soluble del TNF IL-10, etcétera.

Muchos de los mediadores liberados tienen duplicados sus efectos, por ejemplo hay un gran número de sustancias que producen vasodilatación, lo que asegura que ante la falla de alguno de ellos, el efecto igual se produzca; pero también no inhibidos hacen que sus efectos sean aditivos, pudiendo llevar al fallo multiorgánico y aún la muerte.

En el microentorno del sitio de la injuria inicial, los efectos beneficiosos de todos estos mediadores probablemente superen sus efectos dañinos, (por algo son el mecanismo de defensa ante la injuria) y llevan a la eliminación de la infección y la reparación de los tejidos ⁽⁶⁹⁾. Si la infección no es controlada, endotoxina, TNF y muchos otros mediadores pasan a la circulación, pudiendo activar la cascada de la sepsis. En los casos favorables, dependiendo del estado del endotelio, de la cantidad de mediadores, de la presencia circulante de macrófagos y neutrófilos activados, del estado orgánico previo del enfermo y probablemente de otros factores

que no conocemos, ese pasaje al torrente sanguíneo no provoca MODS, la actuación de los factores moderadores vistos: prostaglandina E₂, productos oxidativos ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾, activación de las células T supresoras por los propios macrófagos ⁽⁷³⁾ restauran la homeostasis y resultan en curación.

En algunos pacientes, sin embargo, esta regulación y moderación de la respuesta inflamatoria no se produce y la cascada provocada culmina en el MODS. El fallo multiorgánico no responde así a la persistencia de la infección peritoneal inicial, sino que es consecuencia de una disregulación de los efectos de los mediadores inflamatorios del hospedero, que de estar localizados en el sitio de la injuria inicial, pasan a ser sistémicos por exceso de producción, o ausencia de inhibición, y potencian y autoperpetúan sus efectos, llevando al daño multiorgánico (figura 9). Se considera así a esta respuesta una inflamación maligna intravascular: inflamación porque todo el proceso primario que caracteriza este cuadro es parte de la respuesta inflamatoria normal del hospedero; maligna porque es incontrolada y automantenida y generalmente mortal, e intravascular, porque representa la diseminación al torrente sanguíneo de lo que es normalmente una interacción célula-célula en el espacio intersticial del lugar de la injuria infecciosa inicial ⁽⁷⁴⁾.

Esto ha sido denominado síndrome de fallo

de las defensas y cuando sucede, luego de una infección peritoneal, provoca peritonitis terciaria.

Este síndrome de fallo de las defensas es una hipótesis para explicar lo que en cierto porcentaje de pacientes ocurre luego de dos a tres semanas de una peritonitis, tratada correctamente desde el punto de vista quirúrgico, y exitosamente desde el punto de vista bacteriológico, pero persiste el fallo multiorgánico, no existiendo un claro foco infeccioso intraperitoneal ni en otro sitio, no cultivándose como dijimos, ningún germen, gérmenes poco patógenos y hongos, llevando en estos casos al error de creer en una sepsis bacteriana o fúngica. Muy a menudo se suceden así las laparotomías innecesarias, inefectivas, o aún perjudiciales. Y además se administran planes de antibióticos múltiples, con anfotericina B, con vancomicina, con ampicilina, etcétera, dirigidas a dichos gérmenes, que inducen cambios ecológicos que agravan la situación.

Uno de los posibles factores desencadenantes es el fallo en generar autacoides inhibidores y una de las posibilidades terapéuticas sería la sustitución de tales déficit usando tecnologías monoclonales ⁽⁴³⁾.

La microcirculación

Papel de la microcirculación. Los neutrófilos y el endotelio

El hecho que habitualmente el MODS es precedido por "shock", centró estudios en los efectos de la insuficiencia circulatoria periférica, y sobre todo en los efectos de la reversión de esa insuficiencia, es decir de la reperfusión. Que el "shock" y la insuficiencia circulatoria periférica, provoquen necrosis y daño orgánico, no llama la atención. Pero lo que no parece claro es por qué la restauración del flujo sanguíneo a tejidos viables, provoca una inflamación mantenida en otros órganos. La atención se ha dirigido a la microcirculación, sobre todo a dos eventos: la interacción neutrófilos-endotelio y la acción de los radicales libres de oxígeno.

La activación del complemento por endotoxinas ^(75,76), sobre todo TNF ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾ u otros media-

dores ⁽⁸¹⁻⁸³⁾, de los macrófagos vistos, directamente estimulan la migración y activación de los neutrófilos, modificando las moléculas de adhesión de la superficie de los mismos y los receptores de las células endoteliales promoviendo la localización de los neutrófilos. Esta interacción tiene importancia en el shock séptico, ya que en experimentación animal, su bloqueo es de beneficio. Los neutrófilos activados son quienes determinan la eliminación de las bacterias, mediante la liberación de compuestos oxigenados, como peróxido y superóxido, compuestos halogenados y enzimas lisosomales. Pero también pueden causar daño endotelial y tisular, provocado por esos metabolitos oxigenados, y enzimas lisosomales: este daño también se puede producir durante la agregación, con formación de microémbolos y durante la adherencia al endotelio.

Se ha comprobado que la reperfusión, luego de la isquemia, estimula la liberación de los radicales libres de oxígeno, no sólo por los neutrófilos, sino también por las células endoteliales, discutiéndose la importancia relativa de cada uno en dicha liberación. La hipótesis que tiene mayor aceptación es que al inicio de la reperfusión, el oxígeno molecular que llega se vuelve sustrato de la xantino-oxidasa residente en la superficie de las células del endotelio, reacciona con la hipoxantina, que se acumula durante la isquemia y se convierte en superóxido, que provoca daño localmente. Este endotelio dañado, se vuelve la base para que los neutrófilos se adhieran y liberen más radicales oxidantes. Esta hipótesis puede resumirse, diciendo que la célula endotelial es el "disparador" y el neutrófilo "amplifica" el fenómeno oxidante y el daño tisular (figura 10).

Este daño producido por los neutrófilos ha sido bien documentado en el pulmón ^(84,85), hígado ⁽⁸⁶⁾ y en la gastritis luego del "shock" ⁽⁸⁷⁾.

Como vemos, varias son las hipótesis para explicar la gravedad clínica de estos enfermos. Probablemente, sea necesaria una teoría unificadora de todos los aspectos. Hay intentos de realizar dicha unificación. Probablemente, son diversas partes de un todo total, apuntando las diversas teorías a la búsqueda del disparador inicial; no sabemos por ahora si existe un disparador único.

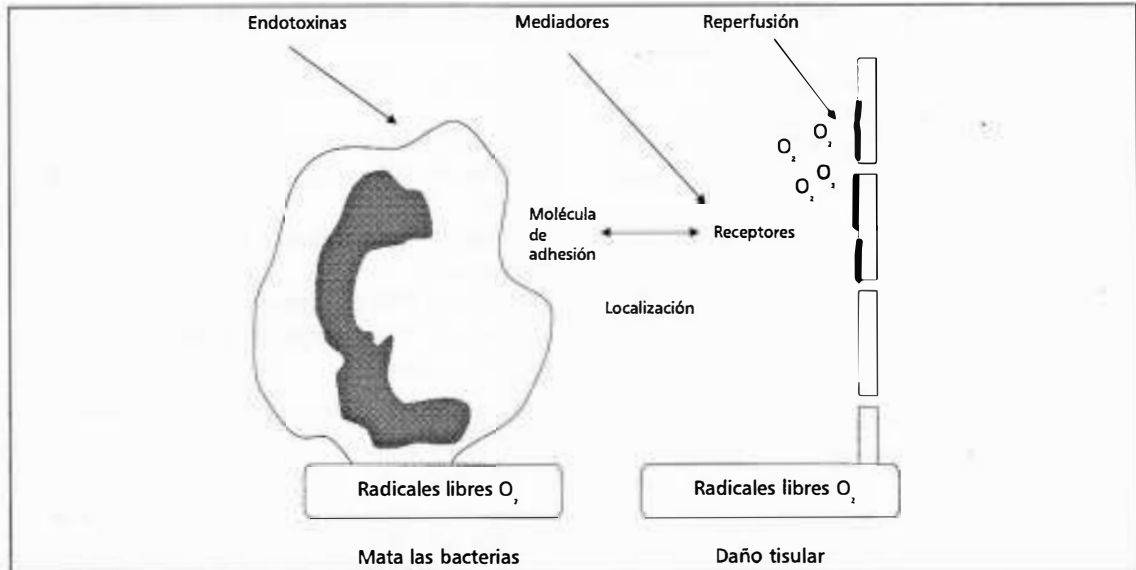


Figura 10.

¿Qué podemos hacer los cirujanos?

Lo más claro que surge de este análisis y hacia donde apuntan la mayoría de las líneas de trabajo es la importancia fundamental de los mecanismos de respuesta del hospedero ante el insulto infeccioso, en el determinismo de la disfunción orgánica y la muerte. Mucho se ha aprendido en los últimos años, sobre la respuesta inflamatoria sistémica y sus mecanismos, pero ¿cuál es el objetivo práctico de todo este gran esfuerzo?

Hoy casi tenemos la certeza de que en las peritonitis terciarias, a pesar de ser la evolución de una enfermedad netamente quirúrgica, la cirugía es extemporánea, la oportunidad de curación por una correcta cirugía ya pasó. La curación en la etapa de peritonitis terciaria, no descansa en la erradicación del foco peritoneal: este gesto, que es absolutamente fundamental en la sepsis de origen peritoneal, en esta etapa, habitualmente no logra interrumpir la evolución hacia la muerte. ¿Esto significa que estos enfermos no deben operarse? Creemos que uno de los principales problemas que enfrenta el cirujano clínico es determinar en qué etapa se encuentra un enfermo ya intervenido por una peritonitis y que persiste con una respuesta inflamatoria sistémica. ¿Fue totalmente efectiva su

intervención, persiste un foco no drenado, pudo haber fallado una sutura si la hubo?

La tomografía axial computarizada ayuda, si muestra la persistencia de foco séptico, como un posible absceso, pero muy a menudo no es de ayuda, por ejemplo si hay una falla de sutura.

Por otro lado, hoy no contamos con un marcador biológico o de otro tipo que nos diga que la respuesta inflamatoria del hospedero se ha vuelto independiente de un foco séptico no drenado y automantenida. Por ejemplo, como hemos dicho la IL-6 es buen marcador de la respuesta, pero nada nos dice si existe o no un foco séptico a tratar.

Por otro lado el imprescindible soporte de las funciones vitales, no revierte la respuesta inflamatoria sistémica, sólo prolonga la sobrevida, pero al no combatir la causa, no interrumpe el proceso hacia la muerte del enfermo⁽⁷⁴⁾.

En cuanto a los antibióticos, parece obvio que no son la solución, pues contamos con un gran número de diferente mecanismo de acción; teniendo el germen y su sensibilidad, y sin embargo, no se ha modificado la mala evolución de estos enfermos.

Pensamos que en estos casos, una de las únicas chances, sino la única, que tiene el enfermo, es el hallazgo de un foco séptico intraperitoneal, y cuánto más precoz sea la intervención,

más posibilidades habrá de prevenir o interrumpir la mala evolución. Y por supuesto tenemos que decir que hoy, lo mejor que podemos hacer los cirujanos por la peritonitis terciaria es impedir que se desarrolle, ciñéndonos a principios quirúrgicos adecuados y establecidos sus beneficios por la práctica:

- medidas de reanimación agresivas;
- antibioticoterapia empírica adecuada desde el inicio;
- intervención oportuna;
- adecuado tratamiento del foco peritoneal;
- correcta toilette peritoneal, debridamiento de tejidos desvitalizados y drenaje de la infección;
- no dejar enfermedad residual;
- reintervención precoz, ante sutiles desvíos de un curso posoperatorio normal.

Llegados a la etapa de disfunción multiorgánica, si bien mucho se ha avanzado en la comprensión de sus mecanismos, comprobado es la erradicación del foco séptico no resuelve el cuadro desde el punto de vista terapéutico es poco lo que se tiene para ofrecer, fuera del soporte de las funciones vitales, y las mayores posibilidades son que el enfermo fallezca, pues los intentos de modular la respuesta inflamatoria del hospedero, no se han mostrado eficaces como luego veremos.

Un resumen de los trabajos de inmunomodulación, con antagonistas de los mediadores de la inflamación es la siguiente:

- Ziegler ⁽⁸⁸⁾: antisuero humano anti-*E. coli*
- McCutchan ⁽⁸⁹⁾: antisuero humano anti-endotoxina de *E. coli* J5
- Baumgartner ⁽⁹⁰⁾: anticuerpo anti-endotoxina
- Sprung ⁽⁹¹⁾: corticoides
- Bone ⁽⁹²⁾: corticoides
- Hinshow ⁽⁹³⁾: corticoides
- Calandra ⁽⁹⁴⁾: IgG humano anti-*E. coli* J5
- Intravenous I/globulin Collaborative Study Group: comparativo de IG estándar con IG antiendotoxina ⁽⁹⁵⁾
- J5 Study Group ⁽⁹⁶⁾: anti-*E. coli* J5
- Geenen ⁽⁹⁷⁾: IgM monoclonal E5, antiendotoxina.
- Wenzel ⁽⁹⁸⁾: IgM monoclonal E5, antiendotoxina.

- Ziegler ⁽⁹⁹⁾: HA-1A monoclonal antiendotoxina.
- Luce ⁽¹⁰⁰⁾: HA-1A monoclonal antiendotoxina.
- Fisher ⁽¹⁰¹⁾: anticuerpo monoclonal anti-TNF.
- Abraham ⁽¹⁰²⁾: anticuerpo monoclonal anti-TNF.
- Fisher ⁽¹⁰³⁾: antagonista del receptor de IL-1 (humano).
- Dhainaut ⁽¹⁰⁴⁾: antagonista del PAF.
- Bernard ⁽¹⁰⁵⁾: ibuprofeno (inhibición de la ciclooxigenasa).

Ninguno de estos trabajos, casi todos prospectivos, controlados, aleatorizados y doble ciego, mostraron en fase III beneficios en la mortalidad por sepsis (salvo efectos marginales). Por eso decimos que si la cirugía no es útil, nos quedan pocas armas útiles.

A modo de reafirmación de lo dicho, quisiéramos reproducir una frase de Baue, que fue quien en 1975 llamó la atención sobre un "múltiple, progresivo o secuencial fallo de órganos o sistemas", siguiendo a injurias u operaciones ⁽¹⁰⁶⁾.

"...nuestra ingenuidad en desarrollar terminología excede nuestra habilidad para tratar a los pacientes que han desarrollado el MOF. La solución para el MOF, el MODS o el SIRS es la prevención. Cuando el MOF o como se elija llamarlo, se desarrolla, la mortalidad es alta y los resultados del tratamiento son pobres ⁽¹⁰⁷⁾. La respuesta es la prevención".

Y por suerte, en esa prevención, los cirujanos somos fundamentales.

Bibliografía

1. Rotstein OD, Pruett TL, Simmons RL. Microbiologic features and treatment of persistent peritonitis in the intensive care unit. Can J Surg 1986; 29:247.
2. Burke JF, Pontoppidan IL, Welch CE. High output respiratory failure: an important cause of death attributed to peritonitis or ileus. Ann Surg 1963; 158:581.
3. Clowes GRA Jr, et al. Observations on the pathogenesis of the pneumonitis associated with severe infections in other parts of the body. Ann Surg 1968; 167:630.
4. Skillman JJ, et al. Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice. Am J Surg 1969; 117:523.
5. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemer TP, et al. Sepsis syndrome. A valid clinical entity. Crit Care Med 1989; 17:389.

6. **Meakins JL, Wicklund B, Forse RA, et al.** The surgical intensive care unit: current concepts in infection. *Surg Clin North Am* 1980; 60:117
7. **Correa H.** Comunicación personal. 1996.
8. **Rotstein O.** Peritonitis and Intra-abdominal abscesses in Surgical infections. In: Meakins JL. *Diagnosis and Treatment*. New York: Scientific American, 1994.
9. **Fry DE, Garrinson RN, Heitsch RC.** Determinants of death in patients with intraabdominal abscess. *Surgery* 1980; 88:517.
10. **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.
11. **Cerra FB.** Hypermetabolism, organ failure and metabolic support. *Surgery* 1987; 101:1.
12. **Polk HC Jr, Shields CL.** Remote organ failure: a valid sign of occult intraabdominal infection. *Surgery* 1977; 81:310.
13. **Eiseman B, Beart R, Norton L.** Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obst* 1977; 144:323.
14. **Fry DE, Peulstein L, Fulton RL, et al.** Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115:136.
15. **Norwood SN, Civetta JM.** Abdominal CT scanning in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1985; 202:166.
16. **Nell CJC, Pretorius DJ, DeVaal JB.** Reoperations of suspected intra-abdominal sepsis in the critically ill patient. *Afr J Surg* 1986; 24:60.
17. **Marshall JC, Christou NV, Horn R, et al.** The microbiology of multiple organ failure: the proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg* 1988; 3:347.
18. **Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV.** Multiple-Organ-Failure Syndrome. *Arch Surg* 1986; 121:196.
19. **Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL, et al.** The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212(4):496.
20. **Schweinburg FB, Seligman AM, Fine J.** Transmural migration of intestinal bacteria: A study based on the use of radioactiva *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1950; 242:747.
21. **Wells CL, Rotstein OD, Pruett TL.** Intestinal bacteria translocate into experimental intraabdominal abscesses. *Arch Surg* 1986; 121:102.
22. **Berg RD.** Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tracts of mice by oral treatment with penicillin, clindamycin, or metronidazol. *Infect Immun* 1981; 33:954.
23. **Epstein IM, Tchervenkov JI, Inoue S, et al.** Effect of intraluminal antibiotics on the translocation of *Candida albicans* in burned guinea pigs. *Burns* 1990; 16:105.
24. **Alverdy JC, Aoy E, Moss GS.** Effect of commercially available chemically defined liquid diets on the intestinal microflora and bacterial translocation from the gut. *JPEN* 1990;14:1.
25. **Jones WG II, Minei JP, Barber AE, et al.** Elemental diet promotes spontaneous bacterial translocation and alters mortality after endotoxin challenge. *Surg Forum* 1989; 40:20.
26. **Krause W, Matheis H, Wulf K.** Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969; 22:598.
27. **Wells CL, Maddeus MA, Simmons RL.** Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infec Dis* 1988; 10:958.
28. **Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L, et al.** Mechanism of prevention of postburn hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding. *Ann Surg* 1984; 200:297.
29. **Border JR, Hasset J, LaDuca J, et al.** The gut origin sepsis state in blunt multiple trauma (ISS-40) in the ICU. *Ann Surg* 1987; 206:427.
30. **Offenbartl K, Bengmark S.** Intraabdominal infections and gut origin sepsis. *World J Surg* 1990; 14:191.
31. **Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC.** The gastrointestinal tract. The "motor" of MOF. *Arch Surg* 1986; 121:197.
32. **Peitzman AB, Udekwu AQ, Ochoa J, Smith S.** Bacterial translocation in trauma patients. *J Trauma* 1991; 31:1083.
33. **Moose FA, Moore EE, Floggetti R, McAnena OJ, et al.** Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991; 31:629.
34. **Buchman TG.** Multiple organ failure. *Curr Opin General Surg* 1993; 26.
35. **Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, et al.** Selective gut decontamination reduce nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992; 127:163.
36. **Marshall J, Sweeney D.** Microbial infection and the septic response in critical surgical illness: sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 127:17.
37. **Warters JM, Bessey PQ, Dinarello CA, et al.** Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host responses in sepsis. *Arch Surg* 1986; 121:179.
38. **Michie H, Spriggs D, Manogue KR, et al.** Tumor necrosis factor and endotoxine induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104:280.
39. **Goris RJ, Bockholtz WY, van Bebber IP, et al.** Multiple-organ failure and sepsis without bacteria: an experimental model. *Arch Surg* 1986; 121:897.
40. **Marshall JC, Christou NV, Meakins JL.** Small-bowel bacterial overgrowth and systemic immunosuppression in experimental peritonitis. *Surgery* 1988; 104:404.
41. **Marshall JC, Christou NV, Meakins JL.** Immunomodulation by altered gastrointestinal tract flora. *Arch Surg* 1988; 123:1465.
42. **Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al.** Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234:470.
43. **Wittmann DH, Syrakos B, Wittmann MM.** Advances in the diagnosis and treatment of intraabdominal infection. In: *Problems in general surgery*. Philadelphia: JB Lippincot 1993, 604 (vol. 10).
44. **Goris RJ, Boekhorst TP, Nuytinck JK, et al.** Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985; 120:1109.
45. **Jacobs RF, Tabor DR.** Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit Care Clin* 1989; 5:9.

46. **Malech HL, Gallin JI.** Neutrophils in human disease. *N Engl J Med* 1987; 317:687.
47. **Beutler B, Cerami A.** Cachetin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316:379.
48. **Ferrari-Baliviera E, Mealy K, Smith RJ, et al.** Tumor necrosis factor induces adult respiratory distress syndrome in rats. *Arch Surg* 1989; 124:1400.
49. **Meakins JL.** Surgical infections. Diagnosis and Treatment. New York: Scientific American, 1994.
50. **Kampschnid RF.** The numerous postulated biological manifestations of interleukin-1. *J Leukoc Biol* 1984; 36:341.
51. **Okusawa S, Gelfand JA, Ikeyima T, et al.** Interleukin-1 induces a shock-like state in rabbits: synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81:1162.
52. **Kurt-Jones EA, Fiers W, Pober JS, Graybill JR.** Membrane interleukin-1 induction on human endothelial cells and dermal fibroblasts. *J Immunol* 1987; 139:2317.
53. **Sculier JP, Bron D, Verboven N, et al.** Multiple organ failure during interleukin-2 and LAK cells infusion. *Intens Care Med* 1988; 14:666.
54. **Bone RC.** The pathogenesis of sepsis. Review. *Ann Int Med* 1991; 115:457.
55. **Friedland JS, Suputtamonockol Y, Remick DG, et al.** Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemia and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect Immunol* 1992; 60:2402.
56. **Damas P, Ledoux D, Nys M, et al.** Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215:356.
57. **Miller-Graziano CL, Szabo G, Kodys K, et al.** Aberrations in post-trauma monocyte (MO) subpopulation: role in septic shock syndrome. *J Trauma* 1990; 30(suppl 12):S86.
58. **Anderson BO, Bensard DD, Harken AH.** The role of platelet activating factor and its antagonists in shock, sepsis and multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:415.
59. **Ward PA, Johnson KJ, Til GO.** Complement and experimental respiratory failure. *Intensive Care Med* 1986; 12:17.
60. **Billiar TR, Curran RD, Stuehr DJ, et al.** An L-arginine-dependent mechanism mediates Kupffer cell inhibition of hepatocyte protein synthesis in vitro. *J Exp Med* 1989; 169:1467.
61. **Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A.** Cachetin/TNF- α in septic shock and septic adult respiratory distress syndrome (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1377-9.
62. **Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, Raffin TA.** Tumor necrosis factor causes increased pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1364-70.
63. **Ibbotson GC, Wallace JL.** Beneficial effects of prostaglandin E2 in endotoxin shock are unrelated to effects of PAF-acether synthesis. *Prostaglandins* 1989; 37:237-50.
64. **Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ.** Leukotrienes and other products of the 5 lipoxigenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human disease. *N Engl J Med* 1990; 323:645-55.
65. **Petrak RA, Balk RA, Bone RC.** Prostaglandins, cyclo-oxygenase inhibitors and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin* 1989; 5:303-14.
66. **Balk RA, Jacobs RF, Tryka F, Townsend JW, Walls RC, Bone RC.** Effects of ibuprofen on neutrophil function and acute lung injury in canine endotoxin shock. *Crit Care Med* 1988; 16:1121.
67. **Kunkel SL, Chensue SW, Phan SH.** Prostaglandins as endogenous mediators of interleukin-1 production. *J Immunol* 1986; 136:186.
68. **Yim JH, Tewari A, Pearce MK, et al.** Monoclonal antibody against murine interleukin-6 prevents lethal effects of *Escherichia coli* sepsis and tumor necrosis factor challenge in mice. *Surg Forum* 1990; 41:114.
69. **Tracey KJ, Vlassara H.** Cerami: Cachetin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; 1:1122.
70. **Beutler B, Kronchin N, Milsark IW, Leudke C, Cerami A.** Control of cachetin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986; 232:977-80.
71. **Clark RA, Klebanoff SJ.** Chemotactic factor inactivation by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest* 1979; 64:913-20.
72. **Clark RA, Borregaard N.** Neutrophils autoinactivate secretory products by myeloperoxidase-catalyzed oxidation. *Blood* 1985; 65:375-81.
73. **Holt PG.** Down regulation of the immune responses in the lower respiratory tract: the role of the alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 1986; 63:261.
74. **Pinsky MR.** Pathophysiology and therapy of end-organ failure in critical illness. *Proc Assoc Am Physicians* 1995; 107(3):353.
75. **Young LS.** Gram-negative sepsis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious disease. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 611-36.
76. **Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sufarman B, et al.** Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; 147:1895-906.
77. **Nawroth PP, Stern DM.** Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *Exp Med* 1986; 163:740-5.
78. **Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Giambrone MA Jr.** Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4533-7.
79. **Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ, Vadas MA.** Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:8667-71.
80. **Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, Svedersky LP, Finkle BS, Palladino MA Jr.** Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon-gamma and tumor necrosis factors. *J Immunol* 1985; 135:2069-73.
81. **Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM.** New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10:168-89.
82. **Benveniste J, Chignard M.** A role for PAF-acether

- (platelet activating factor) in platelet-dependent vascular diseases? *Circulation* 1985; 72:713.
83. **Braquet P, Touqui L, Shen TY, Vargaftig BB.** Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev* 1987; 39:97-145.
 84. **Brigham KL, Meyrick B.** Endotoxin and lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:913.
 85. **Solomkin JS.** Neutrophil disorders in burn injury: complement, cytokines and organ injury. *J Trauma* 1990; 30(suppl 12):S80.
 86. **Jaeschke R, Farhood A, Smith CW.** Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J* 1990; 4:3355.
 87. **Mileski WJ, Winn RK, Vedder NB, et al.** Inhibition of CD 18-dependent neutrophil adherence reduces organ injury after hemorrhagic shock in primates. *Surgery* 1990; 108:206.
 88. **Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al.** Treatment of gram negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982; 307:1225.
 89. **McCutchan JA, Wolf JL, Ziegler EJ, Braude AI.** Ineffectiveness of single-dose human antiserum to core glycolipid (*E. coli* J5) for prophylaxis of bacteremic, gram negative infection in patients with prolonged neutropenia. *Schweiz Med Wochenschr* 1983; 113(suppl. 14):40.
 90. **Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, et al.** Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 1985; 2:59.
 91. **Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al.** The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984; 311:1137.
 92. **Bone RC, Fischer CJ, Cleminer TP, et al.** A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653.
 93. **Hinshaw L, Sprung CL, Peducci P, et al.** Effect of high-dose glucocorticoid therapy in mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659.
 94. **Calandra T, Glauser NT, Schellekens J, Verhoef J.** Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: a prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1988; 158:312.
 95. **Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study Group.** Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin as compared with corliopolysaccharide immune globulin in patients at high risk of postsurgical infection. *N Engl J Med* 1992; 27:234.
 96. **J5 Study Group.** Treatment of severe infectious purpura in children with human plasma from donors immunized with *Escherichia coli* J5: a prospective double-blind study. *J Infect Dis* 1992; 165:695.
 97. **Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al.** A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram negative sepsis. *JAMA* 1991; 266:1097.
 98. **Wenzel R, Bone RC, Fein A, et al.** Results of a second double-blind, randomized, controlled trial of anti-endotoxin antibody E5 in Gram negative sepsis (abstract). In: Program and Abstracts of the Thirty First Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991: 294.
 99. **Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, et al.** Treatment of gram-negative bacteremia in septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324:429.
 100. **Luce JM.** Introduction of new technology into critical care practice: a history of HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *Crit Care Med* 1993; 21:1233.
 101. **Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, et al.** Influence of an antitumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:318.
 102. **Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995; 273:934.
 103. **Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al.** Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1994; 22:12.
 104. **Dhainaut JF, Tenailon A, Le Tulzo Y, et al.** Platelet-activating factor receptor antagonist BN52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1994; 22:1720.
 105. **Bernard GR, Carroli F, Christman W, et al.** Quality of life in survivors of sepsis syndrome: data from the ibuprofen in sepsis clinical tendence to: acrial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:A217.
 106. **Baue AE.** Multiple, progressive or sequential systems failure. *Arch Surg* 1975; 110:779.
 107. **Baue AE.** What's in a name. An acronym or a response? *Am J Surg* 1993; 1165:299.