

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA

Leopoldo Marine
Becado Depto. de Cirugía, U. de Chile

Estamos habituados a escuchar términos como: Sepsis, Síndrome Séptico, Shock séptico, Falla Orgánica Múltiple, etc. en el contexto clínico de un paciente con un cuadro infeccioso.

Avances en biología molecular, inmunología y fisiopatología de la respuesta inflamatoria han llegado a la confección de un modelo clínico con base fisiopatológica.(1)

Es así como la Asociación Norteamericana de Enfermedades del Tórax (ACCP) y la Asociación Norteamericana de Terapia intensiva (SCCM) se reunieron en Northbrook -Illinois en Agosto de 1991 para establecer las nuevas definiciones para Sepsis y Falla Orgánica (Publicada en revista Chest/101/6/Junio, 1992).(2)

De esta manera queda definido un lenguaje común que incluye términos conocidos (ej. bacteremia, infección, etc.) elimina algunos términos (Ej. síndrome séptico, shock séptico, falla orgánica múltiples) e incorpora otros nuevos (Ej. síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).

DEFINICIONES

- **INFECCION:** Fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o la invasión de un tejido normalmente estéril por estos microorganismos
- **BACTEREMIA:** Es la presencia de una bacteria viable en la sangre
- **SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SIRS):** Respuesta sistémica a una variedad de injurias. Dos o más de: (1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, (2) freq. cardíaca $>90/\text{min}$, (3) freq. respiratoria $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32\text{mm}$, (4) Rcto. GBancos $>12000/\text{cu mm}$ o $<4000/\text{cu mm}$ o $>10\%$ de formas inmaduras
- **SEPSIS:** Es la respuesta sistémica a la infección. Mismos criterios clínicos de definición que SIRS.
- **SEPSIS SEVERA:** Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Hipoperfusión puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estatus mental
- **SHOCK SEPTICO:** Hipotensión inducida por sepsis que no responde a adecuada resuscitación de volumen y se acompaña de déficit de perfusión. Puede no estar hipotenso ante apoyo inotrópico o vasopresor
- **HIPOTENSION INDUCIDA POR SEPSIS:** Es PASistólica <90 o reducción $>40\text{mm Hg}$ de presión basal en ausencia de otras causas que expliquen hipotensión
- **SINDROME DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE:** Es la presencia de función orgánica alterada en un paciente crítico cuya homeostasia no puede ser mantenida sin intervención

TABLA Nº 1

De lo anterior se infiere que futuras publicaciones o protocolos de investigación deberán incluir los términos descritos en esta Conferencia y que a continuación. En primer lugar el SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA (SIRS)(3 - 4), motivo central de esta revisión, tiene una definición clínica (tabla 1), que es similar a su predecesor, Síndrome séptico, pero involucra además un concepto fisiopatológico.

Es así como múltiples agresiones clínicas infecciosas (Ej. Bacteremias, Viremias, etc.) o no infecciosas (Trauma, Gran Quemado, Pancreatitis Aguda, Isquemia, Shock, etc.)(4) desencadenan una respuesta sistemática inflamatoria común, similar en calidad a una respuesta local normal, pero en una cantidad desproporcionada, y con tendencia a la auto perpetuación.

Esta respuesta tiene como vectores del daño a los mediadores de la respuesta inflamatoria y como elemento de choque el endotelio (se detallarán posteriormente).(2 - 5)

En la figura 1 se gráfica como elemento central el SIRS y sus patologías causantes en torno a él. Esto explica por ejemplo que las Pancreatitis Agudas tengan fiebre sin necesidad de estar infectadas.

En la Tabla 1 podemos apreciar además

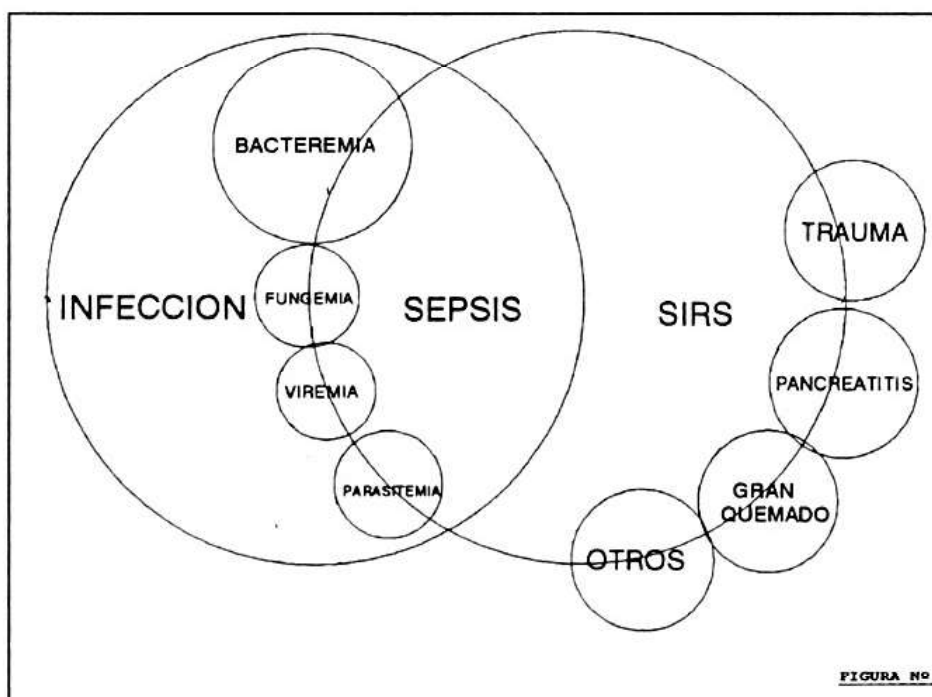
las nuevas definiciones en la esfera infecciosa.

Se define infección como la invasión de un tejido previamente estéril por microorganismos que desencadenan una respuesta inflamatoria.

Cuando la infección se acompaña de los criterios clínicos de SIRS (Ej.: temperatura sobre 38° C acompañado de taquipneas de más de 20x') estamos en presencia de una sepsis. A su vez, la sepsis es considerada severa cuando se acompaña de disfunción orgánica, hipoperfusión tisular o hipotensión. El shock séptico se define como una sepsis acompañada de hipotensión que no responde a reposición adecuada de volumen y que requiere apoyo de fármacos inotrópicos o vasopresores.

Bacteremia, Viremia, Fungemia, Parasitemia y otros se definen por la presencia en la sangre del microorganismo viable respecto. Como podemos apreciar en la Figura 1, éstas se pueden presentar en el contexto clínico de una infección (Ej. defecación dentaria) o de una sepsis.

Se define el nuevo término SINDROME

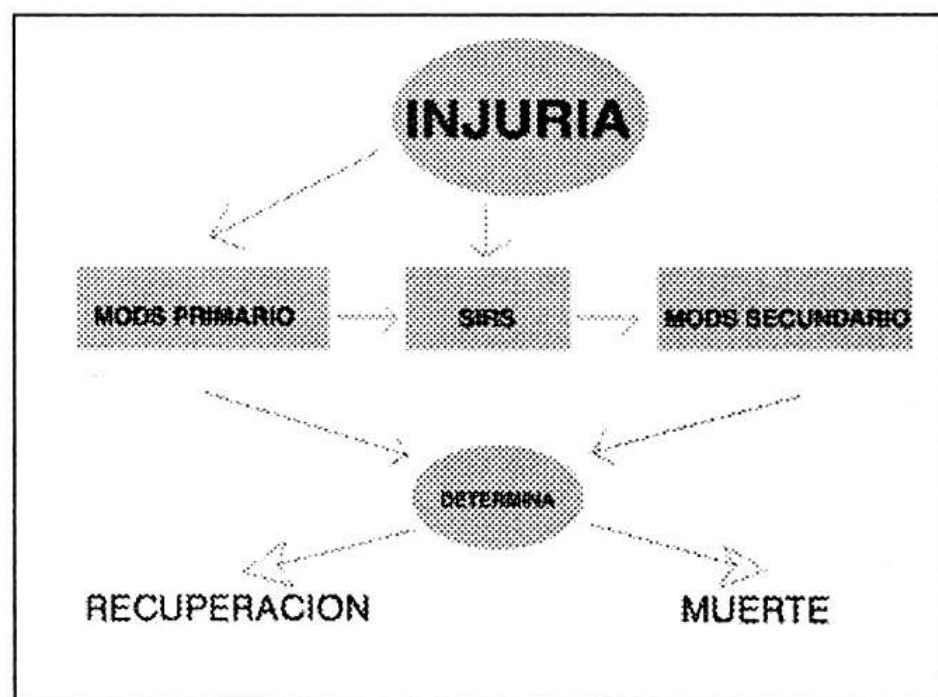


DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE (MODS) para referirse a la previamente conocida Falla Orgánica Múltiple. El término Falla implica un discontinuo entre la presencia o

ausencia de ella, hecho que no se corresponde con la naturaleza progresiva y dinámica del proceso y por lo tanto, es mejor expresarlo en términos de Disfunción.(3)

Estudios clínicos han cuantificado la magnitud del rol que juega la infección como agente causal de SIRS. Se ha determinado que un 45% de los SIRS tienen Hemocultivos (+)(7).

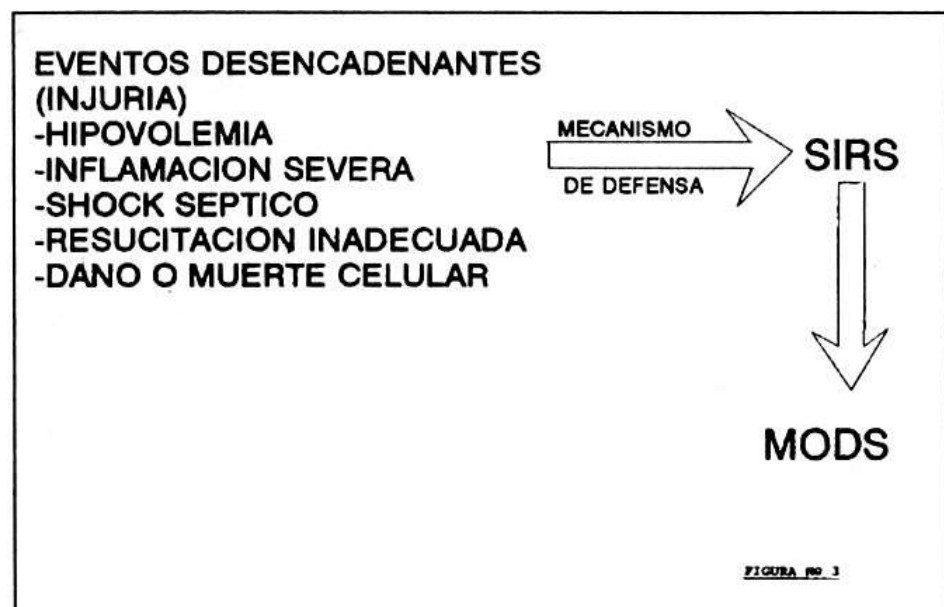
El modelo fisiopatológico planteado expresa que a partir de una agresión inicial (Pancreatitis aguda, Trauma, etc)— insulto (Figura 2) se desencadena una respuesta generalizada (SIRS) que produce daño en forma indirecta a órganos distantes del sitio de agresión inicial (MODS secundario). Esta progresión de SIRS a MODS determina un incremento de mortalidad de 40-60% a un 80-100%.



Es posible, como podemos ver en la Figura 2, que la agresión inicial cause directamente un MODS (MODS primario). Esto se explica mejor con el ejemplo de un paciente con trauma torácico que puede presentar además de la contusión pulmonar, rabdomiolisis con insuficiencia Renal subsecuente y requerir de múltiples transfusiones con coagulopatía de consumo consecuente. Así se produce disfunción de múltiples órganos en forma

directa a la agresión.

Descrito ya en forma global el modelo, procederemos a detallar los hechos que van aconteciendo en forma temporal, las distintas

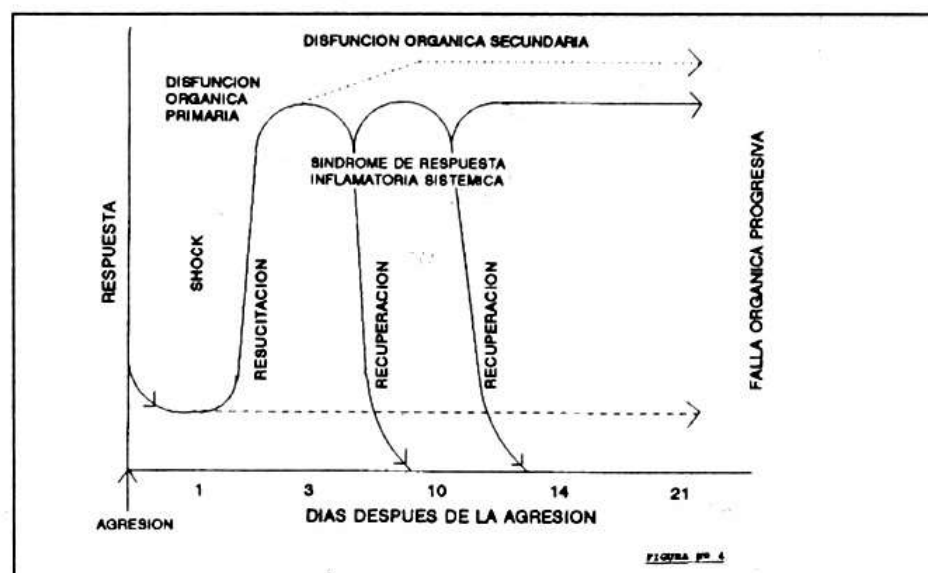


posibilidades evolutivas y los factores determinantes de estas últimas.

En primer lugar, no son los estados patológicos (descritos como agresión inicial) los que por sí causan el daño, sino determinados elementos que se presentan en el curso de ellos. Estos son, los eventos desencadenantes (Figura 3) y corresponden a: Hipovolemia, Hipoperfusión o Resucitación inadecuada prolongadas; Inflamación severa; Shock séptico; Daño o muerte celular.

Poniendo como ejemplo de agresión inicial al Shock hemorrágico (Figura 4) tenemos como evento desencadenante un estado de Hipoperfusión.

Si la severidad del daño inicial es grande o el contexto del paciente es inadecuado, rápidamente evolucionará a MODS. Lo habitual es que la patología presente la posibilidad de intervención, conocida como Resucitación y que tiene por objetivos mejorar el transporte de O₂ y restaurar la perfusión tisular. Esto se logra con medidas como: aporte de volumen (cristaloides-coloides) drogas vasoactivas, adecuada oxigenación (ventilación mecánica) transfusiones, etc.



En el caso de que esta Resucitación se inicie en forma retrasada, sea inadecuada o insuficiente, el paciente evolucionará hacia MODS.

Una tercera posibilidad es que, pese a maniobras de Resucitación adecuada y por razones aún desconocidas, el paciente evoluciona a SIRS. Una vez iniciado SIRS tiene habitualmente como primer órgano de choque el pulmón (Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto-SDRA) y la respuesta sistemática

FACTORES DETERMINANTES DE LA EVOLUTIVIDAD

- SEVERIDAD DEL DAÑO
- RESERVA DEL ORGANO
- RETRASO DEL TRATAMIENTO
- TIPO DE TRATAMIENTO
- TRATAMIENTO ADECUADO
- COMPLICACIONES SUBSECUENTES

TABLA NO. 2

tiende a autoperpetuarse (1,2 ó más semanas después de la agresión). La forma de resolución del SIRS como hemos visto, es hacia la recuperación o hacia MODS (muerte).

FACTORES EVOLUTIVOS

La forma de evolución inicial de un paciente a las vías descritas depende de factores desconocidos y otros conocidos que hemos

FACTORES QUE PERPETUAN SIRS Y FAVORECEN LA TRANSICION A MODS

- INFECCION NO CONTROLADA
- INFLAMACION NO CONTROLADA
- TEJIDO NECROTICO
- DEFICIT DE PERFUSION

TABLA No. 2

mencionado anteriormente y que aparecen descritos en la Tabla 2.(4)

Pro otro lado, se describen otro tipo de Factores (Tabla 3) que intervienen más tardíamente en la evolución del paciente (etapa post-resucitación) que determinan la perpetuación del SIRS y favorecen la transición hacia MODS. Estos factores los hemos dividido arbitrariamente en exógenos y endógenos.

Los factores exógenos habitualmente se presentan tempranamente en la evolución (infección NO controlada, inflamación NO controlada, déficit de perfusión mantenido, persistencia de tejido necrótico) o pueden manifestarse posteriormente (infección oculta o No diagnosticada, inflamación NO diagnosticada, complicaciones iatrogénicas incluyendo infección nosocomial). Los factores endógenos se encuentran aún en etapa de investigación postulándose teorías genéticas y hormonales (paracrinas-autocrinas).

FACTORES PREDICTIVOS

Los métodos actuales predictivos NO discriminan. Esto es debido a que la disfunción orgánica que se produce es mediada por proce-

SCORE APACHE II DE ADMISION

%MORTALIDAD OBSERVADA VERSUS ESPERADA

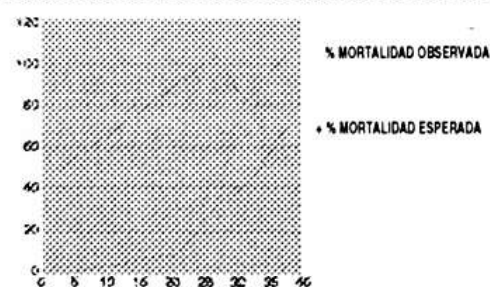


FIGURA No. 3

sos moleculares que no pueden medirse clínicamente y que son dependientes del tiempo evolutivo del paciente. Tal es el caso de sistemas de SCORE de MODALIDAD como el APACHE, que se basan en elementos clínicos de macrocirculación y que se aplican al ingreso de pacientes a Unidades más especializadas.

Estudios han demostrado que no existe correlación en el SCORE APACHE II entre la mortalidad estimada y la mortalidad observada (Figura 5).(12,13)

Al realizar la medición de determinados

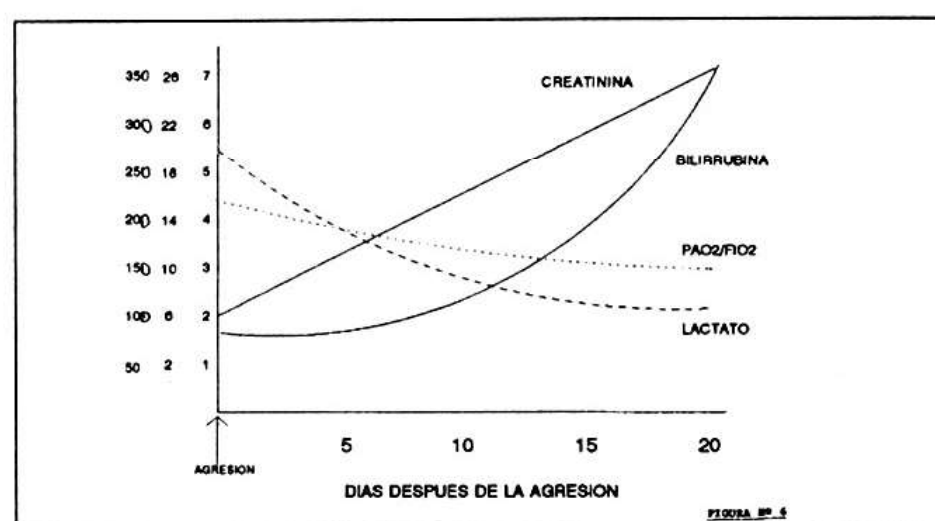


FIGURA No. 4

parámetros serológicos funcionales durante los días subsecuentes a la agresión inicial, se observan patrones evolutivos diferenciales.

Como podemos observar en la Figura 6, la relación PAO_2/FiO_2 (función pulmonar) y el lactato (perfusión tisular) tienden a disminuir luego de maniobras de Resucitación adecuadas. Por otro lado, la creatinina (función renal) y la Bilirrubina (función hepática) tienden a aumentar, reflejo de la disfunción orgánica que aparece en la progresión del SIRS.

PARAMETROS DE SOBREVIVENCIA TIEMPO DEPENDIENTES

PARAMETRO	DIAS DESPUES DE ADMISION	SOBREVIVE	FALLECE
PAO_2/FiO_2	1 .	311 25	233 14
LACTATO (mg/dl)	2 .	1.1 0.2	3.4 0.7
BILIRRUBINA (mg/dl)	6 .	2.2 0.6	8.5 0.5
CREATININA (mg/dl)	12 .	1.9 0.6	3.9 0.3

TABLA No. 5

Basándose en estos hechos se realizó en la Universidad de Minnesota (1985) un estudio prospectivo en 92 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos, en los cuales se midieron los mencionados parámetros serológicos. Al realizarse el análisis de los datos obtenidos se demostró significancia estadística para sobrevida -mortalidad en la medición de los parámetros en determinados días posteriores a su ingreso a la Unidad (Tabla 4).

Así se asocian con mayor mortalidad valores serológicos altos de: (14,15)

- a) PaO₂/FiO₂ en el día 1 (SDRA severo inicial)
- b) Lactato en el día 2 (Resucitación inadecuada - Hipoperfusión mantenida) (16)
- c) Bilirrubina en el día 8 (Disfunción hepática)
- d) Creatinina en el día 12 (Disfunción renal)

Hemos mencionado como ejemplo este protocolo de seguimiento predictivo que cumple con los requisitos de ser variables representativas de los eventos fisiopatológicos y ser variables tiempo-dependientes.

TRATAMIENTO

Revisados ya los elementos clínicos y Fisiopatológicos que caracterizan al SIRS, a continuación se mencionarán intervenciones terapéuticas actualmente en uso y otras que a futuro podremos utilizar y que actualmente se encuentran en etapa experimental.

El tratamiento, en su concepto global, debe cumplir requisitos de ser: oportuno, dinámico, combinado, simultáneo, con capacidad de anticipar problemas y, específico (Ej. antimicrobianos) - no específico (Ej. antagonistas de mediadores).

Tres son los pilares de intervención:

a) **RESUCITACION**: Esta etapa inicial se caracteriza por la redistribución de flujos sanguíneos: La reanimación busca mejorar el transporte de O₂ a los tejidos a través de la restauración de una adecuada perfusión tisular. Hemos mencionado las medidas terapéuticas que caracterizan esta etapa (Ej. aporte de volumen transfusiones, conexión a ventilación mecánica, etc.). Para evaluar la efectividad de las medidas indicadas, estamos acostumbrados a utilizar parámetros clínicos que representan la macrocirculación (Pr.Arterial, Frecuencia Cardíaca, Diuresis, perfusión de piel, etc.) y que lamentablemente no son lo suficientemente sensibles para determinar que el aporte de O₂ es el adecuado para las demandas. Esta es la razón para la búsqueda de parámetros microcirculatorios más sensibles, estableciéndose que el ideal de monitorización de estos pacientes es:

- Cateterización de la Arteria Pulmonar
- Medición de Aporte y Consumo de O₂ (17,18,19)
- Medición de Lactacidemia (16,20,21,22)

En el futuro, soluciones hipertónicas en pequeños volúmenes. (23)

b) **CONTROL DEL EVENTO DESENCA-DENANTE**: Básicamente consiste en diagnóstico oportuno y erradicación de los Factores oxígenos que determinan la perpetuación del SIRS y su progresión a MODS. Por lo tanto, se

CONTROL DEL FOCO

- REMOVER / TRATAR LA INFECCION
- REMOVER / TRATAR LA INFLAMACION
- REMOVER EL TEJIDO MUERTO
- ESTABILIZAR EL TEJIDO DANADO
- RESTABLECER LA MICROCIRCULACION

TABLA Nº 3

debe remover o tratar la infección, la inflamación y el tejido necrótico y restablecer el déficit de perfusión mantenido (Tabla 5).

En Cirugía, especial interés tiene un foco infeccioso NO diagnosticado y NO controlado que habitualmente es abdominal, compartiendo con la localización pulmonar la mayor frecuencia.(24)

c) APOYO NUTRICIONAL Y METABOLICO: Está demostrado que el apoyo Nutricional no altera el curso del proceso fisiopatológico, pero la desnutrición secundaria a éste, se asocia a una mayor morbimortalidad.(25)

Se consideran las siguientes recomendaciones nutricionales como adecuadas:

- * Calorías : 25 - 30 Cal/Kgr/día
- * Glucosa : 3 - 5 gr/Kgr/día Coef.Resp 0.9
- * Ac Grasos de Cadena : 1.5 gr/Kgr/día y Poliinsaturados
- * Aminoácidos modificados: 1.5 gr/Kgr/día
- (Balance Nitrogenado (+))

Aportes excesivos o mayores a los recomendados son considerados deletéreos.

En cuanto a la vía de aporte debe ser parenteral en la Fase de Resucitación, los primeros días: estos se basa en la redistribución de flujos sanguíneos característica de esta etapa, con una disminución al territorio esplácnico, lo que hace no recomendable el aporte vía enteral.

En los días sucesivos es recomendable la vía de aporte enteral (20) dadas sus ventajas de: disminuir la translocación bacteriana(27), estimular trofismo intestinal, disminuir úlceras de stress y menor costo. Este aporte debe realizarse por Sonda Naso Yeyunal para evitar riesgo de aspiración.

MEDIDAS DE PROFILAXIS: No deben ser

consideradas menos relevantes:

Profilaxis de Trombosis venosa profunda; Heparina subcutánea, Botas de compresión neumática, otros. -Profilaxis de úlceras de Stress: Bloqueadores H2, Agentes citoprotectores, otros. -Descontaminación selectiva (evita translocación bacteriana)(27): Nutrición enteral precoz, evitar drogas vasoactivas esplénicas, Antimicrobianos NO absorbibles (Polimicina, Vancomicina, Neomicina, Antotéricina B, etc), otros.(28)

NUEVAS MODALIDADES TERAPEUTICAS: Corresponde a las futuras medidas terapéuticas, muchas aún en etapa experimental.

-Anticuerpos monoclonales antitoxinas: Son anticuerpos contra el lípido A de la endotoxina de bacterias Gram (-). Estudio prospectivo andomizado doble ciego en el cual se administró el Anticuerpo a pacientes con SIRS inicial demostró que no hubo variación en la morbimortalidad global, pero sí una disminución en el subgrupo en que se aisló un Gram (-) como agente causal.(28,29,30)

-Anticuerpos monoclonales contra mediadores: Es una terapia NO específica, ya que interviene sobre mediadores del SIRS. Aún en etapa experimental, existe poca experiencia clínica. Se recomienda su administración en etapas tempranas (Resucitación) ya que tiene mejores resultados al frenar el efecto cascada (ver Tabla 6). -Avances en Nutrición: nuevas fórmulas nutricionales que contienen Ac.Grasos W-3, Acido Ribonucleico (RMA) y Arginina además de sus cualidades nutricionales presentan ventajas inmunológicas al suprimir el macrófago hiperactivo, disminuir los niveles de mediadores y estimular la proliferación linfocitaria(31,32).

-Preservación del Flujo esplácnico con drogas

ANTAGONISTAS DE MEDIADORES

MEDIADOR	ANTAGONISTA	ACCION
TNF	TNFR	DISMINUYE MORTALIDAD INDUCIDA POR LPS EN ANIMALES
IL-1	IL-1ra	DISMINUYE MORTALIDAD Y SEVERIDAD EN ANIMALES
PAF	BN 52021	INHIBE AGREGACION PLAQUETARIA HIPOTENSION AUMENTO DE PERMEABILIDAD VASCULAR ANAFILAXIS PULMONAR

TABLA 6

vaso activas: estudios experimentales con Dopexomina y Amrinona.

-Alteración de la función celular: Pentoxilina (actúa sobre Neutrófilos, plaquetas, etc.)

Hemos pretendido con esta revisión destacar algunos de los elementos más importantes del Síndrome de Respuesta Inflamatorio - Sistemico y del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple sin pretender exponer todos los conocimientos actuales.

Mucho de los conocimientos mencionados están aún en etapa experimental, siendo un tema susceptible a modificaciones en los próximos años.

1.Cipolle Md, Pasquale MD, Cerra FB: Secondary Organ Dysfunction: From clinical perspectives to molecular mediators. Crit Care Clin 1993; 9 (2): 261 - 298.

2.Bone RC, Balk R, Cerra FB, Dellinger RP, Fein Am, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest Jun 1992; 101 (6).

3.Bone RC : Sepsis and Multi-Organ Failure: consensus and controversy in roundtable conference on the mediators of sepsis. European Society of Intensive Care Medicine, Brussels, Belgium, March 25 - 29, 1992.

4.Cerra Fb: Multiple Organ Failure Syndrome.

Disease of the month 12:845,1992.

5.Bahari D: "Multiple Organ Failure: role of tissue hipoxia". In: Bihari, D, Cerra FB, New Horizons, Multiple Organ Failure. Society of Critical care Medicine, Fullerton, California, 1989 :25:36.

6.Carrico CJ, Meaking JL, Marshall JC et al :Multiple Organ Failure Syndrome Arch Sug 1986;121:196.

7.Bone RC, Fisher CJ. Clemmer TP et al, and the methylprednisolone Sepsis Group: A controlled trial of high - dose methylprednisolone in the treatment of Severe sepsis and septic shock. N. Engl J Med 1987; 317:353.

8.Dobb G: Multiple Organ Failure -words mean what I say they mean. Intensive Care World 1991; 8: 157-159.

9.Pepe PE, Porkin RT: Clinical predictors of ARDS. Am J Surg 1982; 144:124

10.Petty PE: ARDS: Definition and historical Perspective. Clin Chest Med 1982; 3:3.

11.Fry DE, Pearistein L. Fulton RL, et al: Multiple System Organ Failure. The role of occult infection. Arch Surg 1980; 115:136.

12.Cerra FB, Abrams J, Negro F: APACHE II score does not predict MOFS or mortality in postoperative patients. Arch Surg 1990; 125:519.

13.Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al: The APACHE III prognostic System. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Ches 1991; 100:1619 - 1636.

14.Cerra FB; Siegel JH Broder JR, et al: The hepatic failure of Sepsis: Cellular vs substrate. Surgery 1979; 86:409.

15.Abrams JH, Barker RA, Cerra FB: Quantitative evaluation of clinical course in surgical ICU patients: The data conform to catastrophe theory. J Trauma 1984; 24:1028 - 1037.

-
- 16.Cerra FB, Negro F, Eyer S: Multiple Organ Failure Syndrome: Patterns and effects of current therapy; In: "Update in Intensive Care and Emergency Medicine", JL Vicent (Ed) Berlin, Germany, Springer Verlag 1990: 22 - 31.
- 17.Tuchsmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E, Meecher C: Supranormal Oxygen Delivery Improves mortality in Septic Shock Patients Crit Care Med 1991; 19:566.
- 18.Showmaker WC, Appel PL, Kram HB. et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high - risk surgical patients. Ches 1988; 94:1176.
- 19.Boyd O, Bennett ED: Is Oxygen Consumption an Important clinical target? In: Vicent JL (Ed): Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1992. Berlin, Springer - Verlag, 1992, P.310.
- 20.Rackow EC, Weil MH: Physiology of blood flow and oxygen utilization by peripheral tissue in circulatory shock. Clin Chem 1990; 36:1544.
- 21.Mizock B, Falk J: Lactic Acidosis in Critical Illness Crit Care Med 1992; 20: 80-93.
- 22.Vicent JL, Dufaye P, Berre J et al: Serial Lactate determinations during circulatory shock Crit Care Med 1993; 21: 449 - 451.
- 23.Lreimeir V, Messmer K: Future trends in emergency fluid resuscitation: Small volume resuscitation by means of hypertonic saline dextran. Intens Care World 1992; 9:16-20.
- 24.Multiple Organ System Failure and Infection in ARDS Ann Intern Med 1983; 99:293.
- 25.Cerra FB, Mc Pherson J, Konstantinides FN et al: Enteral nutrition does not prevent multiple Organ Failure Syndrome after Sepsis: surgery 1988; 104:727.
- 26.Blackburn G, Wan IMF, Ted T: Metabolic Support in Organ Failure. In : New Horizons: Multiple Organ Failure. Bihai D, Cerra FB (Eds) Fullerton CA: Society of CCM 1989; 337 - 368.
- 27.Deitch E: Potential role of gut failure and bacterial translocation as promoters and potentiators of the MOFS. In: New Horizons: Multiple Organ Failure. Bihairi D, Cerra FB (Eds) Fullerton CA, Society of CCM 1989: 297- 335.
- 28.Van Saene H, Stoutenbeek C, Stroller J; Lective decontamination of the digestive tract in the ICU: Current status and future prospects. Crit care Med 1992; 20:691 - 703.
- 29.Ziegler EJ, Fisher CJ, Spring CL: Treatment of Gramnegative bacteremia and septic shock with HA - 1A human monoclonal antibody against endotoxin. N. Engl J Med 1991; 324:429.
- 30.Wenzel RP. Antiendotoxin monoclonal antibodies - a second look N. Engl J Med 1992; 326:1151 - 1153.
- 31.Lieberman M, Shov I, Torres BS, et al: Effects of Nutrients substrates on immune function. Nutrition 1990; 6:88.
- 32.Cerra FB, Lehman S, Konstantinides F, et al: Effects of enteral nutrient on in vivo tests of immune function in ICU patients: a preliminary report. Nutrition 1990; 6:84.
- 33.Giroir B, Beutier B: Effect of Amrinone on tumor necrosis factor production in endotoxic shock. Circ Shock 1992; 35:200 - 207.
- 34.Boelpaede C, Vicent JL, Contemple B et al: Combination of Norepinephrine and Amrinone in the treatment of endotoxic Shock. J crit Care 1989; 4:202.
- 35.Waxman K; Pentoxifylline in septic shock. Crit Care Med 1990; 18:234 - 244.