

Patogenia del síndrome de respuesta inflamatoria aguda sistémica

Guillermo Prada¹

Sir William Osler decía que los pacientes usualmente fallecen de las complicaciones de su enfermedad, antes que de la enfermedad misma. Nada mejor que esta frase se acomoda al síndrome de respuesta inflamatoria aguda sistémica (SRIS) y a su consecuencia, la falla orgánica múltiple (FOM). Las dos son causantes actualmente de la mayoría de las muertes de las unidades de cuidado intensivo no coronarias, con tasas de mortalidad superiores al 50% (1-4). El deterioro progresivo de la función orgánica aparece con frecuencia en los pacientes que están críticamente enfermos, politraumatizados o infectados y constituye un problema muy complejo cuyos intrincados cambios fisiopatológicos apenas comienzan a establecerse con certeza. El propósito de esta revisión es el de actualizar la literatura médica pertinente, enfatizando las nuevas definiciones, los patrones clínicos comunes y los mecanismos causales.

Respuesta normal al estrés

La respuesta normal a cualquier tipo de injuria comprende una serie de cambios cardiovasculares que incluyen el incremento de la frecuencia cardíaca, en la contractilidad y el gasto cardíaco y en el consumo de oxígeno (5,6). Los cambios neuroendocrinos se manifiestan con un aumento de la liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina. La cascada de coagulación así como la de complemento se activan. La ausencia de este tipo de respuesta es definitivamente anormal. El pico de estos cambios sucede entre los tres y los cinco días después del estímulo inicial y usualmente desaparece entre los siete y diez días.

Una disminución progresiva del requerimiento de líquidos, así como un descenso del pulso y la temperatura, seguidos de diuresis espontánea, marcan la mejoría del curso clínico.

Patrones del SRI/FOM

Los pacientes que sufren politraumatismos, infecciones sistémicas o cuyos procesos de resucitación se han retrasado o han sido prolongados, usualmente mantienen la taquicardia, la taquipnea y un estado hipermetabólico persistente. En estos casos se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda en un término de 24 a 72 horas. La fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA) ha sido revisada y categorizada recientemente y está fuera del propósito de este artículo (7-11). La mortalidad por SDRA sola es mayor del 50%; sin embargo, su asociación con la FOM la acerca al 100%. Además, el pulmón constituye una fuente frecuente de infección, especialmente si la sepsis se instaura después de la iniciación del SDRA.

Recientemente, Faist (1) y Meakins (12) han sugerido dos patrones de respuesta a la injuria aguda pulmonar. En el primer caso, el pulmón aparece como el órgano disfuncional primario, luego de lo cual el pulmón entra en una fase llamada de SRIS estable; ésta se asocia a veces con cambios encefalopáticos, anemia, leucopenia, trombocitopenia y coagulopatía, íleo prolongado, pancreatitis y colecistitis acalculosa. De aquí, el enfermo puede progresar a la recuperación o a un deterioro rápido de la función hepática y renal (usualmente dos semanas después del evento inicial) que con mucha frecuencia conduce a la muerte. En el segundo caso, la FOM aparece muy poco después de la injuria inicial y luego tiende a estabilizarse; de nuevo con

¹ Médico Infectólogo; Presidente de la API; jefe de la Sección de Infectología, Fundación Santa Fé de Bogotá

la falla renal y hepática progresivas, unidas a la sepsis, las que usualmente anuncian el evento fatal; también en este caso, algunos pacientes, luego del período estable, pueden recuperarse. La mejoría dependerá de la severidad de la lesión o de la enfermedad iniciales, de la reserva orgánica de base, de la rapidez para instituir el tratamiento, de lo adecuado de la terapia y del número y la severidad de las complicaciones posteriores (13).

Disfunción endotelial, sepsis y choque séptico

En el sitio original de la injuria, la endotoxina, la enterotoxina u otros factores estimulan los macrófagos para que liberen citocinas, factor activador plaquetario (FAP), eicosanoides y productos de la activación de las células T y B. Es probable que estos productos se encuentren en el microambiente; lo más probable es que estas sustancias celulares ejerzan sus efectos benéficos como parte de su tarea normal de defensa del huésped. Sin embargo, el proceso no se controla, uno o más de ellos como la endotoxina, por ejemplo, pasan a la circulación (14, 15).

Una vez en la circulación, la endotoxina, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y seguramente muchos otros mediadores desencadenan la cascada de la sepsis. Para que esto ocurra, se necesita la concordancia entre ciertos factores, como la presencia o ausencia cercana de otros mediadores, la presencia o ausencia de macrófagos y de neutrófilos activados en la circulación, el estado de salud previo de los órganos vitales y del endotelio del paciente (15). Ya en circulación, los mediadores inflamatorios alcanzan los capilares, dañan el endotelio y producen vasodilatación; la severidad y el número de órganos involucrados dependerá del daño causado en el endotelio.

Las células endoteliales tienen también un sofisticado sistema de defensa que incluye la secreción de FNT-alfa, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), FAP, así como también endotelina-1 y factor relajante derivado del endotelio (FRDE), dos potentes antagonistas que actúan, el primero, como un potente vasoconstrictor y, el segundo, como dilatador; además, secretan metabolitos del ácido araquidónico. Se ha espe-

culado que la acción de estos mediadores endoteliales sea más importante en la patogenia de la sepsis que la de los liberados por los macrófagos (15-17).

Si el endotelio no puede repararse por sí mismo, el efecto final será la hipotensión. Si bien la causa misma de la hipotensión no se conoce, ésta se adscribe a una combinación de factores tales como el FNT-alfa sobre el corazón, de la acción de la sustancia depresora del miocardio, de un aumento en la secreción del FRDE y de la bradicina. Con la aparición de la hipotensión, se configura el cuadro del choque (15).

La cascada de la sepsis

Como se mencionó antes, una vez en la circulación, la endotoxina induce la liberación de FNT-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 y FAP a partir de los macrófagos y de otras células, incluyendo las endoteliales (18-20). La cascada de la coagulación también se activa; no se sabe si este fenómeno se deba a los mediadores antes mencionados o a la endotoxina misma (21-23). Después de la liberación de FNT-alfa, IL-1, y FAP, el ácido araquidónico se activa y se metaboliza para formar leucotrienos, tromboxano A2 y prostaglandinas (especialmente E2 e I2) (24). Al mismo tiempo IL-1 e IL-6 activan las células T, las que a su vez producen IL-2, IL-4 y factor estimulante del crecimiento de granulocitos y macrófagos (FECGM) (25, 26). Casi todos estos agentes tienen efectos sobre el endotelio vascular. La endotoxina, la FNT-alfa, el FAP, los leucotrienos y el tromboxano A2 aumentan por sí solos la permeabilidad endotelial (27, 28); igual sucede con IL-1 (25). Por su parte, el endotelio libera el FRDE que relaja el músculo liso e inhibe la agregación plaquetaria y la endotelina que es un potente vasoconstrictor (29, 30).

La activación de la cascada del complemento causa también anomalías vasculares y activación de los neutrófilos. Estos también pueden activarse por todos los mediadores antes mencionados (31, 32). Una vez activado, el neutrófilo puede producir daño durante la degranulación (liberando radicales libres de oxígeno y enzimas lisosómicas), durante la agregación (formando microémbolos) y durante la adherencia (produciendo vasoconstricción) (29,

30). Las plaquetas también pueden estar involucradas en la cascada de la sepsis al causar daño endotelial: por una parte, pueden inducir vasoconstricción y, por otra, estimulación de los neutrófilos (33).

Existen otros agentes que han sido involucrados recientemente como parte de la cascada séptica: las adhesinas (34), las cininas (35), la trombina (36), la sustancia depresora del miocardio (37), la betaendorfina (38) y la proteína del choque térmico (39).

Respuestas fisiológicas y metabólicas en el SRIS/FOM

EL principal cambio metabólico que ocurre en el SRIS es una demanda inicial en el consumo de oxígeno (40). Esta debe suplirse con un aumento en el aporte; de otra parte, se instauraría un metabolismo anaeróbico. Por tanto, la frecuencia y el gasto cardíaco aumentan. De manera concomitante, la resistencia vascular sistémica disminuye debido a la vasodilatación inducida por los mediadores (40). Cuando la FOM comienza y la sepsis se ha establecido, hay un mayor descenso en las resistencias vasculares, lo que induce a pensar que existe una falla en la utilización celular de oxígeno, cuando en realidad el requerimiento de oxígeno a nivel celular está aumentado (41). Este fenómeno se ha tratado de explicar de dos maneras: una es que se piensa que aunque la vasodilatación es el problema de base, existen muchas bases como la esplácnica, por ejemplo, que pueden estar vasoconstriccionadas y por tanto causar el desfase flujo-consumo de oxígeno; otra, supone que la perfusión es adecuada y, que la falla en la extracción de oxígeno representa una falla metabólica celular. Los defectos metabólicos en general, no revelan el déficit de perfusión: corresponden más a edema intersticial o a disfunción mitocondrial. De todas maneras, si no se satisfacen los altos requerimientos de oxígeno, el metabolismo se tornará aeróbico y, por tanto, habrá una producción excesiva de lactato (42,43).

En términos metabólicos, el aporte de carbohidratos se reduce en un tercio del aporte total. Esta reducción refleja la disminución del uso de glucosa como aporte energético. Lo anterior se asocia a una disminución en la actividad de la piruvato-

deshidrogenasa, lo cual incrementa la disponibilidad de piruvato para ser convertido en alanina o lactato, dos sustratos de gran importancia para la formación de la glucosa a través de la gluconeogénesis (ciclo de Cori). La gluconeogénesis también se ve estimulada por la gran cantidad de aminoácidos que desde la periferia se le ofrecen al hígado. El resultado final es hiperglicemia que, en general responde pobremente a la insulina. Los niveles de lactato pueden estar directamente elevados, en proporción a los de piruvato, a menos que haya un déficit importante de perfusión (choque) (44).

El metabolismo de las proteínas también se ve afectado en el SRIS/FOM. Los aminoácidos se convierten en una fuente notable de energía y se obtienen a partir del músculo esquelético, tejido conectivo y vísceras intestinales (autocanibalismo) (45). Los aminoácidos de cadena ramificada son los referidos (leucina, isoleucina y valina); como consecuencia hay un aumento del catabolismo proteico y este proceso no disminuye de manera significativa cuando estos aminoácidos se administran en forma parenteral; de otro lado, el catabolismo proteico produce un incremento en la disponibilidad de aminoácidos gluconeogénicos, especialmente alanina, glicina y cisteína. También se liberan grandes cantidades de glutamina, las que a su vez se convierten en sustrato para la producción de amonio renal y de ácido metabólico que se usan como combustible de la mucosa intestinal y para síntesis de purinas y pirimidinas. Junto con el catabolismo proteico, existe un incremento en la síntesis hepática de proteínas, usualmente en la forma de proteínas de fase aguda (44).

Los cuerpos cetónicos caen rápidamente y permanecen bajos durante el SRIS. Inicialmente, la lipólisis se estimula y la lipogénesis decrece. La oxidación de triglicéridos de cadena larga y media se incrementa. A medida que la FOM avanza, la lipogénesis hepática aumenta, junto con la liberación de proteínas de muy baja densidad. El aclaramiento de los triglicéridos disminuye, con lo cual se produce hipertrigliceridemia de manera tardía (40).

Persistencia del estímulo

A pesar de que la mayoría de alteraciones que aquí se presentan comienzan a comprenderse de una

manera más clara, persiste todavía numerosas piezas sueltas de este rompecabezas. Una vez este conjunto de circunstancias es puesto en movimiento por un evento inicial, una miríada de mediadores que interactúan entre sí desencadenan un cuadro clínico cuyas consecuencias son imprevisibles y que una vez establecidos somos incapaces de detener, a pesar de su naturaleza aparentemente autodestructiva. Una de las grandes incógnitas que aún persisten ha consistido en identificar el o los mecanismos que hacen que el estímulo inflamatorio se perpetúe (44). Recientemente se ha centrado la atención en el tracto gastrointestinal como la fuente que provee el combustible para la respuesta inflamatoria y ha sido llamada el motor de la falla orgánica múltiple (45).

Se sabe que las bacterias pueden pasar a través de la pared intestinal usando los linfáticos, colonizando luego los linfáticos regionales y posteriormente entrando a la circulación general, un fenómeno conocido como traslocación. En este sentido, existe evidencia en modelos animales y en pocos casos en humanos (46, 47). Se han encontrado bacterias en los linfáticos regionales, así como en el bazo y en el hígado. No sabemos si estos hallazgos tengan algún significado clínico; sin embargo, muchas de las complicaciones infecciosas en el SRIS/FOM son causadas por pseudomonas, estafilococos coagulasa negativos, cándida y enterococos, todos ellos microorganismos que comúnmente se encuentran en el tracto digestivo de pacientes críticamente enfermos (48).

La teoría de la traslocación bacteriana intestinal sugiere que durante circunstancias de estrés, tales como quemaduras, trauma, sepsis y choque, se producen cambios en la barrera intestinal que permiten el paso continuo o incontrolado al torrente circulatorio de bacterias, antígenos y posiblemente endotoxinas que estimulan la producción persistente de mediadores inflamatorios (47). El hígado es usualmente, en estos casos, el procesador de estos productos; es posible que la activación que estas sustancias producen en las células de Kupffer se relacione con la falla hepática que se observa a menudo en el SRIS (49).

Conclusiones

El síndrome de respuesta inflamatoria aguda sistémica (SRIS) caracteriza las manifestaciones

clínicas de hipermetabolismo que a menudo se observa después de la lesión severa. Este término reemplaza al de síndrome séptico. Actualmente se define como la presencia de dos o más de los siguientes: 1) temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C; 2) frecuencia cardíaca mayor de 90 pulsaciones por minuto; 3) taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto o una PCO₂ menor de 32 mm de Hg; 4) leucocitos mayores de 12.000 o menores de 4.000 x mm³; o 5) más de 10% de bandas (50). Cuando se habla de sepsis se infiere que el SRIS está causado por una infección. La sepsis a su vez, se divide en sepsis severa, sepsis con hipotensión y choque séptico dependiendo de la presencia o no de disfunción orgánica, acidosis láctica, oliguria o cambios mentales, de si la presión arterial sistólica está transitoriamente por debajo de 90 mm de Hg o de si persiste baja a pesar de la administración de líquidos.

Podríamos decir que existen nuevos tratamientos para el SRIS en el horizonte. Lo mejor que podríamos decir es que tan sólo se ha comenzado a desvelar el complejísimo sistema de interacciones de los mediadores inflamatorios. Debido al gran número de ellos, es poco probable que bloquear uno solo vaya a convertirse en panacea; los estudios con anticuerpos monoclonales así lo demuestran. Pero es posible que el uso combinado, de manera escalonada y selectiva pueda producir mejores resultados (51).

Por muchos años se había tenido la visión simplista de que es el tamaño del inóculo bacteriano el factor fundamental en la infección y que sólo la administración temprana del más potente antibiótico disponible constituye la terapia adecuada. A pesar de los avances en la actividad de los antibióticos modernos, de los progresos en el cuidado intensivo en el diagnóstico microbiológico e inmunológico así como también en las técnicas y en el abordaje quirúrgico, el SRIS/FOM continúa produciendo unas tasas de mortalidad dramáticamente elevadas (15, 20); a pesar de que los antimicrobianos ayudan a tratar la infección subyacente, éstos resultan insuficientes para detener el desencadenamiento del SRIS y sus consecuencias.

El mejor abordaje terapéutico que podemos recomendar en la actualidad consiste básicamente en restaurar

el transporte de oxígeno, controlar el origen del problema y proveer soporte metabólico. El transporte de oxígeno debe corregirse de manera temprana y tratarse agresivamente (44). El control de cualquier fuente reversible del SRIS/FOM es crítico y su tratamiento puede conducir a detener la respuesta inflamatoria; el estudio diagnóstico de las causas de la infección es crucial; detalles como el drenaje de colecciones, la inmovilización temprana de fracturas y la movilización del paciente, la resección rápida de tejidos necróticos o de áreas de quemaduras que deben de injertarse de inmediato, son todas circunstancias que mejoran la sobrevivencia (52). En términos nutricionales, el objetivo no es lograr el equilibrio isocalórico; demasiadas calorías hacen más mal que bien. El soporte metabólico no mejora la sobrevivencia, pero si evita que la desnutrición se convierta en una causa de morbimortalidad (53).

Referencias

1. Faist E, Baue AE, Dittmer H *et al.* Multiple organ failure in politrauma patients. *J Trauma*. 1983;23:775-787.
2. Pine RW, Wertz MJ, Lennard E *et al.* Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis: a discriminative analysis. *Arch Surg*. 1983;118:243-249.
3. Manship L, Mac Millan RD, Brown JJ. The influence of sepsis and multisystem organ failure in the SIC. *Am Surg*. 194;50:94-101.
4. Baker C, Oppenheimer L, Stephens B, *et al.* Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg*. 1980;140:144-150.
5. Cerra FB, Siegel JH, Border JR, *et al.* Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery and sepsis. *J Trauma*. 1979;19:621-629.
6. Clowes GHA, O'Donnell TF, Blackburn GL, *et al.* Energy metabolism and proteolysis in traumatized septic men. *Surg Clin North Am*. 1976;56:1169-1184.
7. Murray JL, Mathaway MA, Luse JM, *et al.* An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1988;138:720-723
8. Hertz MI. Repair after acute lung injury. A clinical approach. In: Bihary D, Cerra FB, Eds.. *New horizons: multiple organ failure*. Fullerton, CAL: Society of Critical Care Medicine; 1989:217-240.
10. Petty TL. ARDS: refinement of concepts and definition. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:724.
11. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, *et al.* Cause of mortality in patients with the ARDS. *Am Rev Resp Dis*. 1985;132:485-489.
12. Meakins JL. Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* 1990;30: S 165-168.
13. Knaus WA, Drapeer EA, Wagner DP, *et al.* Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg*. 1985;202:685-693.
14. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin tumor necrosis factor. *Lancet*. 1989;1:1122-26.
15. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Int Med*. 1991;115:457-459.
16. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*. 1990;323:27-36.
17. Lefer AM. Induction of tissue injury and altered cardiovascular performance by platelet activating factor: relevance to multiple organ failure. *Crit Care Med*. 1989;5:331-351.
18. Wolff SM. Biological effects of bacterial endotoxin in man. *J Inf Dis*. 1973;128(Suppl):259-264.
19. Johnson RB. Monocytes and macrophages. *N Engl J Med*. 1988;318:747-52.
20. Prada G. Sepsis: resistencia a los antibióticos y nuevas perspectivas terapéuticas. *Acta M Col*. 1994;19(4):159-163.
21. Harris RL, Musher DM, Bloom K, *et al.* Manifestations of sepsis. *Arch Int Med*. 1987;147:1895-906.
22. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Inf Dis*. 1988;10:168-169.
23. Benveniste J, Chignard M. A role for PAF (platelet activating factor) in platelet dependent vascular diseases? *Circulation*. 1985;72:713-17.
24. Petrak RA, Balk RA, Bone RC. Prostaglandins, cyclooxygenase inhibitors, and thromboxan A2 synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple system organ failure. *Crit Care Clin*. 1989;5:303-314.
25. Jacobs RF, Tabor DR. Immune cellular interactions during sepsis and septic injury. *Crit Care Clin*. 1989;5:9-26.
26. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med*. 1987;317:940-5.
27. Stephens KE, Ishizaka A, Larrick JW, *et al.* Tumor necrosis factor causes increases in pulmonary permeability and edema. Comparison to septic acute lung injury. *Am Rev Resp Dis*. 1988;137:1364-70.
28. Lewis RA, Austem KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipo-oxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human disease. *N Engl J Med*. 1990;323:645-55.
29. Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R, *et al.* Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tone. *Circulation*. 1990;81:1874-80.

30. Griffith TM, Lewis MJ, Newby AC, et al. Endothelium-derived relaxin factor: *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12:797-806.
31. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med.* 1987;316:1525-1530.
32. Shallaby MR, Aggarwar BB, Rinderknecht E, et al. Activation of human polymorphonuclear neutrophil function by interferon gamma and tumor necrosis factor. *J Immunol.* 1985;135:2069-73.
33. Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the ARDS. Culprits or bystanders? *Am Rev Resp Dis.* 1987;135:482-92.
34. Contran RS, Pober JS. Cytokine endothelial interaction in inflammation immunity, and vascular injury. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1:225-235.
35. Mason JW, Kleesberg U, Dolan P. Plasma Kallikrein-Kinin and Hageman factor in gram-negative bacteremia. *Ann Int Med* 1970;75:545-51.
36. Bone RC, Francis FB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with ARDS. *Am J Med.* 1976;61:585-89.
37. Railey JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, et al. A circulating myocardial depressant substance associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest.* 1989;95:1072-80.
38. Bonnet F, Bilecine J, Lhoste F, et al. Naloxone therapy of human septic shock. *Crit Care Med.* 1985;13:972-75.
39. Rinaldo JE, Gorry M, Strieter R, et al. Effect of endotoxin-induced cell injury on 70-KD heat-shock protein bovine lung endothelial cells. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 1990;3:207-206.
40. Cerra FB. Hypermetabolism organ failure and metabolic support. *Surgery.* 1987;101:1-14.
41. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5:271-87.
42. Bersten A, Sibbald WJ. Circulatory disturbances in multiple system organ failure. *Crit Care Clin.* 1989;5:233-234.
43. Schumacher PT, Samsel RW. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology. *Crit Care Clin.* 1989;5:255-269.
44. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA.* 1994;271:226-233.
45. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, et al. Septic aut cannibalism: a failure of exogenous nutritional support. *Ann surg.* 1980;192:570-580.
46. Beerg RD, Wommack E, Deitch EA. Immune-suppression and intestinal bacterial overgrowth synergistically promote bacterial translocation. *Arch Surg.* 1988;123:1359-64.
47. Border JR, Hassett J, LoDuca J, et al. The gut is the origin of septic states in blunt multiple trauma in the ICU. *Ann Surg.* 1987;206:427-448.
48. Marshall JS, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure: the proximal GI tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg.* 1988;123:309-315.
49. Cerra FB, West M, Billec TR, et al. Hepatic dysfunction in multiple system organ failure as a manifestation of altered cell interaction. *Prog Clin Biol Res.* 1989;308:563-573.
50. Bone RC, Balk RA, Cerra FC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
51. Mercier JC. New treatments for sepsis. *Crit Care Med.* 1993;21:9:310-314.
52. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, et al. Multiple organ system failure and infection in ARDS. *Ann Int Med.* 1983;99:293-298.
53. Daly JM, Lieberman MO, Goldfine J. Enteral nutrition supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation. *Surgery.* 1992;112:56-67.