

TRABAJOS CIENTÍFICOS

SRIS, sepsis y SDOM: una visión quirúrgica

Drs. HÉCTOR LOSADA M^{1,2,3}, CARLOS MANTEROLA D^{1,2,3}, MANUEL VIAL G^{1,2,3}, VIVIANA PINEDA N^{1,2,3}

¹Departamento de Cirugía y Traumatología, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. ²Min-Cir Metodología e Investigación en Cirugía. ³CiGES Capacitación, Investigación y Gestión para Salud Basada en La Evidencia

RESUMEN

En la práctica quirúrgica diaria es cada vez más frecuente encontrar pacientes en estado crítico, con cuadros de sepsis. CDC (Centers for Disease Control and Preventions) estima que la incidencia de sepsis ha ido en aumento: de 73,6 por 100.000 habitantes en 1979 a 175,9 por 100.000 habitantes en 1989. Este aumento puede ser debido al aumento de uso de fármacos citotóxicos e inmunodepresores, el aumento de la edad de la población, el aumento de infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos y el aumento en el uso de dispositivos invasivos como catéteres intravasculares. En este artículo se revisan las definiciones más importantes acerca de éste tema, dos de los principales escores de gravedad y disfunción multiorgánica (APACHE II y SOFA) y las medidas terapéuticas que han mostrado mejorar el pronóstico en éste grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVES: **SRIS, sepsis, APACHE II, SOFA**

SUMMARY

In daily surgical practice, more and more frequently one is finding patients in critical condition with manifestations of sepsis. The CDC estimates that the incidence of sepsis has increased from 73.6 per 100,000 inhabitants in 1979 to 175.9 per 100,000 inhabitants in 1989. This increase could be due to the increased use of cytotoxic and immunodepressive drugs, the increasing age of the population, the increase of infections from antibiotic-resistant germs and the increased use of invasive devices such as intravascular catheters. In this article, this subject's most important definitions will be examined, as will two of the principal scores for severity of illness and multiorganism dysfunction (APACHE II and SOFA) and the therapeutic measures that have been shown to improve the prognosis in this group of patients.

KEY WORDS: **SIRS, sepsis, APACHE II, SOFA**

INTRODUCCIÓN

Hasta el año 1992, había una gran confusión en cuanto a los estados inflamatorios e infecciosos y como consecuencia una variedad de términos sin definiciones clínicas claras, como síndrome séptico, septicemia, sepsis. En este año en una reunión de consenso de la sociedad americana de cuidado intensivo y la sociedad americana de médicos de tórax se definieron los estados inflamatorios e in-

fecciosos agudos, desde el SRIS hasta la disfunción multiorgánica.¹ Estas definiciones son:

Infeción: Proceso inflamatorio originado en la presencia de gérmenes o por la invasión de los mismos, a tejidos normalmente estériles.

Bacteremia: Presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): Respuesta inflamatoria sistémica a una

variedad de insultos clínicos. Está definida por la presencia de 2 o más de los siguientes:

1. Temperatura > 38 °C ó < 36 °C.
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o PaCO₂ < 32 torr.
4. Leucocitos > 12.000 células/mm³, <4.000 células/mm³, o > 10% de formas inmaduras (bandas).

Sepsis. Respuesta inflamatoria sistémica a la infección. Por consiguiente es la presencia de SRIS ante un proceso infeccioso.

Sepsis grave: Sepsis asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. La hipoperfusión y las alteraciones de la perfusión pueden incluir, pero no estar limitadas a: acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental. La hipotensión o las demás alteraciones en la perfusión responden a la adecuada reanimación con volumen.

Choque séptico: Sepsis con hipotensión o con la presencia de anormalidades en la perfusión tisular que pueden incluir, pero no estar limitadas a: acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental, que se mantienen a pesar de una adecuada reanimación con volumen. El paciente que recibe fármacos inotrópicos o vasopresores puede no estar hipotenso al momento de evaluar las anormalidades en la perfusión.

Síndrome de disfunción multiorgánica (SDOM): Presencia de alteración en la función de dos o más órganos en un paciente agudamente enfermo cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. Para definir la disfunción de los diferentes sistemas se puede encontrar muchas posibilidades.

A continuación se describe la disfunción con base en el score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).²

1. Sistema respiratorio: relación PaO₂/FIO₂ <400.
2. Sistema de coagulación: plaquetas menores de 150.000 x mm³.
3. Sistema hepático bilirrubina total > 1,2 mg/dl.
4. Sistema hemodinámica. Presión arterial media (PAM) <70 mmHg o cualquier tipo de soporte farmacológico.
5. Sistema neurológico: puntaje de escala de coma de Glasgow de 14 o menos.
6. Sistema renal: creatinina sérica mayor de 1,2 mg/dl o diuresis menor a 500 ml/día.

En el año 1996, el Dr. Roger Bone, hace la primera descripción de la respuesta antiinflamatoria, definiendo el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatorio (CARS), que se manifestaría

clínicamente como bradicardia, hipotermia, leucopenia que aumentaría la posibilidad de infección. Aquí se describe el estado de homeostasia como balance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Si el balance no puede alcanzarse, puede primar la respuesta proinflamatoria (SRIS) o primar la antiinflamatoria (CARS). Hay pacientes que sin alcanzar el estado de homeostasis exhiben signos clínicos de SRIS y CARS, en una respuesta que se conoce como MARS (Síndrome de respuesta mixta antagónica).³

Epidemiología

El CDC estima que la incidencia de sepsis ha ido en aumento: de 73,6 por 100.000 habitantes en 1979 a 175,9 por 100.000 habitantes en 1989.⁴ Este aumento puede ser debido al aumento de uso de fármacos citotóxicos e inmunodepresores, el aumento de la edad de la población, el aumento de infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos y el aumento en el uso de dispositivos invasivos como catéteres intravasculares.^{4,5}

La mortalidad a 30 días de los pacientes con sepsis es de 20% y con sepsis severa es de 30%-50%; cifras que contrastan con la mortalidad a 30 días de los pacientes con accidente vascular encefálico (12%-19%) y los pacientes con infarto agudo de miocardio (8%).⁶ La sepsis es la segunda causa de muerte en pacientes en unidad de cuidado intensivo no coronario y es la décima causa de muerte global en EU. Además de esto, los pacientes que han sufrido episodios de sepsis tienen una calidad de vida disminuida.^{5,6}

En 1979, de los pacientes que sobrevivían, 78,5% eran dados de alta; cifra que ha disminuido a 56,4% en el año 2000, aumentando el porcentaje de los sobrevivientes que son trasladados a centros de rehabilitación de 16,8% a 31,8%, con un aumento progresivo en los costos.⁵

Las cifras de mortalidad aumentan a medida que aumenta la gravedad clínica del paciente, de mortalidad de 7% con SRIS, 16% con sepsis, 20% con sepsis severa y 46% con choque séptico.⁷

A medida que aumentan los criterios de SRIS (de 2 a 4), la incidencia de sepsis aumenta al igual que la mortalidad.^{6,7}

En algunos estudios se ha encontrado una alta prevalencia de criterios de SRIS y sepsis en unidades de cuidado intensivo quirúrgico.⁷

Escores de gravedad y pronóstico

En la literatura hay múltiples puntuaciones diseñadas para evaluar la gravedad de los pacientes

Tabla 1
ESCORE SOFA

Parámetros/puntuación	0	1	2	3	4
Respiratorio (paO ₂ /FiO ₂)	≥ 400	<400	<300	<200 + SR	<100 + SR
Coagulación (plaquetas/mm ³)	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
Hepático (bilirrubina mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Hemdinámica (TAM mmHg) o aminas* (mcg/kg/min)	TAM ≥ 70	TAM <70	Dp <5 ó Db	Dp > 5, ó A, ó NA= < 0,1	Dp > 15, ó A, ó NA > 0,1
SNC (GCS)	15	13-14	12-10	9-6	<6
Renal (creatinina mg/dl, o diuresis ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ó <500 ml	>5 ó <200 ml

paO₂/FiO₂: Presión parcial de O₂/fracción inspiratoria de O₂; TAM: Presión arterial media; aminas*: administradas al menos durante 1 hora; Dp: Dopamina; Db: Dobutamina; A: adrenalina; NA: noradrenalin; SNC: sistema nervioso central; GCS: escala de los comas de Glasgow. SR: Soporte respiratorio.

(Adaptado de Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM *et al*: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26; 1793-1800, 1998).

críticos y para predicción de SDOM, morbilidad y mortalidad. A continuación describiremos 2 de los más usados y más sencillos: APACHE II y SOFA (Tablas 1 y 2).

Nota: Se agrega puntuaciones diseñadas para evaluar la gravedad de los pacientes críticos y para predicción de SDOM, morbilidad y mortalidad.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation): ha sido validado en múltiples clases de pacientes críticos.⁸⁻¹¹ Consta de 3 puntuaciones:

1. **Puntuación fisiológica, también llamado APS (Acute Physiologic Score)**: consta de 12 variables, siendo necesaria una gasimetría arterial para evaluar la oxigenación y el equilibrio ácido base, aunque hay modificaciones considerando el HCO₃ venoso.

Esta puntuación ha sido utilizada como predictor independiente (sin puntuación de edad, ni enfermedad crónica) en varios grupos de pacientes críticos.

2. Puntuación por edad.

3. Puntuación por enfermedad crónica.

La puntuación final es la suma de lo obtenido en la puntuación fisiológica, puntuación por edad y puntuación por enfermedad crónica. Este score además se ha utilizado para predecir gravedad en modelos como la pancreatitis aguda; además delimita la utilización de algunas medidas terapéuticas, como en el estudio PROWESS que evaluó la utilidad de la proteína C reactiva recombinante en sepsis severa, se encontró que el APACHE II fue el mejor predictor de mortalidad y de probabilidad de beneficio de la proteína C reactiva, particularmente en pacientes con APACHE II >25.¹²

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment): Cuantifica la disfunción de 6 sistemas con

parámetros sencillos; con una puntuación de 0 cuando no hay disfunción y 4 en el nivel mayor de disfunción.² Inicialmente no fue diseñado para predecir mortalidad, pero en diversos estudios se observó la asociación entre el mayor grado de disfunción multiorgánica medida por SOFA y la mortalidad. Su utilidad ha sido validada en múltiples clases de pacientes críticos.¹³

Terapia

La mortalidad a 30 días de los pacientes con sepsis es de 20% y con sepsis severa es de 30%-50%.⁶

El manejo de los pacientes con sepsis ha sufrido varias modificaciones importantes en los últimos años, tanto en su filosofía como en la calidad de los estudios. En los inicios se intentó bloquear un punto de las complejas cascadas involucradas (anti-TNF, anti-IL-1).

A similitud del modelo de otras especialidades, como la cardiología, donde la combinación de terapias para infarto agudo de miocardio (estreptocinasa+aspirina) mostró una disminución de la mortalidad de 13,2% a 8%; se ha propuesto la evaluación de un modelo donde se combinen terapias que bloqueen diferentes puntos de las cascadas involucradas.^{6,14,15}

A continuación describiremos algunas medidas terapéuticas que han mostrado mayor utilidad en el manejo de este tipo de pacientes.

1. **Bajo volumen corriente en injuria pulmonar aguda ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA)**:¹⁶⁻²⁰ tradicionalmente se usaban volúmenes corrientes de 10 a 15 ml/kg del paciente; sin embargo, este método produce

Tabla 2
ESCORE APACHE II

Parámetros:

A: APS, puntuación fisiológica aguda.

B: Puntuación por edad.

C: Puntuación por enfermedad crónica.

A. Puntuación fisiológica

Variables	+4	Rango elevado		+1	Normal 0	Rango bajo			+4
		+3	+2			+1	+2	+3	
Temperatura rectal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-39,4	34,35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca (lpm)	>180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación (valor A ó B)									
A. Si FiO ₂ ≥0,5, DA-aO ₂	>500	350-499	200-349		<200				
B. Si FiO ₂ <0,5, paO ₂ (mmHg)					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (mm ³ x1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GCS (15-puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO ₃ venoso	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

B. Puntuación por edad

Años	Puntos
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

C. Puntuación por enfermedad crónica

Si Historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:

a) Postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5

b) Cirugía electiva: 2.

Definiciones: Evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios.

Hígado: Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma, o encefalopatía.

Cardiovascular: Clase IV de la NYHA.

Respiratorio: Restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2 aria, HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

Renal: Hemodializados.

Inmunocomprometidos: Que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...).

APACHE II TOTAL = A+B+C

Interpretación del escore

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

(Adaptado de Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29).

altas presiones de la vía aérea y un excesivo estrés sobre los alvéolos ventilados por la hiperinsuflación en la inspiración y el colapso alveolar en la espiración. La estrategia actual denominada "ventilación protectora del pulmón" tiene como pilares usar bajo volumen corriente (5-7 ml/kg) y presión positiva al final de la espiración (PEEP); esto produce una adecuada oxigenación del paciente, limita la presión en la vía aérea y el estrés elástico sobre los alvéolos ventilados. Como consecuencia del bajo volumen corriente se produce hipercapnia y acidosis respiratoria que puede ser manejada con el aumento de la frecuencia respiratoria o si es un problema importante uso de bicarbonato de sodio. Los estudios de Amato y la red de estudio del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto mostraron reducción de la mortalidad utilizando la estrategia de ventilación protectora del pulmón.

2. Reanimación temprana guiada por parámetros de perfusión tisular.²¹⁻²⁴ Se conoce que la presión arterial y el volumen urinario, dos de los parámetros antes utilizados para medir perfusión tisular, pueden perder su validez en pacientes sépticos. La reanimación actual va guiada a la optimización de los parámetros hemodinámicos para mejorar la perfusión tisular global, la cual puede ser medida por gasimetría arterial, lactato sérico, saturación venosa mixta de oxígeno entre otras. En un estudio se logró disminuir la mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico optimizando los parámetros hemodinámicos y utilizando como parámetros de perfusión global la saturación venosa mixta de oxígeno. El grupo control basaba su reanimación en ajustar la presión venosa central (PVC), la presión arterial media y el volumen urinario.

3. Proteína C reactiva activada.^{6,12,25} Algunos estudios habían mostrado una gran depleción de proteína C reactiva en pacientes sépticos, así como la asociación de la depleción de la proteína C reactiva con la mortalidad. La proteína C reactiva tiene actividad anticoagulante, profibrinolítica y antiinflamatoria. El estudio PROWESS (Protein C Reactive Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) mostró una reducción absoluta del riesgo de mortalidad de 6% en pacientes con sepsis severa en el grupo que se utilizó proteína C reactiva. La reducción absoluta del riesgo en pacientes con alto riesgo de muerte definido por APACHE II >25 fue de 12,8%. La reducción absoluta del riesgo en pacientes con alto riesgo de muerte definido por falla orgánica múltiple fue de 7,4%.

4. Uso de dosis moderada de corticosteroides.^{26,27} El uso de los esteroides en sepsis y choque séptico había sido evaluado en los años

anteriores, sin haberse mostrado beneficio en la sobrevida y si aumento en la mortalidad como resultado del mayor número de infecciones nosocomiales. Esos estudios habían evaluado cursos cortos de altas dosis de esteroides.

Sin embargo, estudios experimentales mostraron una alta tasa de insuficiencia adrenal relativa en pacientes con choque séptico (50-70%) y una resistencia en los tejidos periféricos a la acción de los corticosteroides. Además es conocida la acción inmunomoduladora de los corticosteroides.

Un ensayo clínico francés evaluó el beneficio en la sobrevida en pacientes con choque séptico refractario e insuficiencia adrenal que recibían dosis moderadas de corticoides (200-300 mg); además el estudio evaluó la frecuencia de disfunción adrenal, utilizando la prueba de ACTH. Un 76% del total de los pacientes presentaban criterios de disfunción adrenal y se encontró una mejoría en la sobrevida en pacientes con disfunción adrenal que recibieron corticosteroides. No se encontró beneficios en la sobrevida en pacientes sin disfunción adrenal que recibieron corticosteroides.

5. Control de los niveles de glicemia.^{6,28} La hiperglicemia causada por la resistencia a la insulina en el hígado y en el músculo es un hallazgo frecuente en la UCI. Los pacientes en estado crítico pueden tener una disfunción de las células beta pancreáticas, mostrando bajos niveles de insulina e hiperglicemia.

En un ensayo clínico donde se evaluó el efecto del control de la glicemia si era mayor de 110 mg/dl y manteniendo las cifras entre 80 y 110 mg/dl utilizando infusión de insulina (grupo de tratamiento intensivo) en comparación con el control de la glicemia sólo si era mayor de 215 mg/dl y manteniendo las cifras de glicemia entre 180 y 200 mg/dl (grupo de tratamiento convencional). Este estudio realizado en una unidad de cuidado intensivo quirúrgico mostró una disminución de la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo.

6. Nutrición enteral.²⁹⁻³⁶ El efecto de la nutrición enteral sobre el enterocito, evitando la atrofia de las vellosidades intestinales, disminuyendo el riesgo de translocación bacteriana y estimulando el sistema inmune asociado al intestino, además del bajo costo y la disminución de las complicaciones en comparación con la nutrición parenteral es uno de los pilares para el inicio de este soporte en pacientes críticos quirúrgicos.

El efecto sobre la inmunomodulación de algunos nutrientes como arginina, glutamina, algunas vitaminas y oligoelementos ha sido reunido en dietas enterales especiales llamadas inmunoenriquecidas. Sin embargo, algunos puntos como la

tolerancia, las diversas vías para el acceso enteral (sonda nasogástrica, sonda nasoyeyunal, gastrotomía, yeyunostomía), el tiempo para alcanzar los requerimientos óptimos del paciente y el riesgo de broncoaspiración están aún en debate.

El uso de la nutrición enteral ha mostrado claro beneficio en los pacientes con trauma, pancreatitis y quemaduras.

En los estudios de pacientes con sepsis la interpretación es difícil por la utilización de diversas dietas inmunoenriquecidas, las diferentes vías utilizadas para el acceso enteral y la heterogenicidad de protocolos de administración.

Un grupo italiano realizó un ensayo clínico comparando nutrición enteral inmunoenriquecida y nutrición parenteral en sepsis severa. El análisis interino publicado en mayo de 2003 mostró un aumento de la mortalidad en el grupo de dieta inmunoenriquecida.

Faltan estudios de buena calidad para poder recomendar el mejor soporte nutricional en pacientes sépticos.

7. Detección y tratamiento de la hipertensión abdominal y síndrome de compartimiento intraabdominal.³⁷⁻⁴⁰ El aumento sostenido de la presión intraabdominal produce efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, respiratorio renal, neurológico y la perfusión tisular aumentando el riesgo de desarrollar SDOM y de muerte. En un estudio reciente se encontró que la prevalencia de hipertensión abdominal en una muestra de 97 pacientes de cuidado intensivo (médicos y quirúrgicos) fue de 50,5% y la prevalencia de síndrome de compartimiento intraabdominal fue de 8,2%. El primer aspecto es comprender estos cambios fisiopatológicos en el paciente crítico e iniciar las mediciones de presión intraabdominal. Cuando la presión intraabdominal excede los 20 mmHg, la mayoría de centros recomiendan el tratamiento inmediato. Sin embargo, los cambios sobre la perfusión tisular y esplácnica, pueden aparecer con presiones intraabdominales de 10 mmHg. Aún no hay consenso, ni estudios, sobre el tratamiento agresivo en este último grupo de pacientes. Una vez detectada la hipertensión abdominal hay medidas iniciales para el manejo: aspiración de sonda nasogástrica, evitar la hiperreanimación del paciente. Si continúa el aumento de la presión intraabdominal a pesar de las medidas iniciales, se tienen varias alternativas: en pacientes con ascitis se puede realizar manejo percutáneo, con un catéter de diálisis peritoneal para drenaje y disminución de la presión intraabdominal, esta medida ha sido inicialmente utilizada en pacientes quemados. La otra alternativa consiste en la laparotomía de descompresión, dejando la

cavidad con una laparostomía contenida con cualquiera de los métodos existentes: bolsa de Bogotá, malla de Marlex, entre otros. Esta última alternativa tiene asociado riesgo de complicaciones: hernia incisional, fístula intestinal, peritonitis terciaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care. Medicine. 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: 864-74.
2. Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.
3. Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SRIS and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24: 1125-28.
4. Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29: S109.
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
6. Vincent JL, Abraham E, Annane D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G: Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002; (Suppl 3), 6: S1-S18.
7. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP: The natural history of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SRIS). *JAMA* 1995; 273: 117-23.
8. Edwards AT, Ng KJ, Shandall AA, Price-Thomas JM: Experience with the APACHE II severity of disease scoring system in predicting outcome in a surgical intensive therapy unit. *J R Coll Surg Edinb* 1991; 36: 37-40.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit care Med* 1985; 13: 818-29.
10. Koperna T, Semmler D, Marian F: Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg* 2001; 136: 55-9.
11. Wong DT, Crofts SL, Gómez M, McGuire GP, Byrick RJ: Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1995; 23: 1177-83.
12. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
13. Timsit JF, Fosse JP, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M et al: Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ

- Failure assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2003-13.
14. Cross AS, Opal SM: A new paradigm for the treatment of sepsis: Is it time to consider combination therapy? *Ann Intern Med* 2003; 138: 502-05.
 15. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
 16. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al: Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
 17. Martin GS, Bernard GR: Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: S63-S79.
 18. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tulio R, Dayer JM, Brienza A et al: Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
 19. The acute respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-08.
 20. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J Slutsky AS: Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
 21. Fitch SJ, Gossage JR: Optimal management of sepsis shock: rapid recognition and institution of therapy are crucial. *Postgrad Med* 2002; 111: 53-66.
 22. Hayes TA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22.
 23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
 24. Task Force of The American College of Critical Care Medicine SoCCM: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 639-60.
 25. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR: Low levels of protein C are associated with poor outcomes in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-22.
 26. Annane D, Sébille V, Charpentier C: Hydrocortisone and fludrocortisone improve 28-day survival in septic shock and adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
 27. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA et al: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 1430-39.
 28. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 29. Bastian L, Weimann A: Immunonutrition in patients after multiple trauma. *Br J Nutr* 2002; 87(Suppl 1): S133-4.
 30. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini R, Bruzzone P et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 834-40.
 31. Boelens PG, Houdijk AP, Haarman HJ, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA: Glutamine-enriched enteral nutrition decreases infectious complications in trauma patients. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 253-54.
 32. Gottschlich MM, Jenkins ME, Mayes T, Khoury J, Kagan RJ, Warden GD: The 2002 Clinical Research Award. An evaluation of the safety of early vs delayed enteral support and effects on clinical, nutritional, and endocrine outcomes after severe burns. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 401-15.
 33. McCowen KC, bistran BR: Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 764-70.
 34. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL et al: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-33.
 35. Olah A, Pardavi G, Belagyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE et al: Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002; 18: 259-62.
 36. Wray CJ, Mammen JM, Hasselgren PO: Catabolic response to stress and potential benefits of nutrition support. *Nutrition* 2002; 18: 971-7.
 37. Corcos AC, Sherman HF: Percutaneous treatment of secondary abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 2001; 51: 1062-4.
 38. Ivaturi RR: Supranormal trauma resuscitation and abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2004; 139: 225-6.
 39. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V et al: Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004.
 40. Walker J, Criddle LM: Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care* 2003; 12: 367-71.