

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 137

Número
Number 2

Marzo-Abril
March-April 2001

Artículo:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos

Raúl Carrillo-Esper,* Fernando Neil Núñez-Monroy**

Recepción: 8 de junio de 1999 aceptación versión modificada: 12 de abril de 2000

Resumen

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es desencadenado por diferentes disparadores y tiene como finalidad el limitar y revertir la lesión.

La intensidad y evolución de la respuesta inflamatoria es determinada por la magnitud de la lesión disparadora y por el balance existente entre la respuesta inflamatoria y la respuesta antiinflamatoria compensadora.

La interacción de los diferentes mediadores solubles de las respuestas inflamatoria y antiinflamatoria determinan las siguientes fases evolutivas: a) respuesta inflamatoria local; b) respuesta inflamatoria sistémica; c) respuesta inflamatoria sistémica masiva; d) parálisis inmunológica; e) disonancia inmune. Las últimas tres de no controlarse, amplifican el daño celular, condicionan y perpetúan el proceso infeccioso y llevan al enfermo a disfunción orgánica múltiple.

Se han estudiado, en protocolos clínicos y experimentales, el interferón gama y los esteroides como moduladores de la respuesta inflamatoria, sobre todo en sus fases de parálisis y disonancia inmune con resultados promisorios, pero se requieren estudios a gran escala para validar su utilidad.

Palabras clave: Disonancia inmune, Parálisis inmune, Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica, Disfunción orgánica múltiple.

Summary

Systemic inflammatory response syndrome is secondary to several insults whose purpose is to limit and reverse the injury. The outcome and intensity of the inflammatory response is determined by injury extension and balance between inflammatory and compensatory antiinflammatory responses.

The interaction of the several soluble and cellular mediators of inflammatory and antiinflammatory responses determine the next evolutive phases: a) local inflammatory response; b) systemic inflammatory response; c) massive systemic inflammatory response; d) immunologic paralysis; and e) immune dissonance. If the last three phases do not control, cell damage can be amplified and thus perpetuating the infectious process and leading the patient to multiple organ dysfunction.

Gamma interferon and steroids as modulators of the inflammatory response, in stages of paralysis and immune dissonance has been studied in clinical and experimental trials with promising results, but more studies to are needed validate their usefulness.

Key words: Immunologic dissonance, immune paralysis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ dysfunction.

*Jefe de Servicio Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Central Sur, Petróleos Mexicanos. Profesor de posgrado del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, UNAM.

** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Carrillo Esper. Periférico Sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal, Deleg. Tlalpan. México D.F. Tel: 5645 1684. Ext. 51155 o 51557

La disfunción orgánica múltiple se presenta en 20 a 30% de los pacientes que ingresan a Terapia Intensiva y se asocia a una elevada mortalidad. Fue descrita por Tilney hace 26 años en tres pacientes que fallecieron por insuficiencia orgánica tras la ruptura de aneurisma aórtico. El punto clave del artículo de Tilney fue el haber hecho énfasis en que la muerte de los enfermos no se debió a la hemorragia, sino a las complicaciones tardías con relación a ésta. Posteriormente se reportaron múltiples trabajos dando el nombre en un inicio de falla orgánica múltiple, postulando todos los autores que la infección no controlada principalmente por bacterias gram negativas era la causante.¹⁻³

En los años ochenta se postuló que la inflamación endotelial generalizada era la génesis de la disfunción orgánica múltiple (DOM) y se pensaba que las bacterias gram negativas y su endotoxina eran las causantes del daño endotelial.^{4,5}

A fines de los ochenta y principios de los noventa hubo un cambio radical en relación al conocimiento de la fisiopatología de la disfunción orgánica múltiple debido a la investigación sobre la respuesta inmune proinflamatoria y sus mediadores, lo cual dejó en claro que no solamente la infección era la causante de la disfunción orgánica, dado que otras entidades como quemaduras, politrauma y pancreatitis también podían desencadenarla. Un hecho que quedó claro era que previo a la DOM de cualquier etiología, los enfermos cursaban con una serie de alteraciones clínicas que en el Consenso del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica denominaron como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; además en este consenso, y para aclarar la gran confusión existente, se definió lo que era infección, bacteriemia, sepsis, sepsis grave, choque séptico y DOM.⁶⁻⁹

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) es definido como la respuesta orgánica a ciertos disparadores y clínicamente se manifiesta con dos o más de los siguientes criterios:

1. Temperatura > 38 o < de 36 grados centígrados.
2. Frecuencia cardíaca por arriba de 90x'.
3. Frecuencia respiratoria por arriba de 20x' o PaCO₂ < 30 mmHg.
4. Leucocitos > 12 000 o < 4000 por mm³ con más de 10% de bandas.

La infección, las quemaduras, la pancreatitis, el politraumatismo, la hemorragia subaracnoidea, la cirugía cardiaca, el daño tisular masivo y el estado de choque son los principales disparadores de la respuesta inflamatoria sistémica en los enfermos que se manejan en una unidad de Terapia Intensiva.⁸

Es bien conocido que en el SRIS se desencadena una reacción inflamatoria masiva y daño endotelial generalizado que es mediado por una gran cantidad de moléculas proinflamatorias como son: el factor de necrosis tumoral, las interleucinas (lb, 2, 6, 8 y 15), el interferón gamma, las proteínas quimiotácticas del monocito (MCP-1 y MCP-2), las enzimas neutrofílicas, tromboxanos, factor activador plaquetario, moléculas de adhesión, fosfolipasa A², radicales libres de oxígeno, etc.¹⁰⁻¹⁴

La génesis primaria de este evento proinflamatorio es el estímulo del sistema inmune. En caso de no controlarse esta activación inmunológica masiva, con la liberación secundaria de mediadores y la lesión molecular que induce cada uno de estos, llevan al enfermo a DOM.^{12,15-17}

Dentro de los puntos clave para evitar la amplificación de esta respuesta proinflamatoria se tiene el de eliminar o controlar la causa desencadenante pero muchas veces, a pesar de esto, la respuesta inflamatoria persiste y se amplifica. Por este motivo se pensó que el bloquear las diferentes moléculas causantes del daño podría ser la solución al problema. En relación a esto se ensayaron anticuerpos contra la endotoxina, factor de necrosis tumoral e interleucinas, sin que se dieran los resultados clínicos deseados.¹⁸⁻²⁵ Lo anterior, echó bajo el viejo paradigma de la DOM en el cual se postulaba que la infección era el único disparador y que desencadenaba una respuesta proinflamatoria que llevaba al paciente a la disfunción orgánica.

Una vez desecharido el paradigma anterior se integraron varios subgrupos de pacientes graves:

- a) Pacientes que independientemente de la gravedad del disparador inicial se recuperan progresivamente sin desarrollar manifestaciones de SRIS y DOM.
- b) Enfermos que desarrollan respuesta inflamatoria sistémica, disfunción de uno o dos órganos y que se recuperan sin secuelas.

- e) Enfermos que desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica masiva y que mueren rápidamente en choque profundo y DOM.
- d) Enfermos que desarrollan respuesta inflamatoria sistémica, en los que las fallas orgánicas se van instalando progresivamente y que mueren de infección y DOM a pesar de haberse controlado los disparadores.

Con base en lo anterior y en múltiples estudios experimentales, se concluyó que la respuesta proinflamatoria es regulada por una respuesta antiinflamatoria que se denomina Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (SRAC), la cual modula la expresión de las diferentes moléculas inflamatorias, limitando su expresión y la lesión que producen. De esta manera el balance entre las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria es el que determina los diferentes patrones evolutivos ya comentados.^{11,12,21}

En este contexto se han descrito las siguientes moléculas antiinflamatorias: a) interleucinas (4, 10 y 13); b) bloqueador de receptor de interleucinas; e) factor de crecimiento tipo beta; d) proteína unidora de lipopolisacárido.²⁶

Fases de la respuesta inflamatoria sistémica

Se han integrado varias fases de la respuesta inflamatoria sistémica que se caracterizan por un comportamiento biológico y clínico específico; éstas pueden tener una evolución progresiva, autolimitarse o presentarse en forma independiente y única.

Fase 1. Reacción local

Esta fase se caracteriza por la presencia de una respuesta proinflamatoria local que tiene como objetivo limitar la extensión del daño, promover el crecimiento de tejido nuevo y eliminar el material antigénico. En esta fase la respuesta antiinflamatoria es rápidamente autolimitada.

Inmunológicamente las interleucinas 4, 10, 11 y 13, así como los antagonistas de los receptores de interleucina 1 y el factor de crecimiento tipo beta bloquean la expresión de los antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad a nivel de

los monocitos, lo cual impide la presentación del antígeno y la subsecuente cascada inflamatoria, que se traduce clínicamente en una rápida recuperación del paciente debido al rápido equilibrio entre las respuestas proinflamatoria y antiinflamatoria.

Fase 2. Respuesta inflamatoria sistémica inicial

En esta fase la lesión inicial es más grave (quemaduras extensas, pancreatitis, destrucción tisular) y la respuesta inflamatoria no solo se limita al microambiente del tejido dañado, sino que ya tiene repercusión sistémica debido al paso de los mediadores inflamatorios al torrente circulatorio, lo cual condiciona reclutamiento y activación de polimorfonucleares, atrapamiento plaquetario en la microcirculación y daño endotelial generalizado. Clínicamente el paciente cursa con fiebre, taquicardia, vasodilatación sistémica y, debido al daño endotelial, inicia con datos de fuga capilar.

La respuesta previa tiene como finalidad limitar la lesión orgánica y puede tener dos fases evolutivas: a) que una vez controlado el disparador inicial, la respuesta antiinflamatoria sea capaz de inhibir la respuesta inflamatoria y b) que la incapacidad de controlar la lesión inicial (reanimación inadecuada, infección persistente, inflamación persistente sin infección) amplifique la respuesta inflamatoria y ésta pase a fase 3.

Fase 3. Respuesta inflamatoria masiva

En esta fase se pierde el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria lo cual trae como consecuencia una amplificación no controlada en la liberación de mediadores celulares y solubles de la inflamación. En esta fase ya pudo haberse controlado el disparador inicial, pero lo común es que siga activo y sea intenso (quemaduras extensas, pancreatitis grave o foco infeccioso no controlado).

El daño endotelial es más grave y su disfunción más pronunciada, hay obstrucción de la microcirculación por fibrina, plaquetas y polimorfonucleares y a su vez esto trae como consecuencia una mala distribución del flujo sanguíneo a los tejidos con la subsecuente caída en el aporte de oxígeno. El daño

intersticial y tisular se amplifica debido a la acción de radicales libres de oxígeno y proteasas de los polimorfonucleares, además se presenta una franca desregulación en la coagulación debido a una caída importante en los niveles de antitrombina III condicionando microtrombosis vascular.

La pérdida del tono vascular es más pronunciada y debida a una exagerada producción en el óxido nítrico vascular y al desequilibrio entre los mediadores que controlan la función del músculo liso vascular, esto se traduce en hipotensión, la cual requiere en muchas ocasiones para su manejo de inotrópicos y aminas presoras. La disfunción endotelial ya comentada induce pérdida de agua al intersticio lo cual acentúa más la hipotensión y favorece el edema. Todo lo anterior amplifica la caída en el aporte de oxígeno, lo cual se ve agravado por problemas en la extracción.²⁷⁻³⁰

En esta fase además de las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria sistémica, el paciente presenta una o varias fallas orgánicas.

De no ser controlado el disparador o de ser la respuesta antiinflamatoria ineficiente por la gran amplificación de la respuesta inflamatoria o por la falla en la producción de moléculas antiinflamatorias, el paciente evoluciona progresivamente a la DOM y a la muerte.

Fase 4. Inmunosupresión excesiva

Esta fase fue denominada por Randow como "parálisis inmune" por Syrbe, como "ventana de la inmunodeficiencia" y por Bone, como "síndrome de respuesta antiinflamatoria".^{31,32}

En esta fase a diferencia de la previa, hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al enfermo a un estado de anergia y de inmunosupresión que lo hacen muy susceptible a las infecciones y a la rápida progresión de éstas. Esta fase de inmunosupresión excesiva se ve con frecuencia en pacientes con quemaduras graves, hemorragia exanguinante, trauma y pancreatitis. En ésta, hay una disminución en la expresión de los antígenos HLA-DR y HLA-DQ, así como tendencia a una disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias y de radicales libres de oxígeno. Niveles elevados de interleucina 10 y de factor de crecimiento beta suprimen la expresión a nivel de los monocitos de antígenos clase II del complejo mayor

de histocompatibilidad, lo cual a su vez bloquea la proliferación de linfocitos T. Otras alteraciones que se han descrito son: a) bloqueo en la activación de macrófagos por citocinas; b) desequilibrio entre la comunicación de células T y B con la consecuente disminución en la síntesis de anticuerpos y c) disfunción local de polimorfonucleares.³³⁻³⁵

Un gran número de enfermos que evolucionan a esta fase mueren en relación a la infección, pero hay un subgrupo de ellos en quienes se presenta reversión de la inmunoparálisis.

La reversión de la inmunoparálisis puede ser endógena y/o exógena:

- 1) Endógena: por mecanismos no bien precisados hay "downregulation" en relación a la producción de interleucina 10, que como ya se describió es una interleucina antiinflamatoria y mediadora en buena parte de la parálisis inmune. Además se han descrito incremento en la producción de factor estimulador de colonias de macrófagos, incremento en la citotoxicidad de los polimorfonucleares y una tendencia progresiva a la diferenciación mieloide en la médula ósea. Por otro lado los monocitos empiezan a diferenciarse a una subclase especial que se caracteriza por una producción incrementada de factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6.³³
- 2) Exógena: Kox y colaboradores describieron que el uso de interferón gama en pacientes en fase de parálisis inmune con sepsis, restauraba la expresión del antígeno HLA-DR en los monocitos y que además inducía un incremento en la producción de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa.³⁴

Fase 5. Disonancia inmunológica

Esta fase se asocia invariablemente a DOM y elevada mortalidad. Se caracteriza por una respuesta proinflamatoria persistente y amplificada aunada a una respuesta antiinflamatoria de la misma magnitud que lleva a parálisis inmunológica. En estos pacientes además de la respuesta inflamatoria generalizada se presenta sepsis no controlada a pesar del uso de antibióticos.

En un estudio clínico de disonancia inmune, se mostró que pacientes con respuesta inflamatoria sistémica que presentaban expresión del antígeno

DR de menos de 30% cursaban con mortalidad por arriba de 85%.³⁵

En la fase de disonancia inmunológica se oscila entre la persistencia de la inflamación y la parálisis inmunológica; esto se ha demostrado claramente en pacientes quemados los cuales, junto con la gran respuesta inflamatoria y liberación de mediadores proinflamatorios, cursan con bloqueo inmunológico, disminución importante en la producción de inmunoglobulinas y una alta susceptibilidad a infecciones de muy difícil control.³⁶

Lehmann reportó que pacientes con meningitis meningocócica a pesar de los altos niveles de interleucinas proinflamatorias (6 - 8) y de factor de necrosis tumoral presentaban niveles elevados de interleucina 10 (antiinflamatoria) en sangre y líquido cefalorraquídeo.³⁷

En esta fase de disonancia inmunológica es difícil que se re establezca el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, lo que conduce a que el paciente fallezca en DOM y sepsis no controlada.^{38,39}

Autorregulación orgánica

El balance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria depende de la gravedad y magnitud del disparador inicial, de las determinantes genéticas del huésped, así como de la interacción molecular a nivel de la respuesta inmune. Lo anterior determinará el camino que seguirá la respuesta inflamatoria que como se ha comentado es diferente en cada enfermo y corre en un espectro que va del autocontrol a la DOM.^{40,41}

Teóricamente podemos inferir que entre mayor sea la lesión disparadora y peor la autorregulación y reserva orgánica, el paciente evolucionará a una respuesta inflamatoria sistémica más agresiva, al paro inmunológico y disonancia inmune que lo llevarán a la DOM y a la muerte.⁴²

Abordaje terapéutico

No hay un tratamiento específico para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pero el abordaje que se puede hacer para modificar su

evolución y autolimitarla se puede dividir en los siguientes puntos:

a) Control del disparador inicial

El control del disparador inicial es fundamental para frenar la progresión a fases avanzadas de respuesta inflamatoria sistémica, ya que como hemos comentado previamente la persistencia del estímulo inicial perpetúa el desequilibrio entre respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, lo que lleva al paciente a DOM.

De esta manera, la desbridación del tejido necrótico, el drenaje temprano de abscesos, el uso apropiado de los antibióticos, la reanimación adecuada en los estados de choque y la escarotomía temprana en las quemaduras es parte fundamental para mantener el balance inmunológico y la rápida reversión de la respuesta inflamatoria sistémica.

b) Manejo farmacológico

Como se ha descrito en la literatura y como se ha comentado en esta revisión, en muchas ocasiones el control del disparador inicial no es suficiente para modificar la evolución de la respuesta inflamatoria sistémica, lo cual se debe a la magnitud del disparador inicial o a la base genética que determina el tipo de respuesta molecular que va a presentar el enfermo en relación al disparador. En estos casos el manejo farmacológico de la respuesta proinflamatoria o antiinflamatoria pueden modificar la evolución de la respuesta inflamatoria sistémica.^{26,27,43}

1) Interferón gamma

El interferón gamma es una molécula inmuno-moduladora que estimula al sistema inmunológico. Se ha demostrado en estudios experimentales de sepsis que el interferón gama restaura la expresión del antígeno HLA-DR en monocitos, además de estimular la producción de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. Por los efectos anteriores el interferón gamma sería de utilidad en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica en fase de parálisis inmunológica o de disonancia inmune en la cual domine la respuesta antiinflamatoria.^{34,44-47}

2) Esteroides

Los esteroides tienen funciones inmunorreguladoras importantes. Se ha demostrado en múltiples estudios clínicos y experimentales que disminuyen de manera significativa los niveles de interleucinas 6 y 8 y de factor de necrosis tumoral, incrementando la síntesis de interleucina 10, del inhibidor endógeno de factor de necrosis tumoral y del receptor de interleucina 1. Por los efectos anteriores sería útil en el manejo de enfermos con respuesta inflamatoria sistémica en los que domine la respuesta proinflamatoria.⁴⁸⁻⁵⁵

A pesar de la evidencia experimental y de algunos ensayos clínicos aislados se necesitan estudios controlados con los que se pueda validar la efectividad del interferón gamma y de los esteroi-

des como moduladores de la respuesta inflamatoria sistémica.

Conclusiones

- 1) La respuesta inflamatoria sistémica se desencadena por diferentes disparadores (infección, politrauma, choque, quemaduras, pancreatitis, lesión tisular masiva, hemorragia subaracnoidea y cirugía cardiaca).
- 2) Se caracteriza por presentar diferentes fases evolutivas.
- 3) Cada una de las fases va a estar determinada por el equilibrio existente entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria.
- 4) De no controlarse y amplificarse lleva al paciente a la disfunción orgánica múltiple.

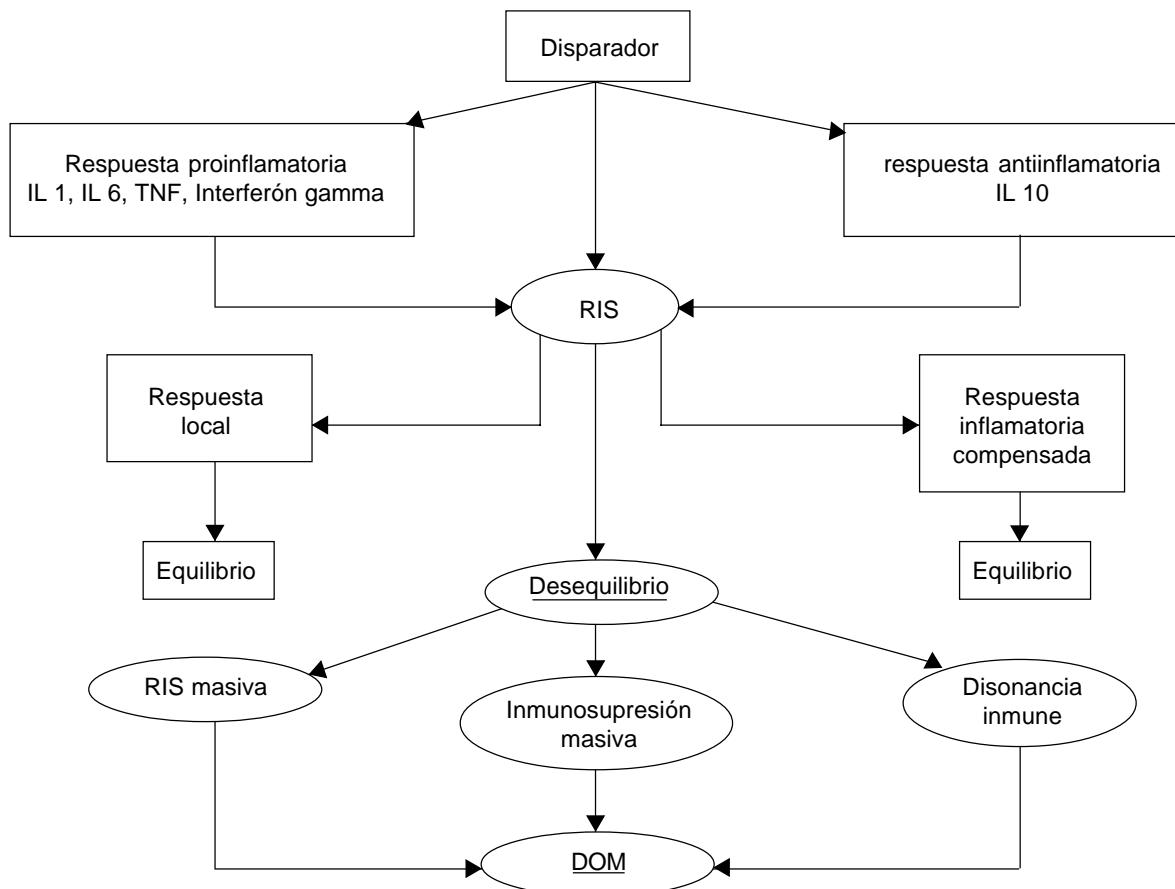


Figura 1. Estadios evolutivos de la Respuesta Inflamatorio Sistémica.

- 5) El control del disparador inicial es fundamental para evitar su progresión.
- 6) Se requiere de estudios clínicos a gran escala para validar el uso de interferón gamma y de esteroides en el manejo de la respuesta inflamatoria sistémica.

Referencias

1. **Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP.** Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. Ann Surg 1973;178:117-22.
2. **Baue AE.** Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970's. Arch Surg 1975;110:779-81.
3. **Polk HC Jr, Shields CL.** Remote organ failure: a valid sign of occult intraabdominal infection. Surgery 1977;81:310-3.
4. **Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr.** Multiple organ failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surg 1980;115:136-40.
5. **Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrem JS.** Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985;120:1109-15.
6. **Rangel Frausto MS.** The natural history of the systemic response syndrome: a prospective study. JAMA 1995;273: 117- 123.
7. **Bone R.** Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic sepsis and MOF. Alan Fein-Williams & Wilkins. 1997. Ch 1:1-3-11.
8. **American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.** Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:20: 864-74.
9. **Marshal JC, Cook DJ, Christou NC, et al.** Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-52.
10. **Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al.** Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple- system organ failure and mortality. Chest 1993;103:565-75.
11. **Bone RC.** Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996;24:163-72.
12. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.** The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. JAMA 1995;272: 117-23.
13. **Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al.** Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts a poor outcome. Chest 1995;108:1303-14.
14. **Casey LC.** Roles of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. Ann Thorac Surg 1993;56:S92-S96.
15. **Goris RJ.** MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? World J Surg 1996;20:418-21.
16. **Ogawa M.** Systemic inflammatory response syndrome-a concept for avoiding organ dysfunction induced by a "second attack". Surg Today 1998;28:679-81.
17. **Baue AE, Durbam R, Faist E.** Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? Shock 1998;10:79- 89.
18. **Ziegel EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, et al.** Treatment of Gram-negative bacteraemia and shock with human anti- serum to a mutant *Escherichia coli*. N Engl J Med. 1982;307:1225-30.
19. **McCutchan JA, Wolff JL, Ziegler EJ, Braude AI** Ineffectiveness of single dose human antiserum to core glycolipid (*E. coli* J5) for prophylaxis of bacteremia, Gram-negative infection in patients with prolonged neutropenia Schweiz Med Wochenschr Suppl 1983;165: 695-701.
20. **Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM.** Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. JAMA 1993;269:1829-35.
21. **Goldie AS, Fearon KCH, Ross JA, et al.** Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. JAMA 1995;274:172-77.
22. **Bone RC, Balk RA, Fein AM, et al.** A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin results of a prospective, multicenter, randomized clinical trial. Crit. Care Med 1995;23:994-1006.
23. **McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al.** Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1 A: a randomized double- blind, placebo - controlled trial. Ann Intern Med 1994;121:1-5.
24. **Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM, et al.** Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. JAMA 1994;271:1836-44.
25. **Abraham E, Wounderink R, Silverman, et al.** Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in patients with sepsis syndrome. JAMA 1995;273:934-37.
26. **Remik DG.** Applied molecular biology of sepsis. J Crit Care 1995;10:198-212.
27. **Cipolle MD, Pasquale NM, Cerra FB.** Secondary organ dysfunction: from clinical perspectives to molecular mediators. Crit Care Clin 1993;9:261- 98.
28. **Sigurdsson GH, Christenson JT, Bader el- Rakshy M, et al.** Intestinal platelet trapping after traumatic and sepsis shock: an early sign of sepsis and multiorgan failure in critically illpatients? JAMA 1992;20:458-67.
29. **Petrak RA, Balk RA.** Prostaglandins, cyclo- oxygenase inhibitors, and thromboxane synthesis inhibitors in the pathogenesis of multiple organ failure. Crit Care Clin 1989;35:303-14.
30. **Dofferhoff AS, Vom VJ, de Vries-Hospers HG, et al.** Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute- phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. Crit Care Med 1992;20:185- 92.

31. Syrbe U, Meinecke A, Platzer C, et al. Improvement of monocyte function- a new therapeutic approach? In: Sepsis: current perspectives in pathophysiology and therapy. New York: Springer Verlag; 1994. p. 473-500.
32. Mills CD, Caldwell NM, Gann DJ. Evidence of a plasma-mediated "window" of immunodeficiency in rats following trauma. J Clin Immunol 1989;9:139-50.
33. Platzer C, Meisel C, Vogt K, et al. Up- regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. Int Immunol 1995;7:517-23.
34. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, et al. Interferon-gama in the treatment of the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS)-a new approach: proof of principle. Arch Inter Med 1997;21:389-93.
35. Rando F, Syrbe U, Meisel C, et al. Mechanisms of endotoxin desensitization: involvement of interleukin-10 and transformation growth factor beta. J Exp Med 1995;181:1887-92.
36. Livingston DH, Appel SH, Wellhaysen SR, et al. Depressed interferon-gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. Arch Surg 1988;123:1309-13.
37. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S, Rokke O, Waage A. High levels of interleukin 10 in serum are associated with a fatality in meningococcal disease. Infect Immun 1995;63:2109-12.
38. Bone RC. Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS and CARS. Crit Care Med 1996;24:1125-1128.
39. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome. Ann Inter Med 1996;125:680-87.
40. Szabo G, Kodys K, Miller-Graziano CL. Elevated monocyte interleukin 6 production in immunosuppressed trauma patients. J Clin Immunol 1991;11:326-35.
41. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple- system organ failure and mortality. Chest 1993;103:565-75.
42. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Goulin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995;274:968-74.
43. Faist E, Storck M, Hultner L, Redl H, Ertel W, Walz A, et al. Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. Surgery 1992;112:562-72.
44. Rando F, Syrbe U, Meisel C, Krausch D, Zuckermann H, Platzer C, et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. J Exp Med 1995;181:1887-92.
45. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellbansen SR, Polk HC. Role of monocytic HLA-DR expression following trauma in prediction clinical outcome. In: Faist E, Ninnemann J, Green D, editors. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Berlin Germany: Springer-Verlag; 1989. p. 119-22.
46. Hamilton G, Hofbauer S, Hamilton B. TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intra-abdominal sepsis. Scand J Infec Dis 1992;24:361- 68.
47. Gibbons RA, Martinez OM, Lim RC, Horn JK, Garovoy MR. Reduction in HLA- DR, HLA- DQ and HLA- DP expression by Leu-M3+ cells from the peripheral blood of patients with thermal injury. Clin Exp Immunol 1989;75:371-5.
48. Santos AA, Sheltinga MR, Lynch E, et al. Elaboration of interleukin 1- receptor antagonist is not attenuated by glucocorticoids after endotoxemia. Arch Surg 1993;128: 138-144.
49. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroid increase blood interleukin- 10 levels during cardiopulmonary bypass in men. Surgery 1996;119:76-80.
50. Huang ZB, Eden E. Effect of corticosteroids on IL-1beta and TNF-alpha release by alveolar macrophages from patients with AIDS and *pneumocystis carini* pneumonia. Chest 1993;104:751-55.
51. Redl H, Lamche H, Paul ES, et al. Effect of methyl prednisolone, prednisolone, and dexamethasone on granulocyte function and complement activation. Prog Clin Biol Res 1987;236B:261-272.
52. Hill GE, Alonso A, Thiele GM, et al. Glucocorticoids blunt neutrophil CD 11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans. Anesth Analg 1994;79:23-27.
53. Zitnik RJ, Whiting NL, Elias JA. Glucocorticoid inhibition of interleukin-1 induced interleukin -6 production by human lung fibroblasts: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulatory mechanism. Am J Respir Cell Mol Biol 1994;10: 643-650.
54. Takae K, Katsuya I, Noriko N, Reiji W, Shigeatsu E. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. Crit Care Med 1999;27:545-548.
55. Kimmel SC, van de Stouwe MJ, Levin IR, et al. A final common pathway for anti-inflammatory agents: inhibition of leukocyte-endothelial interactions. Trans Assoc Am Physicians 1991;104:113-124.