

TRABAJO DE REVISIÓN

Respuesta inmunitaria en el trauma

Immune response in trauma

Dr. Darismel Rodríguez Navarro,^I Dra. C. Mireida Rodríguez Acosta,^I Dr. C. Lázaro Emerio Alfonso Alfonso,^I Lic. Edelis Castellanos Puerto,^I Dra. Margarita Lázara Reyes Martínez,^I Dra. Mireidys Quintana Ruiz^{II}

^I Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "General Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Durante los últimos decenios, el trauma ha sido la principal causa de muerte en personas menores de 45 años de edad. Como expresión del avance de las investigaciones en el campo de la traumatología, hoy día se le presta cada vez mayor interés al análisis y comprensión de los procesos inmunológicos que repercuten en la evolución y enfrentamiento del organismo a las lesiones, que determinan el pronóstico final de estos pacientes al influir, inexorablemente, en la aparición de complicaciones, sobre todo de tipo infecciosas, como causas fundamentales de las llamadas muertes tardías como consecuencia del trauma. Las características y los elementos fundamentales que conforman el sistema inmune, la estrecha relación que existe entre los diferentes componentes del llamado sistema integrador psico-neuro-inmuno-endocrino y su función frente al estrés, así como el estado de disfunción inmunitaria luego de un daño severo, se evidencian con el objetivo de profundizar en el estudio de los fenómenos que caracterizan las alteraciones inmunitarias luego del trauma. Para ello se realizó una revisión, a partir de índices referativos impresos, revistas y textos nacionales e internacionales de actualidad, que tratan el tema. Se concluye, que los traumatismos inducen inmunosupresión e hiperactivación, por lo que la inmunomodulación debería incluir no solo la restauración de respuestas inmunitarias deprimidas, sino también la regulación de respuestas inmunitarias exageradas cuando sea necesario.

Palabras clave: traumatismo múltiple, heridas y lesiones, complicaciones, inmunidad celular y humoral.

ABSTRACT

During past decades, trauma has been the major cause of death in persons aged under 45. As an expression of advance of researches in the field of traumatology, nowadays there is more interest in the analysis and comprehension of immunologic processes with repercussion in course and confrontation of organism to injuries, determining the final prognosis of these patients influencing inexorably in the appearance of complications, mainly of infectious type, as major causes of the so called late deaths due to trauma. The characteristic and the main elements conforming the immune system, the close relation among the different components of the called psycho-neuro-immune-endocrine integration system and its function in face of stress, as well as the immune dysfunction after a severe damage are evidenced to deepen in the study of phenomena characterizing the immune alterations after a trauma. Thus, authors carried out a revision from the printed reference indexes, journals and national and international updated texts on this subject. We conclude that traumata lead to immunosuppression and hyperactivation, thus the immunomodulation must to includes not only the restoration of depressed immune responses, but also the regulation of exaggerated immune responses when it is necessary.

Key words: multiple traumata, wounds and injuries, complications, cellular and humoral immunity.

INTRODUCCIÓN

La defensa constante de la integridad del organismo frente a las agresiones externas constituye la constante suprema de los seres superiores; de no ser así, morirían. Para que los fenómenos de defensa, que se adquieren antes de nacer, y maduran y consolidan en los primeros años de la vida se logren, los organismos disponen del sistema inmune.¹

Las lesiones graves constituyen una amenaza intensa para el individuo, pues dan lugar, entre otros fenómenos, a una gran disfunción de los mecanismos de defensa del huésped. El organismo puede afrontar una lesión moderada; no obstante, cuando es grave y agobiante, con necrosis hística extensa, el sistema inmunitario es activado sistémicamente y puede volverse autodestructor, con el consiguiente incremento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes lesionados.²

Debido a su gran importancia y al interés que despierta cada vez más en los especialistas, se decide realizar una revisión actualizada, con el objetivo fundamental de profundizar en los fenómenos que caracterizan la respuesta inmunitaria en el paciente lesionado, quien sometido a estrés por múltiples causas (físicas, emocionales y quirúrgicas) presenta, desde etapas muy precoces, alteraciones inmunes importantes que determinan el pronóstico final. Para ello se realizó una búsqueda automatizada exhaustiva y el estudio manual de índices referativos impresos, y de revistas nacionales y foráneas, de actualidad, que tratan el tema en cuestión.

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune está representado por un conjunto de células distintas, integrado funcionalmente (sistema linforetico) y situado, estratégicamente, en los más diversos tejidos. Estas células inmunocompetentes: linfocitos T y B, linfocitos nulos o asesinas naturales (NK), macrófagos, células polimorfonucleares neutrófilas (PMNN), entre otras, se encuentran en la sangre, la linfa, los tejidos intersticiales y en los llamados órganos linfoides centrales (médula ósea y timo) y periféricos (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado a las mucosas).^{3,4} Este último, el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), constituido por cúmulos dispersos de tejido linfoide no encapsulado, localizado en áreas submucosas gastrointestinales (placas de Peyer), respiratorias y urogenitales, desempeña una función importante en la fisiopatología del paciente lesionado.⁴

Existen dos tipos de respuesta inmune: la respuesta inmune innata (RII) o inespecífica y la respuesta inmune adquirida (RIA) o específica. En ambas pueden identificarse dos tipos de mecanismos: humoral y celular.^{1,3}

La RII es la que primero surge en el desarrollo filogenético, tiene como elemento celular funcional la fagocitosis y es la primera barrera defensiva del organismo. Esta respuesta se repite, con similares características, en diferentes contactos con el mismo antígeno (Ag), por lo que no deja memoria. Es burda y carece de especificidad.^{1,3,5} Sus componentes humorales más importantes son: el complemento sérico, la proteína C reactiva (PCR), las lisozimas y algunas citocinas como la interleucina-1 (IL-1), IL-4, IL-12, entre otras.³ Las interleucinas constituyen factores solubles de naturaleza peptídica, producidos por los linfocitos activados, que carecen de especificidad y que modulan las respuestas inmunitarias e inflamatorias a través de sus efectos sobre la activación, proliferación y diferenciación de otros linfocitos o macrófagos.⁶ Entre sus componentes celulares están: los PMNN, los macrófagos, las células gliales (sistema nervioso central), las células mesangiales (renales) y otras células presentadoras de Ag a los linfocitos.³

La RIA o específica, más reciente filogenéticamente, sí posee especificidad y memoria. Esta se desarrolla solo frente al Ag que indujo su iniciación. Un segundo encuentro Ag/anticuerpo (Ac) generaría una respuesta inmune secundaria más rápida, más intensa y más específica que la primera.¹

La inmunidad específica humoral se basa en la producción de Ac por las células plasmáticas (linfocitos B transformados por el estímulo antigénico específico). La inmunidad específica celular desempeña una importante función en los procesos integradores y de defensa del organismo, tiene funciones de regulación positiva o negativa entre los procesos innatos y también funciones efectoras. En ella participan, esencialmente, las subpoblaciones de linfocitos T: los T citotóxicos (Tc) y los T colaboradores o *helper* (Th).^{1,3,7}

En 1996 y 1997, *Mosman y Coffman* describen, en ratones, dos subgrupos de linfocitos Th y los denominan Th1 y Th2, en dependencia de las citocinas secretadas.^{8,9} No solo fue demostrada su individualidad (las células Th1 se asocian a la estimulación de la inmunidad celular y las Th2 lo hacen con respecto a la inmunidad humoral), sino también la interconexión funcional entre los clones Th1 y Th2.⁸

Los linfocitos Th1 producen IL-1, interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que activan los macrófagos y las células NK, mientras que los clones Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas (Ig) por los linfocitos B. En determinadas situaciones existe una relación antagónica entre ambos clones. Las

citocinas que generan las Th1 inhiben el desarrollo de las células Th2, mientras que las IL de las Th2, en su mayoría antiinflamatorias, anulan las acciones proinflamatorias de las Th1. Esto es importante, pues evita respuestas desviadas, erróneas e, incluso, dañinas para el paciente.^{3,9}

La inmunidad específica influye sobre la inmunidad inespecífica, y mediante sus citocinas posibilita la atracción y activación, en el sitio inflamado, de PMNN y macrófagos. Estas respuestas inmunes no se excluyen; sus mecanismos celulares y humorales forman una estrecha red, y se comportan como una unidad indisoluble controlada por mecanismos reguladores del propio sistema inmune (supresión específica e inespecífica) y del sistema neuroendocrino (glucocorticoides, entre otros).³

EL SISTEMA INTEGRADOR NEUROINMUNOENDOCRINO

La célebre frase hipocrática "mente sana en cuerpo sano" demuestra que desde tiempos antiguos se ha observado la asociación entre situaciones de estrés físico y psicológico con la génesis de enfermedades, sobre todo infecciosas.⁹

La integración funcional de los sistemas nervioso, endocrino e inmune, constituye un requisito fundamental para alcanzar la homeostasis. El sistema nervioso se encarga, preferentemente, de la relación del organismo con el medio externo (identifica estímulos cognitivos) para, luego de integrar esta información con la proveniente del medio interno, ajustar la actividad simpática y la secreción endocrina y a través de ellos, regular la función inmune. Sin embargo, el sistema neuroendocrino no posee los receptores necesarios para desentrañar estímulos no cognitivos (bacterias, virus, hongo, tejidos envejecidos, malignizados o lesionados, entre otros), pero el sistema inmune sí los posee y mediante un lenguaje molecular común transmite la información al sistema neuroendocrino y coordina con este, la respuesta adecuada.^{3,10}

Recién se ha demostrado que el sistema neuroendocrino y el sistema inmune comparten un mismo lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citocinas; incluso se considera que existe una gran analogía en la estructura y función entre estos sistemas.^{8,9,11} Por ejemplo, los linfocitos activados no solo son capaces de producir interleucinas (IL), también elaboran hormonas peptídicas y neurotransmisores, así como receptores que se pensaba eran exclusivos de la hipófisis y el cerebro. Por otro lado, se han encontrado receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, además las citocinas de la periferia activan la producción de IL en las células gliales.^{3 8,12}

Arce Bustabad afirma que la reacción inflamatoria aguda constituye un componente importante de la reacción de estrés o de adaptación orgánica.⁸ El fenómeno inflamatorio no se restringe al ámbito del sistema inmune: las citocinas (IL-1 β , IL-6 y TNF α), al actuar sobre el sistema neuroendocrino, provocan que este, por medio de sus hormonas y neurotransmisores, estimule los eventos vasculares de la inflamación y la expresión de moléculas de adhesión, por lo que se favorece el arribo de células inflamatorias al sitio de la agresión hística.³ Por otra parte, los linfocitos y sus subpoblaciones, por acción del sistema neurovegetativo, son redistribuidos sobre las paredes de los vasos que alimentan los órganos linfoides, los cuales vierten su contenido de células blancas, de forma controlada, al torrente circulatorio.^{3,13} Este redireccionamiento linfocitario es de carácter defensivo, pues protege al organismo de una respuesta inmune lesiva.

LA DISFUNCIÓN INMUNITARIA EN EL TRAUMA

Las lesiones graves dan lugar a grandes desarreglos en los mecanismos de defensa del huésped.² Estos procesos están determinados por una serie de factores causales: unos intrínsecos (predisposición genética y estado fisiológico) y otros extrínsecos (tipo o grado del insulto e intervenciones quirúrgicas).¹⁴

La respuesta inmunoinflamatoria postraumática incluye dos momentos. El llamado *first hit*, en el que las muertes se producen por daño severo de órganos, hipoxia, hipovolemia y trauma craneal, y donde, por activación del sistema inmune, se desencadena una temprana respuesta inflamatoria sistémica o estado de hiperinflamación. Esta respuesta proinflamatoria inicial está seguida por una cascada antiinflamatoria con inmunosupresión que de perpetuarse conllevaría a la inmunoparálisis con riesgo de infección y sepsis.¹⁵⁻¹⁸ Y el *second hit* que, desencadenado por infecciones secundarias, trastornos de isquemia/reperfusión o procedimientos quirúrgicos, provoca una segunda reacción proinflamatoria.^{15,19} Este segundo momento es responsable de complicaciones y muertes en fases más tardías del trauma al ser los pacientes más susceptibles a la sepsis.

La respuesta inmune al trauma se inicia en el momento mismo de la lesión. La amplia variedad de desarreglos inmunitarios son inducidos, en principio, por activación de macrófagos, inhibición significativa de la médula ósea y finalmente por cambios en la RIA.²

A menudo, los pacientes traumatizados son anérgicos y muy susceptibles a infecciones oportunistas por defectos en los mecanismos de respuesta inmunitaria. En el sistema innato hay disfunción de macrófagos por reducción de la fagocitosis, escasa presentación de Ag, y excesiva producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La inmunidad en piel y mucosas, sobre todo gastrointestinal, se afecta por la reducción en el número de linfocitos B y por la producción de IgA que persiste 10 días después del trauma. El déficit de IgA se debe a la reducida producción de IL-5 durante el estrés (citocina inductora de IgA).⁹ Al activarse el sistema de inmunidad inespecífica, comienza la movilización, hacia el sitio de la injuria, de leucocitos y macrófagos, con activación del complemento sérico y de opsoninas.^{14,20}

El daño hístico propicia, por la liberación de mediadores locales tras la lesión, la activación y llegada de las primeras células que arriban al área del insulto: los neutrófilos. En este fenómeno, desempeña una función muy importante la isquemia hística inducida por la pérdida importante de sangre, la que provoca una transformación anabólica del metabolismo en los tejidos dañados. Al producirse la resucitación (reperfusión), el O₂ es transportado hacia las áreas de isquemia, con la consiguiente liberación de radicales libres de O₂, los cuales se convierten en verdaderos quimioatrayentes y activadores de los PMNN. Estas células constituyen un elemento esencial en la defensa y limpieza de los tejidos afectados desde los primeros 10 min hasta aproximadamente 3 días después del trauma.¹⁴ Sin embargo, en este los mecanismos necesarios para que los PMNN lleguen a los tejidos (rodamiento, adhesión al endotelio, diapédesis y quimiotaxis) y cumplan su función, están alterados en ocasiones. Así lo demuestran en sus estudios varios autores foráneos.^{21,22}

En los pacientes traumatizados después de la respuesta inicial, el segundo componente de la inmunidad inespecífica mediada por células es el sistema fagocitario, determinado por los monocitos circulantes y los macrófagos hísticos.

Está demostrado que la alteración en la conducta de estas células fagocitarias influye en el futuro de la respuesta inmune al trauma.^{23,24} En la respuesta innata de los lesionados se aprecia una disfunción de estas células, caracterizada por disminución de su capacidad fagocítica, pérdida de su capacidad de célula presentadora de Ag por disminución de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II), fenómeno directamente proporcional a la intensidad del daño, y muy relacionado con la evolución ulterior de la sepsis y una excesiva producción de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.^{24,25}

Como se ha informado por otros autores, en la respuesta inmune de los pacientes lesionados y críticos, los monocitos y las células endoteliales liberan al inicio, en el área lesionada, una serie de citocinas proinflamatorias dentro de las cuales las más importantes son: IL-1, TNF α , IL-6, IL-8 e interferón gamma (IFN γ). El TNF α y la IL-1 son las primeras citocinas secretadas después de un trauma, ambas poseen una vida media limitada (20 min y 6 min, respectivamente) y tienen efectos importantes sobre el sistema inmune. Estas citocinas estimulan a varias células inmunocompetentes e inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) y antiinflamatorias (IL-10). La IL-1 también induce la respuesta febril.^{2,24,26}

La IL-6 aparece en sangre alrededor de 1 h después del daño y estimula en el hígado la síntesis de la proteína C reactiva; ambas guardan relación con la magnitud del trauma y se emplean como predictoras de complicaciones sépticas.^{21,27} Esta citocina proinflamatoria es útil, además, en la activación de los PMNN y las células NK e inhibe la apoptosis de los neutrófilos en los pacientes lesionados.¹⁴ La IL-6 también induce la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂) inmunorreactiva; esta constituye un factor inhibidor proliferativo muy poderoso, pues interfiere en la función de los monocitos facilitadores, las células Th y las células B.²

La IL-8 (péptido activador de neutrófilos) es producida por los linfocitos y los monocitos periféricos y del endotelio vascular. Al producirse la lesión, esta citocina, aunque inhibe la adhesión leucocitaria al endotelio, promueve la llegada de los PMNN al sitio de la lesión, interfiere en el proceso de apoptosis de estos y prolonga su permanencia en los tejidos dañados.²⁸

Si la respuesta proinflamatoria se torna exagerada (con daño a órganos remotos), los pacientes podrían presentar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con incremento del riesgo de disfunción orgánica múltiple (DOM).^{15,21} Sin embargo, este estado proinflamatorio inicial, secundario al trauma es, en breve, equilibrado por uno antiinflamatorio compensatorio (síndrome antiinflamatorio compensatorio sistémico) con predominio de IL-4, IL-10 y otras citocinas antiinflamatorias Th2 (IL-13). Si esta última persiste, podría inducir anergia por inmunosupresión y predisponer a la sepsis.^{29,30} En un estudio colombiano reciente se afirma que la relación témporo-espacial entre estas dos fases no se ha determinado, pero existe el consenso de que la interacción de ambos grupos de citocinas determina las diferentes disfunciones inmunes y el pronóstico del paciente.⁹

Después de una lesión considerable, la inmunidad celular específica también se ve afectada y con frecuencia se observa una linfopenia dominante (linfocitos CD₃⁺).³¹ La disminución de los linfocitos sanguíneos en una etapa temprana de la situación de estrés creada por el trauma (30 min iniciales), se debe a la respuesta adaptativa del organismo caracterizada por una fase de "secuestro" inicial y transitorio de estas células, al ser redistribuidas hacia determinados sitios estratégicos (piel, tractos gastrointestinal y urinario, pulmones, hígado y ganglios linfáticos), en un

sentido más útil según las nuevas necesidades y donde el eje psiconeuroendocrino tiene un papel protagonista.³²

A la respuesta inmune de los pacientes sometidos a estrés, y dentro de ellos a los traumatizados, en la actualidad se le brinda especial interés, por la importancia que reviste y la función que desempeña en el análisis del comportamiento de las subpoblaciones de linfocitos T. *Faist* plantea que luego del trauma se observa un cambio en la relación entre los linfocitos Th1/Th2 hacia un franco dominio de las citocinas antiinflamatorias Th2 (IL-4 e IL-10), las que aumentan aun más el riesgo de complicaciones infecciosas;^{13,33,34} esto está determinado por el carácter antiinflamatorio de estas citocinas. Por el contrario, las células Tc (CD8⁺), que desempeñan una función fundamental en la inmunosupresión postraumática, están inalteradas o aumentadas.²

Castellanos y otros, en un estudio en el que analizan el comportamiento de algunas variables inmunológicas, llegan a la conclusión, mediante la determinación de las rosetas, de que después de un trauma severo se origina una profunda disfunción linfocitaria;³⁵ elemento de capital importancia, si se tiene en cuenta la trascendental función defensiva que desempeñan estas células inmunocompetentes.

Sin duda, las complicaciones en los pacientes lesionados, sobre todo las de causa infecciosa, constituyen un contribuyente principal de las tasas de morbilidad y mortalidad tardías después de la lesión (*second hit* o segunda fase de la DOM).²¹ Por lo tanto, esto trae consigo que el apoyo de la resistencia del huésped se vuelva muy significativo.

Los autores de la presente investigación consideran que como los traumatismos inducen inmunosupresión e hiperactivación, la inmunomodulación debería incluir no solo la restauración de respuestas inmunitarias deprimidas, sino también la regulación de respuestas inmunitarias exageradas cuando sea necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peña Martínez J. Sistema inmune. En: Peña Martínez J. Inmunología. Madrid: Ediciones Pirámide; 1998. p. 33-46.
2. Faist E, Wichmann M, Baue A. La respuesta inmunitaria. En: Mattox KL, Feliciano W, Moore EE. Trauma. México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001. p. 1507-25.
3. Arce Bustabad S. Inmunología en la cirugía. En: García Gutiérrez A, Pardo Gómez G. Cirugía. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 132-47.
4. Peña Martínez J. Células inmunocompetentes. En: Peña Martínez J. Inmunología. Madrid: Ediciones Pirámide; 1998. p. 47-61.
5. Roitt IM. La respuesta inmune. Fundamentos. En: Roitt IM. Inmunología esencial. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1982. p. 47-80.
6. Peña Martínez J. Citocinas. En: Peña Martínez J. Inmunología. Madrid: Ediciones Pirámides; 1998.p. 149-66.
7. Lydyard P, Grossi C. Células que intervienen en las respuestas inmunitarias. En: Roitt IM. Inmunología. 3ª ed. Barcelona: SALVAT; 1994. p. 1-20.

8. Arce Bustabad S. Sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmune. Sus interacciones recíprocas. En: Arce Bustabad S. Inmunología clínica y estrés. La Habana: Editorial Ciencias; 2007. p. 16-34.
9. Klinger JC, Herrera JA, Díaz ML, Jhann AA, Ávila GI, Tobar CI. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. Colomb Med. 2005;36(2):120-9.
10. Blalock JE. The syntax of immune-neuroimmune communication. Immunol Today. 1994;15(11):504-11.
11. Miul'berg AA, Grishina TV. Cytokines as mediators of neuroimmune interactions. Usp Fiziol Nauk. 2006;37(1):18-27.
12. Kriegsfeld LJ, Silver R. The regulation of neuroendocrine function: timing is everything. Hormones Behavior. 2006;49(2):557-74.
13. Becher B, Bechmann I, Greter M. Antigen presentation in autoimmunity and CNS inflammation: how T lymphocytes recognize the brain. J Mol Med. 2006;84(7):532-43.
14. Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G. Trauma: the role of the innate immune system. World J Emerg Surg. 2006;1:15-21.
15. Smith RM, Giannoudis PV. Trauma and the immune response. JR Soc Med. 1998;91:417-20.
16. Flohé SB, Flohé S, Schade FU. Invited review: deterioration of the immune system after trauma: signals and cellular mechanisms. Innate Immunol. 2008;14(6):333-46.
17. Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple traumas. Injury. 2007;38(12):1346-57.
18. Venet F, Chung CS, Monneret G, Huang X, Homer B, Garber M et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. J Leukoc Biol. 2008;83(3):523-35.
19. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. Injury. 2007;38(12):1336-45.
20. Pillay J, Hietbrin KF, Koederman L, Leenen LP. The systemic inflammatory response induced by trauma is reflected by multiple phenotypes of blood neutrophils. Injury. 2007;38(12):1365-72.
21. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The Early Second Hit in Trauma Management Augments the Proinflammatory Immune Response to Multiple Injuries. J Trauma. 2007;62(6):1396-404.
22. Pap G, Furész J, Fennt J, Kovacs GC, Nagy L, Hamar J. Self-regulation of neutrophils during phagocytosis is modified after severe tissue injury. In J Mol Med. 2006;17(4):649-54.
23. Kirchoff C, Biberthaler P, Mutschler WE, Faist E, Jochum M, Zedler S. Early down-regulation of the proinflammatory potential of monocytes is correlated to organ dysfunction in patients after severe multiple injury: a cohort study. Crit Care. 2009;13(3):R 88.

24. Brochner AC, Toft P. Pathophysiology of the Systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17(2):39-43.
25. Cairns BA, Barnes CM, Mlot S, Meyer AA, Maile R. Toll-like receptor 2 and 4 ligation results in complex altered cytokine profiles early and late after burn injury. *J Trauma.* 2008;64(4):1069-77.
26. Stavitsky AB. The innate immune response to infection, toxins and trauma evolved into networks of interactive, defensive, reparative, regulatory, injurious and pathogenic pathways. *Molecular Immunol.* 2007;1(44):2787-99.
27. Stensballe J, Christiansen M, Tonnesen E, Espersen K, Lippert FK, Rasmussen LS. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Apr;53(4):515-21.
28. Hernández Batista A. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y trauma. Una visión práctica. *Trauma.* 2003;6(3):95-102.
29. Ni ChN, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon* 2006;4(1):23-31.
30. Smith JW, Gamelli RL, Jones SB, Shankar R. Immunologic responses to critical injury and sepsis. *J Intensive Care Med.* 2006;21(3):160-72.
31. Bandyopadhyay G, Ludanski K, Li F, Lentz C, Bankey P, Miller-Graziano C. Negative signalling contributes to T-cell anergy in trauma patients. *Crit Care Med.* 2007;35(3):794-801.
32. Arce Bustabad S. Síndrome General de Adaptación y los reajustes de la respuesta inmune en el estrés. En: Arce Bustabad S. *Inmunología clínica y estrés.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 50-64.
33. Miller AC, Rashid RM, Elamin EM. The "T" in trauma: The helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *J Trauma.* 2007;63(6):1407-17.
34. Navarro-Zorraquino M, García Alvarez F, Martínez-Fernández AR, Pastor C, Larrad L, Salinas JC et al. Pharmacological immunomodulation of surgical trauma. *J Invest Surg.* 2007;20(5):283-9.
35. Castellanos Puerto E, Vázquez González T, Rodríguez Acosta M, Sin Mayor A. Comportamiento de variables inmunológicas en el paciente politraumatizado. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2001;20(3):173-7.

Recibido: 2 de septiembre de 2011.

Aprobado: 1ro. de octubre de 2011.

Mireida Rodríguez Acosta. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, CP 11700, La Habana, Cuba.
