

Instituto Superior de Medicina Militar Dr "Luis Díaz Soto"

METABOLISMO E INMUNOLOGÍA EN LOS TRAUMATISMOS

Tte. Cor. Lázaro E. Alfonso Alfonso,¹ My. Constantino L. Noda Sardiñas,² My. Margarita L. Reyes Martínez³
y My. Mireida Rodríguez Acosta⁴

RESUMEN

Los traumatismos constituyen una afección grave e invalidante que en Cuba cobraron 5 450 fallecidos en 1997, la mayoría en sepsis generalizada y fallo orgánico multisistémico, la causa más común de muerte en estos pacientes, a pesar de los progresos en la antibioticoterapia y en las técnicas anestésicas y de reanimación. Motivado por esto se realizó una revisión de las alteraciones fisiológicas que éstos producen, haciendo énfasis en su efecto inmunodepresor, diferenciando la respuesta inflamatoria al trauma de que se ha dado a llamar, en los pacientes más severos respuesta inmunohumoral hiperintensa y descontrolada o respuesta inflamatoria maligna. Se expuso el papel que desempeñan los mediadores de la inflamación en la misma, así como las formas de combatir la inmunodepresión. Se concluyó que la disminución de la respuesta inmune después de traumatismo puede ser medida, prevenida y corregida o al menos modificada con medicamentos y apoyo nutricional suplementario.

Descriptor DeCS: HERIDAS Y LESIONES/inmunología; HERIDAS Y LESIONES/metabolismo.

En el mundo, hoy día, por cada 1 millón de personas, aproximadamente 1 000 sufren traumatismos severos en un momento de sus vidas. Ésta es la primera causa de muerte entre 1 y 49 años de edad y constituye la cuarta causa de mortalidad global.¹

En Cuba fallecieron por accidentes 5 673 personas en 1996 y 5 450 en 1997, para una tasa de 51,6 y 49,4 por 100 000 habitantes respectivamente.²

En Estados Unidos de América los traumatismos en personas entre 1 y 34 años de edad son responsables de más muertes que todas las enfermedades juntas.¹

Algunos autores plantean que el 50 % de los traumatizados fallecen en la primera hora, el 30 % entre 1 y 4 h y el 20 % restante alcanza a recibir tratamiento en un centro hospitalario y requieren semanas de hospitalización. La sepsis constituye el problema primario en éstos y la inmunodepresión la precede.^{1,3,4}

¹Especialista de I Grado en Cirugía General. Asistente.

²Especialista de I Grado en Cirugía General. Instructor.

³Especialista de I Grado en Cirugía General.

⁴Especialista de I Grado en Inmunología. Instructor.

Después de traumatismos severos se produce depresión de las funciones inmunitarias y aumento en la susceptibilidad a las infecciones; a pesar de los progresos en la profilaxis y en los tratamientos modernos basados en antibióticos, con gran frecuencia ocurren después de traumatismos mayores, sepsis locales y generalizadas y fallo orgánico multisistémico, que es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Al hacer estas consideraciones los autores se dieron a la tarea de realizar la presente revisión con la seguridad de lo novedoso y polémico del tema que se trata.

En esta revisión los autores analizaron la literatura recogida entre los años 1986 y 1997.

ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN DE LA RESPUESTA NEURO-ENDOCRINO- INMUNOLÓGICA

En la década de los 30, en Inglaterra, *D.P. Cuthbertson* describió la respuesta neuroendocrina al traumatismo en una fase inicial de 72 h de duración cuyos mediadores principales son las catecolaminas, y en una segunda fase, que consiste en un estado hipermetabólico prolongado durante 7 d o más, cuyos mediadores son la insulina, la STH y los corticosteroides.⁵

Más recientemente los trabajos muestran que los pacientes traumatizados están sometidos a estrés de múltiples causas que provocan alteraciones de los linfocitos T, de los linfocitos B y de las respuestas a las citocinas. Actualmente se estudia la interacción entre los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, concatenados mediante un complejo grupo de acontecimientos que incluyen el hipotálamo, la hipófisis, el sistema simpático, las glándulas suprarrenales y la glándula tiroides como elementos fundamentales.⁵⁻⁹

RESPUESTA INFLAMATORIA Y SECRECIÓN DE MEDIADORES

El traumatismo produce en el paciente más de 200 mediadores, que pueden clasificarse en hormonales (catecolaminas, glucocorticoides,...), peptídicos (interleucinas-IL-1...IL-13, factor de necrosis tumoral-FNT, interferones,...) y lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos,...).^{6-8,10} Esta relación sólo constituye una muestra de los más conocidos, ya que muchos están en estudio. Algunos investigadores plantean que se activa primariamente el FNT, otros consideran que el detonador es la IL-1. Estos procesos constituyen la respuesta inflamatoria normal al traumatismo que se caracteriza por ser restringida y localizada, así como por eliminar el tejido dañado y los gérmenes, pero cuando el traumatismo excede la capacidad de respuesta del organismo, este proceso se convierte en generalizado y autodestructivo, con producción de mediadores de manera anárquica, en cantidad exagerada y por un tiempo demasiado prolongado. Aparece entonces la llamada respuesta inmuno-humoral, hiperintensa y descontrolada (inflamación maligna), que provoca daño orgánico progresivo, insuficiencia y fallo orgánico multisistémico, con la consecuente disminución de los factores del sistema inmunológico lo que se traduce como inmunodepresión.^{5,6,11}

La respuesta inflamatoria maligna que se desencadena después de traumatismos severos trae consigo una serie de eventos lesivos para el organismo, entre los cuales se puede citar la liberación exagerada de radicales libres como uno de los más importantes (fig. 1).^{3,5,6,12}

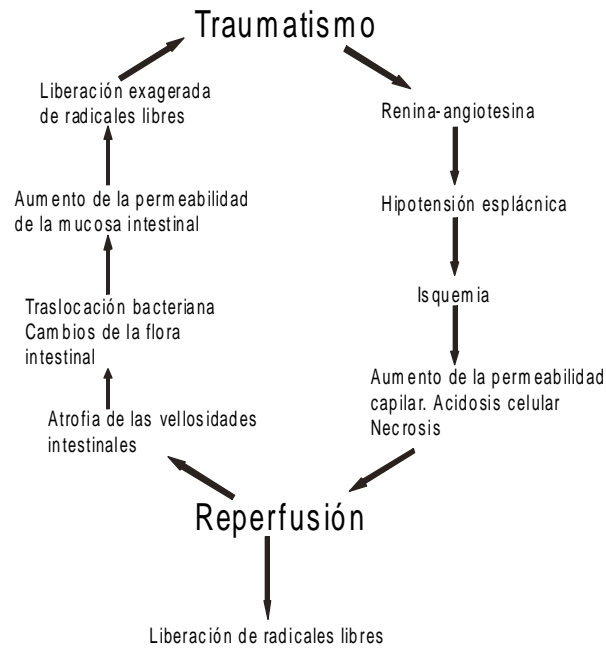


Fig. 1. Producción de radicales libres posttraumatismos.

Otro de los factores que se invocan como productor de inmunodepresión después de traumatismos severos es la translocación bacteriana provocada por daño en la barrera de la mucosa intestinal, cambios en la flora y desuso de este órgano con atrofia de sus vellosidades. Como consecuencia de ello se produce absorción de ácido clorhídrico, sales biliares, bacterias, enzimas, endotoxinas y exotoxinas.^{6,13-15}

Entre los mediadores peptídicos se encuentran las interleucinas representadas por las abreviaturas IL-1 ... IL-13. Estas recibieron sus nombres por primera vez en 1981 y originalmente se definieron como moléculas elaboradas por los leucocitos. Sus principales dianas son los linfocitos T, los linfocitos B, los fibroblastos y el endotelio vascular.^{6,8,16-22}

Una de las citocinas más conocidas es la interleucina-1 (IL-1), pirógeno endógeno que produce fiebre, mialgias y toma del estado general entre otros muchos efectos (fig.2).^{3,6,19,23}

La interleucina-2 desempeña un importante papel en la respuesta a los traumatismos, es producida por los linfocitos T-cooperadores, estimula la cicatrización por medio de la activación de los fibroblastos y activa los monocitos (fig.3).^{3,6,19,23}

A continuación se presentan algunas consideraciones acerca de otras citocinas:

Interleucina-3 (IL-3). Estimula a los macrófagos para fagocitar hongos como la *candida albicans* y el crecimiento de todas las líneas hematopoyéticas.^{6,23}

Interleucina-4 (IL-4). Es producida por los linfocitos T, estimula los macrófagos para producir factor de necrosis tumoral y la producción de inmunoglobulinas G y E.^{6,23}

Interleucina-5 (IL-5). Aumenta la producción de linfocitos B por lo que incrementa la elaboración de anticuerpos, es activadora de los eosinófilos.^{6,23}

Interleucina-6 (IL-6). Se considera un segundo mediador de los efectos de

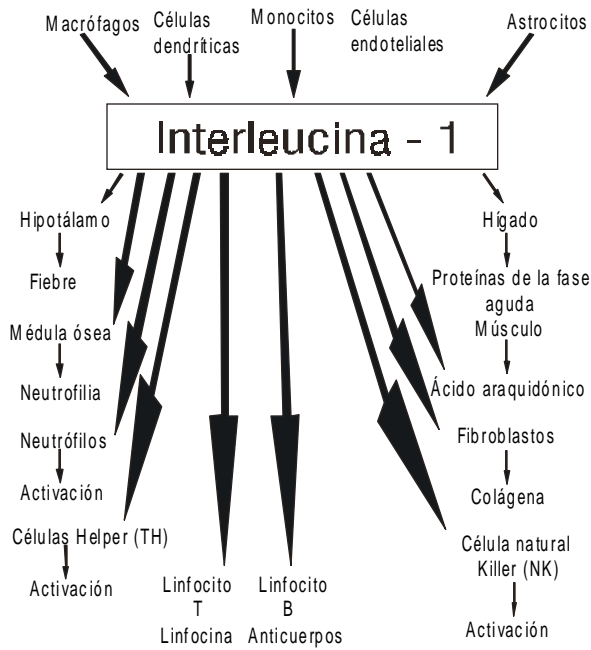


Fig.2. Actividad de la interleucina-1.

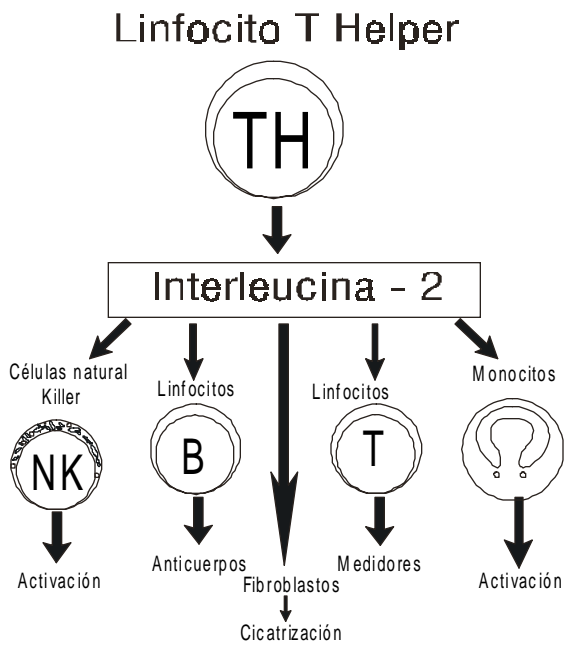


Fig.3. Actividad de la interleucina-2.

la IL-1, se eleva especialmente en traumatismos y hemorragias. Actúa sobre la mayoría de las células pero en particular sobre los linfocitos B aumentando la producción de anticuerpos.^{6,18,19,23}

El factor de necrosis tumoral (FNT) es producido por los macrófagos, se eleva especialmente en los traumatismos y hemorragias y produce efectos similares a la IL-1, IL-2 e IL-6.^{6,8,16,23}

En múltiples estudios se relacionan las citocinas con los estados de sepsis, *shock* séptico, fallo orgánico multisistémico y los traumatismos.^{3,10,16,19,20}

Los interferones se dividen en 3 grupos: el interferón alfa, el mayor, con 20 variantes; el interferón beta, elaborado por los fibroblastos y el interferón gamma, una sola proteína elaborada por los linfocitos T y linfocitos granulares grandes (LGG).²³

Una representación importante de los mediadores lipídicos se encuentra en la cascada metabólica del ácido araquidónico, proveniente del ácido linoleico de la dieta (aceites vegetales) o posterior a un traumatismo por la acción de la fosfolipasa sobre los fosfolípidos. Por medio de las enzimas lipooxigenasa y ciclooxigenasa, este ácido da paso a la formación de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos, mediadores con reconocidos efectos nocivos.^{6,7,24-27}

La interacción de varios factores con células inmunofectoras ocasiona reacciones adversas, desencadenadas en parte por una excesiva producción de mediadores de la inflamación, entre ellos, los leucotrienos de 4 series (LTB-4, LTC-4, LTD-4, LTE-4) y las principales citocinas.^{7,24,27}

Los leucotrienos de 4 series son el producto de la acción de la 5-lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico, un ácido omega-6. En contraste los leucotrienos de 5 series son originados por el metabolismo del ácido eicosapentanoico (EPA), el áci-

do graso omega-3, de ahí el papel inmunomodulador de estos últimos, muy abundantes en los aceites de pescado.^{6,7,24,27}

Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico mediante la ciclooxigenasa y aumentan en el trauma, sobre todo las prostaglandinas E-2 (PGE-2), que regulan la producción de interleucinas, en especial la IL-1, la IL-2 y el FNT.^{6,24,27,28}

Los tromboxanos son productos del metabolismo del ácido araquidónico por vía de la ciclooxigenasa con marcados efectos adversos en los pacientes traumatizados severos y con una estrecha relación con las infecciones.²⁶

Teniendo en cuenta los conocimientos acumulados por los autores se reafirma que los traumatismos producen en los lesionados un elevado número de mediadores dentro de los cuales las citocinas desempeñan un papel fundamental como detonantes de la respuesta inflamatoria, en los componentes esenciales de la inflamación maligna, y en los eventos nocivos asociados con ella.

INMUNIDAD Y TRAUMATISMOS

Las defensas del organismo ante un agente extraño son físicas como las barreras de la piel y las mucosas, y bioquímicas como las lisozimas y las secreciones de las glándulas sebáceas. A ello se suma la respuesta inmunitaria que puede ser adaptativa o innata: la respuesta adaptativa tiene memoria y está mediada por los linfocitos T y B, la respuesta innata no es específica y está mediada por las células fagocíticas.²⁹

La inmunidad puede ser dividida en celular y humoral. La inmunidad mediada por células está compuesta por los linfocitos T, los linfocitos B, las subpoblaciones

linfocitarias (linfocitos T-cooperadores, linfocitos T-citotóxicos), las células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos y eosinófilos) y las células auxiliares. La inmunidad humoral está integrada por un gran número de sustancias entre las cuales se encuentran las inmunoglobulinas G, M, A, D y E y los factores del complemento.³⁰⁻³²

En numerosos estudios se demuestra depresión de la inmunidad celular, humoral o ambas, después de traumatismos o hemorragias:

- *Kapur MM y otros*³³ en 1986 obtuvieron valores promedio del factor C-3 del complemento para los pacientes con cifras de *Injury Severity Score* (ISS) menores de 12 de 109,4 mg % y para el grupo con ISS de 12 o más de 73,3 mg %, lo que demostró disminución significativa del factor C-3 relacionada con el mencionado índice predictivo.
 - *Ayala A y otros*,³⁴ en Michigan, en 1990 dieron como resultado que la incapacidad de los macrófagos de opsonizar agentes infecciosos después de hemorragias puede ser por disminución de receptores Fc y factor C-3 del complemento sérico en los macrófagos.
 - *McRitchie DI y otros*,³⁵ en Toronto, en 1990 obtuvieron disminución significativa de inmunoglobulinas G y M en un grupo de 18 pacientes con traumatismos cerrados del tórax o abdomen en comparación con un grupo control. Plantearon que esto pudo ser por fallo de los linfocitos T-cooperadores con una insuficiente actividad de la secreción de citocinas requeridas para la activación de los linfocitos B.
 - *Junger WG y otros*,³⁶ en San Diego, California, en 1997 crearon un modelo animal donde mostraron inmunodepresión por depleción de los linfocitos T después de hemorragias y que ésta podía ser revertida con solución salina hipertónica, reduciendo de esa manera la mortalidad.
 - *Sweeney JF y otros*,³⁷ en Tampa, en 1993 obtuvieron como resultado en un protocolo con adultos lesionados con *Injury Severity Score* (ISS) de 18 o más que hubo disminución de la capacidad de fagocitosis de los neutrófilos polimorfonucleares ante *Candida albicans*.
- Parece cada vez más evidente el papel inmunodepresor de los traumatismos, en este sentido se pueden mencionar una serie de argumentos:
- En los fallecidos por sepsis después de traumatismos se percibieron alteraciones fenotípicas en las subpoblaciones de monocitos.^{6,11,38}
 - En los traumatizados severos existe disminución de la capacidad proliferativa de los linfocitos T CD4+helper.^{6,11,38}
 - En los pacientes lesionados se ha constatado disminución de las inmunoglobulinas.^{6,11,35,38}
 - En lesionados severos, los mediadores de la inflamación producidos de forma anárquica deprimen los componentes del sistema inmunológico.^{7,11,17,24}
 - En los traumatismos se reconocen "las hormonas del estrés", con su papel inmunodepresor.⁹
 - En la producción de hormonas como la ACTH, TSH, STH y LTH se produce la elevación de la pituitrina que va seguida de disminución severa de la función linfocitaria.⁹
 - En los niveles elevados de prostaglandina E-2 está involucrada la disminución de la respuesta moduladora de los macrófagos.^{11,27}
 - La translocación bacteriana que acompaña a los traumatismos constituye una fuente de gérmenes.¹³⁻¹⁵

- En el paciente traumatizado se produce hiponutrición.²⁷
- En el tratamiento de los traumatismos son necesarias drogas inmunodepresoras como ciertos antibióticos, anestésicos, transfusiones sanguíneas.²⁷
- En el traumatismo se ha demostrado depresión de ciertos factores del complemento sérico.³³
- En las hemorragias se encuentra alterada la capacidad de los macrófagos para activar los linfocitos T.³⁴
- En los lesionados severos existen cambios fenotípicos en los polimorfonucleares.^{37,38}
- En los 15 d posteriores a un traumatismo ocurren disminuciones de las subpoblaciones CD2, CD8 y CD20.³⁸

Los autores del presente trabajo durante varios años de reflexión y estudios sobre el comportamiento del sistema inmunológico en los pacientes traumatizados y su relación con índices predictivos que cuantifican la envergadura de las lesiones, arribaron a consideraciones que, en su esencia, son muy similares a las de los trabajos que se mencionaron anteriormente: El traumatismo inmunodeprime al paciente que lo recibe y esta disminución de los componentes del sistema inmunológico está en relación directa con la severidad de las lesiones. El médico puede conocer la intensidad y tipo de depresión inmunológica y tomar las medidas pertinentes para tratarla incluso de manera profiláctica.

MEDIDAS A TOMAR PARA TRATAR LA INMUNODEPRESIÓN DESPUÉS DE TRAUMATISMOS

Existe un número de medicamentos con efectos inmunomodulares,³⁹ pero su

estudio rebasa las fronteras de este trabajo, solamente se tratarán aspectos fundamentales sobre la nutrición, piedra angular en la restauración del sistema inmunológico en los traumatizados.

El crédito de la primera inyección por vía endovenosa de líquidos pertenece a *Wren* en 1656, quien infundió cerveza inglesa, vino y opio a perros por esa vía, para esto utilizó un ingenioso dispositivo constituido por una pluma de ganso acoplada a una vejiga de cerdo (Dudrick SJ. Inicios de la nutrición artificial y expectativas para el futuro. IV Congreso Latinoamericano de Alimentación Parenteral y Enteral -Conferencia-, Morelia, Michoacán, 1993).

La nutrición enteral precoz puede ser utilizada en la mayoría de los pacientes ya que el ileo secundario a laparotomía y peritonitis es predominantemente gástrico y colónico, mediante la utilización de una sonda gastrointestinal o una yeyunostomía.⁶

Nutrir por vía enteral a un paciente traumatizado lo más precozmente posible siempre que no existan contraindicaciones absolutas aporta múltiples ventajas:

- Apoya el sistema inmunitario.⁶
- Disminuye la estadía hospitalaria.⁶
- Aporta adecuada relación costo/beneficio.⁶
- Disminuye la translocación bacteriana.¹⁴
- Disminuye la atrofia de la mucosa intestinal.^{14,27}
- Aumenta las proteínas totales.²⁷
- Aumenta las proteínas de la fase aguda.²⁷
- Aumenta la capacidad de fagocitosis por incremento en la actividad de los macrófagos.²⁷
- Incrementa la producción de inmunoglobulinas.²⁷
- Mejora la respuesta de los linfocitos T y B.²⁷

- Mejora la cicatrización de los tejidos.²⁷
- Disminuye las tasas de morbilidad y mortalidad.²⁷
- Proporciona ganancia de peso. (Dudrick-Michoacán-1993).
- Incrementa la fuerza muscular y el sentimiento de bienestar. (Dudrick-Michoacán-1993).
- Acelera y aporta calidad a la recuperación, convalecencia y rehabilitación (Dudrick-Michoacán-1993).

La experiencia de los autores los llevaron a considerar que la nutrición, sobre todo por vía enteral, combinada con ciertas drogas inmunomoduladoras, aplicadas antes del desarrollo de las sepsis pudiera

constituir la clave del éxito en la terapéutica inmunológica de los pacientes traumatizados severos.

En la literatura se recogen algunos nutrientes que por su poder inmunomodulador constituyen elementos importantes en la alimentación del paciente traumatizado, como la glutamina, la arginina, algunos ácidos grasos y los nucleótidos.

La glutamina es el aminoácido más abundante en el plasma (20 %), tiene efecto anabólico, participa en la biosíntesis del DNA y el RNA, estimula la gluco-neogénesis hepática y conserva la integridad de la mucosa intestinal (fig.4)^{27,40-42}

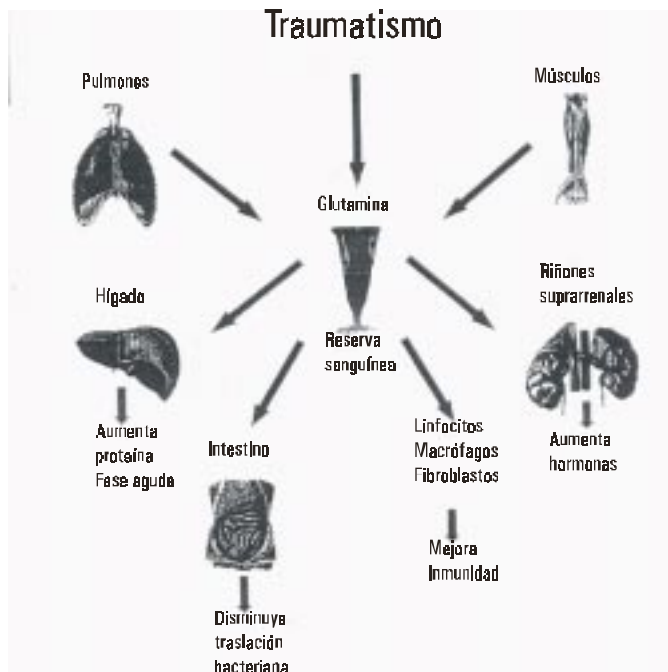


FIG.4. Metabolismo y actividad de la glutamina.

La *arginina* mejora la respuesta inmunitaria, participa en la biosíntesis de proteínas, estimula la hipófisis para liberar TSH, estimula las glándulas suprarrenales para la liberación de hormonas y tiene efecto timotrófico mejorando la respuesta del linfocito T (fig.5).^{27,41-43}

Los *ácidos grasos de cadena corta* como el acetato, butirato y propionato se producen en el colon y aparato gastrointestinal, constituyen fuente de energía para las células intestinales, promueven el crecimiento de la mucosa intestinal, aumentan la circulación del colon, estimulan la cicatrización de las heridas y disminuyen la translocación bacteriana.⁴²

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6. Los aceites vegetales son degradados a ácido linoleico y éste a ácidos grasos omega-6 que aumentan la producción de los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leuco-trienos, tromboxanos), y con ello las concentraciones de radicales libres y la producción de IL-1 y FNT. Provocan atascamiento del sistema retículo-endotelial. Los aceites de pescado son ricos en ácido linolénico, que se degrada en ácidos grasos omega-3, disminuyen las concentraciones de IL-1, IL-6, FNT, PGE-2 y no producen atascamiento del sistema retículo-endotelial, desempeñando así su papel inmunomodulador. En

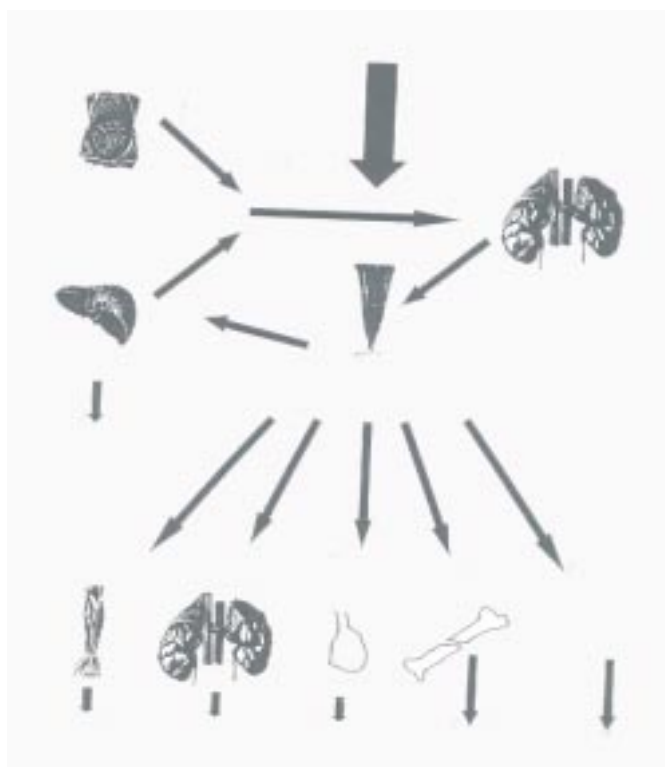


FIG.5. *Metabolismo y actividad de la arginina.*

la actualidad existen mezclas del 50 % de ácido graso omega-3 y 50 % de ácido graso omega-6.^{24,27,41-43}

Los nucleótidos están formados por un ácido fosfórico más purina o pirimidina más pentosa más ribosa o desoxirribosa y son precursores del DNA, RNA y ATP, para aumentar así la síntesis de proteínas. Actúan como coenzimas y son vitales para mantener la inmunidad celular por ser mediadores para la proliferación de los linfocitos T.^{27,42,43}

Los autores del presente estudio concuerdan con los criterios expuestos en cuanto al papel inmunomodulador de los nutrimentos mencionados. Sus propias experiencias al utilizar el IMPACT, que contiene entre otros elementos L-arginina, ácido graso omega-3 y nucleótidos, en múltiples traumatizados complejos con resultados altamente satisfactorios avala este nutriente.

Muchos de los aspectos que fueron tratados en el desarrollo del trabajo son aún controversiales y se encuentran en estudio en la actualidad, por lo que se puede afirmar que el metabolismo y la inmunidad en

los traumatismos constituyen para los estudiosos un campo verdaderamente promisorio, en el cual aún queda mucho por investigar.

CONCLUSIONES

- Los traumatismos producen en el paciente gran número de mediadores que se pueden clasificar en hormonales, peptídicos y lipídicos, y cuando las lesiones sobrepasan la tolerancia del traumatizado esta producción es anárquica y se traduce como inmunodepresión.
- La disminución de los componentes y mecanismos del sistema inmunológico que intervienen en la respuesta celular y humoral o en ambas, puede ser medida, prevenida y corregida o al menos modificada por el equipo médico con medicamentos y apoyo nutricional suplementario. Estas acciones a las que pudiera llamarse inmunomodulación elevarían la respuesta inmunitaria del paciente, lo que se traduciría en menor incidencia de complicaciones y mortalidad.

SUMMARY

Traumatisms are a severe and disabling affection that caused 5 450 deaths in Cuba, in 1997. Most of them resulted from generalized sepsis and multiple systems organ failure, the commonest cause of death in these patients, despite the progress attained in antibiotic therapy and in the anesthetic and reanimation techniques. A review of the physiological alterations they produce was made, making emphasis on their immunodepressive effect and differentiating the inflammatory response to trauma known among the most severe patients as incontrolled and hypertensive immunohumoral response or malignant inflammatory response. The role played by the mediators of inflammation in itself, as well as the ways to fight immunodepression are approached. It was concluded that the decrease of the post traumatic immune response may be measured, prevented and corrected, or at least modified with drugs and supplementary nutritional support.

Subject headings: WOUNDS AND INJURIES/immunology; WOUNDS AND INJURIES/metabolism.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subcomité de ATLS del Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos. Generalidades del curso: El propósito, la historia y conceptos del programa para médicos. En: Curso de apoyo vital en trauma para médicos. Chicago. Illinois:1994:9-17.

2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico. Salud en Cuba. La Habana: SERVIMPRES;1997. (En prensa)
3. Manzano JL, Manzano JJ, Medina D. Shock séptico (I). Fisiopatología, monitorización. *Med Clin* 1993;100(7):266-73.
4. Tanaka H, Ishikawa K, Nishino M, Shimazu T, Yoshioka T. Changes in granulocyte colony-stimulating factor concentration in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 1996;40(5):718-25.
5. Molina Ramos F. Apoyo nutricional en el enfermo grave. En: Villazón Sahagún A, Arenas Márquez H. Nutrición enteral y parenteral. México DF: Interamericana, 1994:204-9.
6. Villazón Sahagún A, Galindo Nava A. Nutrición y traumatismo. En: Villazón Sahagún A y Arenas Márquez H. Nutrición enteral y parenteral. México, DF: Interamericana, 1994:194-203.
7. Schonfeld W, Knoller J, Joka T, Obertacke U, Koing W. Leukotriene generation in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1992;33(6):799-806.
8. Tan LR, Waxman K, Scannell G, Loli G, Granger GA. Trauma causes early release of soluble receptors for tumor necrosis factor. *J Trauma* 1993;34(5):634-8.
9. Otaway CA, Husband AJ. The influence of neuroendocrine path ways on lymphocyte migration. *Immunol Today* 1994;15(11):511-7.
10. Kim C, Schinkel C, Fuchs D, Stadler J, Walz A, Zedler S, et al. Interleukin-13 effectively down-regulates the monocyte inflammatory potential during traumatic stress. *Arch Surg* 1995;130(12):1330-6.
11. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immunosuppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 1996;20(4):454-9.
12. Grimble RF. Nutritional antioxidants and the modulation of inflammation theory and practice. *New Horizon* 1994;2(2):175-85.
13. Brathwaite CEM, Ross SE, Nagele R, Mure AJ, O'malley KF, García Pérez F A. Bacterial translocation occurs in humans after traumatic injury: evidence using immunofluorescence. *J Trauma* 1993;586-90.
14. Mainous M, Xu D, Lu Q, Berg RD, Deitch EA. Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding. *Surgery* 1991;110(2):277-84.
15. Spaeth G, Berg RD, Specian RD, Deitch EA. Food without fiber promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1990;108:240-7.
16. Cooney R, Iocono J, Maish G, Smith S, Ehrlich P. Tumor necrosis factor mediates impaired wound healing in chronic abdominal sepsis. *J Trauma* 1997;42(5):415-20.
17. Kolb N, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S et al. Indicators of the post traumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma* 1997;42(3):446-55.
18. Rodríguez JL, Miller CG, Garner WL, Till GO, Guerrero P, Moore NP, et al. Correlation of the local and systemic cytokine response with clinical outcome following thermal injury. *J Trauma* 1993;34(5):684-95.
19. Kantorova I, Svoboda P, Ochmann J. Cytokine levels in patients with multiple injuries. *Cas Lek Cesk* 1995;134(2):49-52.
20. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Wallz A, Robertson CR, Carter DC, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in a risk patient groups. *Lancet* 1993;341(8846):643-7.
21. Foex BA, Lamb WR, Roberts TE, McCarthey I, Hammer M. Early cytokine response to multiple injury. *Injury* 1993;24(6):373-6.
22. Hoch RC, Rodríguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC, et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993;21(6):839-45.
23. Feldmann M. Cooperación celular en la respuesta de anticuerpos. En: Roitt I. *Inmunología*. Londres: Salvat, 1994;7:1-16.
24. Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997;42(2):191-8.
25. Faist E, Schinkel C, Zimmer S, Kremer JP, Alkan S, Sordor FC, et al. The influence of major trauma on the regulatory levels of interleukin-1 (IL-1) and IL-2 in human mononuclear leukocytes. *Zentralbl Chir* 1993;118(7):420-31.
26. Guidet B, Piot O, Masliah J, Barakett V, Maury E, Bereziat G, et al. Secretory non-pancreatic phospholipase A2 in severe sepsis: relation to endotoxin, cytokines and tromboxano A2. *Infection* 1996;24(2):103-8.
27. Villazón Sahagún A, Terrazas Espitia F, Rama Garibay R. Sepsis, desnutrición e inmunidad. En: Villazón Sahagún A, Arenas Márquez H. Nutrición enteral y parenteral. México, DF. Interamericana, 1994:30-6.
28. Locker GI, Staudinger T, Knapps S, Laczika KF, Burgmann H, Urclicic A, et al. Prostaglandin E1 inhibits platelet decrease after massive blood transfusions during major surgery: influence on coagulation cascade? *J Trauma* 1997;42(3):525-31.

29. Male D, Roitt I. Introducción al sistema inmunitario. En: Roitt I. Inmunología. Londres: SALVAT 1994;1:1-12.
30. Lydyard P, Grossi C. Células que intervienen en las respuestas inmunitarias. En: Roitt I. Inmunología. Londres: Salvat 1994;2:2-20.
31. Walport M. El complemento. En: Roitt I. Inmunología. Londres: Salvat 1994;12:1-17.
32. Turner M, Owen M. Moléculas que reconocen el antígeno. En: Roitt I. Inmunología. Londres: Salvat 1994;4:1-19.
33. Kapur MM, Jain P, Gigh M. The effect of trauma on serum C-3 activation and its correlation with injury severity score in man. *J Traum* 1986;26(5):464-6.
34. Ayala A, Perrin NM, Wagner MA, Chandry IH. Enhanced susceptibility to sepsis after simple hemorrhage. *Arch Surg* 1990;125(1):70-5.
35. McRitchie DI, Grotti MJ, Rotein OD, Teodorexyk-Injeyan JA. Impaired antibody production in blunt trauma. Possible role for T cell dysfunction. *Arch Surg* 1990;125(1):91-6.
36. Junguer WG, Hoyt DB, Hamreus M, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junguer W, et al. Hypertonic saline activates protein tyrosine kinases and mitogen-activated protein kinase p38 in T cell. *J Traum* 1997;42(3):437-45.
37. Sweeney JF, Rosemurgy AS, Wei S, Djeu JY. Impaired polymorphonuclear leukocyte anticandidal function in injured adults with elevated candida antigen titers. *Arch Surg* 1993;128(1):40-5.
38. Blasco Rubio J, García Fuentes C. Sepsis y fallo multiorgánico tardío en el paciente traumatizado. En: Atención al paciente traumatizado. Madrid: Editorial Copyright Idepsa, 1992:126-53.
39. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 41 ed. Kentucky: Rand McNally Book, 1995:434,559,982,988,1073,1113,1370,1462,1555, 1688.
40. O'dwyer ST, Smith RJ, Huang TL. Glutamine: an essential nonessential aminoacid for the gut. *Gastroenterology* 1990;99(1):279-81.
41. McClave SA, Lowen CC, Snider HL. Immunonutrition and enteral hyperalimentation of critically ill patients. *Dig Dis Sci* 1992;37(8):1153-61.
42. Robles Gris J. Futuro de la nutrición artificial. En: Villazón Sahagún A, Arenas Márquez H. Nutrición enteral y parenteral. México DF: Interamericana, McGraw Hill, 1994:298-306.
43. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992;112(1):56-67.

Recibido: 26 de agosto de 1997. Aprobado: 1 de octubre de 1998.

Tte. Cor. *Lázaro E. Alfonso Alfonso*. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.