

Inmunodepresión secundaria a traumatismo encefalocraneano

Bernardo C. Maskin*, Walter Videtta*, Daniel Gammella**, Liliana Solari **,
Libardo Gélez*, María F. Barboza*, Carlos Rondina#

*Terapia Intensiva. Hospital Prof. A. Posadas. Haedo (Bs. As.)

**Laboratorio. Hospital Prof. A. Posadas. Haedo (Bs.As.)

Terapia Intensiva. Hospital C. Alvarez. Rosario (Sta. Fe)

R E S U M E N

Introducción: Los pacientes que sobreviven a la lesión inicial por trauma severo presentan con elevada frecuencia complicaciones infecciosas, sépticas y disfunción multiorgánica. El traumatismo de cráneo (TEC) parece ser un factor de riesgo independiente en relación con la aparición de esas complicaciones. Los mecanismos causales estarían relacionados a una parálisis de la inmunidad celular inducida por el TEC.

Objetivos: Analizar el grado de alteración de la competencia inmunológica en pacientes con TEC severo, determinado por los niveles plasmáticos de las citocinas IL-10, IL-6, TNF- α y el nivel de expresión de HLA-DR de los monocitos sanguíneos CD14+.

Pacientes y métodos: Se incorporaron 15 pacientes ingresados con TEC severo (GCS \leq 8). Ninguno de los pacientes había recibido corticoides ni catecolaminas. Trece voluntarios normales se utilizaron como controles. Los niveles de citocinas se midieron por ELISA. La expresión de HLA-DR de los monocitos CD14+ se determinó desde sangre ente

ra por citometría de flujo. Los datos se analizaron por Mann-Whitney U test.

Resultados: Al ingreso, los niveles plasmáticos de IL-10 fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles: 41,8 (17,3-265,4) pg/ml vs 2,2 (1,4-2,7) pg/ml $p<0,00001$, igual que los niveles plasmáticos de IL-6: 131,1 (54,8-417,4) pg/ml vs <1 pg/ml $p<0,00005$. La expresión de HLA-DR en la superficie de los monocitos de los controles fue de 95 % (92-98). En los pacientes la expresión fue de 39% (18-60), $p<0,00002$.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que los pacientes con TEC severo desarrollan una respuesta antiinflamatoria, con una significativa reducción de la expresión de HLA-DR, signo de desactivación y menor respuesta de los monocitos ante los estímulos inflamatorios. Estos hallazgos explican, por lo menos en parte, la aparición de inmunodepresión inducida por el TEC.

Palabras clave: trauma de cráneo, citocinas, HLA-DR, monocitos.

A B S T R A C T

Immunodepression induced by traumatic brain injury

Introduction: It has been reported that more than 50% of trauma patients die due to infections and multiple organ dysfunction, and that the traumatic brain injury (TBI) in humans is an independent risk factor for infectious complications. This may be induced by the post-injury loss of immunocompetence (paralysis of cell-mediated immunity). We have therefore measured markers of immunodepression in the immediate aftermath of TBI.

Methods: In 15 ICU patients with severe TBI (GCS \leq 8), we measured the plasma levels of the anti-inflammatory cytokine IL-10, the pro and principally anti-inflammatory cytokine IL-6 and the pro-inflammatory TNF α , by ELISA. The HLA-DR expression on CD14+ monocytes was quantified by flow cytometry. 13 normal volunteers were used as controls. Results are presented as the median plus 25%-75% interquartile range and analyzed by Mann-Whitney U test.

Results: On arrival the IL-10 plasma levels were higher in patients than in controls 41.8 (17.3-265.4) pg/mL vs. 2.2 (1.4-2.7) $p<0.00001$; plasma IL-6 was higher in patients than in controls 131.1 (54.8-417.4) pg/mL vs. <1 pg/mL ($p<0.00005$). The expression of HLA-DR on monocyte cell surface in the controls was 95% (92-98). On arrival of the TBI patients it was 39% (18-60%) $p<0.00002$.

Conclusion: Our results show that TBI patients develop an anti-inflammatory response (significant high levels of IL-10 and IL-6) and monocyte deactivation (significant low level of HLA-DR expression). This may partly explain the immunodepression induced by TBI, which is responsible for the high incidence of nosocomial infections.

Key words: traumatic brain injury, cytokine, HLA-DR, monocytes.

Introducción

La mortalidad que se observa en las primeras horas post-trauma se relaciona fundamentalmente al daño neurológico irreversible o a la exanguinación. Si los pacientes sobreviven a la injuria inicial presentan con mucha frecuencia complicaciones infecciosas, sepsis y disfunción multiorgánica (SDMO).¹ Se ha estudiado la relación entre el trauma y la predisposición de estos pacientes para desarrollar complicaciones infecciosas y sépticas. La "parálisis" de la inmunidad celular inducida por el trauma severo parecería ser responsable de esa alteración.²

Se ha demostrado que el traumatismo de cráneo (TEC), *per se*, puede ser un factor de riesgo independiente respecto a las complicaciones infecciosas que aparecen en los pacientes politraumatizados,³ y un estudio ha mostrado que el 41% de los pacientes con trauma cerrado de cráneo desarrollan neumonía en la primera semana después del trauma.⁴

El mecanismo de la inmunosupresión en el TEC no está totalmente aclarado. Se ha planteado que los mecanismos neuroendocrinos están involucrados en la inmunodepresión post-injuria. Una severa estimulación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal correlaciona con la severidad de la injuria cerebral y extracerebral.^{5,6}

Los monocitos y los macrófagos son dos componentes básicos del sistema inmune y son los blancos fundamentales de la acción inmunoinhibidora de los glucocorticoides y las catecolaminas. Se ha observado una disminución de la expresión de los antígenos mayores de histocompatibilidad clase II (MHC clase II), fundamentalmente HLA-DR, en los monocitos de los pacientes que desarrollan estas complicaciones después de la cirugía, los traumas mayores y las quemaduras.^{7,8} La disminución de la expresión de HLA-DR en los monocitos es un índice de su desactivación funcional.⁹

La interleukina 10 (IL-10) es una citokina pleiotrópica producida por los macrófagos y las células T. Posee propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y su acción principal es la de disminuir la función accesoria de los macrófagos.¹⁰ Se ha demostrado que IL-10 puede reducir la magnitud de la respuesta inflamatoria, fundamentalmente en modelos de endotoxemia y shock séptico.¹¹ Se ha publicado que IL-10 es una citokina clave en el desarrollo del proceso de inmunosupresión inducida por injuria cerebral de diferentes tipos.¹²⁻¹⁴ Como una prueba más de la conexión entre la injuria cerebral, los mecanismos neuroendocrinos y la inmunidad, se ha demostrado que las catecolaminas estimulan la liberación de IL-10 por las células inmunes humanas.¹⁵

Interleukina-6 (IL-6) es una citokina con actividad proinflamatoria; pero además, por su acción sobre

los hepatocitos con inducción de la secreción de proteínas de respuesta de fase aguda, tiene actividad antiinflamatoria.¹⁶

Diversas investigaciones en humanos proveen evidencias sobre la existencia de una vía neuroendocrina acoplada a una respuesta inmunosupresora sistémica,¹⁷ mediada por el efecto de las catecolaminas endógenas sobre los monocitos.¹²

Se diseñó este estudio prospectivo en pacientes con TEC severo, previo a la administración de catecolaminas, para analizar el grado de alteración de su competencia inmunológica. Esta fue determinada por los niveles plasmáticos de IL-10, IL-6 y el nivel de expresión del antígeno HLA-DR de los monocitos sanguíneos. La reacción inflamatoria sistémica fue evaluada por los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

Material y métodos

Pacientes y definiciones

Este protocolo de investigación fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y Ética de los hospitales participantes.

Se estudiaron 15 pacientes consecutivos ingresados a las Unidades de Cuidados Intensivos de los hospitales Posadas (Buenos Aires) y Clemente Álvarez (Rosario) con diagnóstico de Trauma de Cráneo (TEC) severo predominante. Se consideró TEC severo (de acuerdo a la clasificación de la OMS) cuando después de la resucitación inicial con líquidos los pacientes presentan un Escor de Glasgow (GC \leq 8). Ninguno de los pacientes presentaba ninguna injuria significativa agregada. Trece voluntarios normales se utilizaron como controles, para la optimización y estandarización de los procedimientos y para la determinación de los rangos normales de IL-10, TNF- α , IL-6 y la expresión del antígeno HLA-DR de los monocitos.

Se definió reacción inflamatoria sistémica (SIRS) por la presencia de dos o más de los siguientes: 1) temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$; 2) taquicardia: >90 latidos por minuto; taquipnea: más de 20 respiraciones por minuto o una $\text{PCO}_2 <32$ mm Hg; 4) leucocitosis: ($>12.000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) o más de 10% de formas inmaduras.¹⁸

Se definió neumonía asociada al respirador por la aparición de nuevos infiltrados en la Rx de tórax asociado a un estudio bacteriológico positivo. Este estudio se efectuó en el material obtenido por técnica broncoscópica ($>10^4$ ufc/ml en el lavado broncoalveolar [BAL] ó $>10^3$ ufc/ml en el material obtenido por cepillo protegido).¹⁹

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión

- 1) Pacientes menores de 14 años
- 2) Embarazo
- 3) Tratamiento concomitante con corticoides o drogas inmunosupresoras

- 4) Tratamiento concomitante con catecolaminas
 5) Sospecha de SIDA
 6) Politrauma

Se excluyeron los pacientes que recibían corticoides y catecolaminas por el efecto de esas drogas sobre la secreción de citocinas.

Muestras sanguíneas

Se utilizaron 5 ml de sangre extraída al ingreso del paciente a la Unidad (M1) y 4 horas después de la primera extracción (M2) para la determinación plasmática de TNF- α , IL-6 e IL-10 y la determinación de la expresión de HLA-DR de los monocitos. La muestra M1 se extrajo dentro de las 2 y 6 horas de ocurrido el trauma. Cada muestra se dividió en dos: la muestra A (2,5 ml de sangre anticoagulada con EDTA) fue inmediatamente centrifugada en centrífuga refrigerada (a 4°C) durante 15 minutos a 2.200 G. El plasma fue congelado a -70°C hasta efectuar las determinaciones de las citocinas. La muestra B (2,5 ml de sangre) se destinó a la determinación de HLA-DR de los monocitos. Los monocitos fueron estudiados en sangre entera.

Determinaciones de los niveles plasmáticos de citocinas

Las determinaciones de IL-10, IL-6 y TNF- α se realizaron utilizando un ELISA tipo sandwich cuantitativo que utiliza anticuerpos específicos monoclonales en la fase sólida (Quantikine. R&D System. Minneapolis, MN, USA), según instrucciones del fabricante. Las mediciones se efectuaron por duplicado. El límite inferior de detección de nuestro laboratorio para IL-6 es de 0,70 pg/ml, para TNF- α 2,4 pg/ml y para IL-10 de 1,4 pg/ml.

Determinación de la expresión de HLA-DR en los monocitos

Alícuotas de 50 microlitros de sangre entera anticoagulada con EDTA se marcaron durante 30 minutos con anticuerpos monoclonales anti HLA-DR (FITC. Becton-Dickinson Immunocytometry System. San José, California, USA) y anti CD-14 (PE. Becton-Dickinson). Los eritrocitos fueron removidos por lisis hipotónica (FACSTM Lysing solution. Becton-Dickinson) y el pellet celular fue resuspendido en buffer PBS y analizado por Citometría de Flujo (Citómetro FAC SCAN Becton Dickinson Immunocytometry System. San José, California USA). Se seleccionaron los monocitos a través de Side Scatter y expresión de CD-14. Se analizó un mínimo de 500 monocitos por muestra, determinándose su expresión de HLA-DR a través de la mediana de la intensidad de fluorescencia (FITC). Al promedio obtenido para los controles se consideró 100% de expresión de HLA-DR y contra este valor se compararon las medianas de intensidad de los pacientes.

Método estadístico

Los valores plasmáticos de las citocinas se expresan como mediana y percentilo 25-75% del rango. Una $p < 0,05$ se consideró significativa. Los datos se analizaron por Mann-Whitney U test. Para evaluar la correlación entre los niveles de las citocinas y de la expresión de HLA-DR con la incidencia de neumonía se utilizó el índice de correlación de Spearman.

Resultados

Las características de los pacientes se aprecian en la Tabla 1. En 10 pacientes la primera extracción de sangre se efectuó dentro de las 4 horas de ocurrido el trauma y en los 5 restantes entre la cuarta y sexta hora. Al ingreso, los niveles plasmáticos de IL-10 fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles: 41,8 (17-265) pg/ml vs. 2,2 (1,4-2,7) pg/ml, $p < 0,00001$ (Figura 1), igual que los niveles plasmáticos de IL-6: 131,1 (54,8-417,4) pg/ml vs. 0,8 (0-2,8) pg/ml, $p < 0,00005$ (Figura 2). No se detectaron niveles plasmáticos de TNF- α en la mayoría de los controles y de los pacientes. En los que presentaron niveles plasmáticos mensurables no se encontró diferencia significativa entre los pacientes y los controles, $p = 0,628$. En los controles, el porcentaje de expresión de HLA-DR en monocitos, fue 95 (92-98)%. En los pacientes con TEC, al ingreso al estudio, la expresión de HLA-DR en los monocitos fue de 39% (18-60), $p < 0,00002$ controles vs. pacientes. Los niveles de IL-10: 41,8 (17-265) vs. 32 (16-163), IL-6: 131,1 (54-417) vs. 169,3 (56-500) y la expresión de HLA-DR: 39 (18-60) vs. 28 (15-41) no fueron diferentes entre la primera y la segunda muestra.

La correlación entre los niveles de IL-10, IL-6 y la expresión de HLA-DR con la incidencia de neumonía no mostró significación: $r = 0,477$ y $0,446$ respectivamente para ambas citocinas y $r = 0,201$ para HLA-DR vs. Neumonía (índice de Spearman).

Discusión

La presentación de antígenos se define como el proceso por el cual diferentes células (fundamen-

TABLA 1: Características de los pacientes con TEC severo

| | |
|-----------------------------|----------------------|
| Edad | 28,6 \pm 13,7 años |
| Sexo (hombres) | 13/15 (86,66%) |
| Score de Glasgow (promedio) | 6,8/15 |
| TAM | 88,73 \pm 22 mm Hg |
| PIC | 22 \pm 10,7 mm Hg |
| Neumonía nosocomial | 7/15 (46,6%) |
| Fallecidos | 6/15 (40%) |

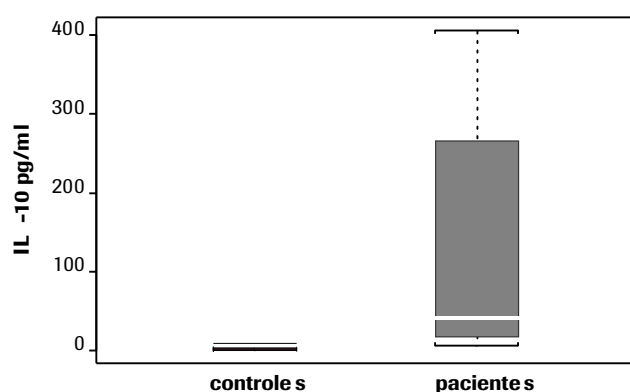


Figura 1. Niveles de IL-10 en plasma

Los niveles de IL-10 en los pacientes con TEC severo fueron significativamente mayores que los de los controles: 41,8 (17,3-265,4) pg/ml vs. 2,2 (1,4-2,7), $p < 0,00001$ (Mann-Whitney)

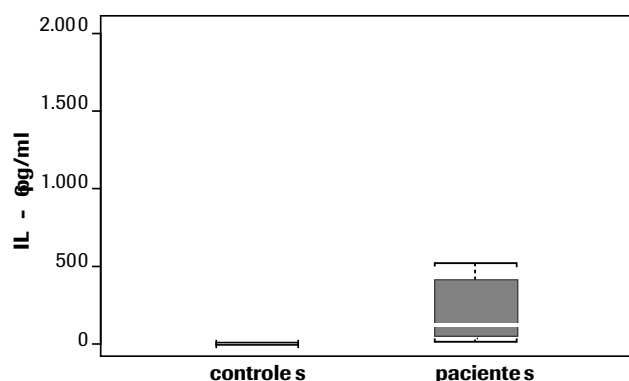


Figura 2. Niveles de IL-6 en plasma

Los niveles de IL-6 en plasma en los pacientes con TEC fueron significativamente mayores que en los controles: 131,1 (54,8-417,4) pg/ml vs. < 1 pg/ml, $p < 0,00005$ (Mann-Whitney)

talmente monocitos/macrófagos y células dendríticas) expresan antígenos en su superficie en una forma tal que son reconocidos por las células T. Los antígenos proteicos sufren un proceso por el cual se degradan a pequeños péptidos, los cuales pueden asociarse a los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) II para su presentación a los linfocitos T helpers.²⁰ Los antígenos humanos MHC II están compuestos por las subunidades DP, DR, DQ y DS. Un estudio con monocitos humanos frescos y aislados mostró que la expresión de HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP fue de 90%, 31% y 19% respectivamente.²¹

Distintos investigadores han demostrado una significativa depresión de la inmunidad mediada por células después del trauma o de la cirugía mayor, la que puede asociarse a un incremento de la mortalidad por sepsis.^{22,23} Este trastorno inmunológico se debería, por lo menos en parte, a la disminución de la capacidad de presentación de antígenos por los macrófagos. Esto se comprobó en estudios que mostraron una disminución de las células positivas pa-

ra MHC II así como una disminución de la densidad del antígeno MHC II en la superficie de las células inmunes después del trauma o la hemorragia.^{20,24} Estas modificaciones en la respuesta inmunológica constituyen un factor de riesgo potencial con relación al desarrollo de complicaciones sépticas.^{25,26} Se ha comunicado además que el porcentaje de expresión del antígeno leucocitario humano HLA-DR en la superficie de los monocitos es un importante marcador del pronóstico en los pacientes críticos con trauma severo.²⁷

Todas estas alteraciones sugieren que la disminución de la capacidad de presentación de antígenos por los macrófagos es un factor importante que contribuye a la depresión de la inmunidad mediada por células. La pérdida de la expresión de antígenos MHC clase II indica que los monocitos tienen probablemente alterada la capacidad de actuar como células presentadoras de antígenos. Diversos factores, entre los que se cuentan las citocinas antiinflamatorias como IL-10, parecen ser responsables de esta alteración inmunitaria.¹²

Las citocinas se clasifican dentro de dos categorías fundamentales dependiendo del efecto pro o antiinflamatorio. Debemos insistir en que la dicotomía efecto pro vs. antiinflamatorio es una sobre simplificación ya que muchas citocinas ejercen una u otra acción dependiendo de la célula blanco. Esto ha generado grandes problemas con relación a la citokina IL-6, que como ya planteamos fue considerada durante mucho tiempo una citokina pro-inflamatoria, pero es actualmente considerada además como un mediador de efecto antiinflamatorio.²⁸

Se han encontrado niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias inmediatamente después del trauma y shock en animales de experimentación²⁹ y en estudios con pacientes.^{30,31} Se insiste, sobre todo, en el incremento precoz de la citokina pro-inflamatoria TNF- α . En contraste, se ha planteado que la aparición en plasma de las citocinas antiinflamatorias, como el *transforming growth factor beta* (TGF β), es más tardío y no sería detectable hasta 24 horas después de la injuria.³² Recientemente se ha comunicado que en los pacientes con daño cerebral agudo, la respuesta sería diferente. Se desencadena rápidamente una reacción antiinflamatoria e inmunosupresora,¹² sin elevación de los niveles de las citocinas pro-inflamatorias. Nuestros resultados son parcialmente coincidentes con estos estudios. Al igual que en investigaciones previas^{12,33} pudimos demostrar que en los pacientes con TEC severo se desarrolla una respuesta antiinflamatoria e inmunosupresora precoz (elevación significativa de los niveles plasmáticos de IL-10³⁴ con una significativa reducción de la expresión de HLA-DR), sin aumento significativo de los niveles plasmáticos de la citokina pro-inflamatoria TNF- α . Nuestros resultados son diferentes cuando se analizan los niveles de

IL-6. En las investigaciones previas no se encontró elevación significativa de las concentraciones plasmáticas de esta citokina, en cambio nosotros encontramos una elevación precoz y claramente significativa de los niveles de IL-6 con relación a los controles normales. En el 60% de los pacientes con TEC severo al ingreso, los niveles plasmáticos de IL-6 son superiores a 100 pg/ml. Siendo concordantes con las explicaciones actuales sobre los efectos fundamentales de la citokina IL-6, creemos que el aumento forma parte de la reacción antiinflamatoria desencadenada por el TEC severo.

No tenemos elementos para explicar los mecanismos por el cual se produce esta reacción antiinflamatoria e inmunosupresora. Se ha planteado que sería parte de una reacción neuroendocrina generada a partir de la injuria cerebral aguda y mediada por catecolaminas. No efectuamos la determinación del nivel de las catecolaminas endógenas y la descrita "tormenta simpática" no se encuentra en todos los pacientes. En el grupo estudiado no pudimos demostrar hipertensión arterial, salvo en pacientes aislados y el promedio de TAM registrado (alrededor de 90 mm Hg) está dentro de los rangos normales.

En la mayor parte de los procesos agudos, fundamentalmente en sepsis, se ha descrito que la secreción de las citokinas antiinflamatorias se produce por el efecto de las citokinas pro-inflamatorias sobre las células inmunes, como un proceso de retroalimentación de la reacción inflamatoria.³⁵ No parece ser el mecanismo en el grupo estudiado donde los niveles plasmáticos de TNF- α fueron similares a los de los controles en los pacientes en los que fue detectado.

No encontramos correlación significativa entre los valores plasmáticos elevados de IL-10 e IL-6 y la disminución de la expresión de HLA-DR con la incidencia de neumonía nosocomial, aunque debemos destacar que se marca una tendencia. Varios factores pueden intervenir para explicar esta falta

de correlación, como el tamaño de la muestra que podría ser insuficiente para el análisis de la correlación y el hecho de que muchos pacientes durante la evolución presentaron trastornos hemodinámicos que obligaron a la utilización de catecolaminas para su control. La utilización de catecolaminas podría generar mayor inmunodepresión e influir en el resultado final.

Los resultados obtenidos acercan ideas sobre los mecanismos que inducen la inmunosupresión que acompaña al TEC severo, pero no parecen ser los únicos y muchas preguntas quedan sin contestar. Varias moléculas con efecto inmunosupresor son liberadas aparte de las citokinas antiinflamatorias en respuesta a la injuria cerebral, sobre todo los corticosteroides inhibidores naturales de la producción de citokinas pro-inflamatorias. No se ha determinado con claridad todavía cómo se relacionan los corticosteroides con IL-10 y otros mediadores antiinflamatorios como el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) y el receptor soluble de TNF- α .

Otro elemento que debemos tener en cuenta es que el TEC induce una reacción inflamatoria intracerebral con aumento de los niveles de citokinas pro y antiinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo. No conocemos como se relaciona esta respuesta local con los niveles que registramos en la sangre. Sería posible, dada la alteración de la barrera hematoencefálica, que las citokinas que encontramos aumentadas en el plasma pudieran tener, aunque sea parcialmente, su origen en el Sistema Nervioso Central.

Como conclusión planteamos que este estudio tiene implicancias clínicas importantes, porque aporta evidencias sobre: 1) la aparición precoz (antes de la sexta hora del trauma) de una respuesta antiinflamatoria mediada por la liberación de las interleucinas IL-10 e IL-6, y 2) la disminución, también precoz, de la expresión del antígeno HLA-DR en los monocitos, lo que podría condicionar un estado de inmunodepresión en los pacientes traumatizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goris RJA. Sepsis and multiple organ failure: the result of whole body inflammation. In Faist E, Meakins J, Schilberg FW (eds) *Host Defense Dysfunction in Trauma, Shock and Sepsis*. Springer Verlag, Berlin 1993: 161-70
2. Stephan RN, Ayala A, Chaudry IH. Monocyte and lymphocyte responses following trauma. In: Schlegel R, Redl H (eds) *Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure*. Springer Verlag, Heidelberg 1993: 131-44
3. Rodriguez J.L et al. Pneumonia. Incidence, risk factor and outcome in injured patients. *J trauma*. 1991; 31:907-12
4. Hsieh A.H, Bishop M, Jkubilis PS, Newell DH, Pierson DJ. Pneumonia following closed head injury. *Am Rev Resp Dis*. 1992; 146:290-94
5. Chiolerio R, Berger M. Endocrine response in brain injury. *New Horiz* 1994;2:432-42
6. Rothwell PM, Lawler PJ. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*. 1995; 23:78-83
7. Guillou PJ. Biological variations in the development of sepsis after surgery or trauma. *Lancet* 1993; 342:217-20
8. Livingston D.A, Appel S.H, Wellhausen S.R. et al. Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe head injury. *Arch Surg* 1988; 123:1309-12

9. Volk DH et al Monocyte deactivation-rational e for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22 suppl 4: S474-81
10. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cells to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991; 146:3444-3451
11. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin-10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:1205-08
12. Woiciecowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Mechanism of brain injury-induced immunodepression: simpathetic activation trigger systemic interleukin-10 release. *Nature Med* 1998; 4:808-13
13. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine syntesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exper Med* 1993; 174:1209-20
14. Fuchs AC et al. Clinical, hematological and immunologic effects of interleukin-10 in humans. *J Clin Immunol* 1996; 16:291-303
15. van der Poll T, Coyle SM, Barboza K, Braxton C, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor α and potentiates interleukin-10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996; 97:713-19
16. Barton BE. IL-6: insights into novel biological activities. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;1997;85:16-20
17. Docke WD et al. Rapid IL-10 release and signs for immunodepression after acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1997; 25:A50 Abstract
18. Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74
19. Meduri GU. Diagnosis anf diferencial diagnosis of ventilator-associate d pneumonia. *Clin Chest Med* 1995;16:61-93
20. Ayala A, Ertel W, Chaundry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibilit y class II antigen complex in leukocytes. *Shock* 1996;5:79-90
21. Gonwa TA, Frost JP, Kair RW. All human monocytes have the capability of expressing HLA-DQ and HLA-DP molecules upon stimulation with interferon gama. *J Immunol* 1986;137:519-24
22. Levy EM, Albany SA, Grindlinger G, Blac PH, Changes in mitogen responsiveness lymphocyte subsets after traumatic injury: relation to development of sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;32:224-33
23. Keane RM, Birmingham W, Shatney CM et al. Prediction of sepsis in the multitraumati c patient by assays of lymphocyte responsiveness. *Surg Gynecol Obstet* 1883; 156:163-67
24. Ayala A, Perrin MM, Wrtel W, Chaundry IH. Differential effects of hemorrhage on Kupffer cells: decreased antigen presentation despite increased inflammatory cytokine (IL-1, IL-6, TNF) release. *Cytokine* 1992; 4:66-75
25. Haupt W, Riese J, Mehler C, Weber K et al. Monocyte function before and after surgical trauma. *Dig Surg* 1998; 15:102-04
26. Faist E, Stork M, Haultner L 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
27. Polk HC, George CD, Wellhausen SR et al A systematic study of host defense processes in badly injured patients. *Ann Surg* 1986; 204:282-99
28. Calandra T, Heumann D. Inhibitory cytokines in Immune response in the critically ill. Marshall JC, Cohen J (eds). Springer. Berlin 2000 pp 67-83
29. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaundry IH. Diferential alterations in plasma IL-6 and TNF levels following trauma and hemorrhage. *Am J Physiol* 1991; 260:R167-R171
30. Roumen RM, Hendriks T et al. Cytokine patterns in patients after major surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. *Ann Surg*; 6:769-76
31. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor an interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25:1813-19
32. Miller-Graciano CI, Szabo G, Griffey K, Metha B, Kodys K, Catalano D. Role of elevated monocyte transforming growth factor beta (TGF-beta) production in posttrauma immunosuppression. *J Clin Immunol* 1991; 11:95-102
33. Asadullah K et al. Immunodepression following neurosurgical l procedures. *Crit Care Med* 1995; 23:1976-83
34. Maskin B, Gamella D, Solari Liliana, Videtta W, Barboza M Fernanda, Geliz Libardo, Rondina C. Liberación precoz de la citokina antiinflamatori a IL-10 en el Trauma Severo de Craneo. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:573-576
35. Cavaillon JM, Adip-Conquy M. The pro-inflammatory cytokine cascade. In Immune response in the critically ill. Marshall JC, Cohen J (eds). Springer. Berlin. 2000 pp 37-66