

1 **Revisión sistemática de las variaciones inmunológicas celulares y humorales en**
2 **respuesta a la anestesia en perros sanos**

3
4 **A systematic review on cellular and humoral immunological variations reported in response to**
5 **anesthesia in healthy dogs**

6
7 *Immune response to anesthesia in dogs*

8
9
10 **Ana María Alzate (†), MV, Esp, MSc; Alejandra Uribe, MV, MSc; Luis Adolfo Vergara, MV, MSc**

11
12 Grupo Centauro, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia,
13 Colombia.

14 † Dirección postal: Calle 75Sur #34-240, teléfono: +57 (4) 6122424. E-mail: ana.alzatev@udea.edu.co

37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73

RESUMEN

La presente revisión tuvo como objetivo explorar sistemáticamente la evidencia científica de los cambios inmunológicos asociados a la anestesia en caninos clínicamente sanos, sometidos o no a procedimientos quirúrgicos, con el fin de proporcionar información de interés acerca de herramientas, protocolos y procesos que permitan a los anestesiólogos veterinarios tener un punto de vista adicional en el cuidado del paciente. Desde la metodología PRISMA, se realizó un proceso inicial de búsqueda en las plataformas de búsqueda OVID®, SciELO Citation Index® y Redalyc®. A partir de una pregunta de investigación, se realizó la búsqueda de títulos relevantes, considerando únicamente artículos originales y reportes de casos publicados en revistas indexadas y bajo procesos de revisión por pares. Posteriormente, se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos definitivos buscando información adicional (*snowballing*). Cuatro artículos definitivos fueron considerados para la presentación de resultados y discusión, todos publicados en inglés, entre 2002 y 2015, siendo Japón fue el país de publicación más común (3/4). A partir de la información colectada de los cuatro estudios definitivos de la presente revisión sistemática, se puede inferir que existen variaciones inmunológicas en los pacientes sometidos a anestesia general, encontrándose diferencias importantes en las respuestas inmunológicas entre la anestesia total intravenosa y la inhalada. Adicionalmente, es de resaltar la ausencia de investigación de tipo experimental que permita no solo analizar las diferencias entre los tipos de anestesia, sino también entre los diferentes protocolos anestésicos y pacientes con enfermedades concomitantes.

Palabras clave: anestesia general; apoptosis; canino; inmunidad.

ABSTRACT

The objective of this review was to explore systematically the scientific evidence of immunological changes associated with anesthesia in clinically healthy dogs, submitted or not to surgical procedures, in order to provide information of interest about tools, protocols y processes, allowing veterinary anesthesiologists an additional point-of-view in patient care. From the PRISMA methodology, an initial search process was carried out on the OVID®, SciELO Citation Index®, and Redalyc® search platforms. Based on a research question, a relevant titles search was done, considering only original articles and case reports published in indexed and under peer-review journals. Subsequently, the reference lists of the definitive articles were searched for additional information (*snowballing*). Four definitive articles were considered for the presentation of results and discussion all published in English, from 2002 to 2015, being Japan the most common publication country (3/4). From the information collected from the four definitive studies of the present systematic review, it could be inferred that immunological variations are found in patients undergoing general anesthesia, were important differences can be found between total intravenous and inhaled anesthesia. In addition, it is important to resemble the absence

74 of experimental research that allows, not only to analyze the differences between the types of anesthesia, but
75 also between the different anesthetic protocols and patients with concomitant diseases.

76

77 **Key words:** apoptosis; canine; general anesthesia; immunity.

78

79

80

INTRODUCCIÓN

81

82 Hoy en día, la anestesia general se usa no solo para procedimientos quirúrgicos, sino también para
83 diversos procedimientos de diagnóstico no invasivos. Se ha considerado históricamente que los procedimientos
84 realizados bajo anestesia —salvo que no se presenten complicaciones inmediatas, tiene poco o ningún impacto
85 a largo plazo en el paciente (Homburger y Meiler, 2006). Y, a pesar de que la principal responsabilidad del
86 anesthesiólogo es el bloqueo del dolor, el alivio de las molestias durante la cirugía y el monitoreo hemodinámico
87 del paciente (Salo, 1992), hay un cuerpo creciente de evidencia que brinda nueva información sobre los efectos
88 de los anestésicos en el sistema inmune, dando una nueva visión al anesthesiólogo (Homburger y Meiler, 2006).

89

90 La respuesta inmune peri-operatoria podría modificar los mecanismos celulares inmunes de ciertos
91 estados de enfermedad, influyendo en la patogenia de muchas enfermedades crónicas, infecciones, algunas
92 formas de cáncer y trastornos autoinmunes, contribuyendo a la aceleración de la enfermedad y provocando
93 resultados desfavorables a largo plazo. Lo anterior considerando que la respuesta inmune está íntimamente
94 involucrada en la regulación homeostática y sistemas efectores, que a su vez están estrechamente conectados
95 con los otros sistemas del cuerpo (Salo, 1992).

96

97 En medicina veterinaria aun es escasa la información científica que puedan esclarecer por completo los
98 efectos de la anestesia sobre el sistema inmune, ya que en los estudios realizados se han utilizado diversos
99 protocolos y de igual forma diferentes procedimientos quirúrgicos, lo que no permite concluir con certeza los
100 mecanismos de las variaciones inmunológicas y a que están asociadas (Anderson *et al.*, 2014a). Adicionalmente,
101 es cada vez más importante conocer los efectos inmunológicos de los fármacos utilizados en anestesia, no solo
102 para prevenir el daño, sino también para evitar su uso deliberado, protegiendo a los pacientes de los riesgos
103 durante y después de la cirugía (Anderson *et al.*, 2014b).

104

105 La presente revisión tuvo como objetivo explorar sistemáticamente la evidencia científica de los
106 cambios inmunológicos asociados a la anestesia en caninos clínicamente sanos, sometidos o no a procedimientos
107 quirúrgicos, con el fin de proporcionar información de interés acerca de herramientas, protocolos y procesos
108 que permitan a los anesthesiólogos veterinarios tener un punto de vista adicional en el cuidado del paciente.

109

110

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se basó en los lineamientos aportados desde PRISMA (por sus siglas en inglés -*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*; Liberati *et al.*, 2009). Los procesos de identificación de artículos relevantes consideraron una pregunta específica: ¿Cuáles son las variaciones inmunológicas celulares y humorales en caninos clínicamente sanos sometidos a anestesia general? El proceso de búsqueda fue implementado en junio 19 de 2019 y actualizado el 21 de agosto de 2019.

Dos plataformas de búsqueda fueron utilizadas (OVID® y Web of Science®) la cual incluye MEDLINE, CAB Abstracts, Biological Abstracts®, Embase, Web of Science™ Core Collection, Biological Abstracts®, Current Contents Connect®, KCI-Korean Journal Database®, Russian Science Citation Index®, y SciELO Citation Index® databases. La pregunta de investigación permitió dividir los componentes y los términos de búsqueda para su posterior búsqueda en las bases de datos, a saber: (Variation OR Change* OR Alteration* OR Disturb* OR Modification* OR Consequence*) AND (Immunity OR Defense* OR immune OR immunological) AND (Cellular OR Neutrophil* OR NK OR Natural killer* OR Lymphocyte* OR Monocyte* OR Basophil* OR Eosinophil* OR Macrophage*) AND (Humoral OR Immunoglobulin* OR Interleukin* OR Antibody* OR Complement) AND (Canine OR Dog* OR Bitch*) AND (ASA1 OR healthy) AND (Anesthesia OR sedation OR surgery OR intravenous OR Inhaled* OR Propofol OR Isoflurane OR Sevoflurane OR Desflurane OR nitrous oxide OR Tumor* OR neoplasia OR cancer OR Oncology*). Los criterios de inclusión consideran solo artículos originales publicados en inglés y español, en revistas bajo revisión por pares evaluadores. No hubo limitaciones de año o país de publicación. Los artículos duplicados no fueron considerados en ninguna de las fases de evaluación.

La primera selección se realizó a partir de la información obtenida en el título. Dos de los autores (AA, NC) realizaron la selección y se estimó un coeficiente kappa a partir de los resultados de evaluación. La exclusión de los títulos fue realizado en consideración a sus posibilidades de responder la pregunta de investigación. Las razones para la exclusión fueron las siguientes: I) No relacionado con el tema (e.g. sorafenib, tumor, inmunoterapia, quimioterapia, cimetidina, virus distemper, irradiación); II) No en perros (e.g. gatos, ratón, humanos, primates); III) No en pacientes sanos (e.g. cáncer, geriátricos, pacientes de cuidado intensivo), IV) No en pacientes bajo anestesia general (e.g. *in vitro*, anestesia epidural); V) No artículos originales o reporte de caso (e.g. resúmenes, revisiones de literatura, libros). Todas las citas seleccionadas por al menos uno de los autores fueron consideradas para continuar en el proceso.

Como segunda parte del proceso, los artículos elegibles por título fueron examinados a partir de la información contenida en el resumen por dos de los autores (AA, AU) y se estimó un coeficiente kappa a partir de los resultados de evaluación. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que se consideraron

147 en la evaluación por título. Los conflictos entre las evaluaciones por los dos autores fueron solucionadas por
148 consenso entre los revisores, y en caso tal se consideró la opinión de un tercer revisor.

149

150 Los artículos resultantes fueron evaluados por dos autores (AA, LV) de acuerdo a la información
151 contenido en el texto completo, asegurando el contenido de información relevante (evidencia) que lograra
152 responder la pregunta de investigación. Cada texto completo fue revisado con particular atención en materiales
153 y métodos y en la sección de resultados. Los artículos fueron considerados como elegibles siguiendo los criterios
154 de inclusión y exclusión mencionados anteriormente. Se estimó un coeficiente kappa a partir de los resultados
155 de evaluación.

156

157 Dos de los autores (AA, NC) realizaron la búsqueda de citas relevantes de las listas bibliográficas
158 identificadas en los artículos elegidos por texto completo (procedimiento de “*snowballing*”). Un segundo
159 *snowballing* fue realizado, considerando la lista bibliográfica de los artículos encontrados en principio.
160 Finalmente, los libros con temas relacionados fueron considerados como referencia de búsqueda.

161

162 Después de compilar todos los artículos disponibles y asegurando el cumplimiento de los criterios antes
163 mencionados, se presentó un resumen teniendo en cuenta la información extraída (i.e. año y país de reporte,
164 protocolo anestésico, número de animales, línea celular de la alteración reportada, alteración y observaciones).

165

166

167

RESULTADOS

168

169 La búsqueda electrónica, que combinó los resultados de los motores de búsqueda mencionados
170 anteriormente, arrojó 281 citas elegibles (después de la eliminación de duplicados; $n = 57$), publicadas desde
171 1970 hasta julio 2019. Todos fueron títulos potencialmente relacionadas con el tema de esta revisión.

172

173 Después de leer los títulos de los artículos, 265 se consideraron irrelevantes (acordado por los dos
174 revisores). El número final de citas basadas en la selección del título fue de 16 (retenido por al menos un revisor).
175 Después de leer los resúmenes de los artículos, 13 fueron excluidos (por ambos revisores) y quedaron 3 artículos
176 originales para la revisión de texto completo. El texto completo de dos artículos se revisó por completo y se
177 conservaron para la extracción de datos.

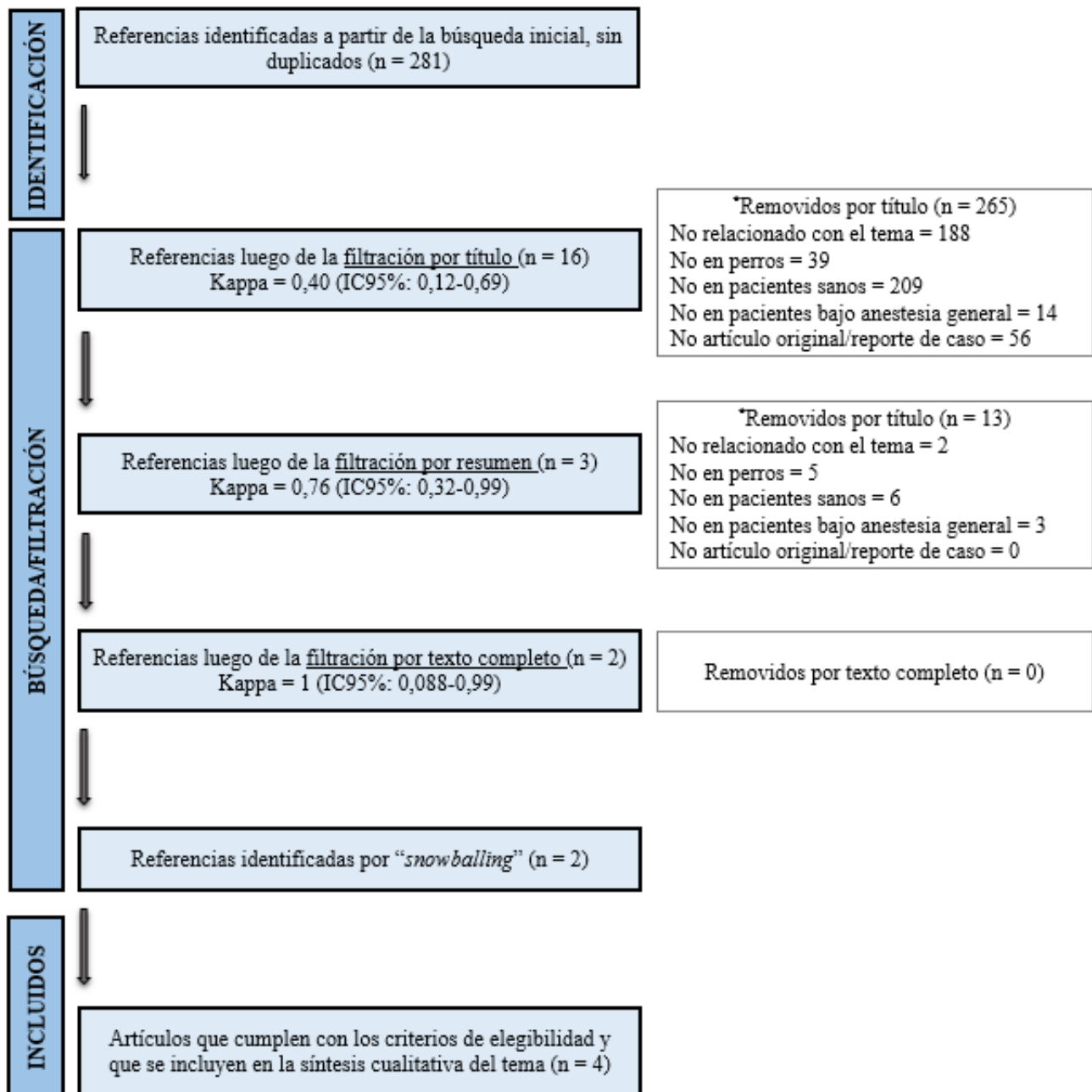
178

179 La estrategia de *snowballing* se aplicó luego a través de las listas de referencias de los dos artículos
180 definitivos. Se conservaron dos artículos adicionales, utilizando la misma estrategia descrita anteriormente. La
181 Figura 1 describe el proceso de selección y los resultados de los registros que coinciden con los términos de
182 búsqueda.

183

184
185

Los cuatro artículos seleccionados fueron publicados en inglés, entre 2002 y 2015. Japón fue el país de publicación más común (3/4).



186

187 **Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos relevantes (PRISMA), que describe el
188 progreso de las citas a través de la revisión sistemática.

189 *Algunos títulos/resúmenes cumplían con más un criterio de exclusión.

190

191 Se presenta a continuación información compilada de la metodología y resultados para cada uno de los
192 artículos definitivos (n = 4).

193

194 *Yamada et al. (2002)*. Se realizó una investigación de la población y función de linfocitos en sangre
195 periférica canina, en animales con o sin laparotomía y bajo anestesia por inhalación. Se consideraron 14 perros
196 Beagle sanos (7 machos y 7 hembras), con una edad media de 4 años y un peso promedio 10,6 Kg. Se dividieron
197 aleatoriamente en dos grupos, Grupo A (laparotomía) y grupo B (sin laparotomía). En ambos grupos se realizó
198 una inducción con tiopentona de sodio a 12,4-16,5 mg/Kg, según las necesidades de cada paciente. Se procedió
199 a la intubación y se instauró ventilación mecánica. El mantenimiento se realizó durante 3 h con isoflurano al
200 1,2-1,5%. En total se colectaron 10 muestras de sangre, las cuales fueron tomadas desde el momento antes de
201 la anestesia hasta el día 28 del posquirúrgico. Se evaluó número de linfocitos, subpoblaciones de linfocitos,
202 proporción de linfocitos apoptóticos y niveles plasmáticos de cortisol. Se encontró linfopenia en ambos Grupos
203 después de la anestesi; la citometría de flujo indicó una mayor reducción en la proporción de linfocitos T que
204 en linfocitos B. De igual forma, la apoptosis se encontró en ambos Grupos, con un mayor porcentaje de células
205 apoptóticas en el Grupo A. Los niveles plasmáticos de cortisol se elevaron más en el grupo A al final de la
206 anestesia. Estos resultados indican que el trauma quirúrgico concomitante con la anestesia podría afectar la
207 inmuno-competencia reduciendo el número y la función de los linfocitos.

208
209 *Simeonova et al. (2008)*. Se consideraron 22 perros mestizos sanos (11 machos y 11 hembras), con un
210 peso promedio de 18,3 Kg y edad entre 3 y 5 años. Los perros se dividieron en 2 grupos experimentales y un
211 grupo control. El primer grupo (n = 8) fue anestesiado con halotano a 2,5 y 3%, el segundo grupo (n = 8) recibió
212 anestesia epidural con lidocaína, y seis animales restantes sirvieron como grupo control. En los tres grupos
213 experimentales se realizó una pre-medicación con sulfato de atropina 0.02 mg/Kg y maleato de acepromacina
214 a 0,1 mg/kg IM. Se realizaron tres tomas de muestras, en los tiempos 0, 120 minutos y 24 h después de la pre-
215 medicación con el fin de evaluar el recuento total de linfocitos, el porcentaje de células mononucleares
216 apoptóticas de sangre periférica (PBMC) por citometría de flujo, concentraciones plasmáticas del factor de
217 necrosis tumoral de citoquinas-alfa (TNF-alfa) e interleucina-10 (IL-10) por ensayo de inmunoabsorción ligado
218 a enzimas (ELISA) y los niveles plasmáticos de cortisol por radio-inmuno-ensayo. Tanto el grupo medicado
219 con halotano como el que recibió la anestesia epidural (primer y segundo grupo, respectivamente), se encontró
220 una inducción a la apoptosis de PBMC, con una ligera disminución en el recuento de linfocitos. Estos efectos
221 fueron transitorios y se desvanecieron tras las 24 h, sin cambios en los perfiles de TNF-alfa ni de IL-10.

222
223 *Tomihari et al. (2015)*. Se realizó un estudio con 12 Beagles adultos sanos (6 machos y 6 hembras),
224 con una edad promedio de 1, años. Se conformaron dos grupos de forma aleatoria, a saber, grupo propofol y
225 grupo isoflurano. A ambos grupos se les realizó una co-inducción con midazolam a 0,3 mg/kg IV; 5 min después
226 se les aplicó propofol al 1% a 6 mg/Kg IV. En el grupo propofol la anestesia se mantuvo con una infusión de
227 propofol a 0,5 mg/kg/min y fentanilo a 0,2 mcg/kg/min de manera continua. El grupo isoflurano se mantuvo
228 con una infusión de fentanilo a 0.2 mcg/kg/min continua y el vaporizador del isoflurano se mantuvo entre 1 y
229 1,2%. Se colectaron muestras de sangre antes de la anestesia (tiempo 0), después de la anestesia (2 h), 1, 3 y 7
230 días después de la anestesia. Los resultados sugirieron que, en comparación con el propofol, el isoflurano tiene

231 una inmunodepresión más intensa, mientras que el propofol puede tener efectos inmunoprotectores. Por lo tanto,
232 la anestesia total IV con propofol puede beneficiar el apoyo inmunológico en el periodo perioperatorio de los
233 perros.

234

235 *Miyata et al. (2013)*. Trece perros de raza Beagle adultos sanos (4 machos y 9 hembras), con una edad
236 media de 1,8 años fueron incluidos en el presente. Los individuos fueron asignados aleatoriamente a dos grupos,
237 a saber, 7 en el grupo anestesia y 6 en el control. A los perros del grupo anestesia se les aplicó propofol a 7
238 mg/kg IV y el mantenimiento se realizó con isoflurano 2% durante 3 h. En los pacientes del grupo control se
239 instauró un catéter en una vena cefálica, para efectos de manipulación similares. Se colectaron muestras de
240 sangre venosa en ambos grupos antes de la anestesia (tiempo basal) y a las 24, 120 y 192 h después de la
241 anestesia. Se evaluó la actividad citotóxica de las células natural Killer (NK) y la proporción de linfocitos. Se
242 encontró que la actividad citotóxica de las células NK disminuyó significativamente 24 h después de la anestesia
243 en comparación con la línea base. De igual forma el recuento de linfocitos disminuyó considerablemente a las
244 24 h en el grupo anestesia en comparación con el valor del grupo control, mientras que a las 120 h después de
245 la anestesia ya se encontraban dentro de los valores normales.

246

247

248

DISCUSIÓN

249

250 El objetivo de esta revisión sistemática fue recopilar, describir y analizar estudios originales o reportes
251 de caso que informaran acerca de la respuesta celular y humoral en perros clínicamente sanos sometidos a
252 anestesia general. Se evaluaron cuatro artículos que cumplían los criterios de inclusión definidos *a priori*, los
253 cuales correspondieron en su totalidad a reportes de caso.

254

255 Un hallazgo a resaltar es que el recuento de linfocitos disminuyó considerablemente en todos los
256 estudios definitivos, coincidiendo con estudios realizados en humanos (Toft *et al.*, 1993; Elena *et al.*, 2005). Sin
257 embargo, estos estudios proponen además que el aumento o la disminución de linfocitos está directamente
258 influenciada por las concentraciones de cortisol en sangre, presentando mayor inhibición en los pacientes que
259 reciben anestesia total IV, lo que se contradice con otros estudios en los cuales el propofol mostró menos
260 citotoxicidad e inducción de apoptosis (Anderson *et al.*, 2014a). Dicha reducción también puede darse por una
261 redistribución sanguínea secundaria a la hipotensión y un posible aumento del flujo esplénico, ya que este se
262 incrementó un 135% en pacientes humanos, encontrándose además linfocitosis marcada en el área esplénica
263 (Toft *et al.*, 1993). Una redistribución de linfocitos de sangre periférica al tejido linfático, podría explicar en
264 parte el efecto inmunosupresor de estrés anestésico-quirúrgico. Otro factor importante en la reducción de
265 linfocitos de sangre periférica es la apoptosis, la cual se puede evidenciar dada la actividad de caspasas como
266 marcador de apoptosis celular (Wei *et al.*, 2008). Algunos estudios *in vitro* con células humana han encontrado
267 que el isoflurano y, en menor medida el sevoflurano, la apoptosis se induce por la unión a proteínas de

268 membrana específicas que generan liberación excesiva de calcio por parte de la célula. Dicha respuesta no se
269 presenta al propofol (Matswoka *et al.*, 2001). Estos resultados concuerdan con estudios realizados en medicina
270 veterinaria, en donde se ha encontrado que el propofol muestra una menor inducción de apoptosis y citotoxicidad
271 en comparación a la anestesia inhalada (Tomihari *et al.*, 2015). En todos los estudios definitivos de la presente
272 revisión sistemática se encontró además que estos efectos eran transitorios, disminuyendo considerablemente a
273 las 24 h y recuperándose entre el segundo y tercer día posterior a la medicación anestésica, lo cual concuerda
274 con la literatura (Delogu G. *et al.*, 2000; Elena *et al.*, 2005). Además, los autores en dicha revisión no
275 diferenciaron los efectos de la anestesia y la cirugía.

276

277 La actividad citotóxica de las NK también es fluctuante y se encontró una disminución en pacientes que
278 fueron anestesiados (Miyata *et al.*, 2013), concordando con estudios realizados en humanos (Tonenssen *et al.*,
279 1984). Lo anterior indica que la actividad de las NK está íntimamente relacionada con la actividad suprarrenal
280 y esta a su vez, como principal mediadora del estrés, genera un agotamiento o redistribución de las NK y de
281 otras subpoblaciones de linfocitos. La importancia de las NK radica en que son linfocitos que pueden causar
282 daño celular inespecífico al inducir toxicidad celular sin sensibilización por un antígeno y por lo tanto juegan
283 un papel importante en los mecanismos inmunes no específicos, entre ellos localización de células tumorales
284 (Miyata *et al.*, 2015). Por lo tanto, podríamos deducir que el protocolo anestésico empleado influiría
285 directamente en la actividad de estas células en pacientes con cuadros tumores.

286

287 Muchas interacciones y funciones efectoras de los leucocitos están mediados por sustancias de acción
288 corta llamadas citoquinas, estas a su vez son producidas por los mismos linfocitos. Un ejemplo claro es como
289 citoquina IL-12 induce una mayor liberación de INF-gama y este a su vez potencia la actividad citotóxica de las
290 NK (Martín-Fontecha *et al.*, 2004). En la presente revisión sistemática se encontró que la expresión de la
291 citoquina IL-2 se mantuvo en los pacientes, sin verse notablemente afectada por la anestesia. Sin embargo, en
292 algunas revisiones de literatura se reporta que tanto el propofol como la ketamina pueden disminuir la
293 producción y o liberación de esta IL, al igual que la morfina (Lisowska *et al.*, 2013). La citoquina IL-10 aumentó
294 en los pacientes a los que se les realizó un mantenimiento anestésico con isoflurano (Tomihari *et al.*, 2015). La
295 misma es producida por monocitos, macrófagos, células T reguladoras y linfocitos B, y es la principal citoquina
296 antiinflamatoria porque inhibe la síntesis de IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12 (Colucci *et al.*, 2013).

297

298 Debido a que la IL-2 es pro-inflamatoria, participando activamente en la diferenciación de linfocitos T
299 y la segunda antiinflamatoria capaz de inhibir la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias, se podría inferir que
300 los anestésicos inhalados pueden tener algunos efectos benéficos según el escenario, pues en algunos estudios
301 han sido considerados como parte del tratamiento de daño pulmonar agudo, ya que la inhalación de isoflurano
302 durante la ventilación mecánica protege contra la lesión pulmonar al prevenir las respuestas pro-inflamatorias
303 mediadas por la citoquina IL-10. Esta protección esta mediada por la señalización de algunas quinasas (Byles
304 *et al.*, 2012).

305 Los glucocorticoides (CG) son hormonas significativamente inmunomoduladoras. Estos se unen a
306 receptores específicos que se traslocan al núcleo y modulan la expresión de citoquinas. En un estudio realizado
307 en humanos se reportó que los CG disminuyeron considerablemente la producción de IL-1, TNF-alfa, IL-2, IL-
308 3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ , IL-6. Adicionalmente, anestésicos inhalatorios como el sevoflurano pueden
309 aumentar las concentraciones plasmáticas de los CG, mientras que el propofol lo disminuye (Schneemilch *et*
310 *al.*, 2005). Sin embargo, únicamente se reporta medición de cortisol en la presente revisión sistemática,
311 encontrándose incrementado en el grupo al que se le realizó laparotomía, en comparación al grupo al que solo
312 se le realizó anestesia sin procedimiento quirúrgico (Yamada *et al.*, 2002), concluyéndose que la elevación del
313 cortisol era causado por el estrés quirúrgico, más que por los medicamentos anestésicos.

314

315 El uso de barbitúricos en anestesiología es más limitado debido a que hoy en día existen otros fármacos
316 con mejores propiedades. Sin embargo, en la presente revisión el uso de los mismos fue amplio, encontrándose
317 que tiene efectos inmunosupresores, en concordancia con otros estudios que se han realizado en ratas, en donde
318 la inyección peritoneal de tiopental sódico resultó en la disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos
319 peritoneales (Anderson *et al.*, 2014b). Adicionalmente, otros estudios en humanos proponen que los barbitúricos
320 aumentan la neurosensibilización y conducen a la depresión de la actividad linfocitaria (Starchenko *et al.*, 1996).

321

322 En la presente revisión no se logró reconocer propiamente el efecto en el sistema inmunológico del uso
323 de midazolam, ya que se usó como co-inductor en ambos grupos experimentales en uno de los artículos
324 definitivos (Tomihari *et al.*, 2015). Otros estudios sugieren que las benzodiazepinas tienen un efecto supresor
325 tanto en la inmunidad innata como adquirida, especialmente cuando se usan crónicamente. Un estudio realizado
326 en equinos consideró el uso de midazolam, reportando una reducción dosis-dependiente del estallido oxidativo
327 de neutrófilos de sangre periférica y macrófagos peritoneales (Massoco y Palermo-Neto, 2003).

328

329 El propofol es ampliamente usado en anestesiología veterinaria, tanto para la inducción como el
330 mantenimiento de la anestesia. En la presente revisión se pudo encontrar que el mismo presenta un efecto
331 modulador positivo, probablemente evitando la inactivación de células NK y la disminución de linfocitos en
332 comparación a otros protocolos anestésicos (Miyata *et al.*, 2013; Tomihari *et al.*, 2015). Otros autores proponen
333 propiedades antioxidantes, inhibiendo la generación de especies reactivas de oxígeno (Sanders *et al.*, 2011),
334 esto en relación a estudios en humanos, indican que con su uso hubo una reducción de radicales libres en cirugía
335 cardíaca (Corcoran *et al.*, 2006).

336

337 Con respecto a los anestésicos volátiles, algunos autores sugieren su uso tiene una inhibición
338 dependiente de la dosis sobre neutrófilos, citoquinas e que induce apoptosis de linfocitos (Homburger y Meiler,
339 2006). Dichas observaciones concuerdan con los hallazgos de la presente revisión, ya que tanto el halotano
340 como el isoflurano mostraron inducir una disminución del conteo de linfocitos, probablemente por apoptosis
341 (Simeonova *et al.*, 2008; Tomihari *et al.*, 2015). Sin embargo, algunos estudios sugieren un efecto modulador

342 positivo de los anestésicos volátiles en procesos de sepsis, proponiendo que este puede provocar un deterioro
343 prolongado del mecanismo de defensa antibacteriano del huésped, y dicha inhibición en los neutrófilos puede
344 desempeñar un papel fundamental en la protección retardada del tejido (Anderson *et al.*, 2014a).

345

346 La presente revisión sistemática tiene varias fortalezas. Se hizo seguimiento a un protocolo respaldado
347 por la literatura (PRISMA), fundamentado en una pregunta de investigación claramente delimitada. Se evaluó
348 la elegibilidad de los estudios a partir del uso de criterios de inclusión/exclusión pre-establecidos y explícitos
349 durante todo el proceso y no se consideraron restricciones geográficas o temporales.

350

351 La principal limitación de la presente revisión sistemática fue la escasa información que se encuentra
352 en cuanto al tema en medicina veterinaria, ya que la gran mayoría de la información se encuentra relacionada
353 con estudios *in vitro* en otras especies y en humanos. Adicionalmente, la literatura gris (documentos, informes,
354 notas técnicas, tesis y disertaciones inéditas u otros documentos producidos y publicados por agencias
355 gubernamentales, instituciones académicas y otros grupos, y no distribuidos o indexados por editoriales
356 comerciales) no se consideraron en la mayoría de los casos, dada la dificultad para su obtención.

357

358

359

CONCLUSIONES

360

361 Tanto en perros como en humanos, el número de linfocitos periféricos disminuye y la proporción de linfocitos
362 apoptóticos aumenta a medida que la inmunidad se ve comprometida, tanto por la tensión quirúrgica como por
363 la anestésica. El estrés anestésico y/o quirúrgico afecta significativamente la inmunidad celular en el
364 postoperatorio inmediato en pacientes sanos, aumentando la susceptibilidad a complicaciones infecciosas y lo
365 anterior se correlaciona con la morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades de base. La anestesia
366 puede aumentar o reducir este efecto, por lo tanto, podría usarse como una opción terapéutica en algunos casos.

367

368

369

LITERATURA CITADA

370

371 *Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. 2014a.* The immune response to anesthesia: Part 1. *Vet Anaesth*
372 *Analg* (41):113-126. doi:[10.1111/vaa.12125](https://doi.org/10.1111/vaa.12125)

373

374 *Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. 2014b.* The immune response to anesthesia: Part 2 sedatives,
375 opioids, and injectable anesthetic agents. *Vet Anaesth Analg* 41(6):553-566. doi: [10.1111/vaa.12191](https://doi.org/10.1111/vaa.12191).

376

377 *Byles V, Zhu L, Lovaas JD, Chmielewski LK, Wang J, Faller DV, Dai Y. 2012.* SIRT1 induces EMT by
378 cooperating with EMT transcription factors and enhances prostate cancer cell migration and metastasis.
379 *Oncogene* 31(43):4619-4629. doi: [10.1038/onc.2011.612](https://doi.org/10.1038/onc.2011.612).
380

381 *Colucci DG, Puig NR, Hernandez-Pando R. 2013.* Influence anaesthetic drugs on immune response: from
382 inflammation to immunosuppression. *OA Anaesthetics* 1(3):1-7. Disponible en:
383 <http://www.oapublishinglondon.com/images/article/pdf/1400841766.pdf>
384

385 *Corcoran T.B, Engel A, Sakamoto H, O'Shea A, Callaghan E, Shorten G.D. 2006.* The effects of propofol on
386 neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass
387 grafting in patients with impaired ventricular function. *Br J Anaesth* 97(6):825-831. doi: [10.1093/bja/ael270](https://doi.org/10.1093/bja/ael270)
388

389 *Delogu GI, Moretti S, Antonucci A, Marcellini S, Masciangelo R, Famularo G, Signore L, De Simone C.*
390 *2000.* Apoptosis and surgical trauma dysregulated expression of death and survival factor on peripheral
391 lymphocytes. *Arch Surg* 135(10):1141-1147. Disponible en:
392 <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/article-abstract/390717>
393

394 *Elena GA, Gobbo M, Graziola E, Colucci D, Puig NR, Mendez F. 2005.* Estudio sobre la respuesta de estrés,
395 hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías
396 videolaparoscópicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 52(4):208-216.
397

398 *Homburger JA, Meiler SE. 2006.* Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anaesthesiol*
399 19(4):423-428. doi: [10.1097/01.aco.0000236143.61593.14](https://doi.org/10.1097/01.aco.0000236143.61593.14)
400

401 *Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen*
402 *J, Moher D. 2009.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that
403 evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 6(7):e1000100. doi:
404 [10.1371/journal.pmed.1000100](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100).
405

406 *Lisowska B, Szymańska M, Nowacka E, Olszewska M. 2013.* Anesthesiology and the cytokine network.
407 *Postepy Hig Med Dosw* 67:761-769. Disponible en: <http://www.phmd.pl/api/files/view/29187.pdf>
408

409 *Martín-Fontecha AI, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F. 2004.* Induce
410 recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming. *Nat Immunol* 5(12):1260-
411 1265. doi: [10.1038/ni1138](https://doi.org/10.1038/ni1138)
412

413 **Massoco C, Palermo-Neto J. 2003.** Effects of midazolam on equine innate immune response: a flow cytometric
414 study. *Vet Immunol Immunopathol* 95(1-2):11-19. doi: [10.1016/S0165-2427\(03\)00097-7](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(03)00097-7)
415

416 **Matswoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. 2001.** Inhalation anesthetics induce apoptosis
417 in normal peripheral lymphocytes *in vitro*. *Anesthesiology* 95(6):1467-1472.
418 [https://pdfs.semanticscholar.org/7b61/5c14f25fb25b4b9a05e09daca44eb0cdcdb2.pdf?ga=2.116921349.2036](https://pdfs.semanticscholar.org/7b61/5c14f25fb25b4b9a05e09daca44eb0cdcdb2.pdf?ga=2.116921349.2036147692.1579555088-2098334687.1578520765)
419 [147692.1579555088-2098334687.1578520765](https://pdfs.semanticscholar.org/7b61/5c14f25fb25b4b9a05e09daca44eb0cdcdb2.pdf?ga=2.116921349.2036147692.1579555088-2098334687.1578520765)
420

421 **Miyata T, Honma R, Sato A, Matsumoto H, Koyama H, Tagawa M. 2015.** Effect of rCalFN- γ pretreatment
422 on propofol-isoflurane suppression of NK cytotoxic activity in the peripheral blood of dogs. *Res Vet Sci* 98:25-
423 29. doi: [10.1016/j.rvsc.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.12.002).
424

425 **Miyata T, Kodama T, Honma R, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Hara Y, Tagawa M. 2013.** Influence of general
426 anesthesia with isoflurane following propofol-induction on Natural Killer cell cytotoxic activities of peripheral
427 blood lymphocytes in dogs. *J Vet Med Sci* 75(7):917-921. doi: [10.1292/jvms.12-0436](https://doi.org/10.1292/jvms.12-0436)
428

429 **Salo M. 1992.** Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 36(3):201-
430 220. doi: [10.1111/j.1399-6576.1992.tb03452.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1992.tb03452.x)
431

432 **Sanders R, Hussell T, Maze M. 2011.** Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin* 29(4):687-706. doi:
433 [10.1016/j.anclin.2011.09.008](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2011.09.008).
434

435 **Schneemilch C, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. 2005.** Effect of 2 anesthetic techniques on the
436 postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor
437 surgery. *J Clin Anesth* 17(7):517-527. doi: [10.1016/j.jclinane.2004.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2004.12.017)
438

439 **Simeonova GP, Slavov E, Usunov R, Halacheva K, Dinev DN. 2008.** Increased apoptosis of peripheral blood
440 mononuclear cells (PBMC) during general and epidural anaesthesia in dogs. *Vet Res Commun* 32(8):619-626.
441 doi: [10.1007/s11259-008-9063-9](https://doi.org/10.1007/s11259-008-9063-9)
442

443 **Starchenko AA, Komarets SA, Kraskovkaia SV, Khlunovskii AN, Baranenko. 1996.** The characteristics of the
444 functional activity of cellular immunity factors in relation to the use of general anesthetics from different
445 pharmacological groups in operations for optic nerve neurolysis. *Anesteziol Reanimatol* 3:32-34.
446

447 **Toft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. 1993.** Redistribution of lymphocytes after
448 major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 37(3):245-249. doi: [10.1111/j.1399-6576.1993.tb03708.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03708.x)
449

450 **Tomihari M, Nishihara A, Shimada T, Yanagawa M, Miyoshi M, Miyahara K, Oishi A. 2015.** A comparison
451 if the immunological effects of propofol and isoflurane for maintenance of anesthesia in healthy dogs. *J Vet Sci*
452 77(10):1227-1233. doi: [10.1292/jvms.14-0611](https://doi.org/10.1292/jvms.14-0611)
453

454 **Tonenssen E, Huttler MS, Christenensen NJ, Shimitz O. 1984.** Natural Killer cell activity in patients
455 undergoing upper abdominal surgery: Relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesthesiol Scand*
456 28(6):654-660. doi:[10.1111/j.1399-6576.1984.tb02140.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1984.tb02140.x)
457

458 **Wei H, Liang G, Yang H, Wang Q, Hawkins B, Madesh M, Wang S, Eckenhoff RG. 2008.** The common
459 inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors.
460 *Anesthesiology* 108(2):251-260. doi: [10.1097/01.anes.0000299435.59242.0e](https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299435.59242.0e).
461

462 **Yamada R, Tsuchida S, Hara Y, Tagawa M, Ogawa R. 2002.** Apoptotic lymphocytes induced by surgical
463 trauma in dogs. *Anesthesiology* 16(2):131-137. doi: [10.1007/s005400200008](https://doi.org/10.1007/s005400200008)