

Revisión sistemática de las variaciones inmunológicas celulares en respuesta a la anestesia en perros sanos

A systematic review of cellular immunological variations in response to anesthesia in healthy dogs

Ana María Alzate^{1,2}, Alejandra Uribe¹, Luis Adolfo Vergara¹, Nathalia María Correa¹

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 fueron considerados para la presentación de resultados y discusión final, todos publicados en inglés, entre 2002 y 2015. A partir de la información colectada de los cuatro estudios 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

¹ Grupo Centauro, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Colombia

² E-mail: ana.alzatev@udea.edu.co

Recibido: 6 de febrero de 2020

Aceptado para publicación: 8 de septiembre de 2020

Publicado: 25 de noviembre de 2020

ABSTRACT

The aim of this review was to systematically explore the scientific evidence of the immunological changes associated with anesthesia in clinically healthy canines, whether or not they underwent surgical procedures, in order to provide information of interest about tools, protocols and processes that allow patients to veterinary anesthesiologists take 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 search for relevant titles was carried out, considering only original articles and case reports published in indexed journals and under peer review processes. Subsequently, the reference lists of the definitive articles were searched for additional information (snowballing). Four articles were considered for the presentation of final results and discussion, all published in English, between 2002 and 2015. From the information collected from the four studies, it can be inferred that there are immunological variations in patients undergoing general anesthesia, finding differences in immune responses between total intravenous and inhaled anesthesia. Additionally, it is noteworthy the absence of experimental research that allows not only to analyze the differences between the types of anesthesia, but also between the different anesthetic protocols and patients with concomitant diseases.

Key words: general anesthesia, apoptosis; canine, immunity

INTRODUCCIÓN

Hoy en día la anestesia general se usa no solo para procedimientos quirúrgicos, sino también para diversos procedimientos de diagnóstico no invasivos. Se ha considerado históricamente que los procedimientos realizados bajo anestesia, salvo que no se presenten complicaciones inmediatas, tienen poco o ningún impacto a largo plazo en el paciente (Homburger y Meiler, 2006). La principal responsabilidad del anesestesiólogo es el bloqueo del dolor, el alivio de las molestias durante la cirugía y el monitoreo hemodinámico del paciente (Salo, 1992). Sin embargo, hay una evidencia creciente sobre los efectos de los anestésicos en el sistema inmune, dando una nueva visión a la función del anesestesiólogo (Homburger y Meiler, 2006).

La respuesta inmune perioperatoria podría modificar los mecanismos celulares inmunes de ciertos estados de enfermedad, influyendo en la patogenia de muchas enfer-

medades crónicas, infecciones, algunas formas de cáncer y trastornos autoinmunes, contribuyendo a la aceleración de la enfermedad y provocando resultados desfavorables a largo plazo. Por lo tanto, se debe considerar que la respuesta inmune está íntimamente involucrada en la regulación homeostática y sistemas efectores, que a su vez están estrechamente conectados con los otros sistemas del cuerpo (Salo, 1992).

En medicina veterinaria aún es escasa la información científica que permite esclarecer los efectos de la anestesia sobre el sistema inmune. En los estudios realizados y reportados se han utilizado diversos protocolos y procedimientos quirúrgicos, lo que dificulta concluir con certeza los mecanismos de las variaciones inmunológicas y sus asociaciones (Anderson *et al.*, 2014a). Se requiere conocer los efectos inmunológicos de los fármacos utilizados en anestesia, no solo para prevenir el daño, sino también para evitar su uso deliberado, protegiendo a los pacientes de los riesgos durante y después de la cirugía (Anderson *et al.*, 2014b).

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.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática basada en los lineamientos aportados desde PRISMA (por sus siglas en inglés – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*; Moher *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 el 19 de junio de 2019 y actualizado el 21 de agosto del mismo año.

Se utilizaron tres plataformas de búsqueda (OVID®, SciELO Citation Index® y Redalyc®), las cuales incluyen MEDLINE, CAB Abstracts, Biological Abstracts®, Embase, Web of Science™ Core Collection, Biological Abstracts®, Current Contents Connect®, KCI-Korean Journal Database®, Russian Science Citation Index®, SciELO Citation Index® y Redalyc®. La pregunta de investigación permitió dividir los componentes y los términos de búsqueda para su posterior búsqueda en las bases de datos: (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*).

Se consideraron únicamente 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 realizada en consideración a sus posibilidades de responder la pregunta de investigación. Las razones para la exclusión incluyeron lo siguiente: 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 elegidos 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 en la evaluación por título. Los conflictos entre las evaluaciones por los dos autores fueron solucionados por consenso entre los revisores, y en caso tal se consideró la opinión de un tercer revisor.

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

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

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

RESULTADOS

La búsqueda electrónica, que combinó los resultados de los motores de búsqueda mencionados anteriormente, arrojó 281 citas elegibles (después de la eliminación de duplicados; n=57), las cuales fueron publicadas desde 1970 hasta julio de 2019.

Luego de la lectura de los títulos de los artículos, 265 se consideraron irrelevantes (acordado por los dos revisores). El número final de citas basadas en la selección del título fue de 16 (retenido por al menos un

revisor). Después de leer los resúmenes de los artículos, 13 fueron excluidos (por ambos revisores) y quedaron tres artículos originales para la revisión de texto completo. El texto completo de dos artículos se revisó por completo y se conservaron para la extracción de datos.

La estrategia de *snowballing* se aplicó luego a través de las listas de referencias de los dos artículos definitivos. Se conservaron dos artículos adicionales, utilizando la misma estrategia descrita anteriormente. No se obtuvo información adicional a partir de la revisión de los libros con temas relacionados. La Figura 1 describe el proceso de selección y los resultados de los registros que coinciden con los términos de búsqueda.

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

La información compilada de la metodología y resultados para cada uno de los artículos definitivos (n=4) fue la siguiente.

Yamada et al. (2002)

Se realizó una investigación de la población y función de linfocitos en sangre periférica canina, en animales con o sin laparotomía y bajo anestesia inhalada. Se consideraron 14 perros Beagle sanos (7 machos y 7 hembras), con una edad media de 4 años y un peso promedio de 10.6 kg. distribuidos aleatoriamente en dos Grupos: A (laparotomía) y B (sin laparotomía). En ambos grupos se realizó una inducción con tiopentona de sodio a 12.4-16.5 mg/kg. Se procedió a la intubación y se instauró ventilación mecánica. El mantenimiento se realizó durante 3 h con isoflurano al 1.2-1.5%. Se colectaron 10 muestras de sangre, tomadas desde el momento previo a la anestesia hasta el día 28 del posquirúrgico. Se evaluó el número de linfocitos, subpoblaciones de

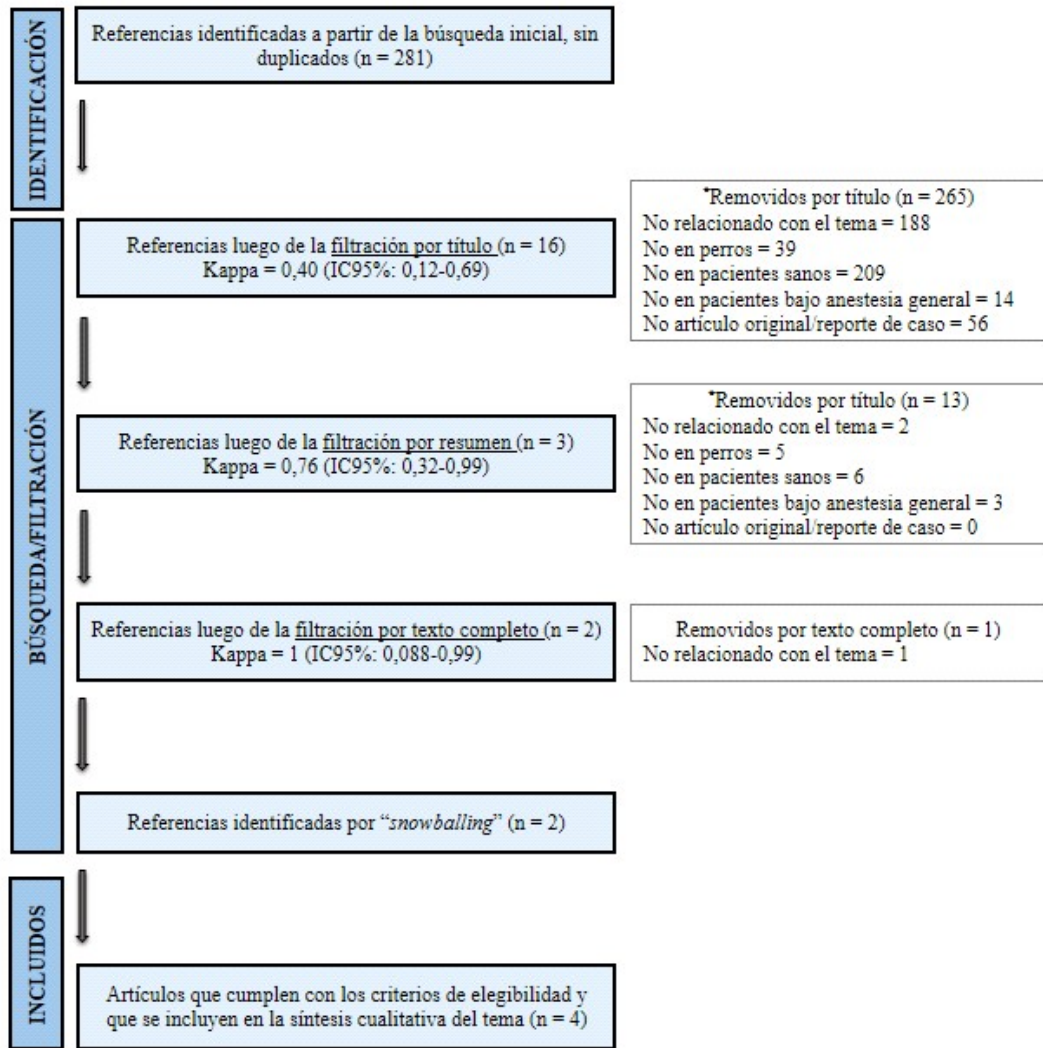


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos relevantes (PRISMA), que describe el progreso de las citas a través de la revisión sistemática. *Algunos títulos/resúmenes cumplían con más un criterio de exclusión

linfocitos, proporción de linfocitos apoptóticos y niveles plasmáticos de cortisol. Se encontró linfopenia en ambos grupos después de la anestesia. La citometría de flujo indicó una mayor reducción en la proporción de linfocitos T que en linfocitos B. Se encontró, además, apoptosis en ambos grupos, con un mayor

porcentaje de células apoptóticas en el Grupo A. Los niveles plasmáticos de cortisol se elevaron más en el Grupo A al final de la anestesia. Los resultados indican que el trauma quirúrgico concomitante con la anestesia podría afectar la inmunocompetencia, reduciendo el número y la función de los linfocitos.

Simeonova et al. (2008)

Se consideraron 22 perros mestizos sanos (11 machos y 11 hembras), con un peso promedio de 18.3 kg y edad entre 3 y 5 años. Los perros se distribuyeron en dos grupos experimentales y un grupo control. El primer grupo (n=8) fue anestesiado con halotano a 2.5 y 3%, el segundo grupo (n=8) recibió anestesia epidural con lidocaína, y los seis restantes sirvieron como grupo control. En los tres grupos se realizó una premedicación con sulfato de atropina 0.02 mg/kg y maleato de acepromacina a 0.1 mg/kg IM. Se tomaron tres muestras, a los 0 y 120 minutos y a las 24 h de la premedicación para evaluar el recuento total de linfocitos, porcentaje de células mononucleares apoptóticas de sangre periférica (PBMC) por citometría de flujo, concentraciones plasmáticas del factor de necrosis tumoral de citoquinas-alfa (TNF- α) e interleucina-10 (IL-10) mediante ELISA, y los niveles plasmáticos de cortisol por radioinmunoensayo. En los dos grupos medicados se encontró una inducción a la apoptosis de PBMC, con una ligera disminución en el recuento de linfocitos. Los efectos fueron transitorios y desaparecieron tras 24 h, sin cambios en los perfiles de TNF- α ni de IL-10.

Tomihari et al. (2015)

Se consideraron 12 perros Beagle adultos sanos (6 machos y 6 hembras), con una edad promedio de 1 año. Se conformaron dos grupos de forma aleatoria: grupo propofol y grupo isoflurano. A ambos grupos se les realizó una co-inducción con midazolam a 0.3 mg/kg IV, y 5 min después se les aplicó propofol al 1% a 6 mg/kg IV. En el primer grupo, la anestesia se mantuvo con una infusión de propofol a 0.5 mg/kg/min y fentanilo a 0.2 mcg/kg/min de manera continua. El grupo isoflurano se mantuvo con una infusión de fentanilo a 0.2 mcg/kg/min de manera continua y el vaporizador del isoflurano se mantuvo entre 1 y 1.2%. Se tomaron muestras de sangre antes de la anestesia (tiempo 0) y des-

pués de la anestesia: 2 h y 1, 3 y 7 días. Los resultados sugirieron que el isoflurano tiene una inmunodepresión más intensa que el propofol, mientras que este último puede tener efectos inmunoprotectores. Por lo tanto, la anestesia total IV con propofol podría beneficiar el apoyo inmunológico en el periodo perioperatorio de los perros.

Miyata et al. (2013)

Trece perros Beagle adultos sanos (4 machos y 9 hembras), con una edad media de 1.8 años fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: 7 en el grupo anestesia y 6 en el control. A los perros del grupo anestesia se les aplicó propofol a 7 mg/kg IV y el mantenimiento se realizó con isoflurano 2% durante 3 h. En los pacientes del grupo control se instauró un catéter en la vena cefálica para efectos de manipulación similares. Se colectaron muestras de sangre venosa antes de la anestesia (tiempo basal) y a las 24, 120 y 192 h después de la anestesia. Se evaluó la actividad citotóxica de las células *natural killer* (NK) y la proporción de linfocitos. Se encontró que la actividad citotóxica de las células NK disminuyó significativamente 24 h después de la anestesia en comparación con la línea base. El recuento de linfocitos disminuyó considerablemente a las 24 h en el grupo anestesia en comparación con el grupo control, pero a las 120 h de la anestesia los valores fueron normales.

DISCUSIÓN

Un hallazgo para resaltar es que el recuento de linfocitos disminuyó considerablemente en todos los estudios, coincidiendo con reportes previos en humanos (Toft *et al.*, 1993; Elena *et al.*, 2005). Sin embargo, dichos reportes proponen además que el aumento o la disminución de linfocitos está directamente influenciada por las concentraciones de cortisol en sangre, presentando mayor inhibición en los pacientes que reciben anestesia total IV. Los propuesto contra-

dice otros estudios en los cuales el propofol mostró menos citotoxicidad e inducción de apoptosis (Anderson *et al.*, 2014a). Dicha reducción también puede darse por una redistribución sanguínea secundaria a la hipotensión y un posible aumento del flujo esplénico, ya que este se incrementó en un 135% en pacientes humanos, encontrándose además linfocitosis marcada en el área esplénica (Toft *et al.*, 1993). Una redistribución de linfocitos de sangre periférica al tejido linfático podría explicar en parte el efecto inmunosupresor del estrés anestésico-quirúrgico.

Otro factor importante en la reducción de linfocitos de sangre periférica es la apoptosis, la cual se puede evidenciar dada la actividad de caspasas como marcador biológico (Wei *et al.*, 2008). Algunos estudios *in vitro* con células humanas han encontrado que el isoflurano y, en menor medida, el sevoflurano inducen la apoptosis dada la unión a proteínas de membrana específicas que generan liberación excesiva de calcio por parte de la célula. Dicha respuesta no se presenta con el propofol (Matswoka *et al.*, 2001). Estos resultados concuerdan con estudios realizados en medicina veterinaria, en donde se ha encontrado que el propofol muestra una menor inducción de apoptosis y citotoxicidad en comparación a la anestesia inhalada (Tomihari *et al.*, 2015). En los cuatro estudios definitivos de la presente revisión sistemática se encontró además que estos efectos eran transitorios, disminuyendo considerablemente a las 24 h y recuperándose entre el segundo y tercer día posterior a la medicación anestésica, lo cual concuerda con la literatura (Delogu *et al.*, 2000; Elena *et al.*, 2005).

La actividad citotóxica de las NK también es fluctuante y se encontró una disminución en pacientes que fueron anestesiados (Miyata *et al.*, 2013), concordando con estudios realizados en humanos (Tonenssen *et al.*, 1984). Esto indica que la actividad de las NK está íntimamente relacionada con la actividad suprarrenal y, esta a su vez, como princi-

pal mediadora del estrés, genera un agotamiento o redistribución de las NK y de otras subpoblaciones de linfocitos. La importancia de las NK radica en que son linfocitos que pueden causar daño celular inespecífico al inducir toxicidad celular sin sensibilización por un antígeno y, por lo tanto, juegan un papel importante en los mecanismos inmunes no específicos, entre ellos localización de células tumorales (Miyata *et al.*, 2013). Por lo tanto, se podría deducir que el protocolo anestésico empleado influiría directamente en la actividad de estas células en pacientes con cuadros tumorales.

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

Debido a que la IL-2 es proinflamatoria (participando activamente en la diferenciación de linfocitos T) y a su vez antiinflamatoria (capaz de inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias), se podría inferir que los anestésicos inhalados pueden tener algunos efectos benéficos según el escenario, puesto que en algunos estudios han sido considera-

dos como parte del tratamiento de daño pulmonar agudo, ya que la inhalación de isoflurano durante la ventilación mecánica protege contra la lesión pulmonar al prevenir las respuestas pro-inflamatorias mediadas por la IL-10. Esta protección está mediada por la señalización de algunas quinasas (Byles *et al.*, 2012).

Los glucocorticoides (GC) son hormonas significativamente inmunomoduladoras. Estos se unen a receptores específicos que se translocan al núcleo y modulan la expresión de las citoquinas. En un estudio realizado en humanos se reportó que los GC disminuyeron considerablemente la producción de IL-1, TNF- α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IFN- γ e IL-6 (Lieberman *et al.*, 2018). Adicionalmente, anestésicos inhalatorios como el sevoflurano pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los GC, mientras que el propofol las disminuye (Schneemilch *et al.*, 2005). Sin embargo, el reporte de Yamada *et al.* (2002) solo menciona la medición de cortisol, que se encontraba incrementada en el grupo al que se le realizó laparotomía en comparación con el grupo que solo recibió la anestesia sin procedimiento quirúrgico, concluyéndose que la elevación del cortisol era causada por el estrés quirúrgico, más que por los medicamentos anestésicos.

El uso de barbitúricos en anestesiología es más limitado debido a que hoy en día existen otros fármacos con mejores propiedades. Sin embargo, en la presente revisión el uso de estos fue amplio, encontrándose que tienen efectos inmunosupresores. Así, en un estudio en ratas, la inyección peritoneal de tiopental sódico resultó en la disminución de la actividad fagocítica de los macrófagos peritoneales (Anderson *et al.*, 2014b). Adicionalmente, otros estudios en humanos proponen que los barbitúricos aumentan la neuro-sensibilización y conducen a la depresión de la actividad linfocitaria (Starchenko *et al.*, 1996).

En la presente revisión no se logró reconocer propiamente el efecto del midazolam en el sistema inmunológico, ya que se usó como co-inductor en el trabajo de Tomihari *et al.* (2015). Sin embargo, un estudio realizado en equinos con el uso de midazolam reportó una reducción dosis-dependiente del estallido oxidativo de neutrófilos de sangre periférica y macrófagos peritoneales (Massoco y Palermo-Neto, 2003).

El propofol es ampliamente usado en anestesiología veterinaria, tanto para la inducción como el mantenimiento de la anestesia. En la presente revisión se pudo encontrar que el mismo presenta un efecto modulador positivo, probablemente evitando la inactivación de las células NK y la disminución de linfocitos en comparación a otros protocolos anestésicos (Miyata *et al.*, 2015; Tomihari *et al.*, 2015). Otros autores proponen propiedades antioxidantes, inhibiendo la generación de especies reactivas de oxígeno (Sanders *et al.*, 2011).

Con respecto a los anestésicos volátiles, algunos autores sugieren que tienen una inhibición dependiente de la dosis sobre neutrófilos y que induce la apoptosis de los linfocitos (Homburger y Meiler, 2006). Dichas observaciones concuerdan con los hallazgos de la presente revisión, ya que tanto el halotano como el isoflurano mostraron inducir una disminución del conteo de linfocitos, probablemente por apoptosis (Simeonova *et al.*, 2008; Tomihari *et al.*, 2015). Sin embargo, también se sugiere un efecto modulador positivo de los anestésicos volátiles en procesos de sepsis, proponiendo que este puede provocar un deterioro prolongado del mecanismo de defensa antibacteriano del huésped, y que dicha inhibición en los neutrófilos puede desempeñar un papel fundamental en la protección retardada del tejido (Anderson *et al.*, 2014a).

La presente revisión sistemática tiene varias fortalezas. Se hizo seguimiento a un protocolo respaldado por la literatura (PRISMA), fundamentado en una pregunta de in-

vestigación claramente delimitada. Se evaluó la elegibilidad de los estudios a partir del uso de criterios de inclusión/exclusión preestablecidos y explícitos durante todo el proceso y no se consideraron restricciones geográficas o temporales. La principal limitación de la misma fue la escasa información en el tema en medicina veterinaria, principalmente en los hallazgos de corte humoral, ya que la gran mayoría de la información se encuentra relacionada con estudios *in vitro*, en otras especies animales diferentes al perro y en humanos.

CONCLUSIONES

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

LITERATURA CITADA

1. **Anderson SL, Duke-Novakowski T, Singh B. 2014a.** The immune response to anesthesia: Part 1. *Vet Anaesth Analg* 41: 113-126. doi: 10.1111/vaa.12125
2. **Anderson SL, Duke-Novakowski T, Singh B. 2014b.** The immune response to anesthesia: Part 2 sedatives, opioids, and injectable anesthetic agents. *Vet Anaesth Analg* 41: 553-566. doi: 10.1111/vaa.12191
3. **Byles V, Zhu L, Lovaas JD, Chmielewski LK, Wang J, Faller DV, Dai Y. 2012.** SIRT1 induces EMT by cooperating with EMT transcription factors and enhances prostate cancer cell migration and metastasis. *Oncogene* 31: 4619-4629. doi: 10.1038/onc.2011.612
4. **Colucci DG, Puig NR, Hernández-Pando R. 2013.** Influence anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesthetics* 1: 21.
5. **Delogu GI, Moretti S, Antonucci A, Marcellini S, Masciangelo R, Famularo G, Signore L, et al. 2000.** Apoptosis and surgical trauma dysregulated expression of death and survival factor son peripheral lymphocytes. *Arch Surg-Chicago* 135: 1141-1147. doi: 10.1001/archsurg.135.10.1141
6. **Elena GA, Gobbo M, Graziola E, Colucci D, Puig NR, Mendez F. 2005.** Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías video-laparoscópicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 52: 208-216.
7. **Homburger JA, Meiler SE. 2006.** Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anesthesio* 19: 423-428. doi: 10.1097/01.aco.0000-236143.61593.14
8. **Lieberman AC, Budziński ML, Sokn C, Gobbini RP, Steininger A, Arzt E. 2018.** Regulatory and mechanistic actions of glucocorticoids on t and inflammatory cells. *Front Endocrinol* 9: 235. doi: 10.3389/fendo.2018.00235
9. **Lisowska B, Szymańska M, Nowacka E, Olszewska M. 2013.** Anesthesiology and the cytokine network. *Postep Hig Med Dosw* 67: 761-769.
10. **Martín-Fontecha AI, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F. 2004.** Induce recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming. *Nat Immunol* 5: 1260-1265. doi: 10.1038/ni1138
11. **Massoco C, Palermo-Neto J. 2003.** Effects of midazolam on equine innate immune response: a flow cytometric

- study. *Vet Immunol Immunop* 95: 11-19. doi: 10.1016/s0165-2427(03)00097-7
12. **Matswoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. 2001.** Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 95: 146714-146772. doi: 10.1097/00000542-200112000-00028
 13. **Miyata T, Honma R, Sato A, Matsumoto H, Koyama H, Tagawa M. 2015.** Effect of rCalFN- γ pretreatment on propofol-isoflurane suppression of NK cytotoxic activity in the peripheral blood of dogs. *Res Vet Sci* 98: 25-29. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.12.002
 14. **Miyata T, Kodama T, Honma R, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Hara Y, Tagawa M. 2013.** Influence of general anesthesia with isoflurane following propofol-induction on natural killer cell cytotoxic activities of peripheral blood lymphocytes in dogs. *J Vet Med Sci* 75: 917-921. doi: 10.1292/jvms.12-0436
 15. **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. 2009.** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6: e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
 16. **Salo M. 1992.** Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesth Scand* 36: 201-220. doi: 10.1111/j.1399-6576.1992.tb03452.x
 17. **Sanders R, Hussell T, Maze M. 2011.** Sedation & immunomodulation. *Anesthesiol Clin N A* 29: 687-706. doi: 10.1016/j.anclin.2011.09.008
 18. **Schneemilch C, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. 2005.** Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth* 17: 517-527. doi: 10.1016/j.jclinane.2004.12.017
 19. **Simeonova GP, Slavov E, Usunov R, Halacheva K, Dinev DN. 2008.** Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) during general and epidural anaesthesia in dogs. *Vet Res Commun* 32: 619-626. doi: 10.1007/s11259-008-9063-9
 20. **Starchenko AA, Komarets SA, Kraskovkaia SV, Khlunovskii AN, Baranenko. 1996.** The characteristics of the functional activity of cellular immunity factors in relation to the use of general anesthetics from different pharmacological groups in operations for optic nerve neurolysis. *Anesteziol Reanimatol* 3: 32-34.
 21. **Toft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. 1993.** Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesth Scand* 37: 245-249. doi: 10.1111/j.1399-6576.1993.tb03708.x
 22. **Tomihari M, Nishihara A, Shimada T, Yanagawa M, Miyoshi M, Miyahara K, Oishi A. 2015.** A comparison if the immunological effects of propofol and isoflurane for maintenance of anesthesia in healthy dogs. *J Vet Sci* 77: 1227-1233. doi: 10.1292/jvms.14-0611
 23. **Tonenssen E, Huttler MS, Christensen NJ, Shimitz O. 1984.** Natural killer cell activity in patients undergoing upper abdominal surgery: relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesth Scand* 28: 654-660. doi: 10.1111/j.1399-6576.1984.tb02140.x
 24. **Wei H, Liang G, Yang H, Wang Q, Hawkins B, Madesh M, Wang S, Eckenhoff RG. 2008.** The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Anesthesiology* 108: 251-260. doi: 10.1097/01.anes.0000-299435.59242.0e
 25. **Yamada R, Tsuchida S, Hara Y, Tagawa M, Ogawa R. 2002.** Apoptotic lymphocytes induced by surgical trauma in dogs. *Anesthesiology* 16: 131-137. doi: 10.1007/s005400200008