



CONSORCIO
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO
DE VALENCIA



La respuesta inmune a la cirugía mayor y las formas en que se puede modular para mejorar los resultados postoperatorios

Dra S López Palanca MD
Dr P Kot Baixauli MD

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 11 de Febrero de 2020

Respuesta al estrés



Cualquier factor que ejerce una acción en el cuerpo humano puede influenciar en el fino balance de la homeostasis.

CIRUGÍA MAYOR

Lesión de tejidos, ruptura de barrera física, exposición a bacterias...

Grado de inflamación se determina por mediadores pro- y anti-inflamatorios, y respuesta inmune (innata y adaptativa)

La prevalencia y severidad de RI es variable en función del tipo de cirugía y factores relacionados con el paciente



CIRUGÍA MAYOR

Excesiva RII
Fallo en RIA



MORBILIDAD
MORTALIDAD

TABLE 1. Definition of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Findings	Value
Temperature	<36°C or >38.3°C
Heart rate	>90 beats per min
Respiratory rate	>20 breaths per min or $paco_2 < 4.3kPa$
White cell count	<4 × 10 ⁹ /L or >12 × 10 ⁹ /L

SIRS is present when 2 of the above criteria are met. Sepsis is defined as SIRS in the presence of confirmed or presumed infection.

ÍNDICE

Introducción

La respuesta inflamatoria tras CIR

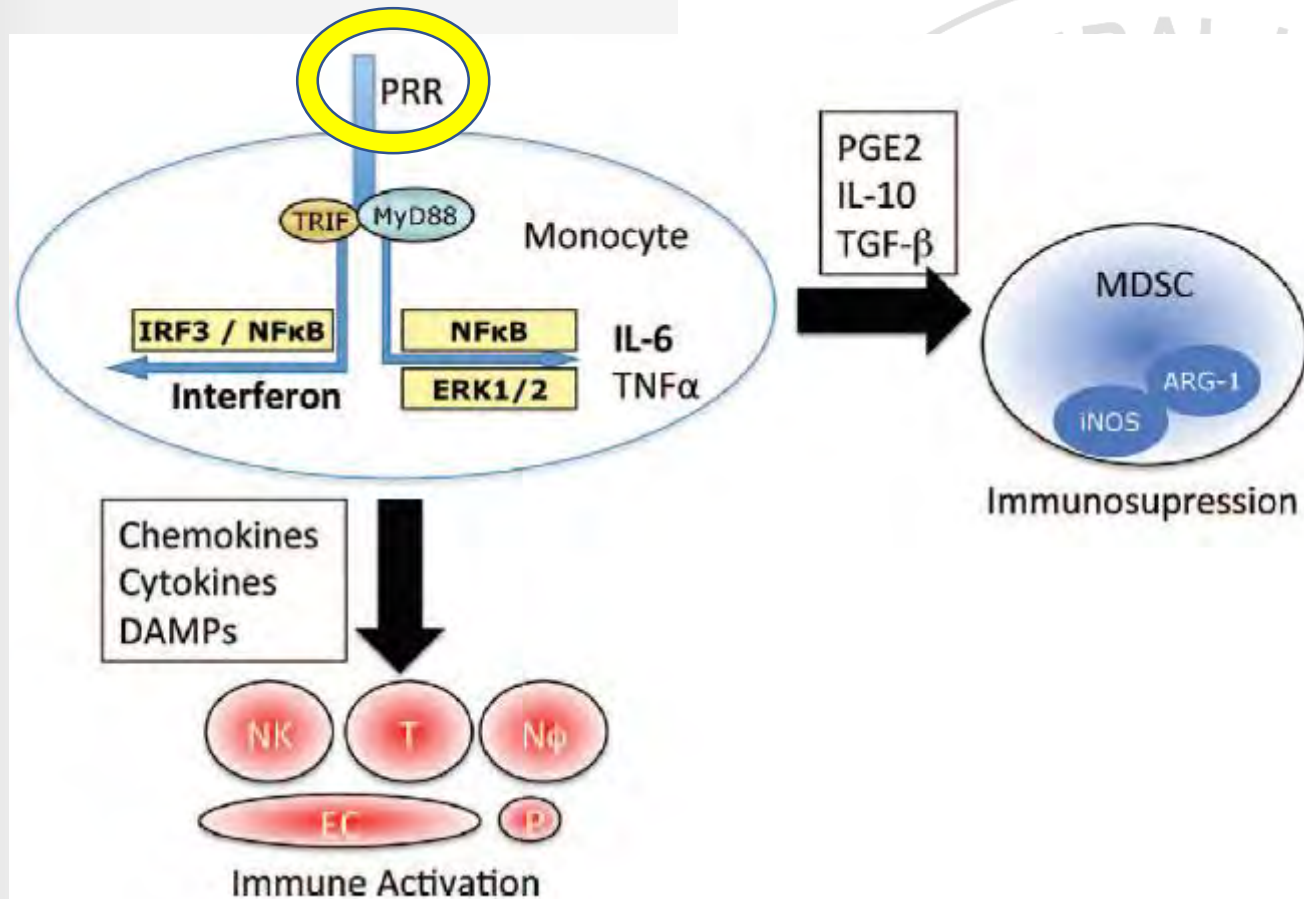
Predictores y Marcadores

Modular la respuesta

Conclusiones

Referencias

La respuesta inflamatoria tras la cirugía



La lesión tisular y la infección son reconocidas por un grupo de proteínas (PRR)

Reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a daño (DAMPs)

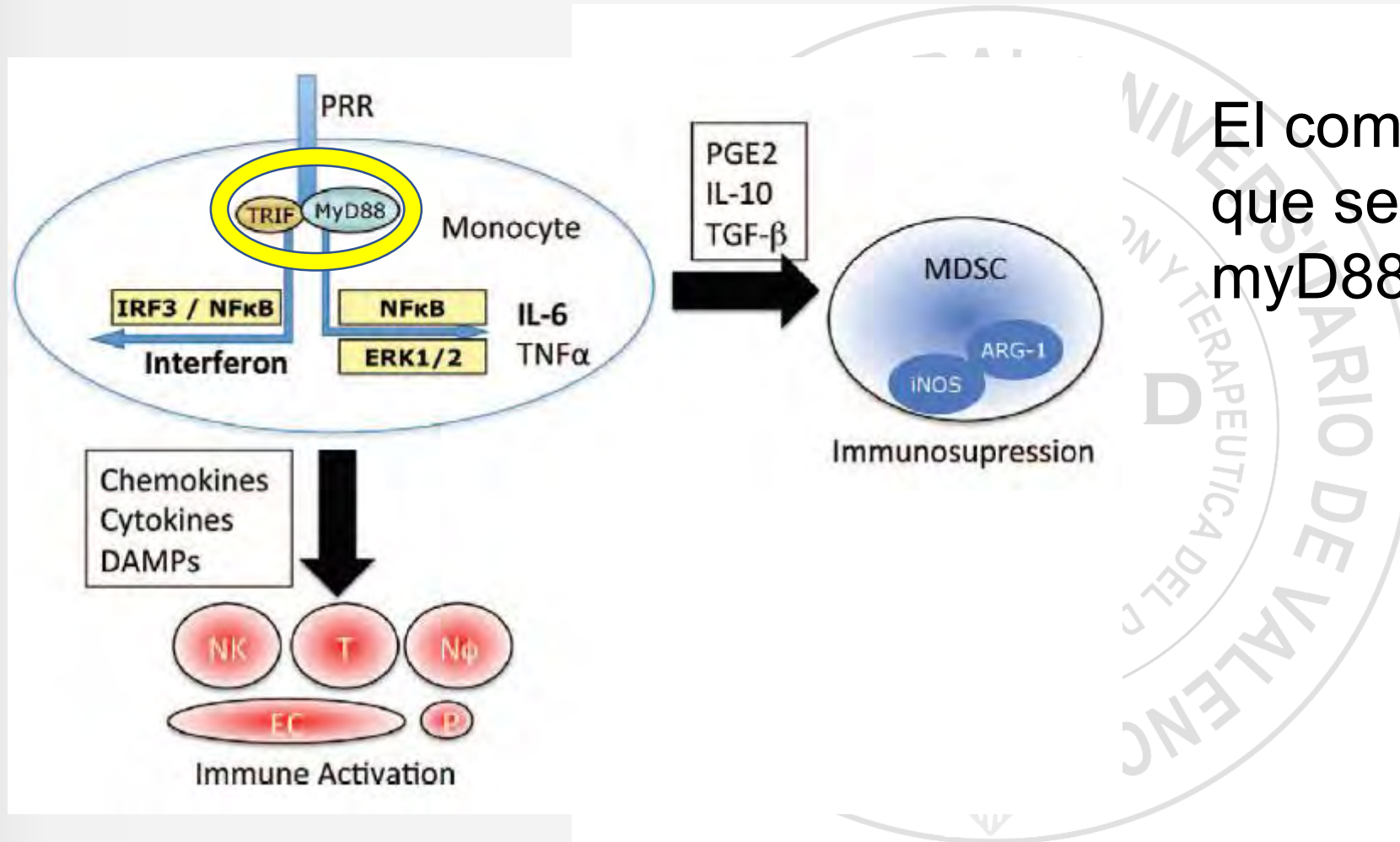
La respuesta inflamatoria tras la cirugía

TABLE 2. Pattern Recognition Receptors (PRR) Classified According to Cellular Location

Location	Group	PRR	Ligands	Pathogens	
Plasma membrane	TLRs	TLR1	Triacylated lipopeptide	Bacteria	
		TLR2	Peptidoglycan Lipoproteins GPI Histones HMGB1	Bacteria Parasites Viruses Yeast	
		TLR4	Heat shock proteins S100 proteins Uric acid Lipopolysaccharide HMGB1 Histones Heat shock proteins S100 proteins Uric acid	Gram-negative bacteria	
		TLR5	Flagellin	Bacteria	
		TLR6	Diacylated lipopeptides	Bacteria	
		TLR11	Profilin-like protein	Protozoa	
		CLRs	Mannose receptor	Mannose repeats	Bacteria Viruses Fungi
			Dectin1	β -glucans	Yeast
			DEC-205	plasminogen activator	<i>Y. Pestis</i>
			MINCLE	α -mannose mannosyl fatty acids Sin3a-associated protein	Bacteria Yeast
			DC-SIGN	High mannose surface layer A protein	Viruses Bacteria Yeast
			Cytoplasm	TLRs	DNGR-1
	TLR3	Double-stranded RNA			Viruses
	TLR7	Single-stranded RNA Cathelicidins			Viruses Bacteria
	TLR8	Single-stranded RNA			Viruses Bacteria
	TLR9	Unmethylated CpG-DNA Histones Self DNA Cathelicidins			Viruses Bacteria Protozoa
	NLRs	TLR10			Unknown
		NOD1		iE-DAP	Bacteria
NOD2		MDP		Bacteria	
RLRs	RIG-I	Double-stranded RNA Immunocomplexes		Viruses	
	MDA5	Double-stranded RNA		Viruses	

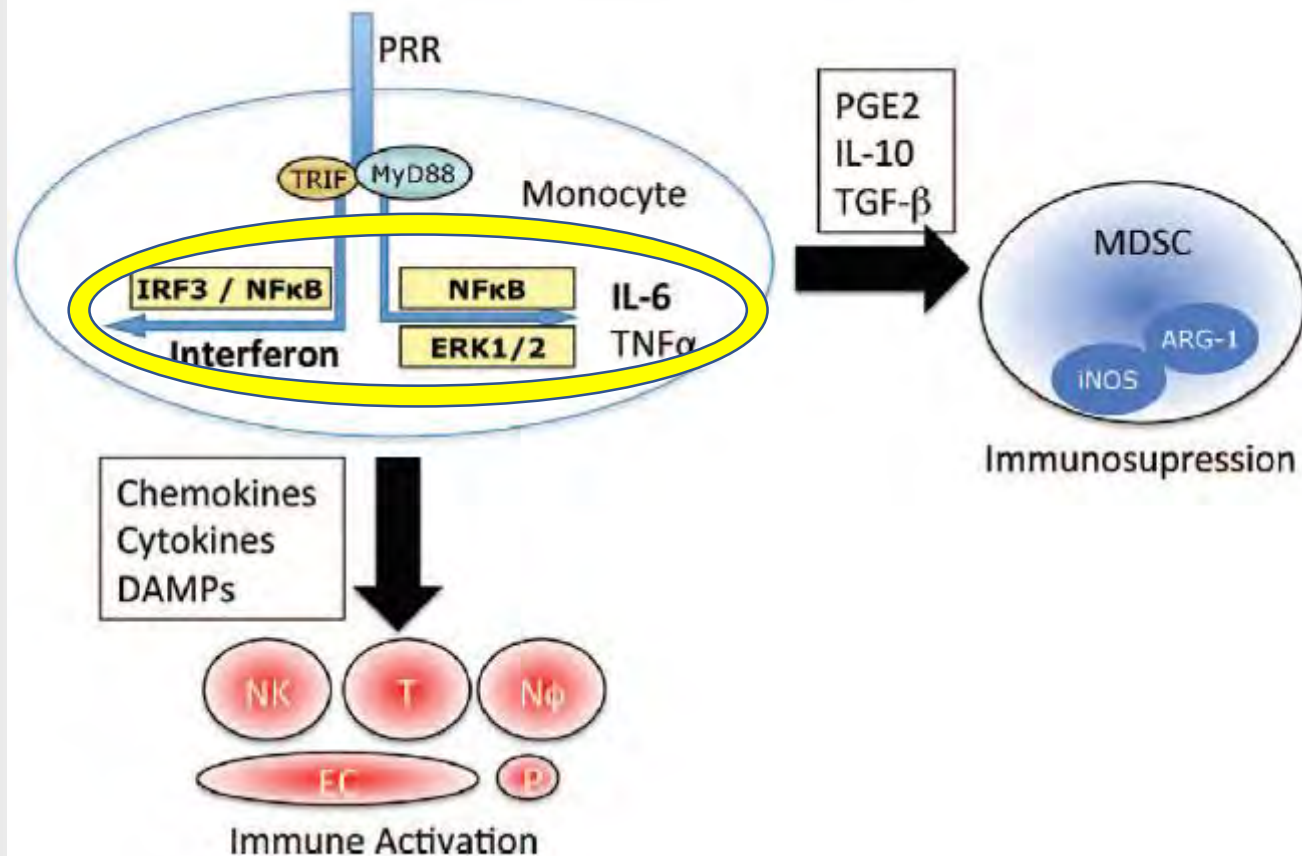
Ligands in black are pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and those in red are host-derived damage-associated molecular patterns (DAMPs). TLRs, Toll-like receptors; CLRs indicates C-type lectin receptors; GPI, glycosylphosphatidylinositol; HMGB1, high-mobility group protein B; iE-DAP, D- γ -glutamyl-meso-DAP dipeptide; MDP, muramyl dipeptide; MINCLE, macrophage-inducible C-type lectin; NLR, Nod-like receptor; RLRs, RIG-I-like receptors.

La respuesta inflamatoria tras la cirugía



El complejo activa proteínas que se adaptan como TRIF y myD88

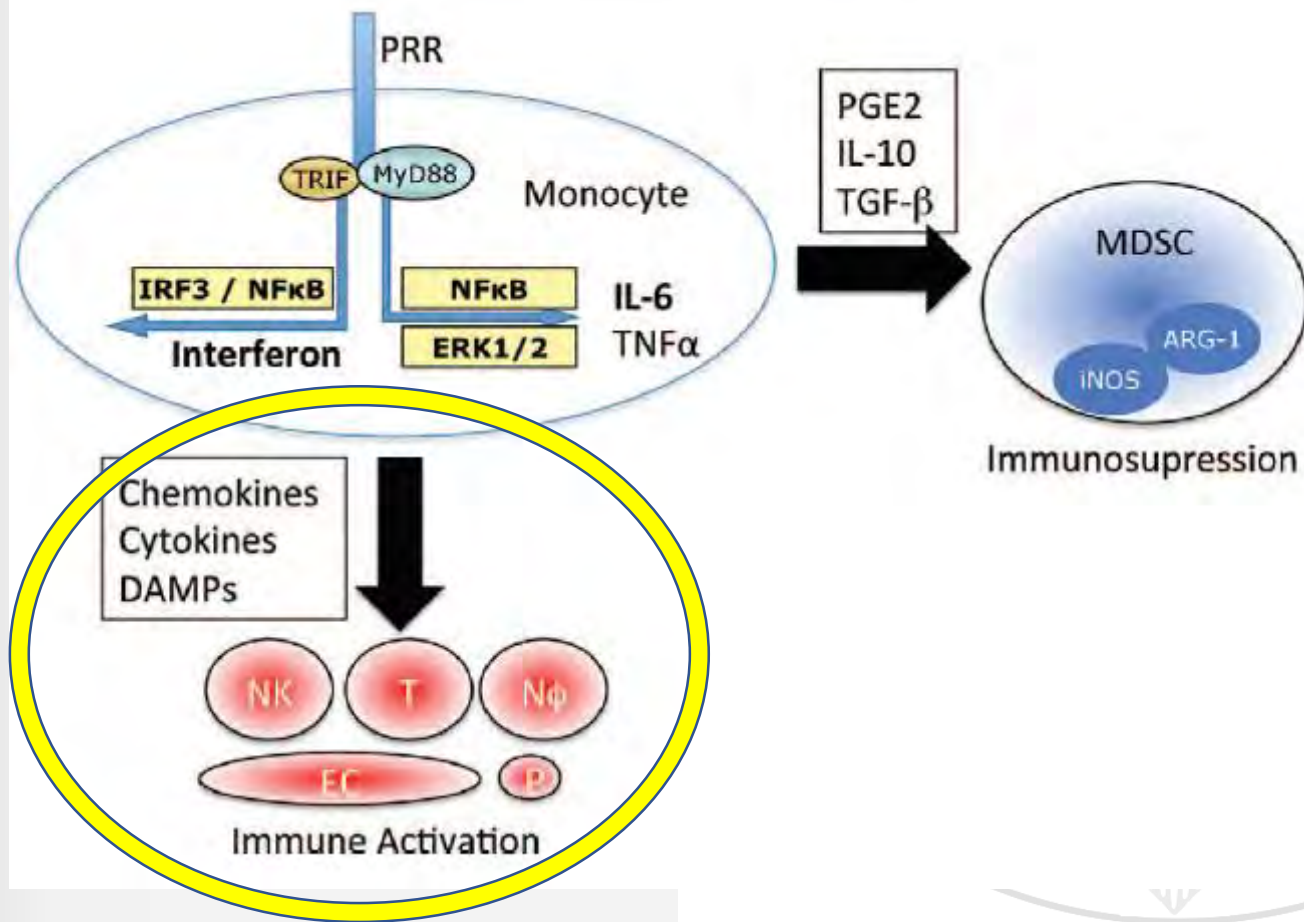
La respuesta inflamatoria tras la cirugía



Señales intracelulares activan la transcripción de factores NF-κB, IRF3 o ERK

Esto conduce a la producción de un gran número de citocinas y quimiocinas

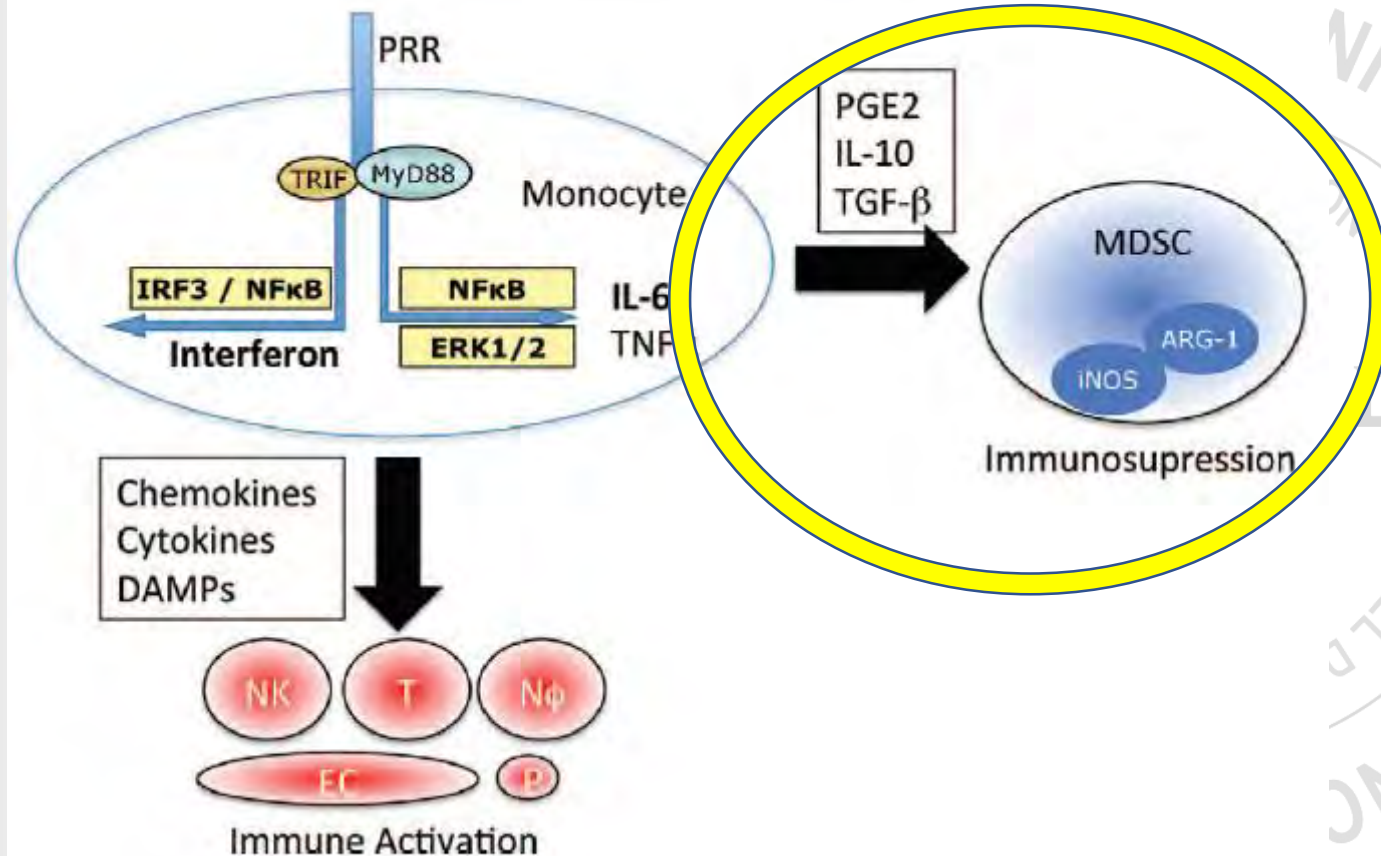
La respuesta inflamatoria tras la cirugía



Citokinas pro inflamatorias:
IL-6, IL1, IL-8, TNFα...

Cambios en la microcirculación,
activación plaquetaria, cascada
de la coagulación, y adhesión
leucocitaria

La respuesta inflamatoria tras la cirugía



Citokinas anti-inflamatorias:
IL-10, PGE2, TGFβ...

Inducen la expresión de ARG1
y iNOS en las células
supresoras derivadas de
mieloides.

Inhibe la producción de
citokinas proinflamatorias y
suprime los linfocitos T help

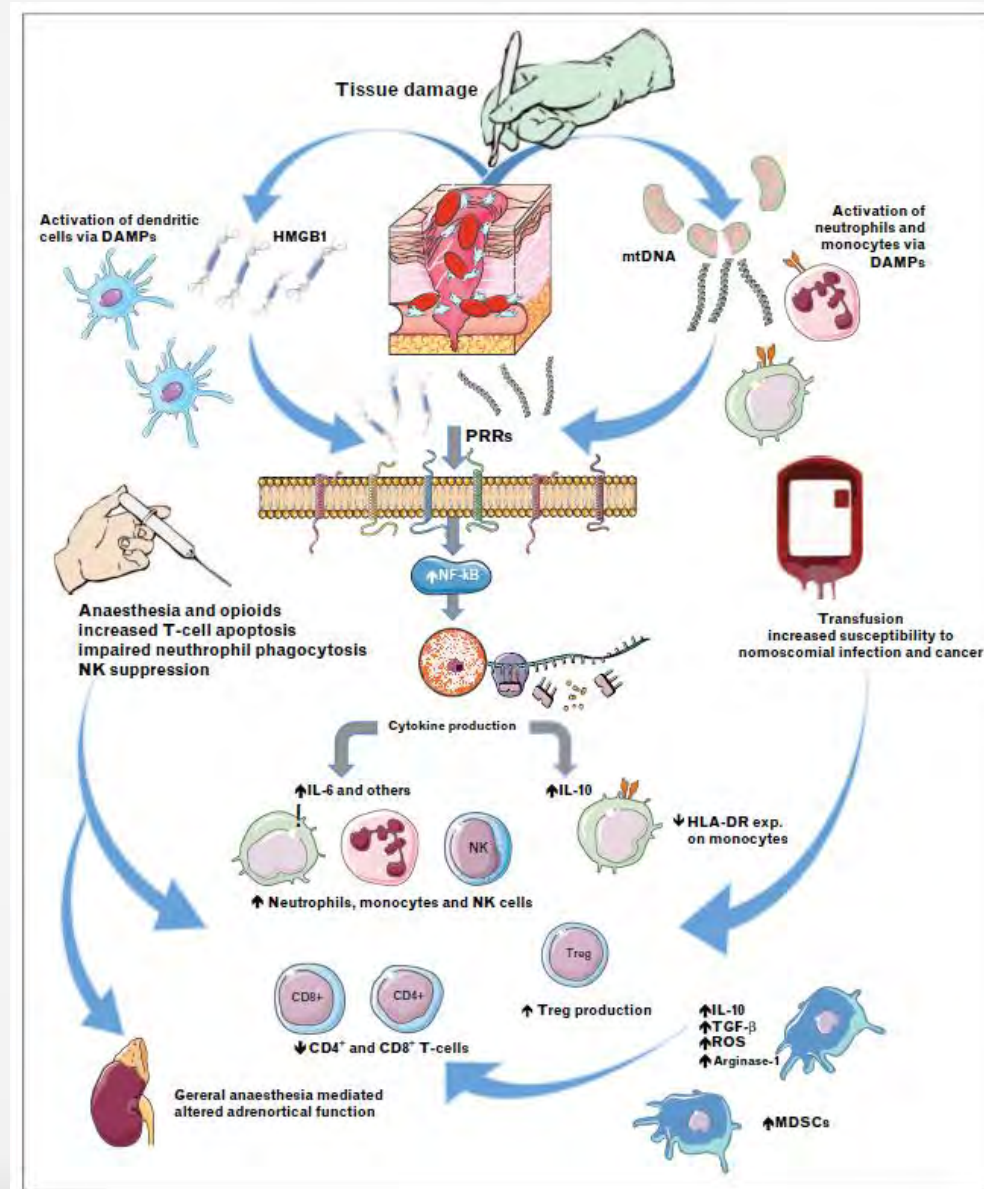
La respuesta inflamatoria tras la cirugía

TABLE 3. Function of Major Cytokines Involved in Postoperative Sepsis

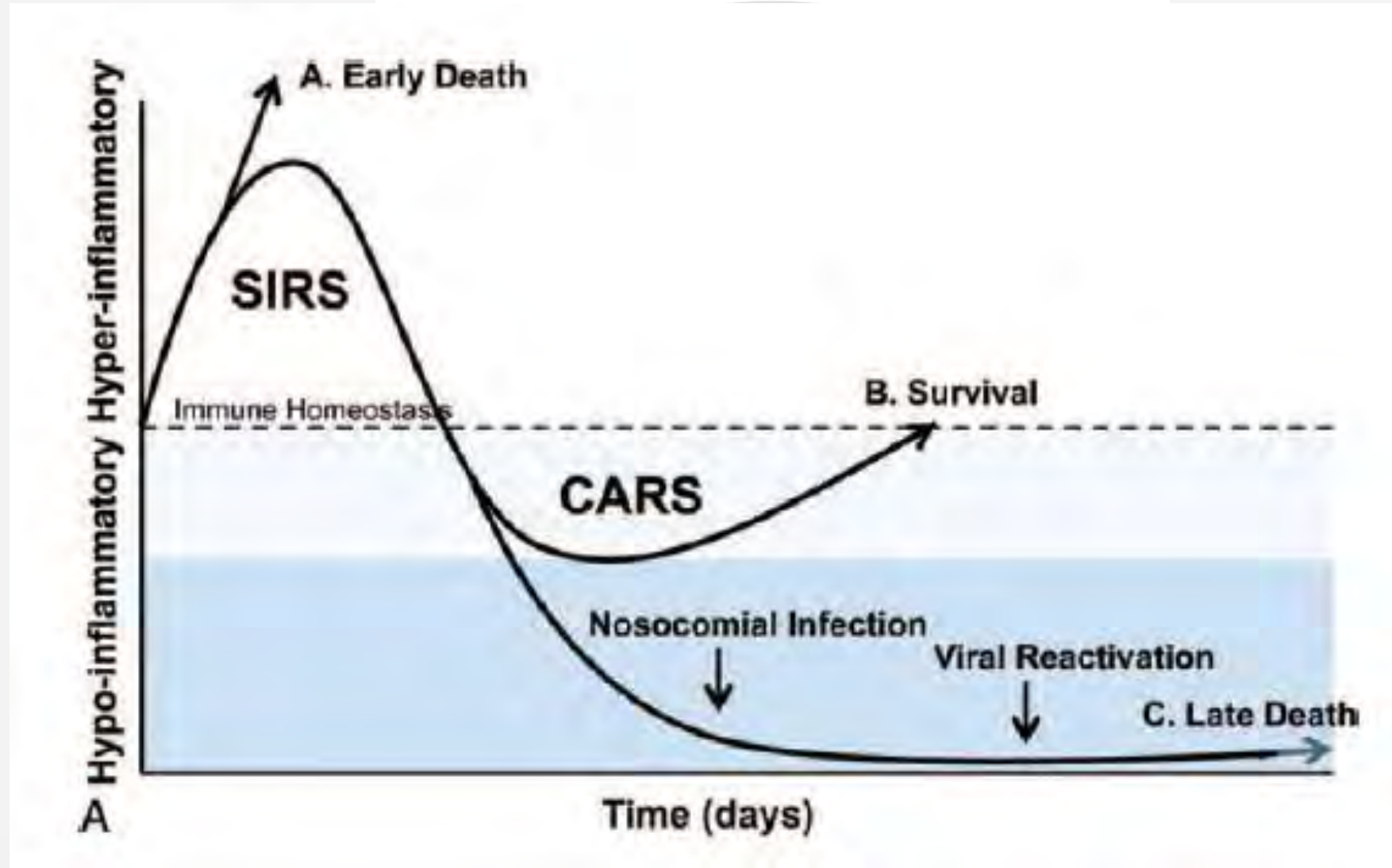
Mediator	Function	Signaling
IL-1	Levels of IL-1 α increase after surgery and are higher in patients with severe sepsis. Released by tissue necrosis; and functions as an alarmin to initiate of inflammatory cytokines and chemokines.	IL-1 α and IL-1 β bind to IL-1 receptor (IL-1RI).
IL-6	Dominant inflammatory cytokine in the postoperative period and early predictor of sepsis. Activates acute phase response proteins, eg, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. Anti-inflammatory properties include negative feedback on IL-1 and TNF- α production.	Cell-surface receptor complex, composed of IL-6 binding type 1 cytokine α -receptor subunit (IL-6R), and a signal-transducing β -receptor subunit (gp130).
IL-10	Suppresses immune response; downregulation of Th1 cytokines and MHC class II antigens. Inhibits NF- κ B and cytokine production.	Tetrameric complex of 2 IL-10 receptor 1 and 2 IL-10 receptor 2 proteins signals.
TNF- α	Archetypal inflammatory cytokine with role in responses to bacterial, viral and parasitic infections. Activates multiple defence mechanisms, including acute phase response, phagocytosis, lipid metabolism, and chemotaxis. Inappropriate/excessive production can be harmful.	Signals via 2 distinct receptors; TNFR1 and TNFR2. Activates multiple intracellular pathways including NF- κ B and MAPK.
IL-12	Differentiation of naive T cells and stimulates production of TNF- α and IFN- γ from T-cells.	Binds to the heterodimeric IL-12 receptor.
Type I IFN (IFN α/β)	Activates over 1000 IFN-stimulated genes with pleotropic effects, including amplifying early TLR signaling, anti-viral activity, and promoting Th1 responses.	Canonical type I IFN signaling activates JAK-STAT pathway.

DCs indicates dendritic cells; IL, interleukin; IFN, interferon; JAK, Janus kinase; MAP, mitogen-activated protein kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; TNF, tumor necrosis factor; Th, T-helper cell.

La respuesta inflamatoria tras la cirugía



La respuesta inflamatoria tras la cirugía



ÍNDICE

Introducción

La respuesta inflamatoria tras CIR

Predictores y Marcadores

Modular la respuesta

Conclusiones

Referencias

Predictores y Marcadores

Una intervención temprana es fundamental para controlar los estados inflamatorios sistémicos.

Biomarcador → estratificar el riesgo en una etapa temprana:
Afectar positivamente los resultados.

Debe ser sensible, específico, fácil de realizar y rentable.

Predictores y Marcadores

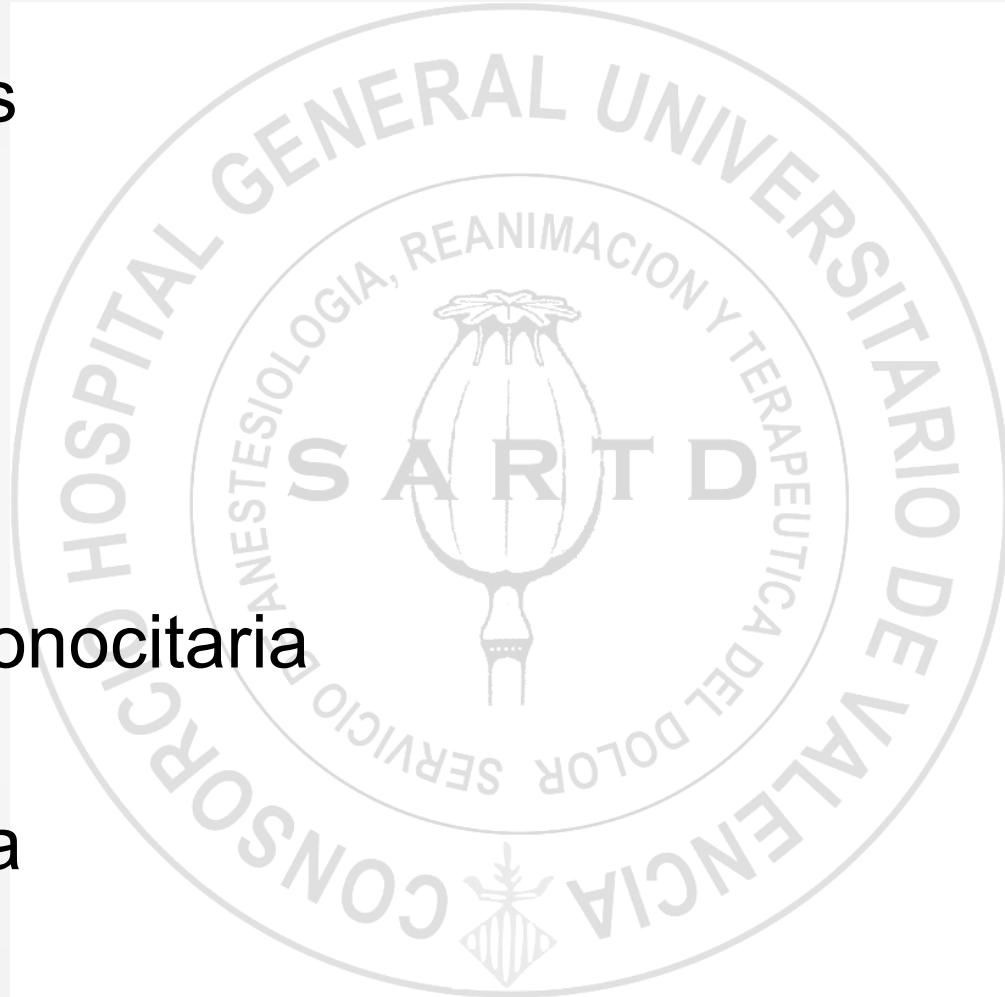
PCR y leucocitos

Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

Expresión génica



Predictores y Marcadores

PCR y leucocitos

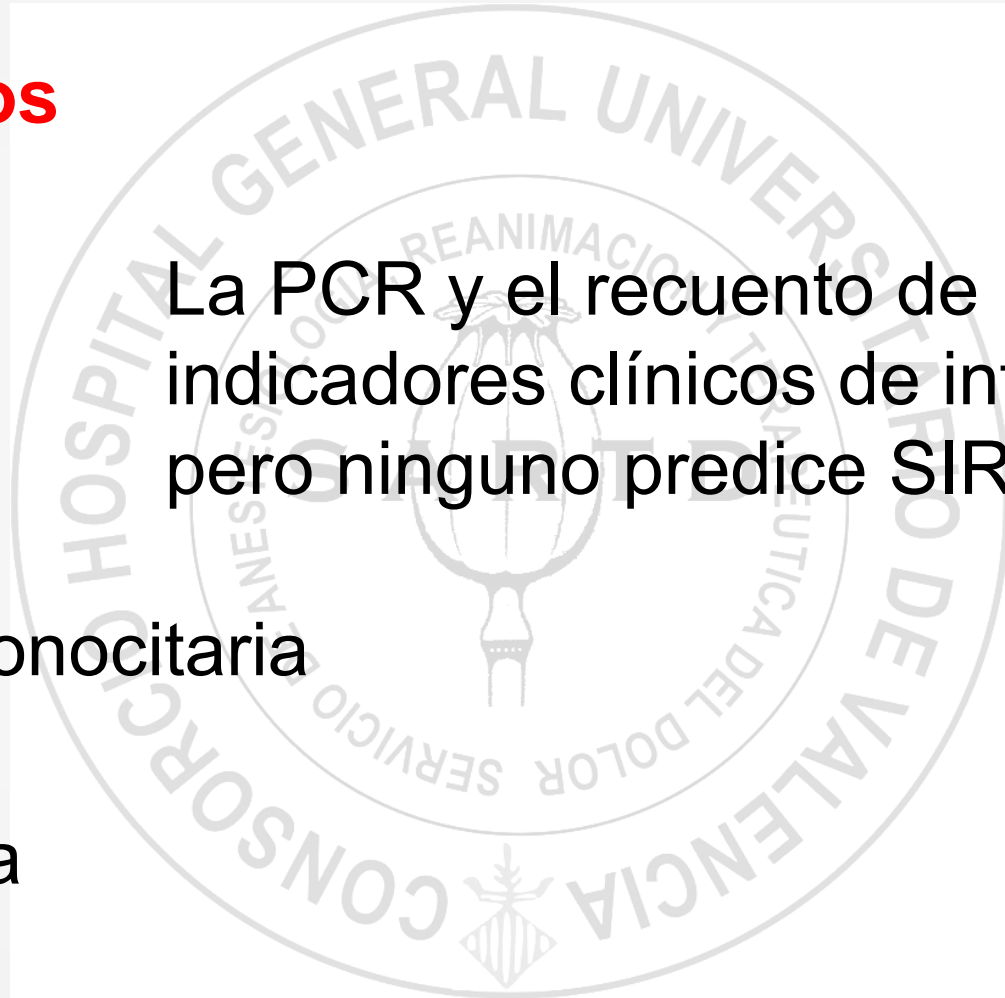
Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

Expresión génica

La PCR y el recuento de leucocitos son indicadores clínicos de inflamación actual, pero ninguno predice SIRS postoperatorio.



Predictores y Marcadores

PCR y leucocitos

Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

Expresión génica

PCT es un marcador de fase aguda más sensible que la PCR en la identificación de una causa infecciosa de SIRS pero solo no predice SIRS o sepsis después de una cirugía mayor.

Sin embargo, cuando se usa combinado con la determinación transaminasas e IL-6, PCT puede distinguir entre SIRS postoperatorio y sepsis (infección)

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography)

Miroslav Durila^{1*}, J Bronský², T Haruštiak³, Alexander Pazdro³, Marta Pechová⁴ and Karel Cvachovec¹

Predictores y Marcadores

PCR y leucocitos

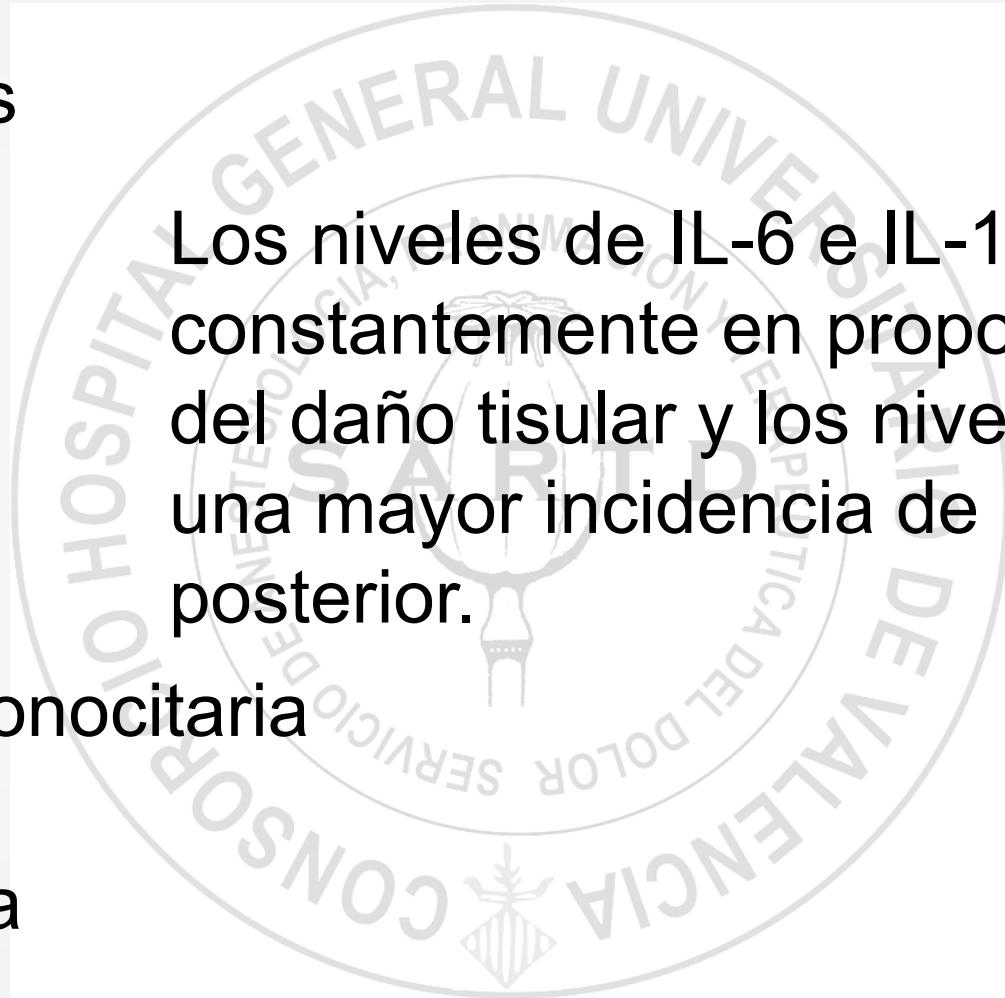
Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

Expresión génica

Los niveles de IL-6 e IL-10 aumentan constantemente en proporción a la extensión del daño tisular y los niveles se asocian con una mayor incidencia de infección nosocomial posterior.



Predictores y Marcadores

PCR y leucocitos

Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

Expresión génica

The Novel Subset of CD14⁺/CD16⁺ Blood Monocytes Is Expanded in Sepsis Patients

By Günter Fingerle, Almuth Pforte, Bernward Passlick, Matthias Blumenstein, Marion Ströbel, and H.W. Löms Ziegler-Heitbrock

En pacientes con sepsis los monocitos están aumentados respecto a la población sana

6

Thoracic surgery

BMJ Open
Respiratory
Research

Serial characterisation of monocyte and neutrophil function after lung resection

Richard O Jones,^{1,2} Mairi Brittan,¹ Niall H Anderson,³ Andrew Conway Morris,^{1,4} John T Murchison,⁵ William S Walker,² A John Simpson^{1,6}

Como marcador inflamatorio tras cirugía mayor también puede ser de utilidad, ya que se han reportado aumento en CTO

Predictores y Marcadores

PCR y leucocitos

Procalcitonina

IL-6, IL-10

Subpoblación monocitaria

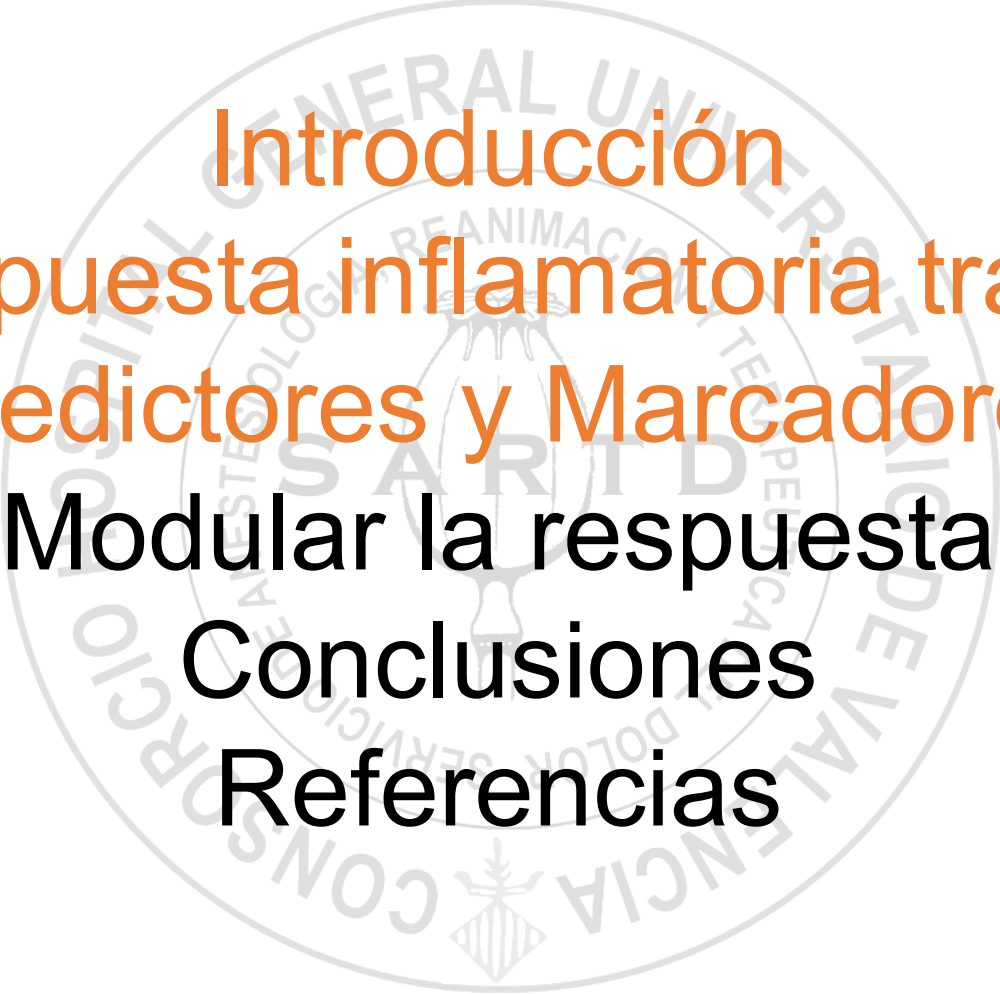
La inflamación sistémica se predice por regulación negativa de monocito HLA-DR y regulación positiva de TLR4 y TLR5.

Expresión del gen TLR4 ↑ después de una cirugía mayor en pacientes con sepsis

Expresión del HLA-DR ↓ después del daño tisular y está relacionada con una infección nosocomial

Expresión génica HLA-DR y TLR

ÍNDICE



Introducción
La respuesta inflamatoria tras CIR
Predictores y Marcadores
Modular la respuesta
Conclusiones
Referencias

Modular la respuesta

Abordaje quirúrgico

Anestesia

Analgesia

Tratamientos específicos



Modular la respuesta

Técnica quirúrgica

Inflammatory and Immune Responses to Surgery
and Their Clinical Impact

William Alazawi, PhD, MRCP, Negar Pirmadjid, MBBS,* Rajiv Lahiri, MBBS, MRCS,*†
and Satyajit Bhattacharya, MB, MS, FRCS†*

Mejoras en la técnica quirúrgica en los últimos 20 años han descendido notablemente las tasas de SIRS después de la cirugía mayor electiva abierta, con una reducción del 85% al 35%

Modular la respuesta

Abordaje quirúrgico

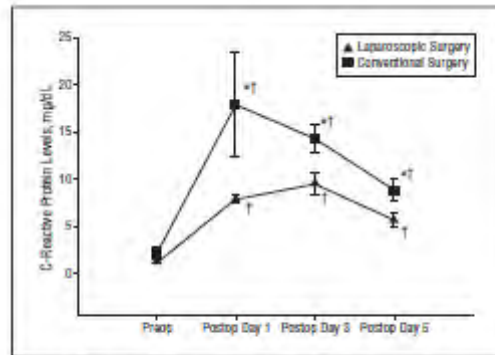


Figure 1. Circulating C-reactive protein levels as determined by immunoturbidimetry (Olympus, Hamburg, Germany) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for laparoscopic vs open surgery; dagger, $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

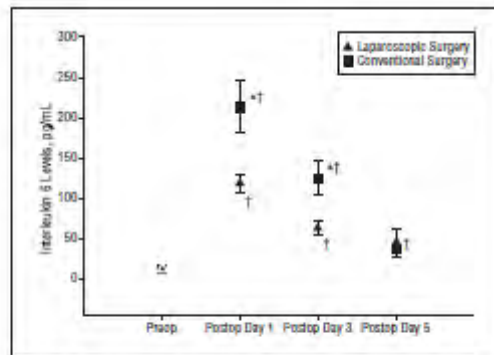


Figure 2. Circulating interleukin 6 levels as determined by enzyme-linked immunosorbent assays (Biosource, Nivelles, Belgium) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for laparoscopic vs open surgery; dagger, $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

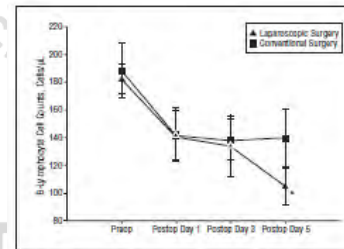


Figure 3. B-lymphocyte cell counts as determined by flow cytometry (CD19⁺) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

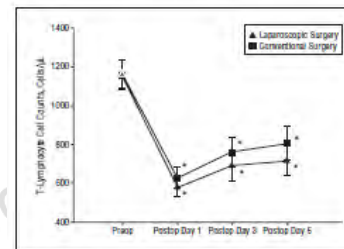


Figure 4. T-lymphocyte cell counts as determined by flow cytometry (CD3⁺) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

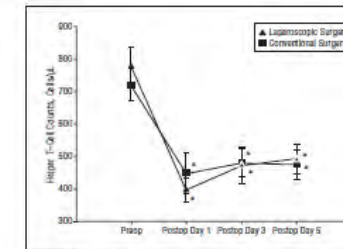


Figure 5. Helper T-cell counts as determined by flow cytometry (CD3⁺ and CD4⁺) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

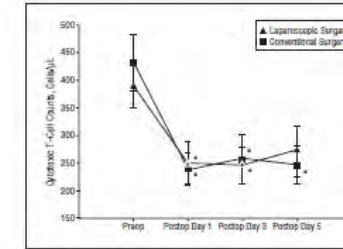


Figure 6. Cytotoxic (suppressor) T-cell counts as determined by flow cytometry (CD3⁺ and CD8⁺) in patients with colorectal disease treated with open and laparoscopic surgery. Asterisk indicates $P < .05$ for preoperative (Preop) vs postoperative (Postop) values.

La respuesta inmune inespecífica parece verse menos afectada por la cirugía laparoscópica en comparación con la cirugía abierta, mientras que la inmunidad celular específica se ve igualmente afectada.

ORIGINAL ARTICLE

Immunological Effects of Laparoscopic vs Open Colorectal Surgery

A Prospective Clinical Study

Matthias W. Wichmann, MD; Thomas P. Hattl, MD; Hauke Winter, MD; Fritz Spelsberg, MD; Martin K. Angele, MD; Markus M. Heiss, MD; Karl-Walter Jauch, MD

Modular la respuesta

Anestesia

Anesthesiology. 2016 August ; 125(2): 399–411. doi:10.1097/ALN.0000000000001195.

Immune Modulation by Volatile Anesthetics

Lindsay M. Stollings, M.D.^{*}, Li-jie Jia, M.D.^{*}, Pei Tang, Ph.D., Huanyu Dou, M.D., Binfeng Lu, Ph.D., and Yan Xu, Ph.D.

Los anestésicos inhalatorios reducen la actividad adrenérgica, la concentración de calcio intracelular, inhiben la producción de citocinas inflamatorias y afectan las respuestas inmunomoduladoras postoperatorias.

Modular la respuesta

Anestesia

Propofol

Inhibe la función de los PMN, macrófagos y NK

Ketamina

Disminuye IL-6 y TNF α dosis dependiente

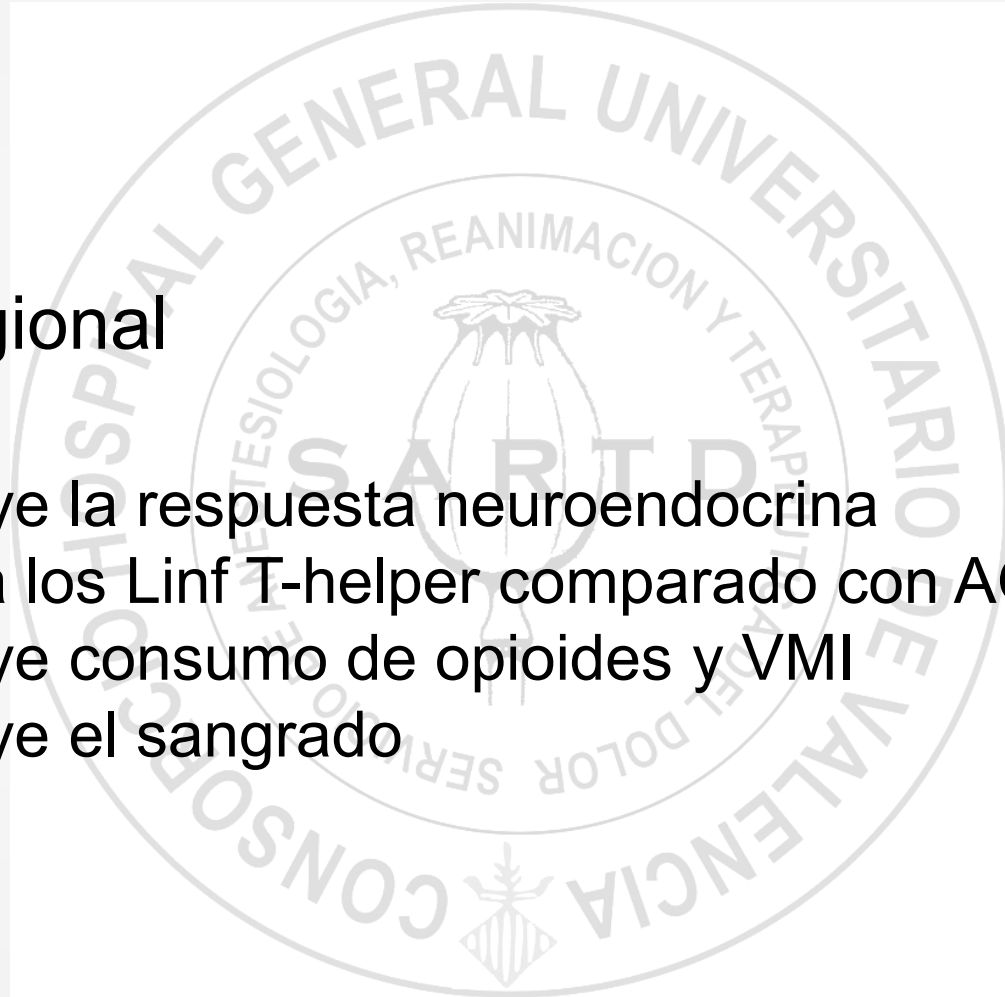


Modular la respuesta

Anestesia

Anestesia regional

Disminuye la respuesta neuroendocrina
Aumenta los Linf T-helper comparado con AG
Disminuye consumo de opioides y VMI
Disminuye el sangrado



Modular la respuesta

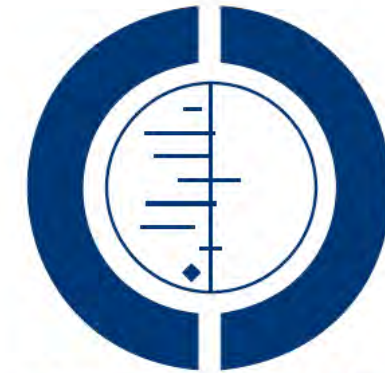
Anestesia

Anestesia regional

La anestesia regional mejora la respuesta inflamatoria y podría reducir el riesgo de infección nosocomial

Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews (Review)

Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL



THE COCHRANE
COLLABORATION®

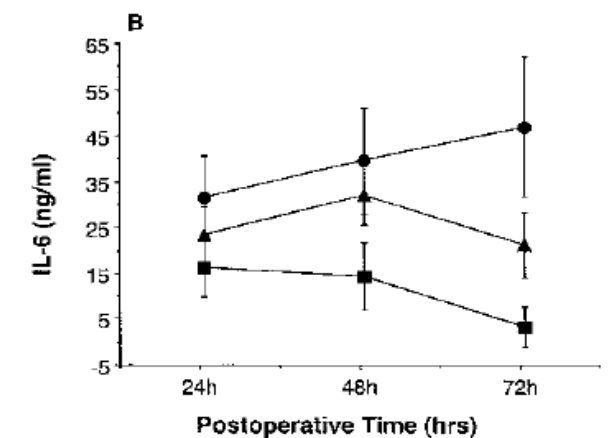
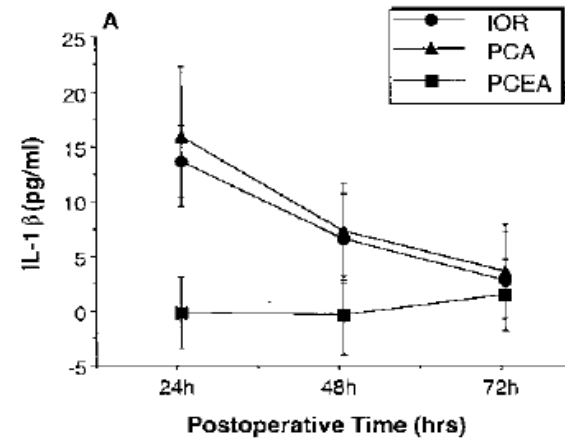
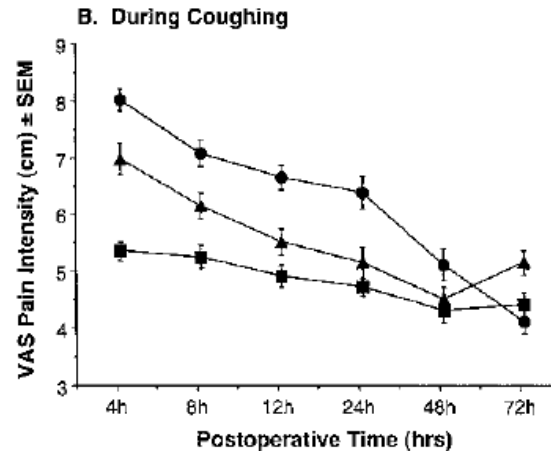
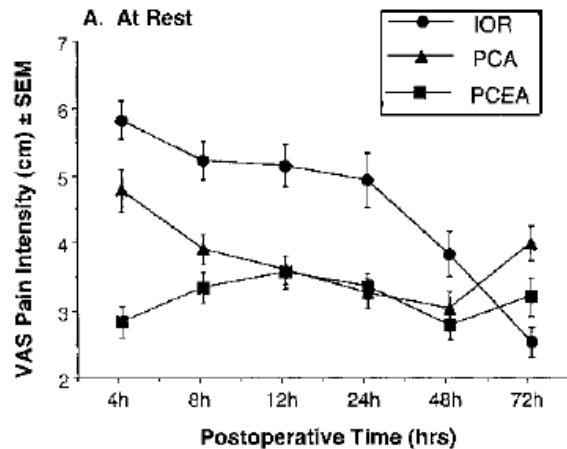
Modular la respuesta

ANESTH ANALG
2003;97:822-7

Analgesia

The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery

Benzion Beilin, MD*, Yehuda Shavit, PhD^S, Evelyn Trabekín, MD†, Boris Mordashev, MD*, Eduard Mayburd, MD*, Alexander Zeidel, MD*, and Hanna Bessler, PhD†



PCEA mostraron menor dolor postoperatorio y una respuesta proinflamatoria (mediada por citocinas) atenuada.

Modular la respuesta

Analgesia

Otros estudios confirman que la analgesia epidural modifica de forma favorable la respuesta inmune al estrés en cirugía mayor abdominal y torácica

British Journal of Anaesthesia 101 (6): 781–7 (2008)
doi:10.1093/bja/aen287 Advance Access publication October 15, 2008

BJA

Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery[†]

O. Ahlers^{1*}, I. Nachtigall¹, J. Lenze¹, A. Goldmann¹, E. Schulte¹, C. Höhne², G. Fritz³ and D. Keh¹

Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery

V. Novak-Jankovic*, V. Paver-Erzen*, J. G. Bovill†, A. Ihan‡ and J. Osredkar§

*Clinical Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, †Institute of Microbiology and Immunology, ‡Institute of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia, and ‡Department of Anaesthesiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

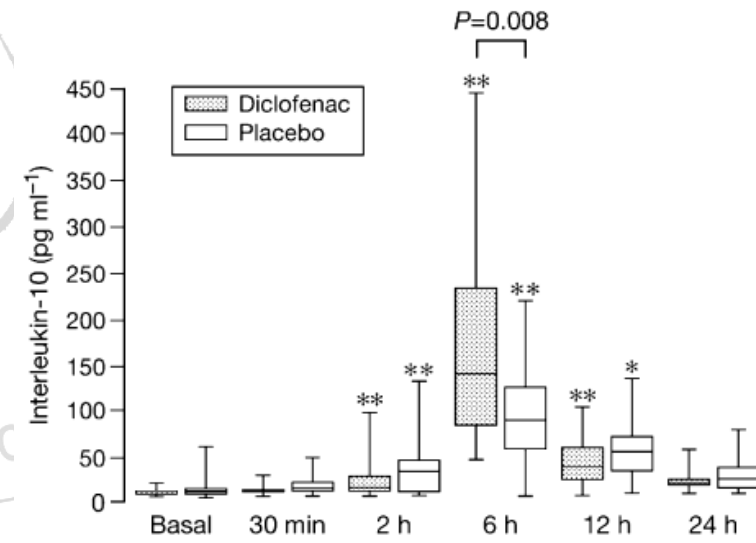
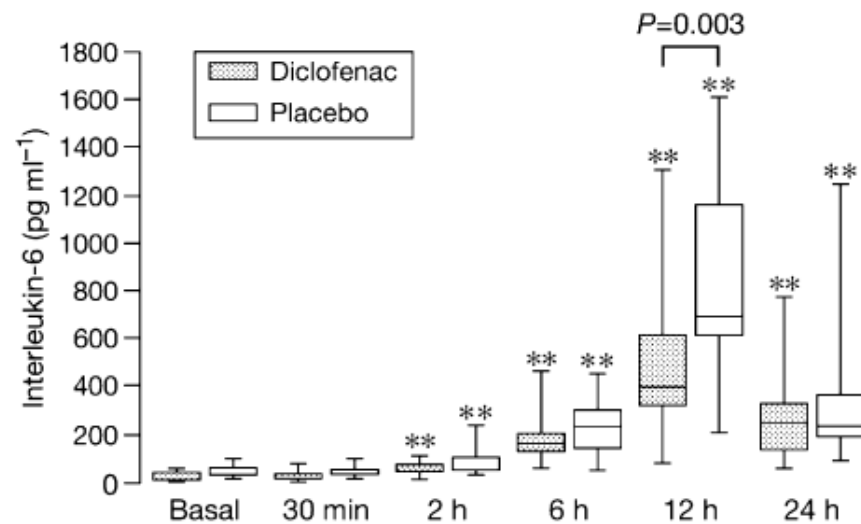
Modular la respuesta

Analgesia

British Journal of Anaesthesia 88 (6): 797-802 (2002)

Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery

A. M. Mahdy^{1,2}, H. F. Galley^{1*}, M. A. Abdel-Wahed², K. F. El-Korny², S. A. Sheta² and N. R. Webster¹



La administración de diclofenaco se asoció con menores concentraciones de IL-6 y mayores de IL-10, y menor recuento de leucocitos, concentración de proteína C reactiva y temperatura. Demostrando el papel antiinflamatorio de los AINEs en la cirugía mayor.

Modular la respuesta

Tratamientos específicos

GM-CSF

Interferón gamma



Modular la respuesta

Tratamientos específicos

GM-CSF

GM-CSF puede mejorar la expresión de HLA-DR en los monocitos (que se asocia con el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias) así como mejorar la proporción de pacientes con fagocitosis de neutrófilos deteriorada.

ORIGINAL ARTICLE

Randomised controlled trial of GM-CSF in critically ill patients with impaired neutrophil phagocytosis

Emma M Pinder,¹ Anthony J Rostron,¹ Thomas P Hellyer,¹ Marie-Helene Ruchaud-Sparagano,¹ Jonathan Scott,¹ James G Macfarlane,¹ Sarah Wiscombe,¹ John D Widdrington,¹ Alistair I Roy,² Vanessa C Linnett,³ Simon V Baudouin,⁴ Stephen E Wright,⁵ Thomas Chadwick,⁶ Tony Fouweather,⁶ Jatinder K Juss,⁷ Edwin R Chilvers,⁷ Susan A Bowett,⁸ Jennie Parker,⁸ Daniel F McAuley,⁹ Andrew Conway Morris,¹⁰ A John Simpson¹

Modular la respuesta

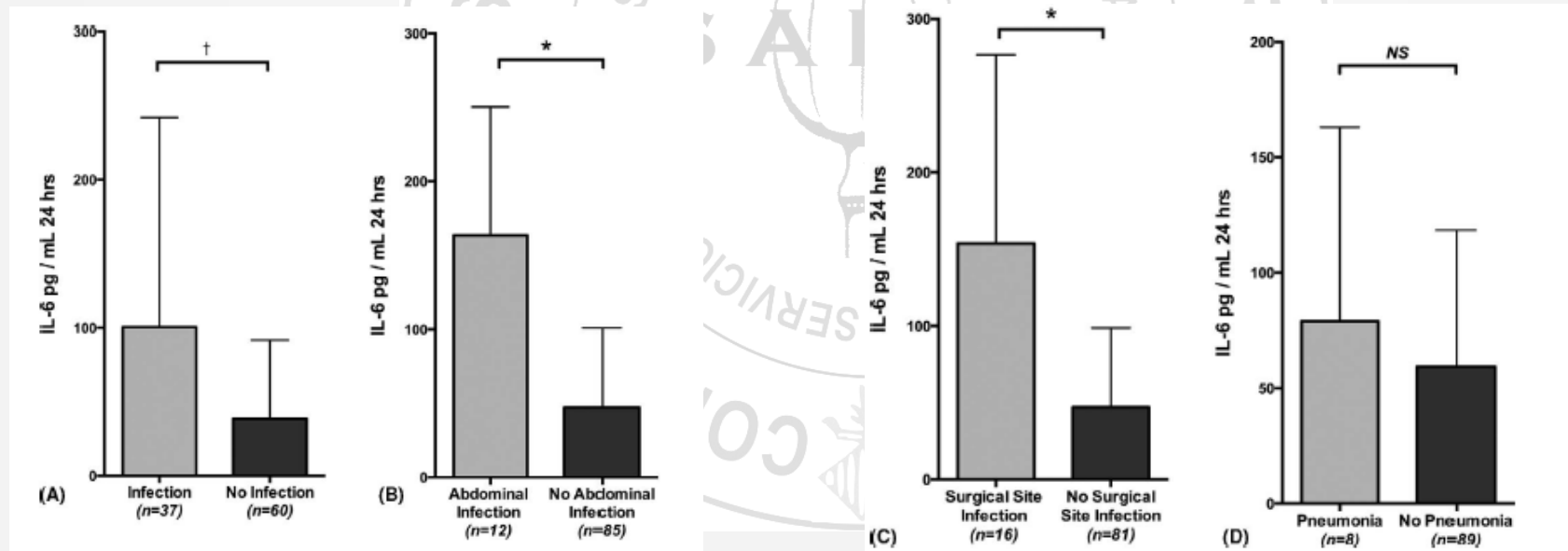
Tratamientos específicos

Interferón gamma

ORIGINAL ARTICLE

Features of Postoperative Immune Suppression Are Reversible With Interferon Gamma and Independent of Interleukin-6 Pathways

E. Rebecca Longbottom, MD, PhD,† Hew D. T. Torrance, MD,*†‡ Helen C. Owen, PhD,† Paraskevi C. Fragkou, MD,§ Charles J. Hinds, MD,*† Rupert M. Pearse, MD,*† and Michael J. O'Dwyer, MD, PhD*†*

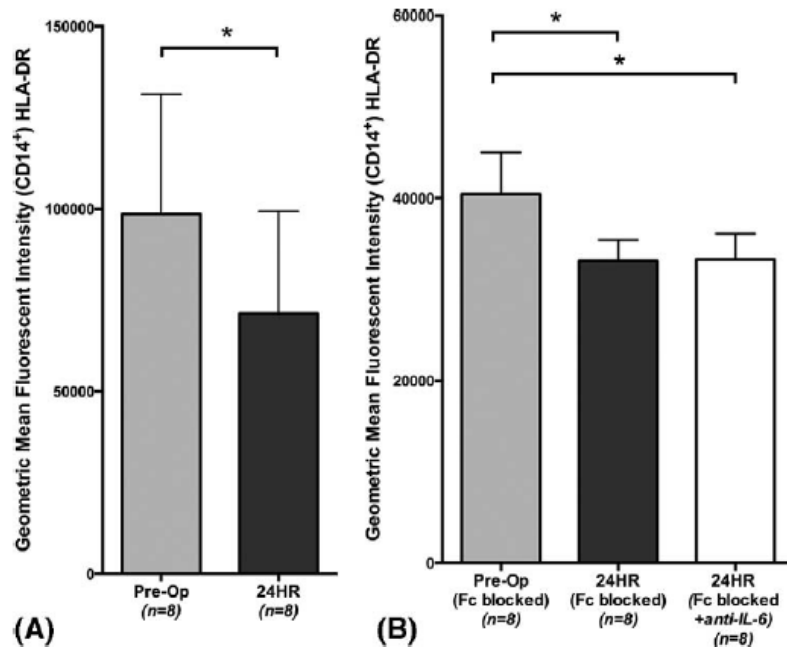


La infección postoperatoria se relaciona con mayores niveles séricos de IL-6

Modular la respuesta

Tratamientos específicos

Interferón gamma



Las células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos mostraron una expresión reducida de HLA-DR cuando se exponen a suero obtenido de pacientes postoperatorios en comparación con el suero preoperatorio, y esta disminución no se modifica con Ac IL-6

ORIGINAL ARTICLE

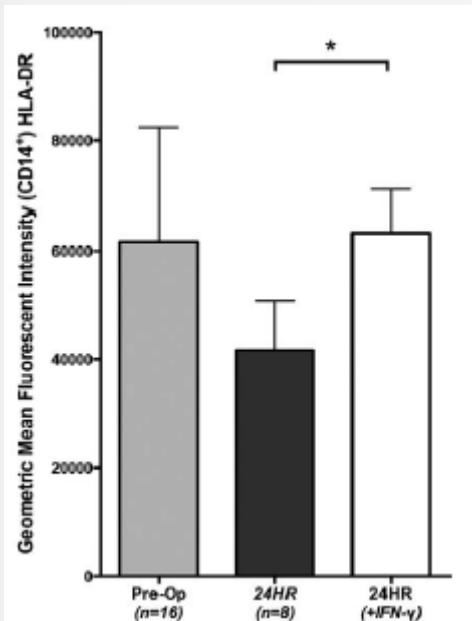
Features of Postoperative Immune Suppression Are Reversible With Interferon Gamma and Independent of Interleukin-6 Pathways

E. Rebecca Longbottom, MD, PhD,† Hew D. T. Torrance, MD,*†‡ Helen C. Owen, PhD,† Paraskevi C. Fragkou, MD,§ Charles J. Hinds, MD,*† Rupert M. Pearse, MD,*† and Michael J. O'Dwyer, MD, PhD*†*

Modular la respuesta

Tratamientos específicos

Interferón gamma



ORIGINAL ARTICLE

Features of Postoperative Immune Suppression Are Reversible With Interferon Gamma and Independent of Interleukin-6 Pathways

E. Rebecca Longbottom, MD, PhD,† Hew D. T. Torrance, MD,*†‡ Helen C. Owen, PhD,† Paraskevi C. Fragkou, MD,§ Charles J. Hinds, MD,*† Rupert M. Pearse, MD,*† and Michael J. O'Dwyer, MD, PhD*†*

La disminución en la expresión de HLA-DR se revierte por la adición de interferón gamma. Por lo tanto, constituye una respuesta inmunosupresora mediada a través de vías independientes de IL-6 y es reversible con IFN-g.

CONCLUSIONES

La respuesta del sistema inmunitario a la cirugía mayor, está diseñada para maximizar la defensa del huésped y promover la curación.

Una respuesta inflamatoria sistémica temprana se acompaña de una respuesta antiinflamatoria compensatoria.

Las complicaciones inflamatorias tras una cirugía compleja tienen efectos significativos en la morbi-mortalidad.

CONCLUSIONES

Actualmente, la anestesia regional y la intervención farmacológica (analgésicos, corticoides, etc) han demostrado claros beneficios en la reducción de la respuesta quirúrgica al estrés.

Los predictores y marcadores de inflamación y sepsis son fundamentales para realizar una intervención temprana que controle los estados inflamatorios sistémicos.

Nuevas terapias como GM-CSF o $INF\gamma$ pueden modular la respuesta inmune, pero se requerirán más ensayos clínicos para confirmarlo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. William Alazawi, PhD, MRCP, Negar Pirmadjid, MBBS, Rajiv Lahiri, MBBS, MRCS, and Satyajit Bhattacharya, MB, MS, FRCS Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact
2. Ben Zion Beilin, MD*, Yehuda Shavit, PhD§, Evelyn Trabekin, MD‡, Boris Mordashev, MD*, Eduard Mayburd, MD*, Alexander Zeidel, MD*, and Hanna Bessler, PhD† The Effects of Postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery *Anesth Analg* 2003;97:822–7
3. Chung-Hsi Hsing, Jhi-Joung Wang Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*
4. *Aleksandra M. Dąbrowska*¹, *Robert Słotwiński* The immune response to surgery and infection. DOI: 10.5114/ceji.2014.47741
5. Giada Amodeo et al. Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment *Journal of Pain Research*
6. Brittany Mathias, MD, Benjamin E. Szpila, MD, Frederick A. Moore, MD, Philip A. Efron, MD, and Lyle L. Moldawer, PhD A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine*
7. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews (Review)
8. Hew D. T. Torrance, E. Rebecca Longbottom¹, Mark E. Vivian³, Bagrat Lalabekyan¹, Tom E. F. Abbott¹, Gareth L. Ackland¹, Charles J. Hinds¹, Rupert M. Pearse Michael J. O'Dwyer Post-operative immune suppression is mediated via reversible, Interleukin-10 dependent pathways in circulating monocytes following major abdominal surgery
9. Richard O Jones,^{1,2} Mairi Brittan,¹ Niall H Anderson,³ Andrew Conway Morris, John T Murchison,⁵ William S Walker,² A John Simpson Serial characterisation of monocyte and neutrophil function after lung resection
10. Alan David Kaye, MD, PhD,^{1,2} Nayan Patel, MD,³ Franklin Rivera Bueno, MS,⁴ Brad Hymel, MD, Nalini Vadivelu, MD,⁵ Gopal Kodumudi, BS,⁶ Richard D. Urman, MD Effect of Opiates, Anesthetic Techniques, and Other Perioperative Factors on Surgical Cancer Patients
11. E. Rebecca Longbottom, MD, PhD, Hew D. T. Torrance, MD Helen C. Owen, PhD, Paraskevi C. Fragkou, MD, Charles J. Hinds, MD, y Rupert M. Pearse, MD, Michael J. O'Dwyer, MD, PhD Features of Postoperative Immune Suppression Are Reversible With Interferon Gamma and Independent of Interleukin-6 Pathways

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. A. M. Mahdy^{1,2}, H. F. Galley^{1*}, M. A. Abdel-Wahed², K. F. El-Korany², S. A. Sheta and N. R. Webster. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery
13. Lindsay M. Stollings, M.D.* , Li-jie Jia, M.D.* , Pei Tang, Ph.D., Huanyu Dou, M.D., Binfeng Lu, Ph.D., and Yan Xu, Ph.D. Immune Modulation by Volatile Anesthetics
14. V. Novak-Jankovic^{~*}, V. Paver-Erz^{~en*}, J. G. Bovill[†], A. Ihan[‡] and J. Osredka Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2000, 17, 50–56
15. Michael J. O'Dwyera,b, Helen C. Owena, and Hew D.T. Torrance. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care* 2015, 21:336–342
16. Paul E. Marik, MD and Mark Flemmer, MBBCh, The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment
17. Emma M Pinder,¹ Anthony J Rostron,¹ Thomas P Hellyer, Marie-Helene Ruchaud-Sparagano,¹ Jonathan Scott,¹ James G Macfarlane,¹ Sarah Wiscombe,¹ John D Widdrington,¹ Alistair I Roy,² Vanessa C Linnett,³ Simon V Baudouin,⁴ Stephen E Wright,⁵ Thomas Chadwick,⁶ Tony fouweather,⁶ Jatinder K Juss,⁷ Edwin R Chilvers,⁷ Susan A Bowett,⁸ Jennie Parker,⁸ Daniel F McAuley,⁹ Andrew Conway Morris,¹⁰ A John Simpson Randomised controlled trial of GM-CSF in critically ill patients with impaired neutrophil phagocytosis
18. Matthias W. Wichmann, MD; Thomas P. Hüttl, MD; Hauke Winter, MD; Fritz Spelsberg, MD; Martin K. Angele, MD; Markus M. Heiss, MD; Karl-Walter Jauch, MD Immunological Effects of Laparoscopic vs Open Colorectal Surgery

¡Gracias!