



Niveles de Interleucina-2 y su receptor soluble antes y después de la cirugía y/o transfusión

Maczy González ¹.

Melvis Arteaga-Vizcaino ².

Ana Ruiz ³.

Maribel Quintero ⁴.

Jessica Villasmil ⁵.

Felipe Díaz ⁶.

Sergio Osorio ⁷.

Jesús Weir ⁸.

¹Cátedra de Hematología, Bioanálisis Universidad del Zulia
maczygonzalez@hotmail.com

²Instituto de Investigaciones Clínicas melvisarteaga@hotmail.com

³Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁴Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁵Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia

⁶Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

⁷Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

⁸Instituto Hematológico de Occidente, Maracaibo, Estado Zulia.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 23 de Abril del 2008 a la Revista Vitae Academia Biomédica
Digital.

RESUMEN

Determinar los niveles de IL-2 y RsIL-2 antes y después de una cirugía y/o transfusión.. 80 pacientes clasificados en 2 grupos de estudio: A: 40 sometidos a cirugía y transfusión y B: 40 a cirugía, se les determinó IL-2 y RsIL-2 antes y 24 horas después de la cirugía, empleando ELISA. Obteniéndose valores promedio: grupo A, IL-2 de 3,98 U/ml antes, 3,18 U/ml bolsa, no detectable después; 678,2 pg/ml, 1402 pg/ml y 90,34 pg/ml RsIL-2 respectivamente. B: 0,938 U/ml y 0,139 U/ml IL-2, 364,8 pg/ml y 497 pg/ml RsIL-2 en cirugía menor; 2,03 U/ml y 0,114 U/ml IL-2; 319,7 pg/ml y 600 pg/ml RsIL-2 en cirugía mayor respectivamente. De estos resultados se puede inferir que pareció ocurrir un declive de la función linfocitaria después de una cirugía y/o transfusión, atribuible a una posible alteración de la respuesta inmunitaria celular, que aunado a la alteración de las citocinas pudieron contribuir a la depresión de la función óptima del sistema inmunitario.

PALABRAS CLAVE: IL-2, RsIL-2, cirugía, transfusión.

SERIC LEVELS OF INTERLEUKIN-2 AND ITS SOLUBLE RECEPTOR

SUMMARY

This study was designed to determine interleukin-2 (IL-2) levels and sIL-2R levels before and after surgery and/or blood transfusion. Two groups of study (80 patients) were classified as: A: (n=40) which were subjected to surgery and blood transfusion and B: on which only surgery was performed. IL-2 and sIL-2R was estimated 24 hours before and after surgery employing ELISA. Average values for the group A de IL-2 de 3,98 U/ml before, 3,18 U/ml hemoderivative, undetectable after; 678,2 pg/ml, 1402 pg/ml and 90,34 pg/ml sIL-2R respectively. B: 0,938 U/ml and 0,139 U/ml IL-2, 364,8 pg/ml and 497 pg/ml RsIL-2 in minor surgery; 2,03 U/ml and 0,114 U/ml IL-2; 319,7 pg/ml and 600 pg/ml RsIL-2 in major surgery respectively. The decline in lymphocyte function after surgery and/or blood transfusion, is attributed to a defective cell immune response, including cytokines alteractions seemed to contribute to the downregulation of the optimum function of the immune system.

KEY WORDS: IL-2. sIL-2R. Surgery. Transfusion

NIVELES DE INTERLEUCINA-2 Y SU RECEPTOR SOLUBLE ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA Y/O TRANSFUSIÓN

INTRODUCCIÓN

El trauma quirúrgico y la anestesia empleada en los procedimientos, inducen un efecto inmunosupresor, que ha sido estudiado desde hace años. Después del procedimiento quirúrgico se presenta una profunda disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto a una parálisis de la inmunidad mediada por células, como consecuencia de una excesiva, no discriminante y sistémica respuesta inflamatoria. Es posible demostrar un descenso en el número y actividad de las células inmunocompetentes circulantes, y alteraciones de diversa índole en la síntesis de proteínas de fase aguda y de interleucinas¹. La base común de la respuesta inflamatoria sistémica al trauma quirúrgico es la activación de la cascada de las citocinas, acompañado de la liberación de sus receptores solubles. El eje principal de las citocinas estimula la liberación de las proteínas de fase aguda desde el hígado, las cuales modulan las vías

metabólicas y la respuesta hormonal¹. La supresión de la inmunidad celular es secundaria a la disminución de la función inmunitaria como respuesta biológica inducida por el estrés quirúrgico². Existen numerosos reportes que demuestran las alteraciones *in vitro* de varios parámetros de inmunidad celular después de una cirugía, como serían, una disminución de Interferón gamma (IFNg) y la expresión de antígenos HLA, aumento en el número de monocitos productores de Prostaglandina E2 (PGE2), disminución de la respuesta proliferativa de células T a mitógenos, reducción de la citotoxicidad a líneas celulares tumorales, y disminución en la producción de Interleucina 2 (IL-2) por las células mononucleares activadas en sangre³. Las células del sistema inmune expresan una serie de antígenos de superficie tales como los del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), receptores de células T y de citocinas como Interferón g, IL-2 e IL-12. Se ha comprobado que la expresión de antígenos del CMH clase II por los monocitos y la producción de citocinas por parte de las células T CD4, se encuentran disminuidas después del estrés quirúrgico⁴. La cirugía mayor, y en algunos casos la cirugía menor tales como colecistectomía, histerectomía, entre otras; pueden causar cambios en la inmunidad mediada por células⁵. Esta situación se puede intensificar si el paciente además recibe transfusión sanguínea. Al respecto se ha reportado que la transfusión perioperatoria de sangre alogénica incrementa el riesgo de complicaciones infecciosas y reduce la sobrevivencia a largo plazo libre de enfermedad en pacientes operados con cáncer⁶. Abraham y Chang realizaron estudios que ilustraron que una pérdida de alrededor de 20-30 % del volumen sanguíneo intravascular produce una acentuada disminución de la proliferación de linfocitos sanguíneos periféricos; así como su capacidad de producción de IL-2 que permaneció deprimida hasta 24 horas después del trauma o evento causante de la hemorragia. Estos hallazgos fueron apoyados por estudios realizados por Abraham y Freitas en animales de experimentación, quienes además encontraron disminución en la producción de IL-3 e IL-5⁷. Por otro lado, Stephan R y cols en 1986 reportaron una producción disminuida de IL-2 un día después de la hemorragia que se mantuvo hasta 72 horas después, aun cuando el paciente el paciente había recibido transfusión⁸. Baxevanis C. y cols, encontraron niveles séricos alterados de citocinas en forma significativa (disminución de niveles de IL-2, y aumento de IL1b, IL-6, TNFa) en pacientes que fueron sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. El declive en la producción de IL-2 *in vitro* ha sido observado en pacientes con cáncer y enfermedades autoinmunes. Además, se ha demostrado que los monocitos activados producen PGE2, la cual inhibe la producción de IL-2 *in vitro*. Los cultivos *in vitro* con altos niveles de PGE2 contienen bajos niveles de IL-2 y su producción bajo estimulación mitogénica disminuyó en pacientes después de la cirugía. Por tanto, los niveles reducidos de producción de IL-2 *in vivo* después de la cirugía en los pacientes estudiados reflejaron una sobreproducción de PGE2³. Maruna y cols, encontraron niveles disminuidos de IL-2, y elevados de RslL-2, 24 y 72 horas después de cirugía mayor (resección colónica y hemipancreoduodenectomía). Consideraron al trauma quirúrgico como uno de los estímulos relacionados con el dolor más importante que activan el eje de las citocinas proinflamatorias en respuesta secundaria a las proteínas de fase aguda. Así mismo, concluyeron que el efecto máximo de las citocinas se lleva a cabo a nivel local o autocrino y que no parece reflejarse a nivel paracrino y sistémico; lo que pareció explicar los cambios mínimos que se registraron en los niveles de IL-2 entre otras citocinas medidas⁹. Lahat N y cols. en 1993, estudiaron los niveles de IL-2 y RslL-2, y su relación en pacientes sometidos a cirugía y transfusión, en 20 pacientes sometidos a cirugía mayor, 10 de los cuales recibieron transfusión. Se

encontró que los niveles séricos de RsIL-2 aumentaron 24 horas después de la cirugía y transfusión, alcanzando un pico al quinto día postoperatorio, mientras que la IL-2 se elevó antes del primer día y luego disminuyó significativamente al mismo tiempo que los niveles de RsIL-2 se incrementaban; lo que podría haber interferido con la respuesta inmunitaria dependiente de IL-2⁶. Ono S y Mochizuki H, afirman que la supresión de la inmunidad es secundaria al declive en la función particularmente de la célula T, siendo esta una de las respuestas biológicas que se desencadenan luego del estrés quirúrgico; y que además, otras células del sistema inmunitario como las células NK, monocitos, macrófagos y neutrófilos también contribuyen a esta disfunción inmunitaria. Así mismo, estas células expresan varios antígenos de superficie tales como el Complejo Mayor de histocompatibilidad (HLA), receptores de células T y de las citocinas IFN γ , IL-2 e IL-12. La expresión de antígenos de HLA clase II en monocitos, así como la producción de citocinas por células TCD4 se encuentra disminuida después del estrés quirúrgico². El Receptor soluble de IL-2 (RsIL-2) parece ser un marcador característico de activación de linfocitos T y podría servir como expresión de la función inmunoreguladora, ya que es capaz de unirse con la IL-2 y regular su efecto inmunológico^{3,10}. Concentraciones elevadas de RsIL-2 han sido encontradas en SIDA, durante la fase activa de ciertas enfermedades autoinmunes^{11,12}, en receptores de trasplante de órganos donde los niveles de RsIL-2 fueron correlacionados con la frecuencia e intensidad del rechazo^{13,14}, en pacientes con linfomas y leucemias, después de quemaduras, posterior a una transfusión, a la anestesia y al trauma quirúrgico¹. En esta investigación se incluye la determinación de IL-2 y su receptor soluble en las bolsas de eritrocitos transfundidas, en virtud de que el valor agregado de estas citocinas presentes en esas bolsas podría contribuir a influenciar los resultados obtenidos de estas citocinas en pacientes sometidos a transfusión^{17,21}.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar las concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2 luego del trauma quirúrgico y/o Transfusión, y comparar los niveles de ambas citocinas en cada período de estudio.

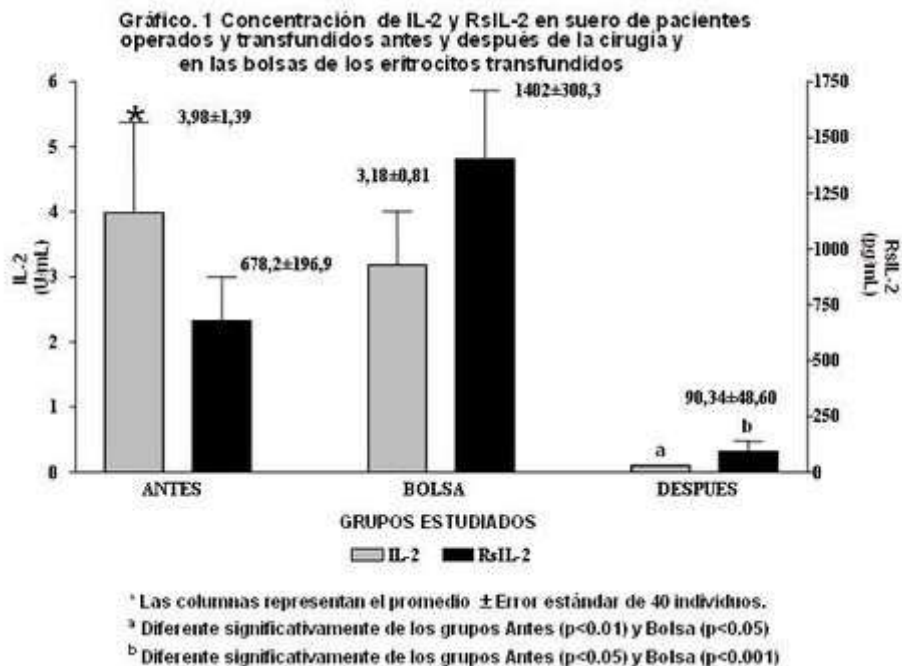
MATERIALES Y MÉTODOS

La población seleccionada consistió de 80 pacientes, en edades comprendidas entre 17 y 59 años, 44 del sexo femenino y 36 del sexo masculino, sin desórdenes inmunitarios ni trastornos neoplásicos, quienes se clasificaron en dos grupos de estudio: Grupo A correspondiente a 40 pacientes sometidos a cirugía y transfusión y Grupo B 40 pacientes a los que se le practicó cirugía y no ameritaron transfusión: cirugía mayor 20 casos (Laparotomía ginecológica, Litotomía, Histerectomía, Colectomía), y cirugía menor 20 casos (Mamoplastia reductiva, hernioplastia, cura quirúrgica, esfinteroplastia, esfinterotomía, poliplectomía y fistulectomía), en el Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, durante un período de 4 meses (Febrero-Mayo 2007). A cada uno de los pacientes se les informó sobre los objetivos del presente estudio y se les solicitó su consentimiento por escrito para ser incluidos en el mismo; también se contó con la aprobación del comité de ética de la institución, de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki de 1975, actualizada en el 2000. Para la determinación de los niveles séricos de IL-2 y RsIL-2, a todos los individuos se les extrajo 6 ml de sangre venosa obtenida sin anticoagulante, antes de la cirugía y 24 después de ésta, se separó el suero por centrifugación a 1000 g durante 10 minutos, así mismo, de cada bolsa de eritrocitos no

leucoreducidos (24-36 horas de almacenamiento) a emplear para transfusión (Grupo A), se extrajo 6 ml antes de ser administrada al paciente; el plasma se separó por centrifugación y al igual que las muestras séricas fueron alicuotados en tubos de plástico eppendorf, y trasladados en hielo seco al Laboratorio de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad del Zulia para su almacenamiento a -70 °C en un ultracongelador vertical hasta su posterior análisis. El análisis de las muestras séricas para IL-2 y RsIL-2, se realizó mediante la técnica de Inmunoensayo Enzimático de captura (ELISA), Biosource, catálogo # KAC1241, lote # 034404¹⁵. Los valores obtenidos se expresaron como promedio $\pm$ error estándar. Los datos fueron analizados a través del test t² de student para datos no pareados. La relación entre las citocinas para cada grupo fue realizada mediante el análisis de correlación de Pearson. Se utilizó el 95 % como índice de confianza para IL-2 ($p < 0,05$), y de 99 % para RsIL-2 ($p < 0,01$)¹⁶.

RESULTADOS

En el Gráfico 1 se muestran las concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2, obtenidas en pacientes quirúrgicos antes y después de la intervención y transfusión.



Se observó que los niveles de IL-2 se hicieron indetectables 24 horas después de la cirugía, así mismo el RsIL-2 experimentó un descenso en el período postoperatorio (678,2 pg/ml antes y 90,34 pg/ml después); que al compararlos con los valores obtenidos para la citocina y su receptor en la bolsa del hemoderivado administrado (IL-2: 3,18 U/ml y RsIL-2: 1402 pg/ml), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes y en la bolsa para ambas citocinas. En la tabla 1 se muestran las concentraciones séricas de IL-2 y RsIL-2 en 40 pacientes sometidos a cirugía menor (20) y mayor (20), en la que se observa una disminución significativa de los niveles promedio de IL-2, 24 horas después de la cirugía menor (0,139 U/ml), la cual se acentúa en los casos de cirugía mayor (0,114 U/ml).

TABLA 1

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IL-2 Y RsIL-2 EN PACIENTES ANTES Y 24 HORAS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

INTERVALO	IL-2 (U/ml)		RsIL-2 (pg/ml)	
	Antes $\times \pm EE$	Después $\times \pm EE$	Antes $\times \pm EE$	Después $\times \pm EE$
Cirugía Menor (20)	$0,938 \pm 0,161$	$^{a}0,139 \pm 0,076$	$364,80 \pm 22,36$	$^{b}497 \pm 23,01$
Cirugía Mayor (20)	$2,03 \pm 0,33$	$^{a}0,114 \pm 0,084$	$319,70 \pm 13,63$	$^{b}600 \pm 51,85$

^{a y b} $p < 0,0001$ del intervalo antes
(): Numero de pacientes

En lo que respecta a los niveles promedio de RsIL-2, se nota que a las 24 horas de la cirugía respectiva, experimentaron un aumento que se hizo mas evidente en los pacientes sometidos a cirugía mayor (600 pg/ml). Se aprecia en la tabla 2 los resultados obtenidos en ambos grupos de estudio: operados sin transfundir, operados y transfundidos y las bolsas de eritrocitos transfundidos; donde se observa los mayores cambios en los niveles indetectables de IL-2 al compararlos con los dos grupos de cirugía sin transfundir, así como los niveles elevados de RsIL-2 hallados en las bolsas de eritrocitos ($1402 \pm 308,3$ pg/ml).

TABLA 2

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE IL-2 Y RsIL-2 EN PACIENTES ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA, EN OPERADOS Y TRANSFUNDIDOS Y EN LAS BOLSAS DE ERITROCITOS TRANSFUNDIDOS

INTERVALO	IL-2 (U/ml)		<u>RsIL-2</u> (pg/ml)	
	Antes $\times \pm EE$	Después $\times \pm EE$	Antes $\times \pm EE$	Después $\times \pm EE$
Cirugía Menor (20)	0,938 $\pm$ 0,161	^a 0,139 $\pm$ 0,076	364,80 $\pm$ 22,36	^b 497 $\pm$ 23,01
Cirugía Mayor (20)	2,03 $\pm$ 0,33	^a 0,114 $\pm$ 0,084	319,70 $\pm$ 13,63	^b 600 $\pm$ 51,85
Operados y transfundidos	3,98 $\pm$ 1,39	^c ND	678,2 $\pm$ 196,9	^d 90,34 $\pm$ 48,6
Bolsas de Eritrocitos	3,18 $\pm$ 0,81	—	1402 $\pm$ 308,3	—

^a y ^b $p < 0,0001$ del intervalo antes

^c Diferente significativamente de los grupos Antes ($p < 0.01$) y Bolsa ($p < 0.05$)

^d Diferente significativamente de los grupos Antes ($p < 0.05$) y Bolsa ($p < 0.001$)

(): Numero de pacientes

DISCUSIÓN

Se ha sugerido que las transfusiones sanguíneas perioperatorias inducen en el receptor inmunosupresión inespecífica, en respuesta a los diversos antígenos celulares y solubles presentes en el hemoderivado administrado. Diversos mecanismos se han propuesto como posibles responsables de la falta de respuesta inmunitaria, entre las cuales se pueden mencionar la inducción de células supresoras, producción de anticuerpos antiidiotipos, sensibilización como resultado de la delección clonal, incremento de la producción de prostaglandinas y alteración en la generación y secreción de citocinas^{17,18}. La transfusión perioperatoria de sangre alogénica, además del trauma provocado por una cirugía induce a una inmunosupresión transitoria, la cual parece contribuir a aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas durante el postoperatorio. Los mecanismos de la inmunosupresión inducida por la cirugía y transfusión, parecen estar mediados por los antígenos presentes en los glóbulos blancos, así como por los componentes del plasma provenientes del derivado sanguíneo transfundido¹⁷. Por otro lado, se han reportado alteraciones inmunológicas después de la transfusión llevada a cabo posterior a cirugía electiva, traumas diversos y quemaduras¹⁹. Los resultados obtenidos en este trabajo, parecen apoyar las investigaciones que sugieren que la transfusión induce inmunosupresión, observada en particular a las 24 horas con niveles indetectables de IL-2 y muy bajos de RsIL-2, lo que podría originarse debido al posible declive de la función linfocitaria periférica que sigue a la cirugía y

transfusión; que sería atribuible en parte a la generación de cambios linfocitarios intrínsecos o a la redistribución de células T reactivas desde la sangre hacia los tejidos, así como, a los efectos inhibitorios de sustancias como las prostaglandinas y corticoesteroides de reconocido efecto negativo sobre la producción de IL-2¹⁰. Así mismo, es de hacer notar que en esta investigación los niveles de RsIL-2 en la bolsa del hemoderivado transfundido se encontraron elevados (1402 pg/ml); siendo indicativos de activación linfocitaria. Los niveles elevados de RsIL-2 en la bolsa, podrían haber unido la IL-2 a nivel celular(en el paciente), generando señales de regulación negativa para la producción posterior de IL-2 (24 horas) (gráfico 1).⁵ En cuanto a los niveles de IL-2 y RsIL-2 y su relación con pacientes sometidos a cirugía y transfusión, algunos investigadores como Lahat y cols. en 1993, condujeron un estudio en 20 pacientes sometidos a cirugía mayor, 10 de los cuales recibieron transfusión, encontrándose que los niveles séricos de RsIL-2 aumentaron 24 horas después de la cirugía y transfusión, alcanzando un pico al quinto día postoperatorio, mientras que la IL-2 se elevó antes del primer día y luego disminuyó significativamente al mismo tiempo que los niveles de RsIL-2 se incrementaban; lo que pudo interferir con la respuesta inmunitaria dependiente de IL-2⁶. Estos resultados concuerdan parcialmente con los obtenidos en nuestra investigación, ya que los niveles séricos de IL-2 se hicieron indetectables luego de la transfusión, mientras que el RsIL-2 disminuyó significativamente a las 24 horas luego de transfusión, hecho que podría tener su justificación debido a que los niveles promedio del receptor soluble se encontraron elevados en la bolsa del hemoderivado administrado (Tabla 2). Esto hace pensar, que los niveles elevados de RsIL-2 presentes en la bolsa del hemoderivado administrado, posiblemente ejercieron una regulación negativa en la función y producción de IL-2, ocasionando en consecuencia una inmunosupresión transitoria compatible en algunos casos con complicaciones infecciosas postoperatorias descritas en algunos pacientes^{19,20,21,22}. Estos resultados coinciden con trabajos llevados a cabo por T. Akiyoshi y cols. quienes estudiaron la capacidad de las células mononucleares en sangre periférica para producir IL-2, midiendo dicha producción in vitro en pacientes antes y después de ser sometidos a varios procedimientos quirúrgicos. Encontrando niveles estadísticamente disminuidos de IL-2 a las 24, 48 y 96 horas luego del acto quirúrgico²³. Hisatomi y cols., encontraron que procedimientos de cirugía mayor, especialmente cirugía cardíaca, colecistectomía entre otros, pueden causar cambios en la inmunidad mediada por células⁵. Los niveles de prostaglandinas (PGE2) y corticoesteroides han sido relacionados con la disminución de linfocitos^{24,25,26}. En nuestro estudio, al comparar los niveles promedio de IL-2 antes de la cirugía menor frente a la cirugía mayor, se encontró una elevación significativa de los niveles basales de IL-2 antes de la cirugía mayor (Tabla 1), lo que podría deberse en parte a que estos pacientes refirieron infecciones a repetición (urinarias y ginecológicas) antes de realizarse la cirugía respectiva, lo cual pudo haber condicionado un aumento de los niveles iniciales de IL-2, en respuesta a una estimulación continuada en el tiempo de los elementos claves participantes en la respuesta inmunitaria (inmunidad celular, humoral y mediadores solubles). En este estudio, también se encontró niveles elevados de RsIL-2, así como disminuidos de IL-2 tanto en cirugía mayor como menor; a pesar de que la gran mayoría de los autores coinciden en afirmar que en la cirugía menor, existe, básicamente, una respuesta local en los tejidos agredidos, que se articula en la respuesta inflamatoria, con la activación local en cascada de los sistemas de complemento, calicreína y coagulación¹; esto no pareció ser el caso de nuestra investigación, donde en la cirugía menor, ocurrió una respuesta mas que local, periférica a la agresión de los tejidos, lo que derivó en una respuesta inflamatoria

mas agresiva de la esperada para este tipo de cirugías, que pudo haber contribuido a la activación sostenida de la respuesta inmunitaria mediada por células con la consecuente expresión a nivel celular y producción de mediadores solubles como las citocinas. En cuanto a los niveles de IL-2 y RslL-2, y su relación con pacientes sometidos a cirugía y transfusión, algunos investigadores como Maruna y cols. encontraron al igual que en este trabajo, niveles disminuidos de IL-2 y elevados de RslL-2, 24 y 72 horas después de la cirugía; lo que podría explicarse en virtud de que se ha descrito que numerosos anestésicos, así como, el estrés quirúrgico en si mismo, deprimen la función óptima del sistema inmune, en particular, de los linfocitos periféricos, atribuible en parte a cambios celulares intrínsecos o a la redistribución de células T reactivas desde la sangre hacia los tejidos, y a la función inmunoreguladora que es capaz de ejercer el RslL-2 sobre la producción de IL-2^{9,27}. En los sistemas inmune y neuroendocrino se generan intensos y relevantes efectos biológicos durante el procedimiento quirúrgico, que conectados con el circuito bioquímico a través de mediadores solubles como las citocinas, péptidos neurotransmisores y hormonas, modulan los eventos inmunes que se desarrollan durante el procedimiento quirúrgico. Se ha sugerido que la prolactina y los glucocorticoides son los principales reguladores neuroendocrinos de la producción de citocinas¹².

Atendiendo a los resultados obtenidos en los dos grupos de estudio evaluados en esta investigación; se podría inferir que la transfusión pudo haber ejercido un efecto inmunosupresor acumulativo adicional al estrés quirúrgico en los pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía y transfusión sanguínea.

Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES). Los autores agradecen la dotación de materiales reactivos y equipo necesario para la ejecución de este trabajo de investigación. Así mismo, se contó con la colaboración del Laboratorio de Referencia Viroológica, en cuyos laboratorios se llevó a cabo el análisis de las muestras recolectadas.

REFERENCIAS

1. López A, Almazan A, Martín J, Samaniego F, Lopez M, Del Campo A. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. Rev Esp Anest Reanim, 2001; 69: 146-158.
2. Ono S., Mochizuki H. Mechanism of immune suppression after surgical stress and host defense against infection. Nippon Geka Gakkai Zasshi. 2003; 104 (12):822-7.
3. Baxevas C, Papilas K, Dedoussis G, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal Cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. Clin Immunol and immunopath. 1994; 71: 82-88,
4. Eriksson B, Hedfors E. The effect of adrenaline, insulin and hydrocortisone on human peripheral lymphocytes studied by cell surface markers- Scand J Haematol 1997; 18: 121-128.

5. Hisatomi K, Isomura T, Kawana T. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness and interleukin 2 production after cardiac operations. *J Thorac Surg* 1989;98: 580-591.
6. Lahat N., Shtiller A., Zlotnick K., Merin G. Early sll-2R surge following surgery leads to temporary immune refractoriness. *Clin Exp immunol.* 1993; 92: 482-486.
7. Abraham E and Freitas A Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 1989; 142: 899-906.
8. Stephan R. N., P. J. Conrad, C. A. Janeway, A. S. Geha, A. E. Baue and I. H. Chaudry. Decreased interleukin-2 production following simple hemorrhage. *Surg Forum* 1986;37: 73-75.
9. Maruna P., Gurlich R., Frasko R., Chachkiani I., Marunova M., Owen K, Peskova M. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Ustav patologicke fyziologie.* 2003; 5: 128-153.
10. Chouaib S, Chatenoub L, Klatzmann D, Fradelizi D. The mechanisms of inhibition of human IL-2 production. *J Immunol.* 1984; 132: 1851-1857.
11. Nashan B. The IL-2 pathway in clinical immunosuppression. *Transp Proceed.* 2001; 33: 3072-3074-
12. Matthias Brand J. Schmucker P, Breidthardt T and Kirchner H.. Upregulation of IFN- γ and interleukin-2 receptor released and altered serum cortisol and prolactin concentration during general anesthesia. *J Int and Cytok R.* 2001; 21: 793-796.
13. Abbas K, Litchman A, Pober J. Citocinas. En: *Inmunología Celular y Molecular.* Cuarta Edición, Madrid, España. Mc Graw Hill Interamericana 2004: 263-264.
14. Wang M, Smith K. The interleukin-2 receptor : functional consequences of its bimolecular structure. *J Exp Med.* 1987; 166: 1055-1060.
15. Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) *Immunochem.* 1971; 8(9): 871-874.
16. Wayne W. D., Wayne WD. Métodos no paramétricos En: *Base para el análisis de las ciencias de la salud..* Tercera Edición Editorial Noriega Limusa. México, D.F. 1991: 503- 557.
17. Nielsen H.J., Reimert C.M., Pedersen A.N., Brunner N., Edvardsen E., Dybkler H et al Time-dependent spontaneous release of white cell-and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion.* 1996; 36: 960-965.
18. Kalechman Y., Gafter U., Sobelman D. and Sredni B. The effect of single whole-blood transfusion on cytokine secretion. *Journal of Clinical. Immunology.* 1990; 10(2): 99-105.
19. Shao W., Edelman L., Sullivan D., Nelson E., Shelby J. Long-term cytokine alterations following allogeneic blood transfusion. *J Invest Med.* 1996; 46(4): 161-167.
20. Gooding R., Riches P., Dadián G., Moore J., Gore M. Increased soluble interleukin-2 receptor concentration in plasma predicts a decreased cellular response to IL-2. *Brit J Cancer.* 1995; 72: 452-455.

21. Mynster T., Dybjoer E., Kromborg G., Nielsen H. Immunomodulating effect of blood transfusion: Is storage time important?. *Vox sanguinis*. 1998; 74: 176-181.
22. Blumberg N., Heal J. Transfusion and recipient blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113; 246-253.
23. Akiyoshi F, Koba F, Arinaga S, Miyazaki S, Wada T, Tsuji H. Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol* 1989; 59: 45-49.
24. Eriksson B, Hedfons E. Scand J The effect of adrenaline, insulin and hydrocortisone on human peripheral lymphocytes studied by cell surface markers. *Haematol*. 1989; 18: 121-128.
25. Riddle P, Berembaun R. Postoperative depression of the lymphocyte response to phytohemagglutinin. *Lancet*. 1976; 55: 340-345.
26. Tompkins SD, Gregory S, Hoyt DB, Ozkan N. In vitro inhibition of IL-2 biosynthesis in activated human peripheral blood mononuclear cells by trauma induced glycopeptide. *Immunol Lett*. 1990; 23: 205-209.
27. Robb R, Kutny R. Structure-function relationship for the IL-2 receptor system. IV Analysis of the sequence and ligand binding properties of soluble Tac protein. *J Immunol* 1987; 139: 855-860.