

FORMACIÓN MÉDICA**Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica**

Bonilla Castillo L (1), Pérez Herrero MA (2), Abad Torrent A (3)

(1)Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

(2)Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

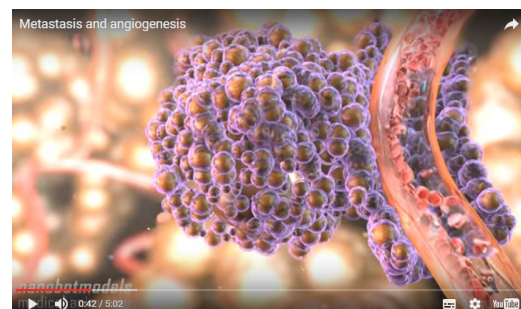
(3)Hospital Vall d' Hebron, Barcelona.

Resumen

La cirugía es muy importante dentro del tratamiento multimodal de los tumores sólidos. La escisión primaria puede ser curativa por sí misma, o puede combinarse con quimioterapia radioterapia o con los últimos avances en biología molecular y su aplicación en la inmunoterapia. A pesar de los importantes progresos en el campo oncológico, la recurrencia y las metástasis siguen siendo una fuente importante de morbi- mortalidad en estos pacientes. La propia manipulación quirúrgica facilita la diseminación y la aparición de metástasis clínicas. La función inmunitaria, sobre todo la inmunidad celular a expensas de las células NK (natural killer), juegan un papel fundamental en la recidiva tumoral y en la supervivencia. Hay un interés creciente en los eventos que se producen durante el período peroperatorio que conducen a la liberación de las células cancerosas en la circulación y que favorecen el crecimiento de las células tumorales circulantes, dando lugar a recurrencias regionales y metástasis. La técnica anestésica per se, también podría influir en los resultados oncológicos a largo plazo. Los fármacos anestésicos pueden ser capaces de inducir cambios biomoleculares involucrados en las funciones fisiopatológicas celulares, tales como la proliferación, la angiogénesis y la apoptosis celular, todos ellos, decisivos en la progresión de la enfermedad.

Introducción

La cirugía es muy importante dentro del tratamiento multimodal de los tumores sólidos. La escisión primaria puede ser curativa por sí misma, o puede combinarse con quimioterapia radioterapia o con los últimos avances en biología molecular y su aplicación en la inmunoterapia. A pesar de los importantes progresos en el campo oncológico, la recurrencia y las metástasis siguen siendo una fuente importante de morbi- mortalidad en estos pacientes. La propia manipulación quirúrgica facilita la diseminación y la aparición de metástasis clínicas. La función inmunitaria, sobre todo la inmunidad celular a expensas de las células NK (natural killer), juegan un papel fundamental en la recidiva tumoral y en la supervivencia.



Hay un interés creciente en los eventos que se producen durante el período peroperatorio que conducen a la liberación de las células cancerosas en la circulación y que favorecen el crecimiento de las células tumorales circulantes, dando lugar a recurrencias regionales y metástasis. La **técnica anestésica** per se, también podría influir en los resultados oncológicos a largo plazo. Los **fármacos anestésicos** pueden ser capaces de inducir cambios biomoleculares involucrados en las funciones fisiopatológicas celulares, tales como la

proliferación, la **angiogénesis** y la apoptosis celular, todos ellos, decisivos en la progresión de la enfermedad.

Métodos

Con el objetivo de valorar la influencia de determinadas técnicas de anestesia general (inhalatoria vs intravenosa) en la supervivencia, metástasis o recurrencia en cirugía oncológica se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Controlled Trials Registry y el metaregistro de ensayos clínicos: <http://www.controlled-trials.com/mrct/mrctinfo.es.asp>). Se seleccionaron en lengua inglesa o española, los artículos de mayor interés para el objetivo de esta revisión.

RESULTADOS

Los trabajos encontrados eran en su mayoría estudios experimentales o estudios comparativos retrospectivos entre distintas técnicas anestésicas.

Evidencia Experimental

– La propia **cirugía** y la respuesta neuroendocrina asociada al stress, tienen un efecto negativo sobre el sistema inmunitario (Tabla I) debido a que provocan una depresión de la inmunidad mediada por células. Incluso después de la extirpación completa del tumor, las **células tumorales circulantes** liberadas durante el procedimiento quirúrgico pueden eventualmente conducir a recurrencia o metástasis a medida que escapan de la vigilancia inmunológica. Disminuyen las concentraciones de factores protectores antiangiogénicos relacionados con el tumor (por ejemplo, angiostatina y endostatina) mientras que aumentan los factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

La cirugía también se asocia con la liberación del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-B) que desempeña un papel significativo en el establecimiento del **suministro sanguíneo tumoral** y la proliferación celular.

Factores de la cirugía que inhiben la inmunidad celular
Inhibición transitoria de la función inmune secundaria a la respuesta neuroendocrina de estrés por la cirugía
Migración de células tumorales debido a la manipulación quirúrgica
Liberación de factores de crecimiento
Transfusión
Hipotermia
Dolor
Factores anestésicos: <ul style="list-style-type: none"> - Anestésicos volátiles - Opioides a dosis altas - Óxido nítrico - Ketamina - Pentotal

Tabla I. Efectos inmunitarios de la cirugía que predisponrían a la diseminación tumoral

–La **anestesia** también altera numerosas funciones inmunes (Tabla II.), incluyendo las de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y las células naturales killer (NK). (Figura 1.)

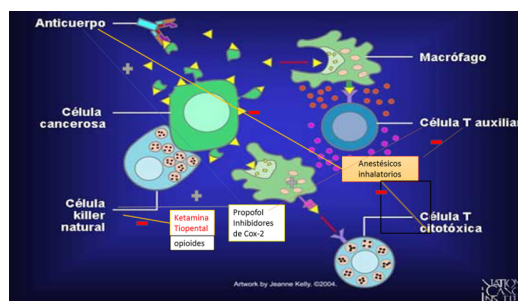


Figura 1. Principales mecanismos de defensa contra el cáncer y acción de los fármacos utilizados en anestesia. Modificado de National of Cancer Institute, 2004.

Los datos in vitro del posible papel prometastático de los **anestésicos inhalatorios** se basan en sus efectos inhibitorios tiempo y dosis-dependiente de la función de los neutrófilos, la supresión de citocinas liberadas por las células mononucleares, la disminución de la proliferación linfocitaria y el efecto favorecedor sobre la inducción de la apoptosis linfocitaria. Además de sus efectos sobre el sistema inmune los anestésicos inhalatorios también promueven el crecimiento y proliferación de las células madre del endotelio (efecto proangiogénico) que favorecería el crecimiento tumoral y/o la teratogenicidad.

Hasta ahora, sólo existían estudios descriptivos entre diversas técnicas, que generalmente obtenían mejores resultados con anestesia combinada con anestesia regional y multimodal que atribuían al ahorro de opioides; pero no del efecto antitumoral del **propofol** en la clínica, ni tampoco sobre la supervivencia global y libre de metástasis o recurrencias en

pacientes sometidas a mastectomía radical modificada por cáncer de mama.

Parece que este fármaco no deprime el sistema inmunitario, según la evidencia disponible actualmente. El propofol favorece la citotoxicidad de las células NK, reduce la motilidad e invasividad de las células tumorales, inhibe la ciclooxigenasa y no promueve la síntesis de HIF (efecto antiangiogénico).

-Los **analgésicos opioides** inhiben tanto la función inmune celular como humoral en humanos, aumentan la angiogénesis y promueven el crecimiento de tumores de mama en roedores. Los opioides interfieren con la función inmune deprimiendo la actividad de las células NK. Sin embargo, los opioides pueden reducir la respuesta de estrés al dolor y ofrecer algún beneficio.

	Efectos positivos	Negativos
Ketamina		Supresión células NK y aumento de células cancerígenas viables en cáncer de pulmón
Tiopental		Efectos similares a ketamina
Opioides	Control del dolor Estímulo inmunitario por acción directa sobre el receptor μ Los opioides sintéticos (fentanilo y remifentanilo) a dosis bajas no alteran la inmunidad	Inmunosupresión celular y humoral dosis-dependiente (morfina) Reversible por naloxona (4) Prevención con inhibidores de la Cox-2 (5)
AINE	Propiedades antitumorales y antiangiogénicas (sobre todo en preoperatorio)	
Inhibidores de la Cox-2	Similar efecto a AINEs liberación de interferón Y	
Óxido nítrico	No recurrencia	Inmunosupresión
Anestésicos volátiles		Inmunosupresión celular (células NK y linfocitos) y humoral (aumento de factores inducidos por hipoxia)
Propofol	Estímulo de activación y diferenciación de linfocitos T helper. Actividad inhibitoria de COX-2 (6); liberación de interferón Y Mayor atenuación de la respuesta inflamatoria al estrés	

Tabla II. Efectos de los agentes utilizados en la anestesia sobre la inmunidad.

VIDEO: [RCoA ARIES Talk: Cancer and Anaesthesia by Donal Buggy](#)

Evidencia Clínica

La mayor parte de los estudios encontrados en la literatura, se basan en resultados intermedios (variables subrogadas: disminución de células, actividad inhibitoria, etc.) como los mencionados anteriormente y los únicos estudios encontrados con resultados centrados en el paciente (variables finales: supervivencia, mortalidad, recurrencia) son los que se presentan a continuación.

1. Un reciente análisis retrospectivo ([Wigmore et al](#)), de más de 7000 pacientes de un hospital oncológico en el Reino Unido, fue llevado a cabo, para determinar la supervivencia a largo plazo en pacientes que recibieron anestesia inhalatoria -isoflurano o sevoflurano - versus anestesia intravenosa (propofol y remifentanilo) para cirugía de cáncer. Después de un análisis de propensión y un análisis multivariable encontraron que aquellos que se les administró anestésicos inhalatorios tuvieron una menor supervivencia (HR [hazard ratio] de 1.46; IC 95% 1.29-1.66) comparado con los que se utilizó anestesia intravenosa.

2. [Lee JH](#) en otro análisis retrospectivo, de más de 300 pacientes de un hospital oncológico en Corea del Sur, determinaron la asociación entre el tipo de anestesia (inhalatoria o intravenosa) y la recurrencia o supervivencia en pacientes sometidas a mastectomía radical. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en relación a la supervivencia, pero si encontraron una tasa de recurrencia más baja (HR de 0.550; IC 95% 0.311-0.973) en el grupo de la anestesia intravenosa.[6]

Discusión

Los estudios experimentales in vitro no siempre reproducen las condiciones biológicas de las células cancerosas humanas in vivo, por ello los ensayos clínicos son necesarios para extrapolar resultados de la investigación a la práctica clínica. En la investigación oncológica es difícil ponerlo en práctica dados los múltiples factores que influyen tanto de filiación (edad, sexo, **predisposición genética**, tipo y grado histológico, afinidad por quimio o radioterapia, etc.) como terapéuticos (tiempo y técnica quirúrgica, toxicidad a quimioterápicos...) que influyen en su evolución

Bibliografía

1. Ecimovic P, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro-role of the NET1 gene. *Anticancer Res* 2014; 34: 1321-31.
2. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag* 2008; 4: 27-33.
3. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis, and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer* 2007; 97: 1523-31.
4. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: Mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003;97:1331-9.
5. Heaney A, Buggy DJ; Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis?. *Br J Anaesth* 2012; 109 (suppl_1): i17-i28.

[PEARLTREES GATIV](#)

[Gativ](#)

Correspondencia al autor

Luis Bonilla Castillo

lbonillac@outlook.es

Anestesiología y Reanimación.

Hospital de Fuenlabrada, Madrid

[Publicado en AnestesiaR el 15 de marzo de 2017](#)