



**Universidad  
Zaragoza**

## **Trabajo Fin de Grado**

# **ESTRATEGIA ANESTÉSICA “ANTITUMORAL” EN EL PERIOPERATORIO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO**

**ANTITUMOR ANESTHETIC STRATEGY IN THE PERIOPERATIVE  
PERIOD OF THE ONCOLOGICAL PATIENT**

**Autora:**

**Lanuza Bardají, Andrea**

**Directora:  
Santander Ballestín, Sonia**

**Facultad de Medicina  
2019**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
INTRODUCCIÓN .....	5
PATOGÉNESIS DE LAS METÁSTASIS TUMORALES .....	7
FÁRMACOS ANESTÉSICOS. VÍAS MOLECULARES IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE METÁSTASIS.....	10
FÁRMACOS ANESTÉSICOS: ¿CÓMO INFLUYEN EN EL PROCESO METASTÁSICO? ..	13
I) Anestésicos generales .....	13
A) Anestésicos inhalados o volátiles .....	14
B) Anestésicos intravenosos .....	15
i) Propofol .....	15
ii) Opioides .....	16
II) Anestésicos locales .....	19
A) Anestesia General y Regional .....	20
IMPACTO DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS SEGÚN TIPO DE CÁNCER .....	21
I) Cáncer Colorrectal .....	21
II) Cáncer de Mama .....	21
III) Cáncer de Pulmón .....	22
IV) Cáncer de Próstata .....	22
V) Cáncer de Esófago .....	22
POTENCIALES INTERVENCIONES ANTITUMORALES PERIOPERATORIAS .....	25
I) Anestesia Locorregional y Propofol .....	25
II) Disminución del uso de opioides .....	26
III) $\beta$ -bloqueantes y Antiinflamatorios no esteroideos .....	26
A) $\beta$ -Bloqueantes .....	26
B) Antiinflamatorios no esteroideos .....	27
C) Uso combinado de $\beta$ -Bloqueantes e inhibidores de la COX-2 .....	28
CONCLUSIONES .....	30
MATERIAL Y MÉTODOS .....	31
GLOSARIO .....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34

## RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, y su elevada incidencia implica que nos enfrentemos, cada vez con mayor frecuencia y complejidad, al desafío que supone el paciente oncológico. La cirugía es el tratamiento “*gold standard*”, pero a pesar de los avances terapéuticos la recurrencia tumoral y metástasis continúan siendo causa importante de mortalidad. La respuesta de estrés desencadenada por la agresión quirúrgica y la inmunosupresión transitoria producida por los agentes anestésicos, favorecen la dispersión inadvertida de células neoplásicas y, paradójicamente, la progresión tumoral durante el perioperatorio.

Esta revisión analiza la literatura disponible sobre agentes y técnicas anestésicas y su relación con el desarrollo metastásico, así como su repercusión en la supervivencia a largo plazo. La evidencia científica señala que los anestésicos inhalados y opioides favorecen la inmunosupresión, proliferación celular y angiogénesis, proporcionando el microambiente idóneo para la progresión tumoral. Se sigue investigando el probable beneficio de reducir su uso, o incluso de sustituirlos en la medida de lo posible, por técnicas anestésicas que protejan a los pacientes del proceso metastásico.

La posibilidad de utilizar técnicas anestésicas “inmunoprotectoras” o “antitumorales” supondría un punto de inflexión en la práctica clínica. A través de la comprensión de los mecanismos farmacológicos de los anestésicos y sus efectos sobre las células tumorales, surgen nuevos enfoques perioperatorios con el objetivo de frenar y controlar el desarrollo metastásico. La anestesia epidural y el propofol han demostrado mantener la actividad inmune y reducir las respuestas catecolaminérgica e inflamatoria; considerándose técnicas protectoras frente a la diseminación tumoral. Su repercusión sobre la supervivencia media sigue siendo objeto de estudio, obteniendo diferentes resultados en función de la localización tumoral. Los datos actuales generan hipótesis sobre la influencia de la anestesia en el proceso de desarrollo metastásico, aunque para realizar cambios en la práctica clínica son necesarios ensayos prospectivos que determinen causalidad.

**Palabras clave:** Técnica anestésica. Cirugía oncológica. Recurrencia tumoral. Metástasis. Inmunosupresión. Inflamación. Angiogénesis.

## ABSTRACT

Cancer is one of the foremost causes of morbidity and mortality in the world, and its high incidence means that we face the challenge posed by oncological patients with increasing frequency and complexity. Surgery is the “*gold standard*” treatment although, despite therapeutic advances, tumor recurrence and metastasis are still an important cause of mortality. The stress response triggered by the surgical aggression and the transient immunosuppression produced by anesthetic agents, stimulate the inadvertent dispersion of neoplastic cells and, paradoxically, the tumor progression during the perioperative period.

This review analyses the available literature about anesthetic agents and techniques, its relation with the metastatic development, as well as its impact on long-term survival. The scientific evidence indicates that inhaled anesthetics and opioids benefit the immunosuppression, cell proliferation and angiogenesis, providing the ideal microenvironment for the tumor progression. The likely benefit of reducing their use, or even replacing them as far as possible with anesthetic techniques which protect patients from the metastatic process, is still being investigated.

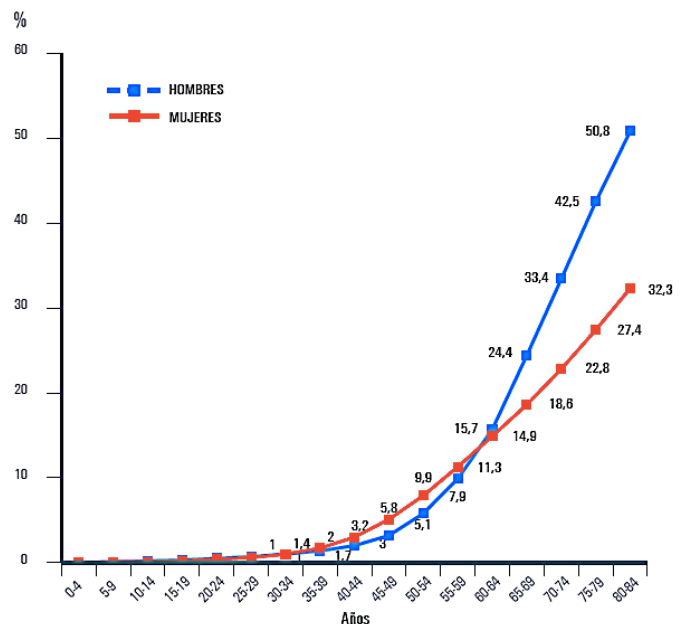
The possibility of using “immunoprotective” or “antitumor” anesthetic techniques would be a turning point in clinical practice. Through the understanding of the pharmacological mechanisms of anesthetics and their effects on tumor cells, new perioperative approaches emerge with the aim of halting and controlling the metastatic development. The epidural anesthesia and propofol have shown in order to maintain the immune activity and reduce the catecholaminergic and inflammatory responses; being considered as protective techniques against tumor dissemination. Its impact on average survival is still under study, obtaining different results depending on the tumoral location. Current data generate hypotheses about the influence of anesthesia on metastatic development, although prospective trials that determine causality are necessary to make changes in clinical practice.

**Keywords:** Anesthetic technique. Oncologic surgery. Tumor recurrence. Metastasis. Immunosuppression. Inflammation. Angiogenesis

## INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad en el mundo. El número de pacientes diagnosticados de patología tumoral crece de manera exponencial año a año, habiendo aumentado la incidencia desde los 14 millones de casos a nivel mundial en 2012, a los 18,1 millones en 2018. Las estimaciones poblacionales apuntan a que se podrían alcanzar hasta 29,5 millones de casos de cáncer en el mundo en 2040. <sup>1</sup>

Según las predicciones de la **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**, el número de tumores diagnosticados en España para este año 2019 se elevará hasta alcanzar los 277.234, siendo los más frecuentes colon y recto, próstata, mama y pulmón. Estas cifras continúan aumentando desde hace décadas, probablemente por su estrecha correlación con el envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida y la mayor capacidad de diagnóstico gracias a los avances científico-tecnológicos. A estos datos, se suma la creciente exposición a factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ciertos tumores, como son el tabaco, alcohol, grasas saturadas, radiación ultravioleta, infecciones, etc. Teniendo en cuenta todos estos factores, el Instituto Nacional de Estadística indica que los tumores son actualmente la segunda causa de muerte en España (solo superada por las enfermedades cardiovasculares), y la primera en los grupos de edad entre 1-14 años y entre 40-79 años. La probabilidad de desarrollar algún tipo de tumor desde el nacimiento hasta los 85 años, es del 50,8% para los hombres y del 32,3% para las mujeres. <sup>1-2</sup> (Fig. 1)



**Figura 1.** Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer según edad y sexo en España en el año 2019. La gráfica muestra que la probabilidad de desarrollar un cáncer se incrementa exponencialmente con la edad, en especial a partir de los 50 años. Si separamos las curvas por sexo, las mujeres presentan un mayor riesgo hasta los 55-60 años, momento en el cual las curvas se cruzan y el riesgo de desarrollo tumoral es superior para los hombres.

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer. <sup>1-2</sup>

Los métodos de *screening* poblacional y los avances en los diversos tratamientos, continúan constituyendo un punto de inflexión en la mejora de la supervivencia y calidad de vida de los pacientes oncológicos. En la actualidad, la resección quirúrgica es considerada el método más efectivo para eliminar el tumor primario <sup>3</sup> y para aumentar la supervivencia a largo plazo en la

gran mayoría de tumores sólidos. <sup>4</sup> Aun así, la recurrencia tumoral y el desarrollo de metástasis son muy frecuentes incluso tras el tratamiento quirúrgico y suponen la etiología responsable de hasta un 90% de la mortalidad relacionada con el cáncer. <sup>5</sup>

A raíz de estos datos surgen muchas líneas de investigación centradas en estudiar la complejidad del proceso metastásico, ya que si comprendemos los mecanismos mediante los cuales las células oncológicas evaden el sistema inmune e invaden nuevos tejidos, podríamos actuar sobre ellos y mejorar la supervivencia de los pacientes oncológicos. <sup>6</sup>

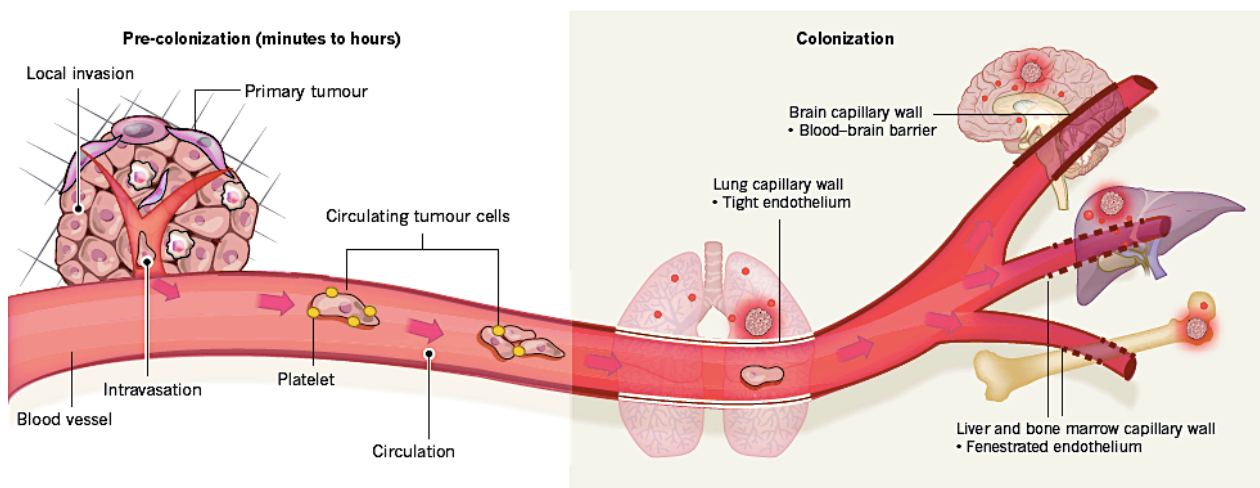
Al ser la cirugía (con o sin quimioterapia y/o radioterapia asociadas) una estrategia cada día más frecuentemente utilizada en el manejo terapéutico del cáncer, se han podido estudiar los efectos que provoca sobre el organismo a nivel molecular y celular, entre los que cabe destacar la potente respuesta de estrés y la inmunosupresión transitoria, considerándose como posibles mecanismos implicados en el posterior desarrollo de metástasis. Además, tanto los fármacos anestésicos como las técnicas empleadas por los anestesiólogos tienen capacidad de influir sobre este delicado equilibrio al que se ve sometido el sistema inmune durante la cirugía, aumentando o disminuyendo la actividad de una serie de vías moleculares implicadas en el desarrollo de recurrencia tumoral y metástasis. <sup>3-4</sup>

En los últimos años, muchos estudios publicados han investigado el nexo de unión entre el desarrollo de metástasis y la inmunosupresión relacionada con la cirugía y la anestesia. Gracias al estudio de la farmacodinamia de los agentes anestésicos, se ha descubierto que estos fármacos pueden inducir cambios fisiopatológicos esenciales en el desarrollo metastásico y relacionados con la proliferación, angiogénesis y apoptosis celular. Adoptando todos estos datos como justificación y base, los objetivos planteados en esta revisión son estudiar qué agentes y técnicas anestésicas utilizadas durante la cirugía oncológica promueven el desarrollo metastásico, y si existen técnicas “antitumorales” que aumenten la supervivencia del paciente oncológico.

## PATOGÉNESIS DE LAS METÁSTASIS TUMORALES

En la actualidad el cáncer es considerado una enfermedad sistémica debido a la existencia de células tumorales circulantes y micrometástasis, probablemente desde el diagnóstico. Esta situación debe ser tenida en consideración cuando un paciente oncológico es sometido a un tratamiento quirúrgico, ya que durante el periodo perioperatorio puede verse favorecida la dispersión de células tumorales, incluso a pesar de que se consiga la citorreducción macroscópica completa.<sup>7</sup>

El desarrollo de metástasis, el cual encontramos esquematizado en la **Fig. 2**, es un proceso de diseminación de las células neoplásicas desde el tumor primario hacia otros órganos diferentes, a través de los vasos sanguíneos y/o linfáticos.<sup>7</sup> Este proceso depende tanto de las propiedades intrínsecas de la estirpe tumoral como de la respuesta inmune del huésped. Una vez iniciada la cascada de invasión metastásica, una serie de pasos sucesivos e interdependientes conducen a la activación de una cascada metabólica relacionada con la proliferación, crecimiento y apoptosis celular.<sup>3,8</sup>



**Figura 2. Desarrollo de metástasis.** El proceso de formación de metástasis comienza con la fase de precolonización, en la que el tumor primario invade estructuras locales y las células cancerosas se intravascan en la circulación tumoral, a través de la cual llegan al sistema circulatorio como células individuales o pequeñas agrupaciones. En los capilares pulmonares y de otros órganos diana, las células cancerosas pueden extravasarse a través del fino endotelio para comenzar la colonización del nuevo tejido.

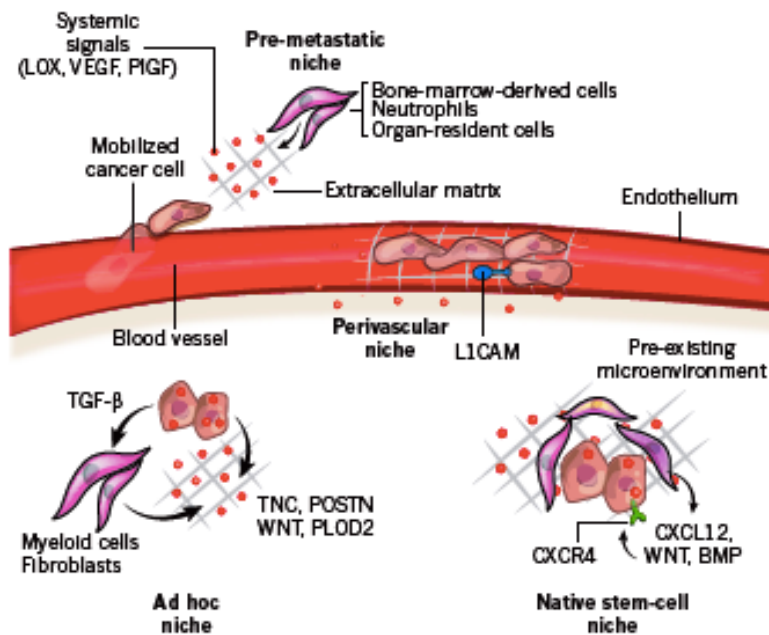
*Figura editada de Massagué J. et al. Metastatic colonization by circulating tumour cells.*<sup>6</sup>

En los tumores epiteliales sólidos o carcinomas, las células cancerígenas son capaces de perder la expresión de moléculas de adhesión celular, como diversas integrinas o la E-cadherina, lo que les permite adquirir movilidad y capacidad de invadir la membrana basal de los tejidos. Este hecho es clave en el proceso metastásico, ya que la membrana basal es considerada una barrera natural entre el epitelio y el estroma, y en el caso de que las células invasoras la sobrepasen, entrarán en el estroma y quedarán en contacto con los capilares sanguíneos o linfáticos.<sup>9</sup>

Una vez alcanzado el estroma, las células cancerosas sufren reordenaciones citoesqueléticas y secretan **metaloproteinasas de matriz (MMP)** encargadas de degradar la matriz estromal y facilitar así la migración celular hacia los capilares. Para introducirse en ellos, las células neoplásicas sufren una **transición epitelial-mesenquimatosa (TEM)** mediante la cual adquieren un cambio fenotípico reversible que les permite perder la adhesión intercelular y ganar la elasticidad suficiente para introducirse entre las células endoteliales (intravasación). Este cambio será revertido a la hora de salir de los vasos hacia los nuevos órganos (extravasación).<sup>7</sup>

De esta manera las células cancerígenas viajan por el torrente circulatorio o linfático hasta llegar a otros tejidos. Sin embargo, se trata de un entorno hostil, en el que menos del 1% de células neoplásicas circulantes sobreviven cada día. En esta tasa tan baja de supervivencia tumoral juega un papel muy importante la inmunidad del huésped, sobre todo las células **Natural killer (NK)**, ya que son las principales encargadas de eliminar las células neoplásicas que se encuentran en el torrente circulatorio.<sup>10</sup> Tanto en estudios animales como humanos se sugiere que la actividad de las células NK tiene una función esencial en la supervivencia libre de enfermedad tras la cirugía.<sup>11</sup> Las células NK son una subpoblación de linfocitos que reconocen de manera directa a las células tumorales durante su proceso proliferativo, siendo las encargadas de activar una serie de vías moleculares cuyo último efecto es desencadenar la apoptosis celular y proteger al organismo del desarrollo de metástasis. Independientemente de factores como la edad, sexo, diferenciación o grado tumoral, el descenso de actividad de las células NK es predictor de alto riesgo de recidiva tumoral.<sup>12</sup> Por ello, cabe destacar que en casos de inmunosupresión y de menor actividad y/o número de células NK, el huésped presenta una menor capacidad de hacer frente a las células neoplásicas, y en consecuencia, la probabilidad de metástasis aumenta.<sup>6</sup>

En el caso de que a pesar del intento del sistema inmune por frenar el desarrollo tumoral, las células cancerosas circulantes consigan mantenerse en circulación y finalmente extravasarse, los órganos sobre los que se desarrollan las metástasis no son elegidos aleatoriamente. En la **Fig. 3** observamos el proceso mediante el cual el tumor primario adquiere capacidad de invasión e induce la formación de un microambiente favorable en órganos seleccionados a través de liberación a circulación sistémica de sustancias como prostaglandinas o factores de crecimiento. Así, el tumor primario recluta células estromales y factores esenciales en zonas perivasculares de otros territorios, cuya finalidad será permitir la supervivencia y el crecimiento cuando las células tumorales liberadas a la circulación se extravasen en los capilares con endotelio fino y fenestrado. Estos lugares adaptados son denominados **nichos premetastásicos (NPM)**.<sup>6, 13</sup>



**Figura 3. Formación de nichos premetastásicos.** El tumor primario secreta marcadores a la circulación sistémica para reclutar células estromales perivasculares, las cuales darán lugar a los NPM mediante la secreción de factores locales. Cuando las células cancerosas llegan a estos nichos, encuentran el microambiente que necesitan para sobrevivir y desarrollarse en los órganos diana.  
 Figura editada de Massagué J. et al. *Metastatic colonization by circulating tumour cells.* <sup>6</sup>

La importancia en la práctica clínica de estos datos radica en que probablemente cualquier proceso que promueva la angiogénesis, las respuestas neuroendocrinas e inflamatoria, o la inmunosupresión, va a favorecer el desarrollo y formación de los NPM, y proporcionarían así el microambiente necesario para la formación de nuevas metástasis. <sup>12</sup>

La formación de nuevas redes capilares es también un punto clave en el desarrollo tumoral, ya que es inviable la supervivencia celular de los tumores superiores a 2mm de diámetro en ausencia de angiogénesis. <sup>12</sup> Al iniciarse la transformación y proliferación sin control de células neoplásicas, se

activan varios mecanismos que promueven el crecimiento de nuevos capilares que proporcionen soporte nutricional al tumor; siendo el principal de ellos la hipoxia. Los **factores inducibles por hipoxia (HIF)** promueven la liberación de factores proangiogénicos por parte del tumor, entre los que destacan el **factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF)** y la **prostaglandina E2 (PGE2)**, y disminuyen los factores antiangiogénicos. Así las células tumorales tendrán el soporte necesario para volver a penetrar en la circulación sistémica, desde donde serán transportadas a otros órganos y volverán a iniciar el ciclo de proliferación celular desde el inicio. <sup>14-15</sup>

Evitar en la medida de lo posible la activación de estas vía moleculares, así como las terapias directamente dirigidas contra el establecimiento de los NPM son candidatos potenciales a ser considerados nuevos tratamientos contra el desarrollo metastásico. Así aparecen nuevas líneas de investigación clínica sobre posibilidades de actuación en la prevención del proceso y desarrollo metastásico. <sup>13</sup>

## FÁRMACOS ANESTÉSICOS.

### VÍAS MOLECULARES IMPLICADAS EN EL DESARROLLO DE METÁSTASIS

El conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de los agentes anestésicos utilizados en la actualidad, ha permitido conocer las diferencias entre los efectos propios de los fármacos intravenosos e inhalados en términos de inflamación, sistema inmune y desarrollo tumoral. Las últimas investigaciones sugieren, a raíz de estos conocimientos, que los fármacos anestésicos probablemente influyen en el proceso metastásico. Estos efectos adquieren importancia clínica al suponer una nueva vía con la que contrarrestar la dispersión y proliferación de las células tumorales residuales liberadas durante el acto quirúrgico. <sup>11</sup>

Es sabido que el periodo perioperatorio (desde unos días antes, a unos días después de la cirugía) representa durante el curso del tratamiento de un paciente con cáncer, un momento de máximo riesgo en el desarrollo de metástasis. <sup>16</sup> La posible magnitud del impacto de esta vulnerabilidad perioperatoria se ve reforzada por el hecho de que más del 60% de los pacientes oncológicos requieren tratamiento quirúrgico, y más del 80% se ven expuestos a la anestesia en el transcurso de la enfermedad. Por ello, podemos considerar el periodo perioperatorio como una nueva oportunidad para erradicar y controlar las células tumorales residuales antes de que formen metástasis, con el fin último de mejorar los resultados tanto en términos oncológicos de supervivencia y periodo libre de enfermedad, como en calidad de vida del paciente. <sup>17</sup>

La resección quirúrgica es el “*gold standard*” del tratamiento en la mayoría de pacientes con tumores sólidos, pudiendo combinarla con otras opciones como quimioterapia, radioterapia o terapias biológicas. Sin embargo, incluso tras una resección con márgenes libres histológicos existe una mínima enfermedad residual clínicamente indetectable que condiciona la dispersión de las células tumorales durante el acto quirúrgico. <sup>18</sup> En base a estos datos, en un estudio se analizó la aparición de células con criterios de malignidad en sangre periférica en las siguientes 24 horas de una cirugía oncológica, y se observó que los pacientes en los que existían células tumorales detectables en sangre tenían un menor tiempo libre de enfermedad (43.9 meses) frente a los pacientes que no tenían células detectables (80.5 meses), de manera significativa. Estos resultados muestran cómo la cirugía promueve la liberación de células neoplásicas al torrente sanguíneo,<sup>19</sup> si bien es cierto que nuevos estudios indican que este efecto disminuye con la incorporación de nuevas técnicas de cirugía mínimamente invasiva. <sup>18</sup>

La cirugía y la anestesia generan una respuesta de estrés en el organismo basada en la estimulación neuroendocrina del **eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)** y del **sistema nervioso simpático (SNS)**, a través de los cuales induce la liberación de cortisol y catecolaminas. <sup>20</sup> Los estudios in vivo muestran que las células tumorales sobreexpresan receptores  $\beta$ -

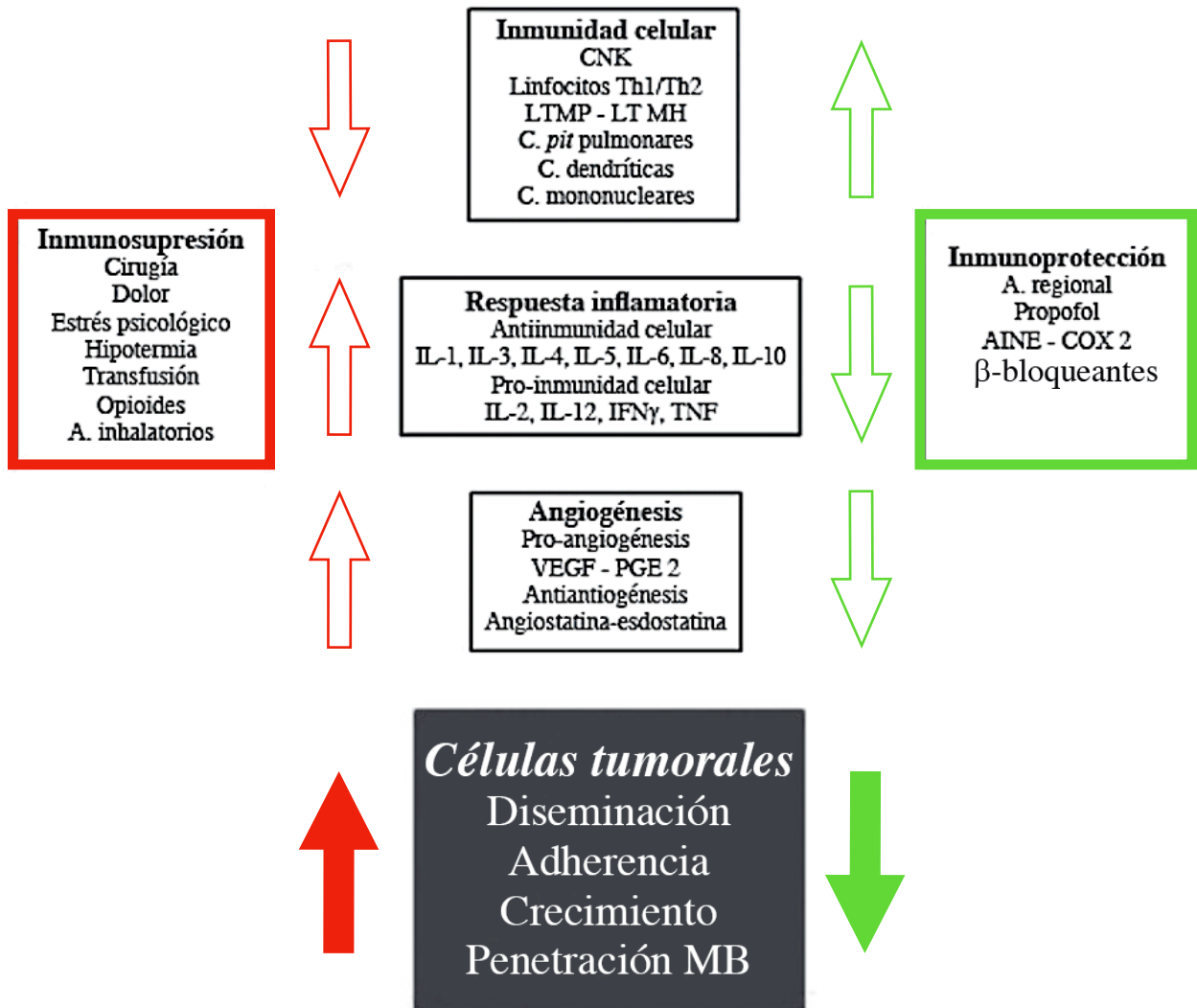
adrenérgicos, y su unión a las catecolaminas liberadas activa un circuito de señalización de **adenosín monofosfato cíclico (AMPc)** y aumento de calcio intracelular que mejora la transcripción de factores prometastásicos, como HIF, VEGF y MMP.<sup>12</sup> Estos mediadores crean un microambiente favorable (NPM) y han demostrado aumentar de manera significativa la progresión tumoral en modelos de cáncer de mama, colon, ovario o próstata.<sup>17</sup>

Mediante otras vías moleculares, los factores neuroendocrinos liberados en respuesta al estrés inhiben otros mecanismos celulares de reparación del **ácido desoxirribonucleico (ADN)**, favorecen la continuidad de las mutaciones en las células neoplásicas y alteran la apoptosis.<sup>21</sup>

Por otro lado, la respuesta de estrés favorece la actividad proinflamatoria y recluta macrófagos y neutrófilos; considerados como principales secretores de factores que promueven el crecimiento y diseminación tumoral (VEGF y MMP). De este modo, se activan fibroblastos y células madre para contribuir con la liberación sistémica de factores de crecimiento. Con el aumento de todas estas sustancias se facilita la formación del NPM cuyo objetivo es facilitar la supervivencia y proliferación de las células neoplásicas.<sup>17</sup>

A través de todos estos mecanismos, resumidos en la **Fig.4**, la respuesta al estrés perioperatorio puede tener efectos sistémicos y conducir hacia la vulnerabilidad del paciente frente a la recurrencia tumoral. Sin embargo, existen muchos otros factores perioperatorios a tener en cuenta por su conocido efecto sobre el sistema inmune y las metástasis, a parte de la cirugía per se, como son la hipotermia, transfusiones sanguíneas, dolor, estrés, anestésicos volátiles, opioides... En el conjunto de todos ellos radica la explicación de cómo el periodo perioperatorio de una cirugía oncológica, paradójicamente, puede favorecer el desarrollo de metástasis a distancia.<sup>22</sup>

Esta ventana temporal perioperatoria de alto riesgo puede suponer un punto crítico, en el que un equipo multidisciplinar formado por cirujanos, anestesiólogos y oncólogos, puede implicarse activamente mediante la elección de una técnica perioperatoria “antitumoral”, y ayudar así a mejorar la supervivencia oncológica de los pacientes a largo plazo.<sup>23</sup>



**Figura 4.** Efectos de los fármacos anestésicos, cirugía y otros factores perioperatorios sobre la inmunidad celular, respuesta inflamatoria y angiogénesis como mecanismos implicados en el desarrollo metastásico. El esquema refleja el efecto deletéreo sobre el sistema inmune y el aumento de la respuesta inflamatoria y proangiogénica por parte de factores como la cirugía, los opioides o los anestésicos inhalados. Dichos mecanismos conducen a un mayor crecimiento y diseminación tumoral. Los efectos contrarios serían producidos por la anestesia regional, propofol, inhibidores de la COX-2 o  $\beta$ -bloqueantes, planteándose como posibles medidas inmunoprotectoras frente al desarrollo tumoral y metastásico.

Figura editada Esteve N, Ferrer et al. *¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?* <sup>12</sup>

## FÁRMACOS ANESTÉSICOS: ¿CÓMO INFLUYEN EN EL PROCESO METASTÁSICO?

Con la finalidad de bloquear la diseminación y crecimiento tumoral durante el periodo perioperatorio, numerosos estudios retrospectivos han investigado las bases moleculares implicadas en este proceso y han proporcionado información esencial sobre los mecanismos de interacción entre los anestésicos y el ciclo tumoral. Los resultados obtenidos podrían a su vez ser objeto de nuevos estudios prospectivos que permitan establecer una relación causal significativa. Este nuevo vínculo establecido entre la técnica anestésica y el desarrollo de metástasis sienta la base de una serie de propuestas anestésicas “antitumorales” que permitan al anestesiólogo participar en la optimización de los resultados oncológicos (tasa de recurrencia y metástasis).<sup>23</sup>

La anestesia general es una técnica anestésica utilizada con el objetivo de conseguir farmacológicamente y de manera transitoria insensibilidad al dolor, pérdida de reflejos, amnesia, relajación de la musculatura esquelética y pérdida de conciencia. Estos efectos se originan en diferentes localizaciones en el **sistema nervioso central (SNC)**; razón por la que si se intentasen conseguir estos objetivos mediante el uso de un solo anestésico, serían necesarias dosis muy elevadas con el subsiguiente riesgo excesivo de depresión respiratoria a nivel bulbar. Por ello, para obtener todos estos efectos en su grado óptimo y con un riesgo aceptable, en la práctica clínica se prefiere recurrir a la combinación simultánea o secuencial de fármacos que de manera individual alcanzan uno o varios de los objetivos: opioides para analgesia, paralizantes musculares para relajación muscular y pérdida de reflejos, o anestésicos generales para la pérdida de conciencia y amnesia.<sup>24</sup>

### I) Anestésicos generales

Según su vía de administración, los anestésicos generales se dividen en dos grupos: volátiles (óxido nitroso, halogenados) o intravenosos (propofol, ketamina, benzodiazepinas). A pesar de 150 años de investigación, todavía seguimos sin poder conocer con precisión las estructuras anatómicas y las dianas celulares específicas que intervienen en la anestesia general. Es sabido que a nivel celular, los anestésicos generales ejercen sus efectos sobre el SNC mediante la hiperpolarización de las membranas neuronales, disminuyendo así su actividad y capacidad de respuesta y alterando la transmisión sináptica. Los canales mediante los cuales se produce la hiperpolarización varían entre los diferentes agentes anestésicos, confiriéndoles selectividad molecular y celular, y justificando las diferencias en cuanto a perfiles farmacológicos.<sup>24</sup>

## A) Anestésicos inhalados o volátiles

Los anestésicos inhalados son sustancias que al ser inhaladas a través del aparato respiratorio producen anestesia general.<sup>24</sup> Desde que en la década de 1840 comenzaron a usarse los anestésicos inhalados, la mayoría de estudios han buscado el llamado “agente ideal” que proporcionase una buena inducción y mantenimiento anestésico junto a los mínimos efectos secundarios. Hoy en día, los agentes halogenados como el sevoflurano, isoflurano o desflurano, son los más utilizados en la anestesia general inhalada o combinada.<sup>25</sup> En la práctica clínica habitual su uso principal radica en el mantenimiento de la anestesia, prefiriéndose los anestésicos intravenosos en la inducción.<sup>24</sup>

En cuanto a su repercusión sobre el desarrollo metastásico, los agentes inhalados participan en la formación de un microambiente proinflamatorio mediante el aumento de citoquinas; como las **interleucinas 1 y 8 (IL-1, IL-8)**.<sup>26</sup> Estos mediadores favorecen la interacción entre especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y el DNA celular, provocando daño genómico y adquisición de mutaciones en las células. Además, la respuesta inflamatoria favorece la angiogénesis, la proliferación celular y el crecimiento inicial del tumor, proporcionando el ambiente perfecto para el desarrollo tumoral.<sup>25</sup>

Otra de las vías moleculares más importantes de este proceso y en la que se han centrado numerosos estudios; es la activación del **factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )**. Su relevancia radica en que las bajas concentraciones de oxígeno a las que se ven sometidas las células tumorales suponen el principal estímulo para inducir su expresión, y se inicia de este modo una cascada de mecanismos moleculares que guían hacia la proliferación, migración celular, angiogénesis y diseminación hematológica. Al expresar HIF-1 $\alpha$  en el centro de la masa tumoral se activa una respuesta de adaptación a la hipoxia que disminuye la apoptosis y aumenta la supervivencia celular tumoral, lo que a su vez induce resistencia a ciertos tratamientos oncológicos. Por ello, si se activa lo menos posible esta vía molecular, o incluso se consigue bloquear, se podría actuar de manera directa sobre el desarrollo metastásico. Estos resultados han sido demostrados por estudios preclínicos que sugieren que la inhibición de las enzimas reguladoras de HIF-1 $\alpha$  podría mejorar el pronóstico tumoral y la respuesta a quimioterápicos.<sup>27</sup>

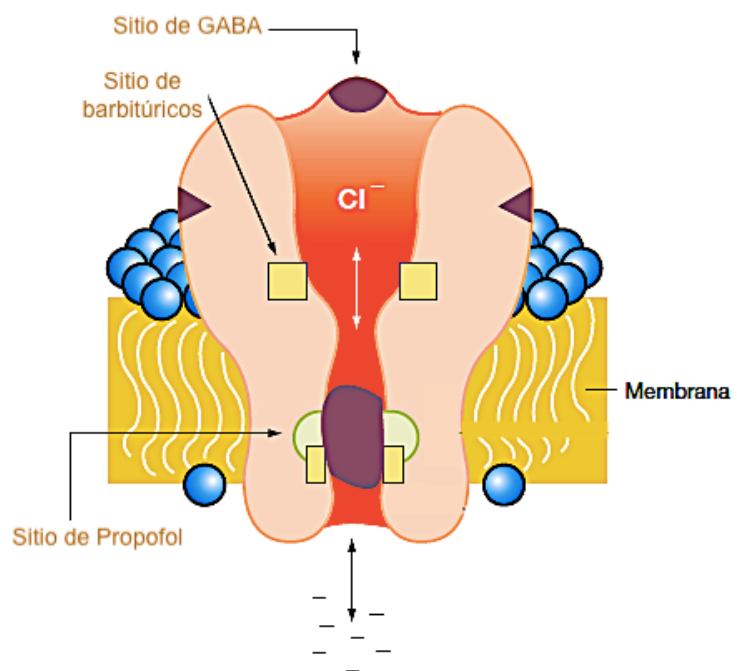
Al combinar la actuación de los anestésicos inhalados sobre todas estas vías moleculares, el resultado final es la creación de un nicho premetastásico en el que se estimula la progresión, proliferación, migración e invasión de las células tumorales.<sup>28</sup> Al analizar estos mecanismos, diversos estudios retrospectivos recientes encuentran una reducción significativa en la supervivencia cuando los pacientes reciben anestesia inhalada, siendo esta más marcada en algunos tipos tumorales concretos.<sup>29</sup>

## B) Anestésicos intravenosos

El término anestésicos intravenosos agrupa aquellas sustancias con propiedades anestésicas (analgésicas, ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares) que no son gases y que se administran por vía intravenosa.<sup>24</sup> La anestesia intravenosa comenzó a utilizarse en 1930, con la introducción de los barbitúricos, y actualmente, estos fármacos se consideran esenciales en la sedación profunda y en la anestesia general, ya sea balanceada junto con el uso de agentes inhalados, o **anestesia total intravenosa (TIVA)**.<sup>26</sup>

### i) Propofol

El propofol es un agente anestésico intravenoso de corta duración, que tiene propiedades particulares gracias a su carencia de relación química con el resto de agentes intravenosos. Este agente es ampliamente utilizado en anestesia en todo tipo de cirugías, tanto para la inducción como para el mantenimiento, ya que causa efecto anestésico con pérdida de conciencia. También puede utilizarse en la sedación, ya que la pérdida de conciencia es dependiente de la dosis utilizada, y existe una buena correlación entre el grado de sedación y su concentración plasmática. El efecto anestésico depende de la activación de los receptores para el **ácido gamma-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>)** localizados mayoritariamente en el SNC. En la **Fig. 5** se muestra la interacción del propofol con su sitio de unión en el receptor GABA<sub>A</sub>, lo cual supone la apertura del canal y la entrada de cloro a la célula (hiperpolarización).<sup>24</sup>



**Figura 5.** Complejo receptor GABA<sub>A</sub>-propofol. Se muestran los múltiples sitios de unión dentro del complejo y se señalan algunos de los ligandos con capacidad de interacción.  
*Figura editada Flórez J. Farmacología Humana, 6ª Ed. 24*

Si bien es cierto que los receptores GABA<sub>A</sub> predominan a nivel de SNC, también podemos encontrarlos en otros órganos periféricos y varios tipos de células tumorales, donde la señal gabaérgica controla la proliferación, diferenciación y migración de las células, incluidas las tumorales.<sup>30</sup>

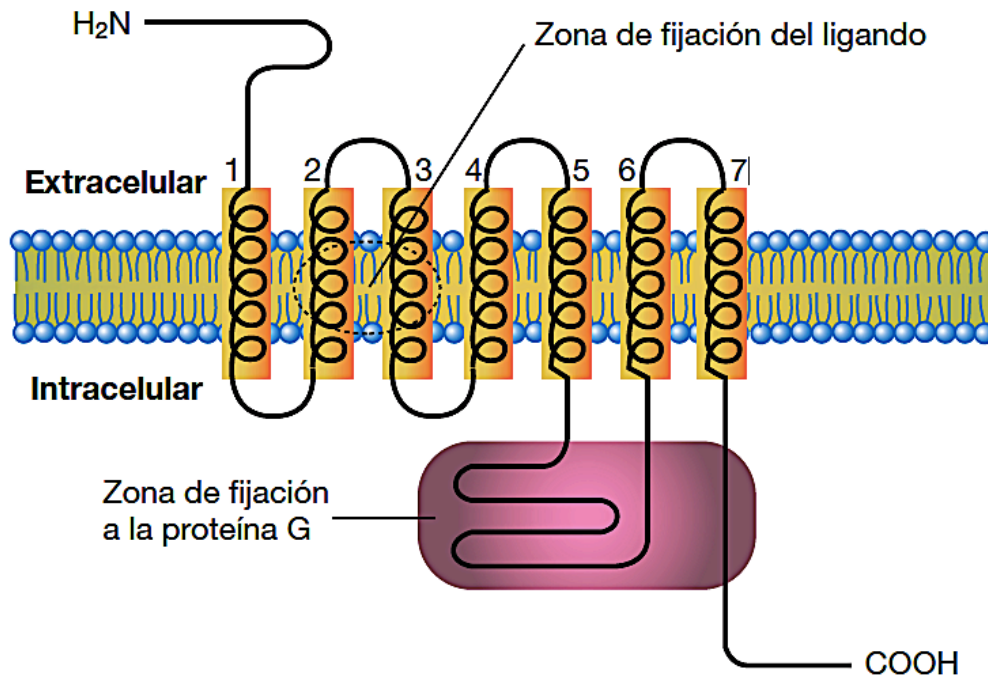
Al investigar el nexo de unión entre este anestésico y la respuesta inflamatoria, se obtuvieron resultados significativos gracias a su efecto inhibitor sobre la **ciclooxigenasa 2 (COX-2)**: existe menor producción de prostaglandina E2 por monocitos humanos in vitro, <sup>31</sup> y disminuye la concentración de otras citoquinas proinflamatorias como **interleucina 10 (IL-10)**, **interleucina 6 (IL-6)** o **factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )**. <sup>26</sup> Por todos los citados mecanismos, el propofol genera una menor respuesta inflamatoria al compararlo con agentes inhalados, lo que podría mejorar el pronóstico oncológico de los pacientes. <sup>31</sup>

En contraste con el resto de anestésicos intravenosos, propofol no disminuye la actividad de células NK en roedores<sup>31</sup> y tampoco la de linfocitos, neutrófilos ni fagocitos en voluntarios sanos; lo que permite mantener el sistema inmune con total capacidad de actuación. <sup>26</sup>

Numerosos estudios evalúan los efectos del propofol sobre el sistema inmune, y las investigaciones más recientes indican que la base del efecto antineoplásico del propofol radica tanto en su ausencia de efecto inmunosupresor, como en la menor magnitud de la respuesta inflamatoria desencadenada, al compararse con anestésicos volátiles. <sup>17,26</sup> El correcto uso de propofol en la cirugía oncológica permite disminuir la dosis necesaria de anestésicos inhalados, por lo que es considerado como una técnica “antitumoral” o “inmunoprotectora”. A propósito de esta hipótesis, un estudio retrospectivo a largo plazo investigó cómo la mortalidad tras el tratamiento quirúrgico en tumores sólidos varió en función del tipo de anestésico utilizado, siendo la tasa de mortalidad un 50% superior en el grupo de agentes inhalados con respecto al de propofol, y demostrando así una relación clara entre la técnica anestésica y la supervivencia del paciente tras la cirugía oncológica. <sup>32</sup> Mientras nuevos estudios clínicos prospectivos son llevados a cabo, la evidencia actual disponible señala la anestesia basada en propofol como la técnica anestésica preferente en la cirugía oncológica. <sup>17</sup>

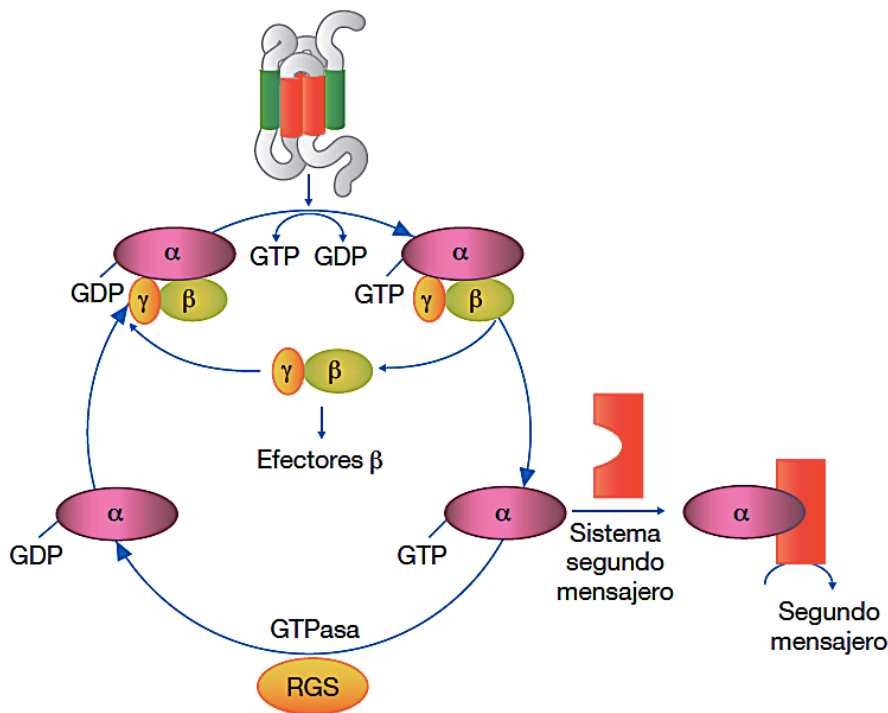
## ii) Opioides

Los analgésicos opioides constituyen una familia de sustancias que se caracterizan por afinidad selectiva a los receptores opioides, localizados principalmente en sistema nervioso central y aparato digestivo. Su activación produce efectos como la sedación, analgesia y depresión respiratoria. <sup>33</sup> Estos receptores pertenecen al grupo de receptores acoplados a proteínas G, y disponen de 7 dominios transmembrana (**Fig. 6**). Podemos diferenciar 4 tipos principales:  $\mu$  (**MOR**),  $\kappa$  (**KOR**),  $\delta$  (**DOR**) y **nociceptina/orfanina FQ (NOR)**. <sup>34</sup>



**Figura 6. Receptor opioide: Receptor acoplado a proteína G con 7 dominios transmembrana.** La unión del ligando activa la proteína G, la cual a su vez puede estimular o inhibir un sistema enzimático regulador de la síntesis de segundos mensajeros, o bien actuar sobre un canal iónico. En los distintos tipos de receptores opioides la homología en la secuencia de aminoácidos alcanza el 60-80%, y poseen en común varios sitios de glucosilación en el segmento N-terminal y de fosforilación en el segmento C-terminal.  
 Figura editada Flórez J. *Farmacología Humana*, 6ª Ed. <sup>24</sup>

El mecanismo de acoplamiento entre el receptor y el sistema efector es explicado en la **Fig. 7**. Cuando un ligando se une al receptor, las **subunidades  $\alpha$  ( $G\alpha$ ) y  $\beta\gamma$  ( $G\beta\gamma$ )** de la proteína G se disocian, y  $G\alpha$  inhibe la enzima adenil ciclasa. <sup>34</sup> La reducción en los niveles de AMPc va a repercutir en el estado de fosforilación de las proteínas intraneuronales, incluidas las proteínas nucleares encargadas de la transcripción de genes de acción inmediata y tardía.<sup>24</sup> La subunidad  $G\beta\gamma$  inhibe a su vez los canales de calcio dependientes de voltaje y activa los canales de potasio, provocando cambios de los iones intracelulares que conducen a la hidrólisis del **trifosfato de guanosina (GTP) a difosfato de guanosina (GDP)**. A través de este proceso  $G\alpha$  se inactiva y une de nuevo a  $G\beta\gamma$ , con lo que el receptor vuelve al estado inicial de reposo. Como excepción a este mecanismo, MOR puede permanecer activado mucho tiempo tras la eliminación del ligando, con el riesgo de que una activación crónica a este nivel se traduce en el incremento de funcionalidad de la adenil ciclasa tipo II, la cual provoca en estas circunstancias mayor síntesis de AMPc; factor implicado en la proliferación y desarrollo celular. <sup>34</sup>



**Figura 7.** Mecanismo de acoplamiento entre el receptor asociado a proteína G heterotrimérica y el sistema efector. La proteína G está formada por tres subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , las cuales en su forma inactiva se encuentran unidas formando un heterotrímero con el sitio de unión  $\alpha$  ocupado por GDP. Cuando el ligando se une, el GDP es desplazado del sitio de unión por GTP, y la subunidad  $\alpha$ -GTP se disocia de  $\beta\gamma$  y se une al sistema efector. Por otra parte, la subunidad  $\beta\gamma$  actúa a nivel de otros sistemas efectores mediante canales iónicos. Por último, la GTPasa hidroliza el GTP y lo reconvierte en GDP, volviendo a reagruparse las tres subunidades y finalizando el ciclo con el receptor inactivo de nuevo. *Figura editada Flórez J. Farmacología Humana, 6ª Ed. 24*

Los opioides, y en especial la morfina, inducen su efecto analgésico gracias a una alta afinidad por los MOR a nivel de SNC. Esta respuesta ha sido situada a nivel de *locus coeruleus*, hipotálamo, núcleo parabraquial, médula espinal, ganglios raquídeos y plexo submucoso de la pared intestinal. Sin embargo, MOR se expresa también en tejidos no neuronales; incluidas células endoteliales, inmunes y tumorales. En comparación con el tejido sano, se ha observado una alta expresión de MOR en tejidos humanos con cáncer de pulmón, próstata y colon.<sup>34</sup> Cuando MOR es sobreexpresado en las células tumorales y se une el ligando opioide, se activan las cascadas neuroendocrina e inflamatoria (repuesta de estrés), y se aumenta la síntesis de catecolaminas, **óxido nítrico (NO)** y PGE2. La secreción de todos estos factores a nivel sistémico está relacionada con una mayor actividad angiogénica y progresión metastásica.<sup>33</sup>

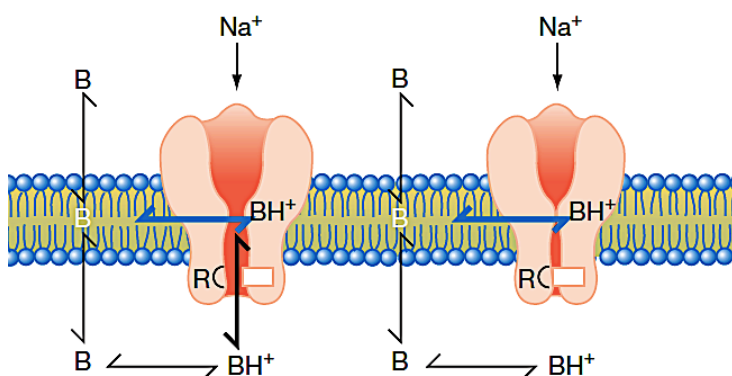
Varias líneas de evidencia apuntan que los opioides tienen también capacidad de actuación directa sobre las células inmunes, donde su activación provoca una disminución en la actividad de linfocitos, neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los efectos de los opioides a nivel inmune se suman con la respuesta de estrés neuroendocrina para conducir al desequilibrio del sistema hacia la inmunosupresión.<sup>33</sup>

La morfina es el opioide con mayor afinidad por el receptor  $\mu_3$ ; que es el principal encargado de modular respuestas celulares y humorales a través del descenso de la actividad de macrófagos y células NK. Por esta razón la morfina provoca mayor efecto deletéreo sobre el sistema inmu-

ne. <sup>35</sup> Comparados con la morfina, los opioides sintéticos como el fentanilo o remifentanilo han demostrado provocar inmunosupresión en menor grado, debido a que su unión al receptor  $\mu_3$  es significativamente menor. En la práctica clínica, fentanilo es el opioide que ha demostrado menor efecto sobre células NK y linfocitos T citotóxicos. <sup>36</sup>

## II) Anestésicos locales

Los anestésicos locales son sustancias que bloquean la conducción nerviosa de manera reversible (una vez pasado su efecto, la función nerviosa se recupera por completo). Su utilidad principal es el bloqueo de impulsos nociceptivos a nivel sensitivo, somático y vegetativo. Los anestésicos locales como lidocaína o rupivacaína, actúan mediante el bloqueo de **canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC)** en la membrana de la célula nerviosa. Mediante el mecanismo explicado en la **Fig. 8** producen efecto sobre la velocidad de despolarización de la célula y la velocidad de conducción, alargando el periodo refractario. Como resultado, la cifra de potenciales de acción por unidad de tiempo que el nervio puede transmitir va disminuyendo conforme aumenta la concentración de anestésico, hasta que llegaría al punto de bloquear por completo la despolarización nerviosa. <sup>24</sup>



**Figura 8. Canal de sodio dependiente de voltaje y mecanismo de acción de los anestésicos locales.** El sitio de fijación del anestésico local en su forma ionizada (BH<sup>+</sup>) se encuentra situado en la parte interna de la región transmembrana. Sin embargo, es la forma no ionizada (B) la que puede atravesar la membrana neuronal con facilidad. Por ello, B atraviesa la membrana y una vez en el interior de la neurona se transforma en BH<sup>+</sup>, forma con capacidad de acceso al sitio de fijación cuando el canal se encuentra abierto.  
*Figura editada Flórez J. Farmacología Humana, 6ª Ed. <sup>24</sup>*

Estos VSGC también han sido hallados en las membranas de células neoplásicas, donde su efecto está correlacionado con la invasión y formación de metástasis. Es por ello por lo que al ser bloqueados por anestésicos locales se consigue inhibir el crecimiento, invasión y migración de las células tumorales.<sup>29,37</sup> Además, los anestésicos locales aumentan las concentraciones intracelulares de calcio, de manera que se producen radicales libres que producirán daños estructurales y funcionales en mitocondrias y membranas celulares; y conducirán a la célula tumoral a su apoptosis. <sup>38</sup>

Los anestésicos locales inhiben del mismo modo el impulso aferente que lleva la información sensorial relativa al dolor, disminuyendo los niveles de cortisol y catecolaminas tras la cirugía. <sup>37</sup>

A través de este bloqueo del dolor se consigue atenuar, o incluso prevenir muchos de los efectos adversos causados por la respuesta neuroendocrina de estrés quirúrgico.<sup>39</sup>

Estudios retrospectivos han mostrado que al utilizar anestésicos locales existe una tendencia de reducción en la tasa de recurrencia neoplásica en diferentes formas de cáncer: mama, gastrointestinal, piel, genitourológicos, cabeza y cuello... Tanto lidocaína como bupivacaína han demostrado inducir apoptosis en células humanas de cáncer de mama, y por lo tanto podrían posicionarse como los anestésicos locales de elección en los bloqueos anestésicos de nervio periférico durante la cirugía de tumores mamarios.<sup>33</sup>

### A) Anestesia General y Regional

La combinación de **anestesia general (AG)** y **regional (AR)** en la cirugía mayor es una práctica clínica habitual en la actualidad. Numerosos estudios retrospectivos y ensayos aleatorizados indican potenciales beneficios en el perioperatorio al introducir anestesia locorregional en la cirugía oncológica, debido a que esta técnica combinada permite reducir los requerimientos de anestésicos inhalados y de opioides, disminuyendo de manera indirecta la inmunosupresión que conlleva su uso.<sup>38,40</sup>

La **anestesia epidural (AE)** ha sido asociada en múltiples estudios a una mejoría de la supervivencia por todas las causas tras la cirugía oncológica. Sin embargo, los resultados respecto a la tasa de recurrencia tumoral son contradictorios.<sup>41</sup> Un metaanálisis obtuvo en sus resultados una asociación positiva para la anestesia neuroaxial y la mejoría de supervivencia en comparación con anestesia general (**Hazard Ratio (HR)** 0,85, **Intervalo de Confianza (IC)**95%: 0,741-0,981,  $p=0,026$ ), en particular en cirugía de cáncer colorrectal (HR 0,65, IC95%: 0,430-0,991,  $p=0,045$ ), así como aumento de la supervivencia libre de recidiva (HR 0,846, IC95%:0,718-0,998,  $p=0,47$ ).<sup>33</sup> Estos resultados se explican porque la AE permite preservar un mayor número y actividad de las células NK durante el periodo perioperatorio, ofreciendo ciertas propiedades antitumorales en su aplicación clínica en la cirugía oncológica.<sup>37</sup>

La decisión sobre utilizar o no anestesia epidural en combinación con anestesia general debe de tener en cuenta en muchas consideraciones. Incluso si los resultados de estudios aleatorizados prospectivos demostrasen una reducción de recurrencia tumoral al utilizar anestésicos locales en técnicas locorregionales, estos resultados podrían no ser aplicables universalmente, siendo todo un desafío el implementar nuevas estrategias específicas para la variedad de pacientes y tumores.<sup>33</sup> Por lo tanto, aun habiendo encontrado una base teórica sólida, los beneficios reales en la práctica clínica no se han demostrado definitivamente, y la elección de utilizar anestesia regional debe relegarse a otros motivos hasta que dispongamos de datos con mayor evidencia clínica.<sup>39</sup>

## IMPACTO DE LOS FÁRMACOS ANESTÉSICOS SEGÚN TIPO DE CÁNCER

En el desarrollo de este apartado, se han considerado los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2018 según la **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)** y la **Red española de Registros de Cáncer (REDECAN)**; destacando la importancia en la actualidad del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata. Al revisar la última evidencia científica se consideró relevante incluir el cáncer de esófago debido a que los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos y podrían tener implicación en futuras líneas de investigación.<sup>1-2</sup> Los resultados obtenidos en función de los diferentes tumores quedan resumidos en la **Tabla 1 (página 24)**.

### I) Cáncer Colorrectal

La cirugía del cáncer colorrectal es una de las que dispone más estudios comparativos entre anestésicos, valorando los resultados en términos de supervivencia y recurrencia oncológica. Muchas de las investigaciones proponen el periodo perioperatorio como una ventana de oportunidad única para hacer frente a la inmunosupresión inducida por la cirugía.<sup>40,42</sup> Es en este contexto el propofol podría tener un efecto antitumoral sobre el cáncer rectal, ya que disminuye la capacidad de invasión de este tipo de células neoplásicas cuando alcanza concentraciones clínicamente relevantes, no sucediendo de la misma manera en el cáncer de colon.<sup>28</sup>

Gupta y cols. han estudiado una base de datos de 655 pacientes y encontraron una reducción de todas las causas de mortalidad en el grupo de cáncer rectal y AE, pero no en el de colon, por lo que plantearon la hipótesis de que el efecto protector de la AE se asocia a distintos tipos de tumor y localización.<sup>43</sup> Cumming y cols. han realizado recientemente un estudio prospectivo sobre una base de datos de 42.000 pacientes mayores de 66 años diagnosticados de cáncer colorrectal. Mediante un análisis multivariante obtuvieron una asociación significativa entre el uso de epidural y una mayor supervivencia media (**Odds Ratio (OR)** 0,91 con IC95% (0,87-0,94) y  $p < 0,001$ ). La tasa de recurrencia no varió entre los dos grupos.<sup>37</sup>

### II) Cáncer de Mama

La anestesia general combinada con epidural es cada vez más utilizada en la práctica clínica, y ha demostrado reducir de manera significativa la recurrencia a corto plazo y el desarrollo de metástasis en el cáncer de mama, así como mejorar la supervivencia oncológica.<sup>35</sup> Esto se debe en gran medida a que es la opción anestésica que menos estimula la expresión de HIF-1 $\alpha$ , cuyo nivel sanguíneo tras la cirugía está relacionado de manera proporcional con el desarrollo de las metástasis de cáncer de mama a corto plazo.<sup>28</sup>

Se ha investigado la asociación entre el riesgo de recurrencia tumoral durante los primeros 5 años tras una mastectomía y el abordaje anestésico empleado; obteniendo resultados interesantes en varios estudios: el riesgo de recurrencia disminuye de manera significativa al usar propofol, <sup>32</sup> así como al utilizar anestesia epidural. <sup>44</sup> Además, en un estudio retrospectivo reciente la anestesia basada en propofol durante la mastectomía se asocia con una mejora de la supervivencia, en comparación con la anestesia inhalada (HR:0,55, IC95%: 0,31-0,97). <sup>17</sup>

### III) Cáncer de Pulmón

En modelos animales, el óxido nitroso,<sup>26</sup> tiopental, y sobre todo ketamina, han estimulado el desarrollo de metástasis en carcinomas de pulmón. <sup>28</sup> Sin embargo no existe evidencia de este efecto al usar sevoflurano, quizás por ser el único agente inhalado que inhibe HIF-1 en lugar de estimularlo. <sup>3</sup> Al combinar la anestesia general con epidural, se demostró el descenso de la respuesta inflamatoria y de la permeabilidad endotelial, actuando como una barrera protectora frente a la dispersión de células en el carcinoma de pulmón. <sup>37</sup>

### IV) Cáncer de Próstata

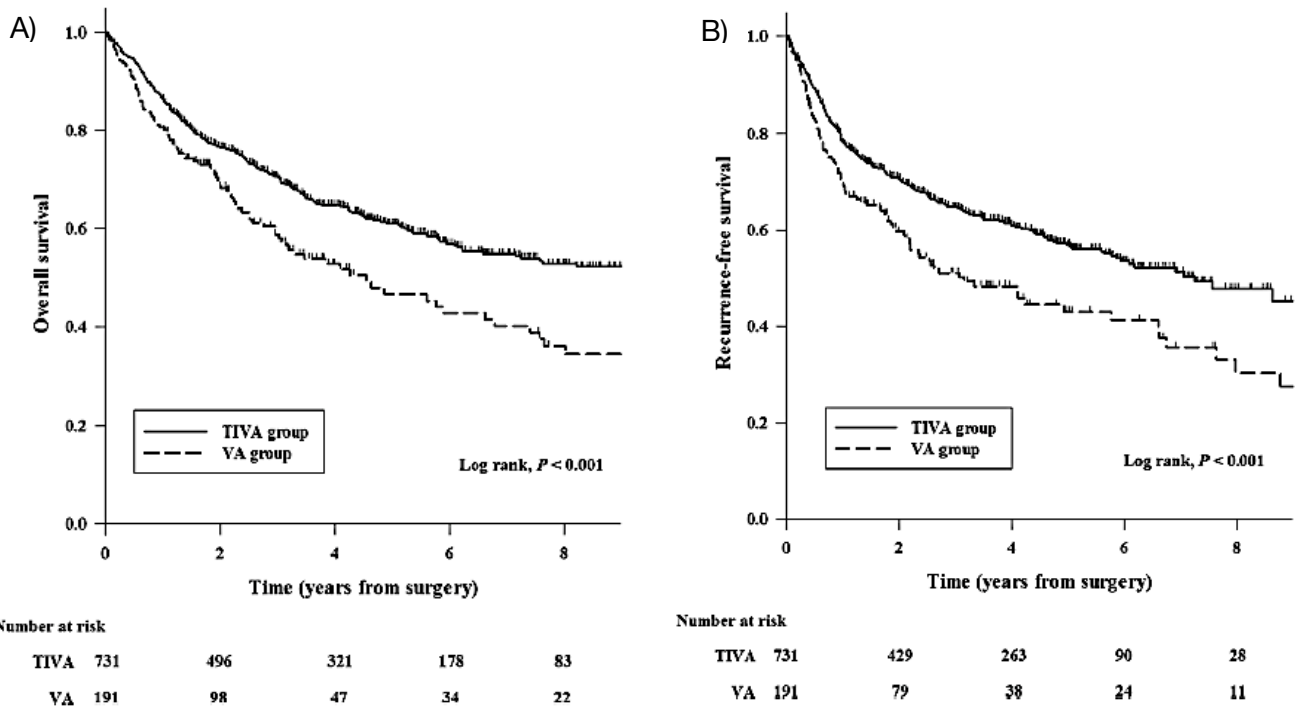
Los resultados obtenidos en los estudios que evalúan la técnica anestésica en el paciente con cáncer de próstata son conflictivos. Un estudio obtuvo resultados significativos al estudiar el uso de AG combinada con AE o AG combinada con opioides en la prostatectomía radical (indicada por adenocarcinoma), mostrando un 60% de reducción de riesgo de recurrencia tumoral en el grupo de AG + AE, <sup>36</sup> y un aumento en la progresión tumoral y mortalidad por todas las causas en el grupo de AG. <sup>40</sup>

También se ha asociado el uso de AE con el mantenimiento de cifras normales del **antígeno prostático específico (PSA)**, cuya positividad tras una prostatectomía radical sería indicativa de riesgo de recurrencia o metástasis. <sup>43</sup> Sin embargo, otros estudios que han valorado la supervivencia a largo plazo al utilizar AE no han obtenido resultados significativos. <sup>44-45</sup>

### V) Cáncer de Esófago

Un estudio observacional retrospectivo de 2017 compara el uso de propofol y agentes inhalados en la cirugía del cáncer de esófago, obteniendo resultados significativos en cuanto a la mejoría de la tasa de supervivencia postoperatoria al utilizar propofol (**Fig. 9**). Esto es de especial importancia debido a que este tipo de cáncer es con frecuencia agresivo y tiene altas tasas de recurrencia postoperatoria a pesar de las mejoras terapéuticas; lo cual afectaría considerablemen-

te a su pronóstico. Los investigadores atribuyen los resultados significativos en cáncer de esófago al mayor tiempo que conlleva realizar la esofagectomía, sometiendo al paciente a los fármacos anestésicos durante un periodo de tiempo superior con respecto a otras cirugías. Sin embargo, no debemos obviar la necesidad de nuevos estudios aleatorizados que puedan establecer una relación de causalidad.<sup>46</sup>



**Figura 9.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para la esofagectomía en cáncer de esófago según el tipo de anestesia utilizada: total intravenosa (TIVA) versus inhalada (VA). A) La supervivencia por todas las causas fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) para el grupo al que se administró TIVA con respecto a VA. B) La supervivencia libre de recurrencia tumoral también fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) para el grupo al que se administró TIVA con respecto a VA.

Figura editada Jun I. et al. *Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: A retrospective observational study.*<sup>46</sup>

Procedimiento quirúrgico	Técnica anestésica	Resultados oncológicos
Cirugía con intención curativa en cáncer colorrectal	Anestesia basada en propofol VS Anestésicos inhalados	- Disminución de la capacidad de invasión tumoral en cáncer rectal, pero no en cáncer de colon, con el uso de propofol. <sup>28</sup>
	Anestesia general + Anestesia epidural (AE) VS Anestesia general	- Reducción de todas las causas de mortalidad en el grupo de cáncer rectal y AE, pero no en el de colon. <sup>43</sup>
	Anestesia general + Anestesia epidural VS Anestesia general	Tratamiento quirúrgico en pacientes mayores de 66 años: - Mayor supervivencia media con AE <sup>37</sup> - La tasa de recurrencia no varía entre ambos grupos. <sup>37</sup>
Mastectomía en cáncer de mama (adenocarcinoma)	Anestesia general + Anestesia epidural VS Anestésicos inhalados + opioides	- Disminución del riesgo de recurrencia tumoral con AE. <sup>44</sup>
	Anestesia basada en propofol VS Anestésicos inhalados + opioides	- Mayor supervivencia media en el grupo de anestesia basada en propofol. <sup>17</sup>
Cirugía de resección en cáncer de pulmón	Anestesia general + Anestesia epidural VS Anestesia general	- La AE se asocia con la disminución de la respuesta inflamatoria y de la permeabilidad endotelial. Menor dispersión de células tumorales. <sup>37</sup>
Prostatectomía radical en adenocarcinoma prostático	Anestesia general + Anestesia epidural VS Anestesia general + opioides	- 60% de reducción de riesgo de recurrencia tumoral en el grupo AG+AE. <sup>36</sup> - Aumento de progresión tumoral y mortalidad por todas las causas superior en el grupo de AG. <sup>40</sup>
	Anestesia epidural VS Anestesia general	- Disminución de la tasa de recurrencias tumorales (Valoradas como aumento de PSA). <sup>43</sup>
Esofagectomía en cáncer de esófago	Anestesia basada en propofol VS Anestésicos inhalados	- Aumento de la tasa de supervivencia en el grupo de propofol. <sup>46</sup>

**Tabla 1.** Estudios de relación entre procedimiento quirúrgico como tratamiento oncológico, técnica anestésica adoptada y resultados.

## POTENCIALES INTERVENCIONES ANTITUMORALES PERIOPERATORIAS

La respuesta de estrés quirúrgico-anestésico es mediada por catecolaminas y prostaglandinas durante el periodo perioperatorio, y ha sido correlacionada con el incremento del riesgo de recurrencia tumoral y desarrollo de metástasis. La identificación de estos factores como intermediarios en el proceso metastásico supone la base sobre la que iniciar nuevos estudios que evalúen si su consideración en la práctica clínica es efectiva y recomendable.<sup>47</sup> Siguiendo esta línea de investigación, un reciente consenso internacional sobre oncoanestesia marcó como prioridad la investigación de aquellos factores perioperatorios que han demostrado potencial influencia en la recurrencia del cáncer, teniendo como objetivo principal la incorporación de nuevas medidas preventivas en la práctica habitual.<sup>17</sup>

Estudios llevados a cabo en animales e investigaciones retrospectivas clínicas sugieren el bloqueo de las vías de desarrollo tumoral que se ven afectadas en el perioperatorio, en especial la respuesta inflamatoria o neuroendocrina, como una medida terapéutica eficiente para mejorar la supervivencia oncológica.<sup>47</sup>

### I) Anestesia Locorregional y Propofol

Una vía para conseguir bloqueo simpático durante la cirugía oncológica es la anestesia neuroaxial. Sus efectos reductores de los niveles catecolaminérgicos e inflamatorios circulantes, y de la inmunosupresión perioperatoria, la convierten en una técnica anestésica “antitumoral”. Estudios recientes en animales indican que la anestesia epidural podría disminuir el flujo linfático perioperatorio y dificultar así la diseminación de las células cancerosas residuales. Los últimos metaanálisis muestran como efectivamente, la anestesia neuroaxial perioperatoria, siempre y cuando pueda indicarse, se asocia con un beneficio de supervivencia en los pacientes oncológicos, reduciendo un 15% el riesgo de progresión tumoral y mortalidad (HR 0,85, IC 95%: 0,75-0,94).<sup>17</sup>

Podemos concluir que tanto los fármacos como las técnicas anestésicas, influyen de manera directa sobre el sistema inmune mediante cascadas moleculares implicadas en la inmunosupresión transitoria y el desarrollo de metástasis. Comparado con la anestesia general (anestésicos inhalados y opioides), las técnicas locorregionales y la anestesia basada en propofol han demostrado disminuir el estrés quirúrgico, la inmunosupresión y la angiogénesis. Aun así, la complejidad de todas las vías metabólicas implicadas en este nuevo vínculo hacen que sean necesarios ensayos clínicos aleatorizados que permitan obtener más datos para establecer una relación significativa, en la que poder basar una futura estrategia antitumoral en el manejo anestésico del paciente oncológico.<sup>3,37,38, 48</sup>

## II) Disminución del uso de opioides

A principios del año 2000, se demostró que la morfina estimula la angiogénesis in vitro, siendo relacionado con el aumento del crecimiento tumoral in vivo en estudios posteriores. En 2006 surge el primer estudio clínico acerca del posible efecto de la morfina en el desarrollo metastásico tras la cirugía. Sin embargo, la evidencia científica disponible es todavía limitada por el carácter retrospectivo de los estudios, por lo que surge la necesidad de nuevos estudios clínicos aleatorizados que estudien de manera prospectiva las diferentes líneas de actuación que permitan evitar los efectos no deseados de los fármacos opioides.<sup>49</sup>

Esta relación cobra importancia crítica cuando analizamos el manejo clínico del paciente oncológico, debido a que a menudo se recurre al uso de opioides (tanto en el ámbito anestésico como en el tratamiento del dolor). La importancia de esta posible relación puede radicar en que uno de los síntomas más frecuentes en el paciente oncológico es el dolor crónico y neuropático de difícil manejo, que con frecuencia es tratado con fármacos opioides durante largos periodos de tiempo. Los diferentes resultados en la evidencia sobre la seguridad del uso de opioides y el riesgo de cáncer es una línea de investigación a seguir con gran impacto en la práctica clínica, puesto que incluso un pequeño aumento en el riesgo sería relevante dada la alta prevalencia del uso de opioides.<sup>49</sup>

## III) $\beta$ -bloqueantes y Antiinflamatorios no esteroideos

Otras opciones planteadas, podrían ser la asociación de fármacos con efecto bloqueante  $\beta$ -adrenérgico para actuar sobre la cascada catecolaminérgica de la respuesta de estrés,<sup>50</sup> e inhibidores selectivos de la COX-2 que disminuyan la respuesta inflamatoria de las prostaglandinas.<sup>51</sup> En la práctica clínica, la prescripción por otros motivos de  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de la COX-2 de manera crónica ha demostrado ser una manera preventiva contra la formación de tumores primarios de varios orígenes, incluyendo mama o colon, y han conseguido incluso aumentar la supervivencia en pacientes que ya habían desarrollado neoplasias.<sup>52</sup>

### A) $\beta$ -Bloqueantes

La respuesta frente al estrés quirúrgico del organismo consiste en una liberación local y sistémica de catecolaminas, cuyos efectos al unirse a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos de las células tumorales se ha relacionado con un mayor desarrollo de metástasis. Los  $\beta$ -bloqueantes son fármacos que antagonizan las acciones adrenérgicas del sistema nervioso simpático, por lo que se postulan como principal opción para disminuir la respuesta de estrés y para frenar la progresión metastásica.<sup>53</sup>

Es importante destacar la precaución en la prescripción de  $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos en pacientes de alto riesgo de eventos cardíacos, razón por la cual en los últimos estudios prospectivos se ha introducido un  $\beta$ -bloqueante no cardioselectivo como el propranolol, ya que ha demostrado su seguridad.<sup>17, 54</sup> Un estudio in vivo, demostró que al administrar una breve dosis clínicamente relevante de propranolol, se reduce la proliferación de células tumorales, el drenaje linfático y la colonización metastásica. En otros estudios, la administración perioperatoria de propranolol se asocia a mejor supervivencia con respecto a placebo en el cáncer de mama (HR 0,50, IC del 95%: 0,32-0,80), especialmente en una etapa temprana de la enfermedad (HR 0,19, IC del 95%: 0,06-0,60).<sup>17</sup>

Estos resultados indican que el uso de  $\beta$ -bloqueantes interfiere en el proceso metastásico y favorece su control, especialmente en los estadios iniciales, por lo que su administración podría ser más efectiva en los pacientes con un diagnóstico oncológico temprano que se encuentren en los primeros estadios de la enfermedad en el momento de la cirugía.<sup>52</sup> Hasta ahora, la recopilación de los resultados disponibles muestran que al utilizar  $\beta$ -bloqueantes en el perioperatorio se produce un aumento de supervivencia en pacientes con cáncer de mama, pulmón, próstata y ovario, pero estos efectos no han sido demostrados todavía en el cáncer colorrectal.<sup>47, 55-56</sup>

## B) Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** son frecuentemente utilizados como analgésicos durante el perioperatorio. La ciclooxigenasa es una enzima esencial en la respuesta inflamatoria, debido a que su activación desencadena la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico presente en las membranas celulares. La prostaglandina E2 es una de las liberadas en mayor cantidad, razón por la cual constituye un mediador clave en la cascada inflamatoria y ejerce además efectos deletéreos sobre las células inmunes. Al utilizar fármacos inhibidores de la COX-2 se puede actuar de forma directa sobre la respuesta inflamatoria, exaltada en el perioperatorio, y relacionada con la recurrencia tumoral.<sup>53</sup>

En estudios quirúrgicos sobre el cáncer de mama y próstata, la inhibición a corto plazo de la COX-2 ha demostrado un aumento de apoptosis en las células neoplásicas y una reducción en la proliferación, angiogénesis y expresión de HIF-1 $\alpha$ . Además, la administración perioperatoria de AINE en pacientes con cáncer de mama o pulmón mejoró las tasas de supervivencia a corto plazo.<sup>52</sup>

El mayor de estos estudios, analizó a 15.574 pacientes sometidos a resección hepática por carcinoma hepatocelular, y encontró una asociación significativa entre la administración perioperatoria de AINE y reducción del 19% en la tasa de recidiva tumoral en los pacientes frente a placebo (HR 0,81, IC 95%: 0,73-0,90).<sup>17</sup>

### C) Uso combinado de $\beta$ -Bloqueantes e inhibidores de la COX-2

La liberación de catecolaminas y prostaglandinas durante el periodo perioperatorio afecta al sistema inmune, favorece la formación del nicho premetastásico y aumenta el crecimiento del tejido tumoral. Los elevados niveles de ambos receptores en las células tumorales provocan que, mediante la unión de sus ligandos, se eleve el AMPc intracelular por dos vías de señalización paralelas. Por ello, se sugiere que la inhibición farmacológica de ambas vías podría obtener efectos sinérgicos y ofrecer de este modo mejores resultados que la actuación sobre ellas individualmente. Sin embargo, el número de estudios que valoran los efectos de la administración combinada de ambas familias farmacológicas es reducido todavía.<sup>53</sup>

En un ensayo se prescribió 40mg diarios de propanolol y 800mg diarios de etodolaco durante los 5 días previos a la cirugía de cáncer de mama. Los investigadores encontraron que el tratamiento farmacológico comparado con placebo, conseguía un menor aumento de marcadores inflamatorios séricos en el momento de la cirugía (**proteína C reactiva (PCR)**, IL-6). El tratamiento farmacológico redujo también la expresión de factores de transcripción prometastásicos y la transición epitelio-mesenquimatoso. Estos hallazgos demuestran que un breve bloqueo de la señalización neuroinflamatoria durante el periodo perioperatorio reduce el potencial de malignidad de las células neoplásicas.

Todavía queda muchos factores a analizar siguiendo la línea de esta investigación, así como definir las contribuciones relativas del  $\beta$ -bloqueo y los AINE a estos efectos,<sup>17</sup> o la repercusión sobre la supervivencia a largo plazo.<sup>53</sup> La propuesta principal para la práctica clínica radica en el uso combinado de  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de la COX-2 desde unos días antes a la cirugía hasta unas semanas después; ya que esta medida podría mejorar la supervivencia sin suponer grandes recursos materiales ni económicos.<sup>57</sup> Además, esta combinación farmacológica, siempre que no existan contraindicaciones mayores para su administración, ha demostrado tener buen perfil de seguridad sin suponer riesgos a otros niveles.<sup>52-53</sup>

Esta estrategia perioperatoria está todavía bajo evaluación en diversos estudios clínicos. Al ser una medida fácilmente implementable y con un coste mínimo, se presenta como una prometedora opción para mejorar la supervivencia libre de recurrencia después de la cirugía oncológica. Mientras tanto, estudios preclínicos y clínicos proporcionan evidencia considerable de cómo los agentes con propiedades antiadrenérgicas o antiinflamatorias, junto con otras técnicas anestésicas específicas como el uso de propofol o anestesia epidural, pueden tener efectos beneficiosos contra el cáncer.<sup>17</sup>

Con el fin de reagrupar todas las posibles actuaciones perioperatorias comentadas, han sido resumidas en la **Tabla 2**.

	Intervención perioperatoria	Mecanismo de acción	Impacto en el desarrollo de metástasis	Evidencia clínica
ACTUACIONES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO METASTÁSICO	<b>Anestésicos generales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes inhalados</li> <li>• Agentes intravenosos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioide</li> </ul> </li> </ul>	Aumento de los niveles de HIF-1 $\alpha$ , VEGF, MMP y TGF- $\beta$ .	Aumento de la migración e invasión de las células tumorales.	Debido a su impacto negativo sobre el pronóstico oncológico no se han realizado estudios clínicos específicos, si no que se han utilizado estas técnicas como comparativa frente a las posibilidades que sí podrían suponer un beneficio.
		Aumento de síntesis de catecolaminas.	Incremento de la respuesta de estrés neuroendocrina: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunosupresión</li> <li>• Aumento de angiogénesis.</li> </ul>	
		Aumento de síntesis de mediadores proinflamatorios: PGE2.	Formación de microambiente proinflamatorio (NPM): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proliferación tumoral</li> <li>• Progresión metastásica</li> </ul>	
		Disminución en la actividad de linfocitos, macrófagos y células NK.	Inmunosupresión.	
		Disminución de la actividad de las células NK.	Inmunosupresión.	
DISMINUCIÓN DEL USO DE OPIOIDES	• Propofol	Efecto antiinflamatorio, antioxidante.	Inhibición de la migración de las células tumorales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis retrospectivo de 7.030 pacientes compara la supervivencia en pacientes que recibieron agentes anestésicos versus anestesia basada en propofol (HR=1.46 IC95%: 1,29-1,66) (42)</li> <li>• Análisis retrospectivo asocia anestesia basada en propofol en mastectomías con mayor supervivencia, con respecto a anestesia inhalada (HR:0,55, IC95%: 0,31-0,97) (42)</li> </ul>
		Mantenimiento de la función de las células NK.	Inmunoprotección.	
	<b>Anestésicos locales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anestesia epidural</li> </ul>	Inhibición de la síntesis de catecolaminas, mediadores proinflamatorios y cortisol.	Disminución la respuesta de estrés neuroendocrina: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunoprotección</li> <li>• Disminución de la angiogénesis.</li> <li>• Disminución de la diseminación tumoral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metaanálisis obtiene asociación positiva para la anestesia neuroaxial y la mejoría de supervivencia en comparación con anestesia general (HR= 0,85, IC95%: 0,741-0,981, p=0,026) (52)</li> <li>• Estudio prospectivo de 42.000 pacientes mayores de 66 años con cáncer colorrectal. El uso de AE se asocia a mayor supervivencia media (OR=0,91 IC95%: 0,87-0,94, p&lt;0,001) (30)</li> </ul>
PREVENCIÓN	• $\beta$ -Bloqueantes	Antagonismo $\beta$ -adrenérgico: inhibe la respuesta a catecolaminas (respuesta de estrés).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del efecto deletéreo de las catecolaminas sobre el SI: Inmunoprotección.</li> <li>• Reducción de proliferación y colonización tumoral.</li> </ul>	Ensayo clínico en fase II: administración de propanolol en cáncer de mama reduce la transcripción prometastásica y la inmunosupresión (42)
	AINE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores COX-2</li> </ul>	Reducción en la producción de prostaglandinas (PGE2).	Inhibe la formación del microambiente proinflamatorio (NPM).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio retrospectivo: 15.574 pacientes sometidos a resección hepática. Al administrar AINE perioperatorios se reduce la recurrencia tumoral y aumenta la supervivencia (HR=0,81, IC95%: 0,73-0,90) (42)</li> <li>• El uso de AINE perioperatorios se asocia a mejoría pronóstica en cáncer de mama y colorrectal. (42)</li> </ul>
		Inhibición de VEGF.	Reducción de la angiogénesis.	
Mantiene actividad de células NK.	Inmunoprotección.			

**Tabla 2.** Resumen de las posibles actuaciones perioperatorias, mecanismos de acción y efecto sobre la probabilidad de desarrollo metastásico. Evidencia científica reciente disponible.

## CONCLUSIONES

A través del aumento en la actividad proinflamatoria y disminución de la función inmune, los anestésicos inhalados y los opioides han sido relacionados con mayor tasa de recurrencia tumoral y metástasis. Ambos agentes favorecen la inmunosupresión, proliferación celular, angiogénesis, y formación del microambiente necesario para la progresión tumoral. La reducción de su uso, o incluso de su sustitución en la medida de lo posible, podría tener un efecto beneficioso.

La anestesia basada en propofol y la anestesia epidural mantienen el correcto funcionamiento del sistema inmune, y reducen las respuestas catecolaminérgica e inflamatoria. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que inhiben la proliferación y migración de las células cancerosas, inducen la apoptosis y reducen el desarrollo metastásico. Por lo tanto, los efectos protectores frente a la diseminación tumoral suponen que tanto la anestesia basada en propofol como la anestesia epidural, sean propuestas como posibles técnicas anestésicas “inmunoprotectoras” o “antitumorales” ideales en el manejo del paciente oncológico .

Otras posibles vías de bloqueo de la respuesta catecolaminérgica e inflamatoria se basan en la administración perioperatoria de  $\beta$ -Bloqueantes e inhibidores de la COX-2, que hasta el momento han demostrado frenar el desarrollo tumoral e incluso mejorar el pronóstico oncológico.

A pesar del creciente número de estudios que abordan este tema, todavía quedan muchas preguntas pendientes en el campo de la anestesia y la inmunomodulación a la espera de ser respondidas por nuevos ensayos clínicos prospectivos. De esta manera, aparece la necesidad de continuar estas vías de investigación y obtener resultados concluyentes con los que definir una práctica clínica estandarizada y “antitumoral” en el manejo perioperatorio del paciente oncológico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En la realización de búsqueda bibliográfica de la literatura que estudia y analiza la hipótesis propuesta, se ha utilizado la base de datos de PubMed, en la cual los criterios de búsqueda seleccionados fueron los siguientes: *full text, 5 years, clinical trial, meta-analysis, review, humans*.

Los términos de búsqueda incluidos fueron *“anaesthesia and cancer recurrence and metastasis”, “anaesthetic mechanism and cancer and surgery”, “cancer and metastasis and pathophysiology and development and mechanism”, “perioperative period and cancer and metastasis and development”, “surgery and anesthesia and immunosuppression and metastasis”, “intravenous anesthetics and metastasis and perioperative”, “volatile anesthetics and metastasis and perioperative”, “opioids and metastasis and perioperative”, “propofol and metastasis and perioperative”, “regional anesthesia and metastasis and perioperative”, “local anesthetics and metastasis and perioperative”, “anaesthetic and analgesic techniques and metastasis”, “beta blockers and COX inhibitors and perioperative”*.

Se amplió el criterio de publicación a 10 años para la búsqueda *“Anesthetic and technique and metastasis and pathogenesis”*, debido a que estudios publicados en este periodo temporal sentaron la base fisiopatogénica considerada en esta revisión.

Esta información la encontramos resumida en la **Tabla 3**. Las referencias relevantes identificadas en los artículos seleccionados también fueron revisadas.

Crterios de búsqueda	Términos de búsqueda	Plataforma	Número de resultados
Full text 5 years Clinical trial Meta-analysis Review Humans	Anaesthesia and cancer recurrence and metastasis	PubMed	91
	Anaesthetic mechanism and cancer and surgery	PubMed	22
	Cancer and metastasis and pathophysiology and development and mechanism	PubMed	34
	Perioperative period and cancer and metastasis and development	PubMed	43
	Surgery and anesthesia and immunosuppression and metastasis	PubMed	7
	Intravenous anesthetics and metastasis and perioperative	PubMed	9
	Volatile anesthetics and metastasis and perioperative	PubMed	7
	Opioids and metastasis and perioperative	PubMed	19
	Propofol and metastasis and perioperative	PubMed	9
	Regional anesthesia and metastasis and perioperative	PubMed	16
	Local anaesthetics and metastasis and perioperative	PubMed	15
	Anaesthetic and analgesic techniques and metastasis	PubMed	23
	Beta blockers and COX inhibitors and perioperative	PubMed	3
Full text 10 years Clinical trial Meta-analysis Review Humans	Anaesthetic and technique and metastasis and pathogenesis	PubMed	21

**Tabla 3. Material y métodos.** Número de resultados obtenidos para cada término y criterios de búsqueda.

## GLOSARIO

### A

**AE:** Anestesia epidural  
**AG:** Anestesia general  
**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo  
**AR:** Anestesia regional

### C

**AMPc:** Monofosfato cíclico de adenosina  
**COX-2:** Ciclooxygenasa 2

### D

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico  
**DOR:** Receptor opioide  $\delta$

### G

**G $\alpha$ :** Subunidad  $\alpha$  de la proteína G  
**G $\beta\gamma$ :** Subunidad  $\beta\gamma$  de la proteína G  
**GABA<sub>A</sub>:** Ácido gamma-aminobutírico  
**GDP:** Difosfato de guanosina  
**GPT:** Trifosfato de guanosina

### H

**HIF:** Factor inducible por hipoxia  
**HIF-1 $\alpha$ :** Factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$   
**HHA:** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal  
**HR:** Hazard Ratio

### I

**IC:** Intervalo de Confianza  
**IL-1:** Interleucina 1  
**IL-6:** Interleucina 6  
**IL-8:** Interleucina 8  
**IL-10:** Interleucina 10

### K

**KOR:** Receptor opioide  $\kappa$

### M

**MMP:** Metaloproteinasas de matriz  
**MOR:** Receptor opioide  $\mu$

### N

**NK:** Natural killer  
**NO:** Óxido nítrico  
**NOR:** Receptor opioide nociceptina/orfanina FQ

### O

**OR:** Odds Ratio

### P

**PCR:** Proteína C reactiva  
**PGE2:** Prostaglandina E2  
**NPM:** Nicho premetastásico  
**PSA:** Antígeno prostático específico

### R

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cancer

### S

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica  
**SNC:** Sistema nervioso central  
**SNS:** Sistema nervioso simpático

### T

**TEM:** Transición epitelial-mesenquimatosa  
**TIVA:** Anestesia total intravenosa  
**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

### V

**VEGF:** Factor vascular de crecimiento endotelial  
**VGSC:** Canales de sodio dependientes de voltaje

## BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2019 [Internet]. 2019. [Último acceso 07/05/2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer. [Internet]. 2019. [Último acceso 07/05/2019]. Disponible en: <http://redecana.org/es/index.cfm>
3. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16(1):8.
4. Wigmore T, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile Versus IV Anesthesia for Cancer Surgery. *Survey of Anesthesiology*. 2016;60(6):240.
5. Erinn B, Rankin E, Giaccia A. Hypoxic control of metastasis. *Science*. 2016;352(6282):175-180.
6. Massagué J, Obenauf A. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*. 2016;529(7586):298-306.
7. Guan, X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015;5(5):402–418.
8. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer*. 2015;14(1):48.
9. Clark A, Vignjevic D. Modes of cancer cell invasion and the role of the microenvironment. *Current Opinion in Cell Biology*. 2015;36:13–22.
10. Pachmayr E, Treese C, Stein U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis - *Molecular Biology. Visceral Medicine*. 2017;33(1):11-20.
11. McCausland K, Martin N, Missair A. Anaesthetic technique and cancer recurrence: current understanding. *OA Anaesthetics*. 2014;2(1):1.
12. Esteve N, Ferrer A, Mora C, Gómez G, Ribera H, Garrido P. ¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21(3):162-174.
13. Peinado H, Zhang H, Matei I, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(5):302-317.
14. Bharati S, Chowdhury T, Bergese S, Ghosh S. Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know?. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2016;12(2):464.
15. Bonilla L, Pérez MA, Abad A. Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica. *Revista Electrónica AnestesiaR*. 2017;9(10):2.
16. Ben-Eliyahu S, Golan T. Harnessing the Perioperative Period to Improve Long-term Cancer Outcomes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(10):1137-1138.
17. Hiller J, Perry N, Poulgiannis G, Riedel B, Sloan E. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;15(4):205-218.

18. Shibata J, Ishihara S, Tada N, Kawai K, Tsuno N, Yamaguchi H, et al. Surgical stress response after colorectal resection: a comparison of robotic, laparoscopic, and open surgery. *Techniques in Coloproctology*. 2015;19(5):275-280.
19. Heaney Á, Buggy D. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis?. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109:17-28.
20. Khoo B, Boshier P, Freethy A, Tharakan G, Saeed S, Hill N, et al. Redefining the stress cortisol response to surgery. *Clinical Endocrinology*. 2017;87(5), pp.451-458.
21. Zappalà G, McDonald P, Cole S. Tumor dormancy and the neuroendocrine system: an undisclosed connection?. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2012;32(1-2):89-200.
22. Conrick-Martin I, Buggy D. The effects of anesthetic and analgesic techniques on immune function. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013;25(4):253-254.
23. Mille JE, Rocha JF, García O, Pérez OR. Anestesia combinada en cirugía oncológica radical: ¿Es la técnica ideal en el paciente con cáncer?. *Rev mex Anestesiología*. 2018;41:S117-S120.
24. Flórez, J, Armijo, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain; 2013
25. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899.
26. Kitamura Y, Di Biaso I, Mauricio Ingelmo P, Bertolizio G. Anesthesia, cytokines and cancer recurrence. *Global Anesthesia and Perioperative Medicine*. 2015;1(3).
27. Gregg L. Semenza. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *Clin Invest*. 2013;123(9):3664–3671.
28. Lifang M, Suizhen L, Jun L. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2013;5(1):1-10.
29. Yang W, Cai J, Zabkiewicz C, Zhang H, Ruge F, Jiang W. The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications. *World J Oncol*. 2017;8(3):63-70.
30. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eu Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:1520-1529.
31. García O, Mille JE, Rocha JF. Propofol en el paciente con cáncer. *Rev mex Anestesiología*. 2018;41:S125-S127.
32. Wei J, Luo J, Lv X. How does the anesthetic propofol affect tumors? *Int J Clin Exp Med* 2017;10(4):5995-6003.
33. Sekandarzad M, Van Zundert A., Lirk P, Doornebal C, Hollmann M. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(5):1697-1708.
34. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could Perioperative Opioid Use Increase the Risk of Cancer Progression and Metastases?. *International Anesthesiology Clinics*. 2016; 54(4):1-16.
35. Zhou Y, Zhang H, Wang Q. Relationship between Anesthesia and Tumor: Can the Anesthesia affect the Prognosis of the Tumor?. *Health Care : Current Reviews*. 2017;05(01).

36. Fodale V, D'Arrigo M, Triolo S, Mondello S, La Torre D. Anesthetic Techniques and Cancer Recurrence after Surgery. *The Scientific World Journal*. 2014;1-10.
37. Xuan W, Hankin J, Zhao H, Yao S, Ma D. The potential benefits of the use of regional anesthesia in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2014;137(12):2774-2784.
38. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz G. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome?. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(3):262-272.
39. Myles P, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg J, Sessler D. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*, 2011;342(2):d1491-d1491.
40. Behrenbruch C, Shembrey C, Paquet-Fifield S, Mølck C, Cho H, Michael M, et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2018;35(4):333-345.
41. Chen W, Miao C. The Effect of Anesthetic Technique on Survival in Human Cancers: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56540.
42. Margarit S, Vasian H, Balla E, Vesa S, Ionescu D. The influence of total intravenous anaesthesia and isoflurane anaesthesia on plasma interleukin-6 and interleukin-10 concentrations after colorectal surgery for cancer. *European Journal of Anaesthesiology*. 2014;31(12): 678-684.
43. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(2):164-170.
44. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36:159-77.
45. Divatia J, Ambulkar R. Anesthesia and cancer recurrence: What is the evidence?. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2014;30(2):147.
46. Jun I, Jo J, Kim J, Chin J, Kim W, Kim H, et al. Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: A retrospective observational study. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
47. Hye-In J, Soo-Hyun L, Yoo-Young L, Tae-Joong K, Chel H, Jeong-Won L, Byoung-Gie K, Duk-Soo B. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60(2):170-177.
48. Gudaitytė J, Dvylys D, Šimeliūnaitė I. Anaesthetic challenges in cancer patients: current therapies and pain management. *Acta medica Lituanica*, 2017;24(2):121-127.
49. Boudreau D, Chen L, Yu O, Bowles E, Chubak J. Risk of second breast cancer events with chronic opioid use in breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018; 28(5):740-753.
50. Musselman RP, Bennett S, Li W, Mamdani M, Gomes T, van Walraven C, Boushey R, Al-Obeed O, Al-Omran M, Auer RC, Association between perioperative beta blocker use and

cancer survival following surgical resection. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44(8):1164-1169.

51. Haldar R, Ben-Eliyahu S. Reducing the risk of post-surgical cancer recurrence: a perioperative anti-inflammatory anti-stress approach. *Future Oncol*. 2018;14(11):1017–1021.
52. Horowitz M , Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):213–226.
53. Ricon I, Hiller J, Ben-Eliyahu S. The Combined Blockade of  $\beta$ -Adrenoceptor and COX-2 During the Perioperative Period to Improve Long-term Cancer Outcomes. *International Anesthesiology Clinics*. 2016;54(4):72-91.
54. Yap, A., Lopez-Olivo, M., Dubowitz, J., Pratt, G., Hiller, J. and Gottumukkala, V. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):45-57.
55. Hicks B, Murray L, Powe D, Hughes C, Cardwell C. Beta-Blocker usage and colorectal cancer mortality: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink cohort. *Annals of Oncology*. 2013; 24(12):3100-3106.
56. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, Sharon E. Perioperative COX-2 and  $\beta$ -adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4651–4661.
57. Ricon I, Hanalis-Miller T, Haldar R, Jacoby R, Ben-Eliyahu S. Perioperative biobehavioral interventions to prevent cancer recurrence through combined inhibition of  $\beta$ -adrenergic and cyclooxygenase 2 signaling. *Cancer*. 2018;125(1):45-56.