



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
4. Justificación y objetivos	5
5. Material y métodos.....	6
6. Resultados y discusión	7
6.1 Fisiopatología de las metástasis tumorales. Procesos biológicos que protegen y favorecen el proceso.....	7
6.2 Implicación de los fármacos anestésicos en el desarrollo de la metástasis	10
6.2.1 Anestésicos generales.....	11
6.2.1.1 Anestésicos inhalatorios	11
6.2.1.2 Anestésicos intravenosos.....	12
6.2.1.2.1 Propofol	13
6.2.1.2.2 Ketamina	14
6.2.1.2.3 Tiopental	14
6.2.1.3 Agonistas α -2 adrenérgicos.....	14
6.2.2 Anestésicos locales	15
6.2.3 Opioides	16
6.3 Estrategia anestésica antitumoral	19
7. Conclusiones	21
8. Conclusions	22
9. Valoración personal	23
10. Referencias bibliográficas	24

1. Resumen

El incremento en la longevidad de perros y gatos conlleva una creciente incidencia del cáncer en estos animales, posicionando esta enfermedad como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en medicina veterinaria. Esta tendencia requiere que el veterinario se adapte cada vez más a las necesidades específicas de los pacientes oncológicos, y cabe destacar que la mayoría de los fallecimientos relacionados con el cáncer se deben al desarrollo de metástasis.

La cirugía es muy importante dentro del tratamiento de los tumores, y, además, un paciente oncológico puede requerir una intervención quirúrgica por otra causa coexistente. En este sentido, el manejo de los pacientes oncológicos presenta un desafío cada vez mayor para los anestesiólogos, pues tanto en modelos animales como en humanos ha sido ensayada y estudiada la capacidad de ciertos fármacos anestésicos para inducir cambios fisiopatológicos esenciales en la progresión tumoral. Así, durante la última década, ha sido objeto de estudio el efecto de la técnica anestésica en relación con la metástasis y recurrencia del cáncer. En concreto, se considera que los anestésicos inhalatorios y los opioides pueden favorecer la inmunosupresión, la angiogénesis y otros factores que en definitiva contribuyen a un aumento en la tasa de recurrencia tumoral y en el desarrollo metastásico. Por otra parte, se ha señalado que el propofol parece tener efectos anticancerígenos, y junto con la anestesia locorregional se podrían convertir en la técnica anestésica de elección en los pacientes con cáncer.

Esta revisión analiza la literatura científica actual sobre la fisiopatología del proceso metastásico y los agentes anestésicos mayormente empleados en medicina veterinaria, tratando de identificar las correlaciones entre ambos aspectos y así estudiar las estrategias anestésicas más adecuadas que protejan a los pacientes oncológicos de la progresión tumoral.

Palabras Clave: cirugía, estrategia anestésica, inmunosupresión, metástasis, oncología, paciente oncológico, recurrencia tumoral.

2. Abstract

The increasing longevity of dogs and cats is leading to a growing incidence of cancer in these animals, positioning this disease as one of the main causes of morbidity and mortality in veterinary medicine. This trend requires veterinarians increasingly adapt to the specific needs of oncological patients, and it is worth noting that the majority of cancer-related deaths are due to the development of metastases.

Surgery is very important in the treatment of tumours, and, furthermore, an oncological patient may require surgery for another co-existing cause. In this sense, the management of cancer patients presents an increasing challenge for anaesthesiologists, as the ability of certain anaesthetic drugs to induce essential pathophysiological changes in tumour progression has been tested and studied in animal models as well as in humans. Thus, during the last decade, the effect of anaesthetic technique in relation to cancer metastasis and recurrence has been a subject of study. In particular, Inhaled anaesthetics and opioids are thought to promote immunosuppression, angiogenesis and other factors that ultimately contribute to an increased rate of tumour recurrence and metastatic development. On the other hand, it has been reported that propofol appears to have anticancer effects, and together with locoregional anaesthesia could become the anaesthetic technique of choice in cancer patients.

This review analyses the current scientific literature on the pathophysiology of the metastatic process and the anaesthetic agents most commonly used in veterinary medicine, trying to identify the correlations between both aspects and thus study the most appropriate anaesthetic strategies to protect oncological patients from tumour progression.

Keywords: anaesthetic strategy, immunosuppression, metastasis, oncology, oncological patient, surgery, tumour recurrence.

3. Introducción

La consideración de las mascotas como miembros de la familia y los avances en medicina preventiva, intervencionista y de diagnóstico han resultado en una mayor esperanza de vida para perros y gatos. Como consecuencia directa de este aumento en la longevidad, se observa la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo neoplasias en diferentes órganos. Cabe destacar que aproximadamente la mitad de las muertes en perros mayores de diez años se deben al cáncer y que uno de cada cuatro perros padecerá de esta enfermedad durante su vida. En gatos, las neoplasias junto con enfermedades infecciosas y la insuficiencia renal, son las principales causas de enfermedad grave y de muerte (Repetti et al., 2023). La mortalidad en la mayoría de los pacientes oncológicos es el resultado de su recurrencia o de la aparición de metástasis (Heaney y Buggy, 2012), por lo que conocer los factores que pueden favorecer dichos procesos es necesario a la hora de enfrentarse a ellos.

Si bien la intervención quirúrgica se presenta como la opción de elección para tratar diversos tipos de cáncer y, por otro lado, un paciente oncológico puede necesitar una cirugía por cualquier otra patología concomitante, el período perioperatorio representa uno de los mayores factores de riesgo para la proliferación de células tumorales y de eventuales metástasis (Missair y Gebhard, 2013). Esto se debe a que las alteraciones biológicas asociadas a la respuesta al estrés quirúrgico y los efectos farmacológicos de los fármacos anestésicos podrían, paradójicamente, favorecer la reaparición de la enfermedad o el avance de la enfermedad metastásica. Cuando las células cancerosas persisten después de la cirugía, ya sea localmente o en lugares distantes no detectados, las vías neuroendocrinas, inmunitarias y metabólicas activadas como respuesta a la cirugía y/o la anestesia podrían estimular su supervivencia y proliferación. Como resultado de esto, la enfermedad mínima residual podría desequilibrarse y progresar (Hiller et al., 2017). También Chowdhury et al. (2016) postulan que los agentes anestésicos y las técnicas analgésicas empleadas pueden alterar significativamente los procesos inflamatorios sistémicos y modular los mecanismos inmunológicos, lo que afectará indirectamente a la tasa de crecimiento y recurrencia del tumor.

A raíz de estos datos han surgido múltiples líneas de investigación enfocadas al estudio de estrategias anestésicas que protejan a los pacientes oncológicos de los efectos adversos que los fármacos anestésicos podrían provocar en la recurrencia y metástasis del cáncer, para poder así diseñar la mejor opción terapéutica para cada paciente oncológico y mejorar su atención médica y bienestar. Este es un tema de gran relevancia clínica con un posible impacto significativo en la salud y calidad de vida de los pacientes. De hecho, en un consenso internacional sobre oncoanestesia en humana en 2015, se dio prioridad a investigar los factores perioperatorios que podrían tener un posible impacto en la

reaparición y propagación del cáncer. Resaltaban que realizar estudios rigurosos y bien diseñados, supervisar los resultados y comunicar los descubrimientos llevará como mínimo una década (Hiller et al., 2017).

Como tal, esta revisión proporciona una descripción general enfocada en la evidencia actual sobre el papel de los agentes anestésicos en la modulación de la progresión del cáncer y en una discusión de los posibles mecanismos subyacentes, así como una elección de estrategias anestésicas que podrían proteger a estos pacientes del proceso metastásico.

4. Justificación y objetivos

El cáncer es una patología que afecta de manera significativa tanto a la calidad de vida como a la tasa de supervivencia de los pacientes afectados, y cuya resolución quirúrgica y su correspondiente manejo anestésico representan un reto significativo en el ámbito de la medicina veterinaria. Dentro del campo de la oncología, las metástasis se posicionan como la principal causa de mortalidad y las recidivas son frecuentes, por lo que resulta de suma importancia profundizar en el conocimiento de las técnicas anestésicas que puedan estar implicadas en ambos procesos.

El objetivo general de este trabajo es analizar la evidencia científica actual sobre los efectos de la anestesia en la recurrencia y la metástasis de los perros y gatos con procesos oncológicos, así como explorar estrategias anestésicas que puedan resultar perjudiciales y descubrir las que puedan beneficiarles.

Para ello, se realizará una revisión bibliográfica planteando los siguientes objetivos específicos:

- Analizar los procesos biológicos que protegen contra las metástasis, así como aquellos que las favorecen.
- Comprender la farmacodinamia de los anestésicos más comúnmente utilizados en pacientes oncológicos sometidos a cirugía.
- Establecer una relación entre el uso de estos fármacos y su implicación en la recurrencia y el desarrollo de metástasis.
- Estudiar las estrategias anestésicas más adecuadas para los pacientes oncológicos.

5. Material y métodos

La metodología utilizada en este trabajo ha consistido en la búsqueda bibliográfica sobre el impacto del procedimiento anestésico en pacientes oncológicos en revistas científicas con acceso a través de bases de datos y buscadores como Pubmed, Science Direct y AlcorZe, y en libros especializados de anestesiología.

Se ha definido un *timeline* concreto con el fin de localizar las publicaciones más recientes y descartar aquellas que sean antiguas. Por lo general, este plazo se ha establecido en los últimos 11 años, comprendidos entre los años 2012 y 2023, aunque se han considerado algunos artículos más antiguos debido a su relevancia en el tema.

Las principales palabras clave utilizadas han sido las siguientes: “anestesia”, “cáncer”, “estrategia anestésica”, “metástasis”, “paciente oncológico”, “recidiva”, “*anaesthetic effects*”, “*cell mediated immunity*”, “*humoral immunity*”, “*oncological patient*”, “*oncological surgery*”, “*veterinary medicine*”.

6. Resultados y discusión

6.1 Fisiopatología de las metástasis tumorales. Procesos biológicos que protegen y favorecen el proceso

La metástasis del cáncer es un proceso de diseminación de células tumorales desde una masa tumoral primaria a un sitio diferente a través de vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Este proceso implica una secuencia intrincada de eventos biológicos a nivel celular denominados "cascada invasión-metástasis" (Guan, 2015), y es un paso clave de la progresión del cáncer que indica una etapa más avanzada y un peor pronóstico.

Este complejo proceso se puede dividir en cinco fases principales (Figura 1): la **invasión**, que se caracteriza por el aumento de la motilidad celular; la **intravasación**, en la que las células tumorales se liberan del lugar de origen y migran a los sistemas de circulación; la **diseminación**, en la que las células malignas se desplazan a través de estos sistemas de circulación y se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos del órgano diana; la **extravasación**, en la que las células cancerosas penetran los vasos para ingresar en sus órganos de destino; y por último, la **colonización**, en la que las células metastásicas se multiplican y generan micrometástasis o macrometástasis (Su et al., 2015).

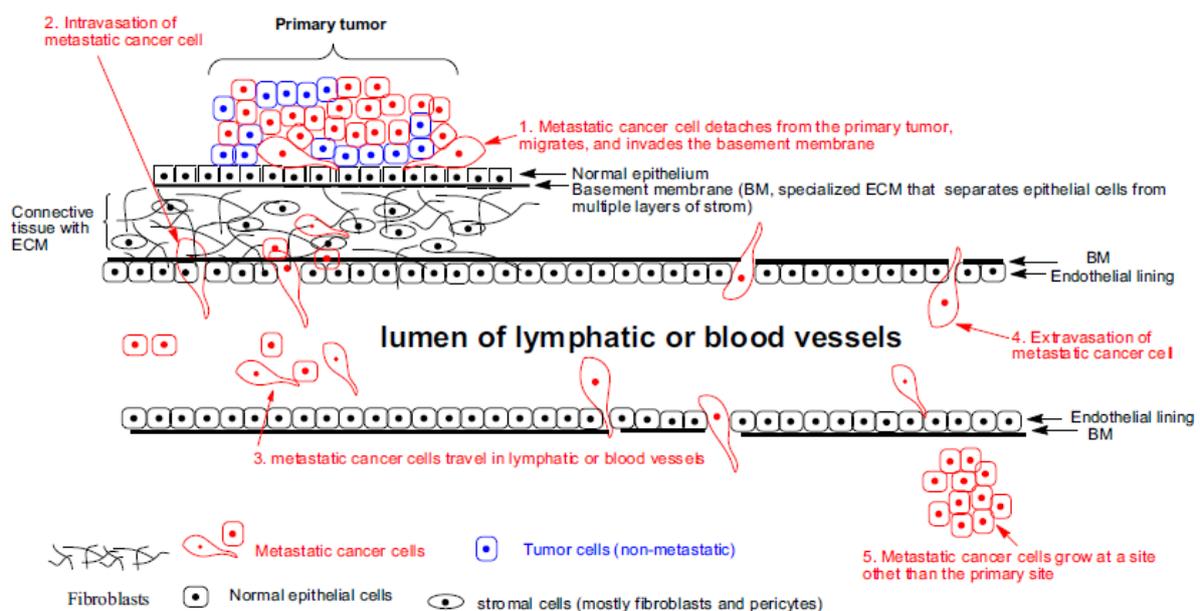


Figura 1. Las cinco fases principales de la cascada metastásica (Guan, 2015).

Generalmente, las cuatro fases iniciales del proceso metastásico se llevan a cabo con una eficiencia muy alta, siendo el paso final de colonización el menos eficiente (Su et al., 2015), pues menos del 0,01% de las células tumorales circulantes logran formar tumores metastásicos (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017). Esto sugiere que para que las células cancerosas se propaguen de manera exitosa en un sitio metastásico, es necesario superar las condiciones hostiles del entorno diana, así como establecer un perfil inmunológico y ambiente similares a los que permitieron el crecimiento del tumor primario (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017). Dicho de otra manera, para que este proceso de colonización metastásica ocurra, se requiere una resistencia a la inmunidad y otras defensas del tejido huésped, asentarse en nichos de apoyo y entrar en latencia, logrando la supervivencia a largo plazo y pudiendo adquirir rasgos para la eventual superación del tejido huésped, momento en el que pueden entonces salir del estado de latencia, reiniciando el crecimiento y superando el microambiente tisular local (Massagué y Obenauf, 2016). Esto justifica que un factor determinante en el desarrollo de las metástasis sea la habilidad de las células tumorales para eludir la respuesta inmunológica del paciente (Gómez-Sánchez, Arroyo-Fernandez y Gómez-Sánchez, 2018).

A continuación, se procederá a la exposición de algunas de las vías moleculares del organismo que pueden intervenir en la regulación del proceso metastásico, ya sea ejerciendo un efecto protector o favorecedor de dicho proceso.

- El sistema inmunológico desempeña un papel crucial en prácticamente todos los pasos de las cascadas metastásicas con la participación de monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y **células natural killer (NK)** como elementos clave (Pachmayr, Treese y Stein, 2017). En concreto, Esteve et al. (2014) consideran las NK como la primera línea de defensa antitumoral y postulan que niveles reducidos de actividad de estas células durante el periodo perioperatorio se han asociado con un mayor riesgo de recurrencia tumoral. Se trata de grandes linfocitos granulares con capacidad citotóxica, capaces de inducir la lisis temprana de las células tumorales de manera espontánea, sin requerir una exposición previa a estas células tumorales (Ash y Buggy, 2013).
- En un estudio experimental realizado en ratas, se asoció una reducción en la actividad de las células NK con la promoción del crecimiento y propagación metastásica de ciertos tipos de cáncer. Y, asimismo, se correlacionó una mayor actividad de estas células con la resistencia a la formación de metástasis (Ash y Buggy, 2013).
- Por otro lado, las **células T citotóxicas (CTC)** participan en la respuesta inmune adaptativa al ser sensibilizadas por células dendríticas que presentan antígenos específicos del tumor, lo

que conduce a la lisis de las células tumorales, y se ha asociado la infiltración tumoral por estas células con un pronóstico favorable en el cáncer colorrectal (Ash y Buggy, 2013) por lo que se puede concluir que también juegan un papel importante en la defensa antitumoral.

- También es importante tener en cuenta a la población de **células T-helper** (Th), pues pueden transformarse en Th1 (antitumorales) o en Th2 (promotoras del cáncer). Así pues, cuando el equilibrio se desvía hacia la producción de células Th2, se produce una disminución de la inmunidad celular aumentando el riesgo de metástasis (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017; Mille-Loera et al., 2018).
- La **muerte celular programada**, especialmente la **apoptosis** y la **necroptosis**, también se consideran barreras naturales que limitan la supervivencia y propagación de las células malignas (Su et al., 2015).
- Durante el crecimiento tumoral se requiere un mayor suministro de sangre, lo que desencadena el proceso de neovascularización y la liberación de factores angiogénicos. Este evento conlleva la acumulación de mutaciones y un aumento en la proliferación celular, lo que a su vez aumenta el potencial metastásico del tumor (Gómez-Sánchez, Arroyo-Fernández y Gómez-Sánchez, 2018). De esta manera, la formación de nuevos vasos sanguíneos a través del proceso de **angiogénesis** es esencial para el crecimiento de los tumores, ya que, sin este proceso, los tumores no pueden desarrollarse más allá de los 2 mm de diámetro (Esteve et al., 2014).
- Adicionalmente, el propio tumor libera factores proangiogénicos, tales como el **factor de crecimiento endotelial vascular** (VEGF) y la **prostaglandina E2** (PGE2), con el fin de iniciar y mantener la angiogénesis tanto vascular como linfática que resulta en la formación de una nueva red capilar. Además, la PGE2 inhibe la actividad citotóxica de las células NK y las CTC (Ash y Buggy, 2013). Y en el centro de la masa tumoral se localiza el **factor inducido por la hipoxia** (HIF) el cual desempeña un papel clave en la proliferación y migración celular, la diseminación a través de la circulación sanguínea y la angiogénesis (Esteve et al., 2014), relacionándose con un mal pronóstico (Ash y Buggy, 2013).
- La **respuesta inflamatoria** conlleva la liberación de citoquinas (CK), ciertas interleucinas (IL) y prostaglandinas (PG) que generan un microambiente propicio para la diseminación tumoral y la angiogénesis (Mille-Loera et al., 2018). Además, Demaria et al. (2010) postulan que la liberación de ciertas citoquinas proinflamatorias como es el **factor de necrosis tumoral alfa**

(TNF- α), puede desencadenar un proceso inflamatorio crónico que potencialmente promueve el crecimiento tumoral. La inflamación también desempeña un papel en la diferenciación y diseminación de las células cancerosas, aumentando su velocidad de crecimiento y posiblemente inhibiendo la respuesta inmunológica anticancerígena, perturbando así el equilibrio entre la proliferación y la eliminación de las células malignas (Ash y Buggy, 2013).

- La respuesta neuroendocrina implica la **liberación de catecolaminas** (CAT) que se unen a los receptores β de las células tumorales, lo que puede tener efectos estimulantes del crecimiento, la diseminación tumoral y la angiogénesis. También se produce una disminución de la inmunidad celular por su unión a los receptores β_2 de las células citotóxicas y por la activación el **eje hipotálamo-hipofisario-adrenal** (HHA) (Mille-Loera et al., 2018).
- Por último, la formación de **nichos premetastásicos** en los órganos de destino facilita la metástasis de células tumorales. Estos nichos están compuestos por células derivadas de la médula ósea (BMDC), que se cree que forman un ambiente propicio para la posterior invasión y crecimiento de células cancerígenas. Las principales BMDCs identificadas en estos nichos son células progenitoras hematopoyéticas, y se sabe que los tumores primarios reclutan células mieloides y células de linaje monocítico que pueden tener funciones que mejoran el crecimiento tumoral metastásico, la angiogénesis y la vasculogénesis, así como inhiben las respuestas inmunes (Erlor et al., 2009).

6.2 Implicación de los fármacos anestésicos en el desarrollo de la metástasis

Hoy en día, la estrategia anestésica más utilizada es la denominada anestesia balanceada o equilibrada, la cual logra alcanzar la inconsciencia, analgesia y relajación muscular mediante la combinación de diferentes fármacos permitiendo la reducción de las dosis necesarias de cada una de ellas y, por tanto, la reducción de sus efectos secundarios (Brown, Pavone y Naranjo, 2018).

La elección de la técnica anestésica en el paciente oncológico tiene una relevancia clínica significativa, ya que puede tener un impacto tanto positivo como negativo en la progresión del cáncer y en su probabilidad de recurrencia (Mille-Loera et al., 2018).

Un estudio llevado a cabo por Melamed et al. (2003) analizó el impacto de la exposición a diferentes agentes anestésicos previa a la administración intravenosa de células de cáncer de mama MADB106 en ratas Fischer 344. En este estudio, se observó una mayor aparición (a las 24 horas) o metástasis (a las 3 semanas) de tumores pulmonares después de la exposición a un anestésico volátil (halotano) y a

ketamina y tiopental, pero no se observó tal efecto después de la administración intravenosa de propofol.

Teniendo en cuenta los factores fisiopatológicos que influyen positiva o negativamente en el desarrollo de metástasis, se describen a continuación los efectos de los fármacos anestésicos comúnmente empleados en los procedimientos anestésicos.

6.2.1 Anestésicos generales

La anestesia general se entiende como un estado de inconsciencia reversible inducido químicamente, y se aplica a todos los agentes anestésicos en uso (Seymour, Duke-Novakovski y de Vries, 2016).

Generalmente los anestésicos intravenosos se administran con el fin de llevar al paciente a un estado de inconsciencia que permita intubar y continuar el mantenimiento con un anestésico inhalatorio. Sin embargo, si se administran en forma de infusión continua o bolo intermitente, pueden utilizarse para mantener la anestesia durante periodos de tiempo relativamente cortos (Tranquilli et al., 2015).

Los anestésicos inhalatorios más comúnmente utilizados en perros y gatos son el isoflurano y el sevoflurano, y los intravenosos son el propofol, tiopental, ketamina, etomidato y alfaxalona (Seymour, Duke-Novakovski y de Vries, 2016). De los dos últimos no se ha encontrado información relevante en relación con su implicación en la progresión y recurrencia del cáncer.

6.2.1.1 Anestésicos inhalatorios

Si bien los anestésicos halogenados inhalatorios, como el isoflurano y el sevoflurano, proporcionan cierta protección celular a órganos como el corazón, el cerebro y los riñones, y disminuyen el tamaño del infarto y la funcionalidad en modelos de lesión causadas por isquemia-reperfusión, cuando se usan en pacientes con cáncer estas propiedades podrían tener efectos nocivos (Hiller et al., 2017).

En un estudio retrospectivo de cohorte que incluyó más de 7000 pacientes humanos con cáncer, se observó una asociación significativa entre el uso de anestesia inhalatoria y una disminución notable en los resultados de supervivencia global a largo plazo después de la cirugía del cáncer, en comparación con el mantenimiento anestésico con propofol, asociación que se mantuvo incluso después de tener en cuenta enfermedades concomitantes y la presencia de enfermedad metastásica en la cirugía. Dado que la anestesia inhalatoria se utiliza en la gran mayoría de los procedimientos de anestesia general, es necesario llevar a cabo estudios prospectivos multicéntricos con grandes grupos

de pacientes para investigar el impacto de este tipo de anestesia durante la cirugía de pacientes oncológicos (Hiller et al., 2017).

Otro estudio de Moudgil y Singal (1997) evaluó el impacto de los agentes anestésicos volátiles en el desarrollo de metástasis pulmonares en ratones, que habían sido inyectados con células de melanoma B16 vía intravenosa después de ser expuestos a anestesia inhalatoria (halotano, isoflurano). Esta exposición se asoció con un aumento significativo en la formación de tumores pulmonares y de metástasis en comparación con la inyección de células tumorales sin anestesia.

Los procesos moleculares que subyacen a los resultados de los estudios en los que se observa ese efecto prometastásico de los anestésicos inhalatorios parecen ser atribuibles a su capacidad para inhibir la apoptosis, suprimir la actividad de las células NK, reducir el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas, inducir el cambio de una población de células Th1 a una población de células Th2, aumentar las citocinas inflamatorias (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017) así como estimular el desarrollo y la multiplicación del tejido endotelial (efecto proangiogénico) contribuyendo al crecimiento tumoral (Mille-Loera et al., 2018). Además, se ha planteado que estos agentes puedan incrementar la expresión del HIF en las células cancerosas, además de poder tener efectos directos sobre las células cancerosas, alterando su perfil de expresión génica *in vitro* (Ash y Buggy, 2013).

Debido a todo lo anterior, los agentes anestésicos inhalatorios pueden promover la supresión del sistema inmunológico y crear un entorno propicio para el crecimiento de células cancerosas residuales, promoviendo un ambiente favorable para su desarrollo. Así, actualmente se está cuestionando y evaluando el uso rutinario de estos agentes para la cirugía de pacientes con cáncer y se están explorando alternativas potencialmente más seguras, como la anestesia intravenosa (Hiller et al., 2017), ya que cada vez se sugiere más que el uso de anestesia inhalatoria para la cirugía oncológica puede estar asociado con peores resultados en comparación con la anestesia intravenosa con propofol (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017).

6.2.1.2 Anestésicos intravenosos

Durante los últimos treinta años se ha realizado una descripción cada vez más detallada de la farmacocinética y farmacodinámica de los anestésicos intravenosos y sus interacciones. Estos avances y la introducción de fármacos de acción más corta han permitido a los anestesiólogos personalizar la administración de anestesia teniendo en cuenta las necesidades individuales de cada paciente, en lugar de basarse únicamente en las necesidades de la población en general (Vuyk, Sitsen y Reekers, 2021).

En un estudio con modelos animales se observó que el uso de determinados anestésicos intravenosos, como la ketamina o el tiopental, está asociado con un incremento en la aparición de metástasis pulmonares y hepáticas, a través de la modulación sobre los componentes del sistema inmunitario (Kim, 2018), mientras que el propofol parece tener efectos anticancerígenos.

6.2.1.2.1 Propofol

En un estudio de cuatro semanas de duración, se evaluó el comportamiento de tumores *in vivo* en ratones inyectados con células de osteosarcoma subcutáneo y a los que se les administró una infusión continua de propofol. Los resultados revelaron que concentraciones clínicamente relevantes de propofol disminuyó la capacidad de invasión de las células cancerosas, y la infusión continua de propofol inhibió la metástasis pulmonar de células de osteosarcoma en ratones (Mammoto et al., 2002). En línea con estos resultados, los hallazgos de un estudio retrospectivo demostraron que, en pacientes humanos sometidos a mastectomía, el uso de anestesia con propofol se asocia con una mejor supervivencia en comparación con el uso de anestesia inhalatoria (Hiller et al., 2017).

La explicación a estos resultados de los experimentos anteriormente mencionados podría ser que estudios *in vivo* han demostrado que el propofol no reduce la inmunidad mediada por células (Chowdhury et al., 2016), inhibe la proliferación celular (Mille-Loera et al., 2018), disminuye las citocinas proinflamatorias (Kim, 2018), favorece una respuesta Th1, preserva la función de las células NK, estimula la actividad citolítica de los linfocitos citotóxicos y disminuye la angiogénesis, favoreciendo un microambiente capaz de eliminar las células tumorales (Lee y Cata, 2015). Además, tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017), disminuye la producción de PGE2, y es el único anestésico que no activa el HIF, lo que podría tener efecto antineoplásico (Esteve et al., 2014).

Estos resultados indican que el uso de propofol durante la cirugía en pacientes con cáncer podría tener beneficios a largo plazo en la recurrencia del cáncer o en el desarrollo de metástasis. Se necesitan más investigaciones que defiendan esta hipótesis, pero la evidencia actual sugiere que la anestesia total intravenosa con propofol podría convertirse en el enfoque anestésico estándar para todas las intervenciones quirúrgicas en pacientes oncológicos en un futuro cercano (Hiller et al., 2017).

6.2.1.2.2 Ketamina

Estudios *in vivo* han demostrado que la ketamina reduce la inmunidad mediada por células (Chowdhury et al., 2016), pues suprime la función de las células NK, induce la apoptosis de los linfocitos y limita la maduración funcional de las células dendríticas. No obstante, también se ha observado una disminución en la producción de ciertas citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α (Kim, 2018).

6.2.1.2.3 Tiopental

Si bien es cierto que el tiopental protege contra la apoptosis de los linfocitos e inhibe la producción de IL-1 y TNF- α , suprime el sistema inmunitario de otras maneras como inhibiendo la actividad de las células NK y de los neutrófilos (Kim, 2018), favoreciendo el equilibrio hacia el estado Th2 promoviendo así un estado protumoral (Lee y Cata, 2015).

Todavía se desconocen los efectos del tiopental sobre la angiogénesis y otros procesos moleculares relacionados con la metástasis (Lee y Cata, 2015).

6.2.1.3 Agonistas α -2 adrenérgicos

La dexmedetomidina es un fármaco lipofílico agonista adrenérgico α 2 que tiene propiedades analgésicas, sedantes y ocasiona repercusiones hemodinámicas. Se utiliza extensamente para reducir la respuesta al estrés y la inflamación sistémica, reducir la ansiedad y preservar el funcionamiento adecuado del sistema cardiovascular (Xia et al., 2016)

Los adrenoceptores son una familia de receptores acoplados a proteínas G que desempeñan un papel crucial en diversos procesos biológicos al interactuar con las catecolaminas. Se distinguen dos grupos principales de adrenoceptores, α y β , cada uno de ellos con varios subtipos. Se ha comprobado que concretamente los adrenoceptores α 2 están presentes en líneas celulares de cáncer de mama humano (Xia et al., 2016), y la estimulación de dichos receptores se asocia con una mayor proliferación (Heaney y Buggy, 2012). Además, también se ha demostrado que la clonidina, un agente hipotensor alfa-agonista de acción central, modula la actividad de las células NK y mejora la proliferación celular *in vitro* e *in vivo* (Heaney y Buggy, 2012).

Xia et al. (2016) reportaron que la dexmedetomidina puede aumentar significativamente la proliferación, migración y la capacidad de invasión de las células MDA-MB-231 mediante la activación de la vía de señalización α 2-adrenorreceptor/ERK de manera dosis-dependiente. Además, también

observaron que promovió el crecimiento de tumores establecidos en un modelo *in vivo*. Estos hallazgos llevaron a los investigadores a inferir que el uso de dexmedetomidina en la cirugía oncológica podría no ser apropiado, ya que podría aumentar el riesgo de recurrencia y metástasis tras el procedimiento.

6.2.2 Anestésicos locales

La anestesia regional se refiere a la administración dirigida de fármacos anestésicos locales para bloquear la inervación sensorial en áreas definidas del cuerpo y, por lo tanto, facilitar la cirugía (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017).

Se ha observado que los anestésicos locales (AL) pueden tener beneficios potenciales en pacientes con cáncer, ya que pueden contribuir a reducir la recurrencia de la enfermedad después de una cirugía oncológica (Garg, 2014).

Por un lado, se ha comprobado que los AL poseen propiedades citotóxicas frente a las células cancerígenas. La lidocaína, por ejemplo, en un experimento *in vitro* mostró un efecto inhibitor sobre el crecimiento de células cancerosas en la lengua humana al interferir con el factor de crecimiento epidérmico (Haney y Buggy, 2012). Además, en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, suprime la proliferación de células cancerosas mediante un efecto inhibitorio directo sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (Byrne, Levins y Buggy, 2015) e inhibe la secreción de TNF- α (Kitamura et al., 2015). También Lucchinetti et al. (2012) postularon que la lidocaína, bupivacaína y ropivacaína pueden reducir la proliferación de células madre mesenquimales en experimentos *in vitro*, y la ropivacaína reprimió vías de transcripción relacionadas con la formación de neoplasias y la propagación de metástasis.

Una adecuada técnica de anestesia locorregional disminuye la estimulación nociva, permitiendo una reducción de los requerimientos de anestésicos generales, sedantes y opioides durante el período perioperatorio. Además, se relaciona con un mejor funcionamiento de la inmunidad mediada por células (Chowdhury et al., 2016), conservando la respuesta inmune y disminuyendo la respuesta neuroendocrina inducida por la cirugía, atenuando también la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Mille-Loera et al., 2018).

Además, algunos autores han planteado la hipótesis de que los agentes anestésicos locales por sí solos reducen la incidencia de la recurrencia del cáncer debido a sus propiedades antiinflamatorias y tienen

efectos directos sobre la proliferación y migración de las células cancerosas (Byrne, Levins y Buggy, 2015).

En concreto, las técnicas de anestesia neuroaxial son una alternativa a la anestesia general, donde se administran fármacos cerca de la médula espinal (Zetlaoui, 2018). Estas técnicas han demostrado reducir los niveles circulantes de catecolaminas, inflamación e inmunosupresión durante la cirugía, y proporcionan un método diferente para bloquear el sistema simpático. Se ha planteado la interesante posibilidad de que este tipo de anestesia tenga efectos anticancerígenos al disminuir la diseminación de células cancerosas desde el área quirúrgica. Además, la anestesia neuroaxial es una técnica comúnmente utilizada para el control del dolor perioperatorio sin opioides, lo cual es ventajoso en cirugía oncológica y ya se emplea de manera rutinaria en ese contexto (Dubowitz, Sloan y Riedel, 2017).

Las propiedades antitumorales de los anestésicos locales representan una oportunidad prometedora para su posible aplicación clínica (Yang et al., 2017).

6.2.3 Opioides

Los opioides alivian el dolor mediante su actividad antinociceptiva al actuar sobre receptores específicos en el sistema nervioso central y podemos diferenciar 4 tipos principales: μ (MOR), κ (KOR), δ (DOR) y nociceptina/orfanina FQ (NOR) (Aich, Gupta y Gupta, 2016).

Algunos estudios plantean que los analgésicos opioides de uso común puedan influir en el desarrollo de los tumores mediante la regulación de la proliferación y muerte celular. Además, se ha reportado la inducción de apoptosis durante el tratamiento con opioides y se ha observado la expresión de receptores opioides en varias células del sistema inmunológico (Kim, 2018). La inmunosupresión causada por estos agentes se ha documentado tanto *in vitro* como *in vivo*, y tanto en modelos animales como en humanos a través de la inhibición tanto de la inmunidad humoral como de la mediada por células (Ash y Buggy, 2013).

El sufentanilo y el fentanilo actúan inhibiendo las células NK, mientras que el tramadol preserva su actividad (Chowdhury et al., 2016). Sin embargo, se consideran factores pro-tumorales que activan el VEGF y la PGE2, ambos estimulando la angiogénesis (Esteve et al., 2014). Además, promueven la migración tumoral celular *in vitro* y activan los MOR de las células tumorales (Esteve et al., 2014).

La disminución del uso de opioides puede reducir la recurrencia del cáncer y las metástasis (Mille-Loera et al., 2018).

Factores que protegen del proceso metastásico	Inhal	Propofol	Ketamina	Tiopental	Dex	ALS	Opioides
Inmunidad Celular (NK – CTC - Th1)	↓	No la reduce	↓	↓		↑	↓ (excepto el Tramadol)
Muerte Celular Programada (apoptosis – necroptosis)	↓						
Otros factores		- Inhibe la proliferación celular - Antiinflamatorio - Antioxidante				Efectos citotóxicos sobre las células neoplásicas	

Tabla 1: Factores orgánicos que protegen del proceso metastásico y cómo influyen los diferentes agentes anestésicos en ellos (↓ disminuye, ↑ aumenta). (Tabla de elaboración propia)

Als, anestésicos locales; CTC, células T citotóxicas; Dex, dexmedetomidina; Inhal, anestésicos inhalatorios; NK, células natural killer; Th1, linfocitos T-helper 1.

Factores que favorecen el proceso metastásico	Inhal	Propofol	Ketamina	Tiopental	Dex	Als	Opioides
Th2	↑			↑			
Angiogénesis	↑	↓				↓	↑
VEGF							↑
PGE2		↓					↑
HIF	↑	No lo activa					
TNF- α	↑		↓	↓		↓	
Respuesta neuroendocrina						↓	
Eje HHA						↓	
Citocinas proinflamatorias	↑	↓	↓	↓ (IL-1)			
Otros efectos	Pueden alterar la expresión génica de las células cancerosas				Estimula la proliferación, migración y capacidad de invasión celular		Promueve la migración celular

Tabla 2: Factores orgánicos que favorecen el proceso metastásico y cómo influyen los diferentes agentes anestésicos en ellos (↓ disminuye, ↑ aumenta). (Tabla de elaboración propia)

Als, anestésicos locales; Dex, dexmedetomidina; Eje HHA, eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; HIF, factor inducido por la hipoxia; IL-1, interleucina 1; Inhal, anestésicos inhalatorios; PGE2, prostaglandina E2; Th2, linfocitos T-helper 2; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

6.3 Estrategia anestésica antitumoral

En base a la información presentada en el apartado anterior y los datos recopilados en las Tablas 1 y 2, se podría argumentar que, si bien se ha logrado identificar qué anestésicos son más efectivos en el contexto de los pacientes oncológicos, todavía persiste una falta de comprensión para explicar estos resultados.

Es fundamental considerar diversos factores que pueden generar confusiones al evaluar la mejor estrategia anestésica para los pacientes oncológicos, incluyendo el tipo y la fase del cáncer, la eficacia de la anestesia regional, el momento y la duración de la anestesia, la gravedad de la cirugía (Dubowitz, Sloan y Riedel 2017), los efectos de las terapias adyuvantes perioperatorias como la quimioterapia o la radioterapia (Byrne, Levins y Buggy, 2015) así como la edad, sexo, patologías asociadas, etc. de los pacientes. Adicionalmente, es de resaltar la ausencia de investigación de tipo experimental que permita evaluar las diferencias entre los diferentes protocolos anestésicos y no solamente los fármacos de manera individual (Alzate, Uribe y Vergara, 2020).

La anestesia regional ha experimentado una revolución desde principios de la década de los 2000, impulsada por la localización ecográfica de los nervios. Este avance tecnológico ha transformado las prácticas médicas y han mejorado los bloqueos anestésicos al reducir las dosis administradas, las tasas de fracaso y las complicaciones. Además, se utilizan fármacos anestésicos locales menos tóxicos y de acción corta en cirugías ambulatorias. La disponibilidad de antídotos eficaces y protocolos claros para manejar la toxicidad aguda de los anestésicos locales ha aumentado la seguridad de la anestesia regional (Zetlaoui, 2018).

El propofol intravenoso es otro fármaco utilizado ampliamente en cirugía oncológica en el mantenimiento anestésico como una alternativa a la anestesia inhalatoria (Hiller et al., 2017). Este anestésico puede causar depresión cardiovascular y respiratoria, pudiendo resultar en anestesia general si se administran dosis suficientemente altas. Por lo tanto, es crucial que los clínicos estén capacitados para atender a un paciente en cualquier nivel de sedación, desde la sedación moderada hasta la anestesia general. Además, es esencial contar con un equipo de emergencia en buen estado y fácilmente accesible (Folino et al., 2022).

Por otro lado, la anestesia libre de opioides ha sido objeto de estudio de numerosas investigaciones, pues, aunque las propiedades analgésicas y sedantes de los opioides justifiquen su incorporación en muchos protocolos anestésicos, su aplicación no está exenta de riesgos.

En anestesiología veterinaria hay diversos reportes de manejo anestésico libre de opioides. Por ejemplo, en el caso clínico publicado por Martínez-Albiñana et al. (2021) se destacó la posibilidad de realizar una colecistectomía sin opiáceos y resalta el manejo efectivo del dolor perioperatorio y postoperatorio mediante el uso de anestésicos locales en una perra schnauzer miniatura. Asimismo, White, Mair y Martínez-Taboada (2017) lograron llevar a cabo exitosamente tres ovariectomías con un protocolo anestésico libre de opioides, y Geddes et al. (2019) pudieron resolver una fractura condilar humeral lateral en un perro Springer Spaniel con este tipo de anestesia.

También López García et al., (2020) concluyeron a partir de un estudio experimental realizado en mujeres sometidas a cirugía oncológica mamaria en régimen ambulatorio que la anestesia total intravenosa libre de opioides fue superior a la técnica de anestesia general balanceada, ya que proporcionó mayor estabilidad hemodinámica y analgesia posquirúrgica, menor incidencia de complicaciones en el posoperatorio y redujo el tiempo de estancia en sala de recuperación posanestésica.

No obstante, es importante tener en cuenta que evitar el uso de opioides perioperatorios en busca de una anestesia libre de opioides no debe realizarse si implica un riesgo de dolor perioperatorio no controlado (Dubowitz, Sloan y Riedel 2017).

A pesar de las incógnitas, parece ser que la estrategia anestésica óptima para los pacientes oncológicos implicaría procedimientos locorreregionales, disminuir el uso de anestésicos inhalatorios en favor del uso de propofol y evitar el uso de opioides.

7. Conclusiones

Las conclusiones obtenidas en este trabajo han sido:

- Los agentes anestésicos tienen efectos sobre procesos biológicos que pueden influir en la progresión o prevención de las metástasis y en la recurrencia tumoral.
- Es necesario continuar la investigación dirigida a establecer un enfoque anestésico estandarizado y antitumoral para los pacientes oncológicos.
- Los anestésicos inhalatorios y los opioides están relacionados con una mayor tasa de recidiva tumoral y de desarrollo de metástasis.
- Tanto la anestesia total intravenosa con propofol como la anestesia locorregional se consideran técnicas protectoras frente a la diseminación tumoral, y ambas podrían convertirse en el método anestésico de elección en cirugías de pacientes oncológicos.
- Cada paciente oncológico debe ser evaluado individualmente para establecer una estrategia anestésica personalizada que se adapte a sus necesidades específicas y garantice su seguridad en medida de lo posible.

8. Conclusions

The conclusions drawn from this work have been:

- Anaesthetic agents have effects on biological processes that may influence progression or prevention of metastasis and tumour recurrence.
- Further research is needed to establish a standardised, anti-tumour anaesthetic approach for cancer patients.
- Inhalational anaesthetics and opioids are associated with an increased rate of tumour recurrence and development of metastases.
- Both total intravenous anaesthesia with propofol and locoregional anaesthesia are considered to be protective techniques against tumour spread, and both could become the anaesthetic method of choice for surgery in cancer patients.
- Each cancer patient should be assessed individually to establish a personalised anaesthetic strategy that is tailored to their specific needs and ensures their safety as far as possible.

9. Valoración personal

La realización de este trabajo ha representado un desafío personal al tratarse de un tema relativamente novedoso con una gran cantidad de información no investigada y ciertos aspectos poco comprendidos y, en definitiva, una gran cantidad de incógnitas. En mi opinión, la anestesia desempeña un papel fundamental en el campo de la medicina veterinaria y los avances en los procedimientos quirúrgicos deben ir de la mano con los avances en las técnicas anestésicas empleadas. Considero de vital importancia investigar qué estrategias anestésicas son más adecuadas para cada tipo de paciente con el objetivo de mejorar los pronósticos y los resultados de los procedimientos. A raíz de este trabajo he adquirido un profundo conocimiento sobre la importancia de que la anestesia sea administrada por profesionales competentes, así como de los efectos que ciertos fármacos pueden tener en pacientes con cáncer.

Además, este trabajo me ha permitido adquirir habilidades para llevar a cabo una revisión bibliográfica. He aprendido a buscar y analizar cuidadosamente la información relevante, he mejorado mi capacidad para utilizar de manera efectiva diferentes fuentes de información y referenciarlas adecuadamente y me he familiarizado con el vocabulario científico en inglés.

Por último, me gustaría agradecer a mis tutoras Cristina Bonastre y Amaya de Torre por haberme dejado escoger libremente mi tema del TFG y guiarme y corregirme respetando mi enfoque personal sobre el tema. También a mi familia por apoyarme siempre, y a mis amigos de la carrera por hacer mi experiencia universitaria la mejor.

10. Referencias bibliográficas

1. Aich, A., Gupta, P., and Gupta, K. (2016). "Could perioperative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases?". *International Anesthesiology Clinics*, 54(4), pp. 1-5. DOI: 10.1097/aia.000000000000112.
2. Alzate, A. M., Uribe, A., y Vergara, L.A. (2020) *Revisión sistemática de las variaciones inmunológicas celulares y humorales en respuesta a la anestesia en perros sanos*. Tesis de maestría. Universidad de Antioquia. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10495/16520>. [Último acceso 3 de septiembre de 2023].
3. Ash, S. A., y Buggy, D. J. (2013). "Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence". *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 27(4), pp. 441–456. DOI: 10.1016/j.bpa.2013.10.005.
4. Brown, E. N., Pavone, K. J., y Naranjo, M. (2018). "Multimodal General Anesthesia: theory and practice". *Anesthesia and analgesia*, 127(5), pp. 1246–1258. DOI: 10.1213/ane.0000000000003668.
5. Byrne, K., Levins, K.J., and Buggy, D.J. (2015). "Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis?". *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 63(2), pp. 184–192. DOI: 10.1007/s12630-015-0523-8.
6. Chowdhury, T., Bharati, S., Bergese, S., y Ghosh, S, (2016). "Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know?". *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), pp. 464-466. DOI: 10.4103/0973-1482.148670.
7. Demaria, S., Pikarsky, E., Karin, M., Coussens, L.M., Chen, Y-C., El-Omar, E.M., Trinchieri, G., Dubinett, S.M., Mao, J.T., Szabo, E., Krieg, A., Weiner, G.J., Fox, B.A, Coukos, G., Wang, E., Abraham, R.T., Carbone, M., and Lotze, M.T. (2010). "Cancer and inflammation: promise for biologic therapy". *Journal of Immunotherapy*, 33(4), pp. 335-351. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181d32e74.
8. Dubowitz, J.A., Sloan, E.K., y Riedel, B.J. (2017). "Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis". *Clinical & Experimental Metastasis*, 35(4), pp. 347–358. DOI: 10.1007/s10585-017-9862-x.

9. Erler, J. T., Bennewith, K. L., Cox, T. R., Lang, G., Bird, D., Koong, A., Le, Q.-T., y Giaccia, A. J. (2009). "Hypoxia-Induced Lysyl Oxidase Is a Critical Mediator of Bone Marrow Cell Recruitment to Form the Premetastatic Niche". *Cancer Cell*, 15(1), pp. 35–44. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.11.012.
10. Esteve, N., Ferrer, A., Mora, C., Gómez, G., Ribera, H., y Garrido, P. (2014). "¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?". *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21(3), pp. 162–174. DOI: 10.4321/s1134-80462014000300007.
11. Folino T.B., Muco, E., Safadi, A.O., y Parks, L.J. (2022) Propofol. Treasure Island (FL): *StatPearls*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>. [Último acceso 1 de septiembre de 2023]
12. Garg, R. (2014). "Anesthesiologists, Anesthetics, and Cancer metastasis". *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 30(2), pp. 174-176. DOI: 10.4103/0970-9185.130003.
13. Geddes, A. T., Stathopoulou, T., Viscasillas, J. y Lafuente, P. (2019). "Opioid-free anaesthesia (OFA) in a springer spaniel sustaining a lateral humeral condylar fracture undergoing surgical repair". *Veterinary Record Case Reports*, 7(1). DOI: 10.1136/vetreccr-2018-000681.
14. Gómez-Sánchez, T., Arroyo-Fernández, F. J., y Gómez-Sánchez, L. (2018). "Impacto del manejo perioperatorio en el pronóstico oncológico del cáncer de mama no metastásico. Un paradigma de futuro". *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 31(2), pp. 67–71. DOI: 10.1016/j.senol.2018.03.005.
15. Guan, X. (2015). "Cancer metastases: challenges and opportunities". *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), pp. 402–418. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.005.
16. Heaney, Á., y Buggy, D. J. (2012). "Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis?". *British Journal of Anaesthesia*, 109 (1), pp. 17–28. DOI: 10.1093/bja/aes421.
17. Hiller, J. G., Perry, N. J., Poulgiannis, G., Riedel, B., y Sloan, E. K. (2017). "Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery". *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(4), pp. 205–218. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.194.

18. Kim, R. (2018). "Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence". *Journal of Translational Medicine*, 16(8), pp. 1-13. DOI: 10.1186/s12967-018-1389-7.
19. Kitamura, Y., Di Biasco, I., Ingelmo, P.M., y Bertolizio, G. (2015). "Anesthesia, cytokines and cancer recurrence". *Global Anesthesia and Perioperative Medicine*, 1(3). pp. 84-92. DOI: 10.15761/gapm.1000122.
20. Lee, B. M., y Cata, J. P. (2015). "Impact of anesthesia on cancer recurrence". *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 62(10), pp. 570–575. DOI: 10.1016/j.redar.2015.04.003.
21. López-García, O., Ortega-Valdés, M.E., Ravelo-Llanio, W., Cardenas-Torres, Y.Y., Valdés-Miranda, J.A. (2020). "Ventajas de la anestesia intravenosa libre de opioides en cirugía ambulatoria oncológica de mama". *Revista Ciencias Médicas*, 24(5), pp. 1-10. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4648>. [Último acceso 3 de septiembre de 2023].
22. Lucchinetti, E., Awad, A.E., Rahman, M., Feng, J., Lou, P.H., Zhang, L., Ionescu, L., Lemieux, H., Thébaud, B., y Zaugg, M. (2012). "Antiproliferative Effects of Local Anesthetics on Mesenchymal Stem Cells". *Anesthesiology*, 116(4), pp. 841–856. DOI: 10.1097/aln.0b013e31824babfe.
23. Mammoto, T., Mukai, M., Mammoto, A., Yamanaka, Y., Hayashi, Y., Mashimo, T., Kishi, Y., y Nakamura, H. (2002). "Intravenous anesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells". *Cancer Letters*, 184(2), pp. 165–170. DOI: 10.1016/s0304-3835(02)00210-0.
24. Martínez-Albiñana, A., Gutiérrez-Bautista, A.J., Hernández-Magaña, E.Z., Martí-Scharflausen, M.R., Viscasillas, J., Redondo-García, J.I. (2021). "Manejo sin opioides mediante analgesia epidural del dolor perioperatorio en una colecistectomía en un perro". *AVEPA*, 41 (2), pp. 93-99. Disponible en: <https://www.clinvetpeqanim.com/index.php?pag=articulo&art=198..> [Último acceso 3 de septiembre de 2023].
25. Massagué, J., y Obenauf, A.C. (2016). "Metastatic colonization by circulating tumour cells". *Nature*, 529(7586), pp. 298–306. DOI: 10.1038/nature17038.
26. Melamed, R., Bar-Yosef, S., Shakhar, G., Shakhar, K., y Ben-Eliyahu, S. (2003). "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". *Anesthesia & Analgesia*, 97(5), pp. 1331–1339. DOI: 10.1213/01.ane.0000082995.44040.07
27. Mille-Loera, J.E., Rocha-Macahdo, J.F., García-Velasco, O., y Pérez-Gonzales, O.R. (2018). "Anestesia combinada en cirugía oncológica radical: ¿Es la técnica ideal en el paciente con cáncer?". *Revista mexicana de Anestesiología*, 41(1), pp. 117-120. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cmas181ap.pdf>. [Último acceso 3 de septiembre de 2023].
 28. Missair, A., y Gebhard, R.E. (2013). "Cancer Recurrence and Anesthetic Technique: A 'Wake Up Call'". *International Journal of Clinical Anesthesiology*, 1, pp. 1-2. DOI: 10.47739/2333-6641/1005.
 29. Moudgil, G. C., y Singal, D. P. (1997). "Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice". *Canadian Journal of Anaesthesia*, 44(1), pp. 90–94. DOI: 10.1007/bf03014331.
 30. Pachmayr, E., Treese, C., y Stein, U. (2017). "Underlying Mechanisms for Distant Metastasis - Molecular Biology". *Visceral Medicine*, 33(1), pp. 11–20. DOI: 10.1159/000454696.
 31. Repetti, C.S.F., Rueda, J.R., Porto, C.D., Prevedello Franco, R., Gírio, R. J.S., Manhoso, F.F.R., y Costa, I.B. (2023). "Palliative care for cancer patients in veterinary medicine". *Veterinárni medicína*, 68(1), pp. 2–10. DOI: 10.17221/76/2022-vetmed.
 32. Seymour, C., Duke-Novakovski, T., y de Vries, M. (2016) *Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3ª ed. Aberystwyth, UK: BSAVA.
 33. Su, Z., Yang, Z., Xu, Y., Chen, Y., y Yu, Q., (2015). "Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis". *Molecular Cancer*, 14(1), pp. 48, DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5.
 34. Tranquilli, W. J., Grimm, K. A., Lamont, L. A., Greene, S. A. y Robertson, S. A. (2015) *Veterinary Anesthesia and Analgesia. The Fifth Edition of Lumb and Jones*. Nashville, TN: John Wiley & Sons.
 35. Vuyk, J., Sitsen, E., y Reekers, M. (2021) Intravenous Anesthetics. En: *Miller's Anesthesia*. 9ª ed. New York: Elsevier. Vol. 23, 638–679.
 36. White, D. M., Mair, A. R., y Martínez-Taboada, F. (2017). "Opioid-free anaesthesia in three dogs". *Open Veterinary Journal*, 7(2), pp. 104-110. DOI: 10.4314/ovj.v7i2.5

37. Xia, M., Ji, N.N., Duan, M.L., Tong, J.H., Xu, J.G., Zhang, Y.M., y Wang, S.H. (2016). "Dexmedetomidine regulate the malignancy of breast cancer cells by activating α 2-adrenoceptor/ERK signaling pathway". *European Review for Medical and Pharmacological Science*, 20, pp. 3500-3506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608913/>. [Último acceso 1 de septiembre de 2023].
38. Yang, W., Cai, J., Zabkiewicz, C., Zhang, H., Ruge, F., Jiang, W.G. (2017). "The effects of anesthetics on recurrence and metastasis of cancer, and clinical implications". *World Journal of Oncology*, 8(3), pp. 63–70. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1031e>.
39. Zetlaoui, P.J. (2018). "Anestesia y analgesia locorregional en la Práctica Médica". *EMC - Tratado de Medicina*, 22(2), pp. 1–10. DOI: 10.1016/s1636-5410(18)89305-9.