

Anestesia y recurrencia

Dr. Pierre Clemenceau

FACTORES PERIOPERATORIOS QUE FAVORECEN RECURRENCIA

Cirugía

La cirugía es el tratamiento más efectivo para el cáncer, pero usualmente se asocia a liberación sistémica de células tumorales. Se han descrito mecanismos del huésped que podrían influenciar la respuesta al trauma quirúrgico, pero en gran parte dependen de factores específicos (tipo de tumor, localización, edad, estado previo, exposición a factores predisponentes, etc.). Datos *in vitro* y modelos en animales sugieren que tres factores se asocian a esta alteración inmunológica en cirugía de cáncer: La respuesta a la lesión del tejido, la anestesia general y la analgesia con opioides⁽²⁾.

Depresión inmunitaria celular

Inicia en las primeras horas de la cirugía, permanece varios días y es proporcional al daño tisular provocado. Se ha descrito que el estrés psicológico y físico del paciente que va a ser sometido a cirugía contribuye a disminuir el número de linfocitos CD8+ y linfocitos CD4+. Se ha visto que la aparición de complicaciones postoperatorias se relaciona con una mayor tasa de recidivas tumorales postoperatorias. Las células natural Killer (NK) juegan un papel importante en la destrucción de células tumorales y restricción de crecimiento tumoral; éstas son disminuidas en presencia de estados pro-inflamatorios (incremento de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y PGE2. Esta última inhibe la función de las células dendríticas y por tanto de las CTCs), al inhibir la actividad citotóxica de las NK y altera el balance entre la proliferación y erradicación de las células neoplásicas.

Acto quirúrgico

La manipulación del tumor durante la resección puede dar como resultado un «vertido» de células tumorales hacia la sangre y vasos linfáticos. Por otra parte, después de la cirugía el balance entre los factores pro- y antiangiogénicos está desplazado hacia la angiogénesis para facilitar la cicatrización de tejidos, lo cual puede favorecer la recurrencia tumoral, la formación de metástasis y la activación de micrometástasis latentes⁽¹⁰⁾.

Estrés quirúrgico (sistema neuroendocrino/sistema inmunológico)

Promueve una serie de cambios fisiológicos y metabólicos, a través de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) mediado por IL-1, IL-6 e TNF- α , desencadenando la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol, dando como resultado inmunodepresión; por lo tanto, puede favorecer la recurrencia tumoral. También hay aumento de catecolaminas plasmáticas que juegan un papel importante como biomarcadores pro-tumorales debido a que algunos tumores expresan receptores beta1 y beta2 adrenérgicos⁽¹⁾.

Dolor

El dolor agudo provoca supresión de la actividad de las células natural Killer (NK), es un potente estimulante del eje HPA. El manejo adecuado de éste puede atenuar la inmunosupresión postoperatoria.

Hipotermia

La hipotermia puede influir sobre el sistema inmune del paciente, repercutiendo en la recurrencia tumoral debido a disminución tanto en la quimiotaxis y fagocitosis de los gra-

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

nulocitos como en la producción de anticuerpos; está asociada con un incremento en los niveles de catecolaminas circulantes, incremento en la presión arterial y vasoconstricción periférica. Influye dramáticamente aumentando el riesgo de sangrado intraoperatorio y por lo tanto de coagulopatía. Se ha visto que el mantener normotermia ayuda a prevenir infección en herida quirúrgica^(1,2).

TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA PERIOPERATORIA

La transfusión sanguínea se asocia con efectos inmunosupresores, inmunomodulación relacionada con transfusión (TRIM), dando como resultado supresión de actividad de monocitos y linfocitos T citotóxicos, con liberación de prostaglandinas inmunosupresoras⁽¹⁾.

AGENTES ANESTÉSICOS

Modulan varias áreas del sistema inmune, el sistema endocrino y la respuesta al estrés que inevitablemente acompaña a la cirugía.

HIPNÓTICOS

Se ha observado una reducción en la actividad de las células NK y un incremento en el número de metástasis, principalmente ketamina, por su efecto fuertemente inmunosupresor^(3,4). El propofol es el hipnótico de mayor uso en TIVA. Éste atenúa la respuesta inmune adversa inducida por el estrés quirúrgico y la actividad antitumoral, posiblemente relacionada a la inhibición de la ciclooxigenasa, y por ende de la prostaglandina E2 (PGE2). Estudios en animales han evidenciado que el propofol, en comparación con otros agentes anestésicos, no inhibe la actividad antitumoral de la natural Killer (NK) y es asociado con menor incidencia de metástasis en tumores experimentales de pulmón⁽⁴⁾. Otros autores han propuesto que el débil mecanismo antagonista beta-adrenérgico del propofol podría estar involucrado en su protección antitumoral. Deegan et al.⁽⁵⁾ al estudiar a las pacientes sometidas a mastectomía de cáncer de mama, observaron que la aplicación de una técnica anestésica basada en propofol más bloqueo paravertebral torácico (BPVT) en comparación con las que recibieron sevoflurano más BPVT mostraban una inhibición *in vitro* de la proliferación, pero no de la migración celular de las células del cáncer de mama. En otro estudio, describen una atenuación de la IL-1A (citocina pro tumoral) y un aumento de la IL-10 (citocina antitumoral), así como una disminución de las metaloproteinasas de matriz extracelular (enzimas proteolíticas que favorecen la invasión celular, angiogénesis y metástasis) en el grupo propofol. Ke et al.⁽⁶⁾ observaron que la anestesia intravenosa (remifentanilo más propofol) atenuaba en mayor proporción la respuesta

inflamatoria frente a la inhalatoria (isoflurano), evaluado mediante el análisis de los valores de TNF-alfa, IL-6 e IL-10, citocinas relacionadas con la actividad antitumoral.

INHALADOS

El posible papel pro-metastásico de los anestésicos inhalados se basa en sus efectos inhibitorios tiempo y dosis-dependiente de la función de los neutrófilos, la supresión de citoquinas liberadas por las células mononucleares en sangre periférica, la disminución en la proliferación linfocitaria, el efecto favorecedor sobre la inducción de la apoptosis linfocitaria y su papel como moduladores de la expresión génica de algunos tipos de cáncer (mama/cerebral)⁽⁴⁻⁶⁾. Bajo condiciones de hipoxia, los anestésicos volátiles halogenados sobreexpresan la expresión del factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α)-factores de transcripción que regulan la homeostasis en la oxigenación celular, considerado como el mayor mediador isquémico protector; a su vez, sobreexpresado en una gran variedad de carcinomas y sus metástasis⁽⁵⁾. Benzoana et al.⁽⁷⁾ reportaron los efectos de isoflurano (0.5-2%) en el crecimiento y migración de células (potencialmente malignas) de cáncer renal. Mencionan que puede actuar directamente en las células cancerígenas y en las vías de señalización, aumentando su grado de malignidad y metástasis^(7,8); por medio de HIFs.

ÓXIDO NITROSO

Inhibe la formación de células hematopoyéticas deprimiendo la quimiotaxis neutrofílica e interfiriendo en la síntesis de ADN, purina y timidilato, pudiendo acelerar metástasis postoperatorias⁽⁴⁾.

OPIOIDES

Son fundamentales en el tratamiento del dolor agudo y crónico en el paciente oncológico, así como en el perioperatorio de la cirugía oncológica, pero uno de los efectos no deseados de estos fármacos es la inmunosupresión. Se ha hablado mucho del papel que juegan los opioides como promotores de progresión tumoral debido a su efecto en la angiogénesis; su principal participación es en los receptores μ opioides (MOR) encontrados en células del endotelio vascular, los cuales al ser activados generan angiogénesis dependiente del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)⁽⁴⁾ y por lo tanto un aumento en la tasa de crecimiento tumoral. También se ha visto que tienen efecto inmunomodulador, inhibiendo tanto inmunidad celular como humoral. Se ha hablado del efecto que tiene la morfina estimulando la migración de células tumorales con potencial proliferación en células endoteliales⁽⁵⁾.

Existe menos información de los efectos inmunes del remifentanilo y además ésta es contradictoria. El tramadol,

además de su efecto sobre el receptor μ tiene efectos adrenérgicos y serotoninérgicos, y parece preservar la función inmune perioperatoria en comparación con la morfina. Tampoco hidromorfona, oxicodona, oximorfona y buprenorfina tendrían un efecto inmunosupresor significativo. Probablemente los opioides con menor similitud estructural con la morfina y menor afinidad por los receptores μ sean los menos inmunosupresores.

Lo cierto es que evitar el uso de opioides en el tratamiento perioperatorio de los pacientes con cáncer puede tener un impacto importante cuando se trata de manejar el dolor, debido a que la ausencia de una analgesia adecuada puede incrementar potencialmente la respuesta quirúrgica al estrés, con toda la liberación de mediadores que esto conlleva y aumentar la incidencia de dolor crónico.

FÁRMACOS ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los AINE's inhiben la ciclooxigenasa (COX), enzima fundamental de la cascada del ácido araquidónico que finaliza con la síntesis de los distintos eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos). La influencia de las prostaglandinas sobre el cáncer parece mediada por dos mecanismos. Uno indirecto a través de su interacción con el sistema inmune antitumoral. La PGE₂, sintetizada por los macrófagos, produce una disminución en el número de células NK con una reducción de la actividad citotóxica, afectando también a la respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos, favoreciendo la secreción de citocinas de tipo Th2 respecto a las Th1, fenómeno que se da en el período perioperatorio⁽¹²⁻¹⁴⁾. El segundo es un mecanismo directo de interacción con el crecimiento y la diseminación tumoral. La PGE₂ posee efectos proangiogénicos en las células tumorales. Teniendo en cuenta los efectos protumorales de las PG, parece lógico pensar que los AINE puede tener un posible efecto antitumoral. Así, la indometacina perioperatoria mostró en roedores una reducción en la diseminación metastásica tumoral (con mayor preservación en el número de células NK sistémicas y en tejido pulmonar)⁽¹⁵⁾, también pareció restaurar la función de los macrófagos que se alteraba por el aumento de PG, asociándose este efecto a un menor desarrollo de metástasis pulmonares de cáncer de mama⁽¹⁶⁾.

La utilización perioperatoria de ketorolaco a pacientes con cáncer de mama ha demostrado una reducción en la recidiva postoperatoria tumoral, pero no con diclofenaco⁽¹⁷⁾. Se ha descrito la expresión de COX-2 en las células del carcinoma colorrectal, así como en cáncer de pulmón, mama, cérvix, piel o vejiga. Además, existe una relación entre la expresión a nivel tumoral de la COX-2 y del VEGF y una mayor densidad microvascular intratumoral. Incluso la administración de celecoxib se relaciona con una menor proliferación de

células de cáncer de colon, así como con una disminución en los fenómenos de neovascularización y un menor desarrollo de metástasis. Actualmente el celecoxib está aprobado por la FDA para la prevención de cáncer de colon en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Recientemente, un metaanálisis concluye un efecto antitumoral de la aspirina a dosis de 75 mg diarios (efecto predominante sobre COX-1) en la prevención primaria y disminución de la mortalidad del cáncer de colon⁽¹⁰⁾.

Anestésicos locales y anestesia regional

El uso de anestésicos locales es eficaz en el manejo del dolor y arritmias cardíacas. En décadas recientes, numerosos artículos han demostrado que los anestésicos locales son capaces de interactuar con otros receptores; esto ha llevado a su uso en el manejo de íleo, neuroprotección, enfermedad compresiva, embolismo cerebral, recurrencia en cáncer y varios tipos de procesos inflamatorios. En el caso específico de cáncer, se propone que los anestésicos locales, contrario a los opioides, estimulan la actividad de las NK durante el período perioperatorio⁽⁷⁾. En la anestesia regional, el bloqueo paravertebral ha sido asociado de manera retrospectiva con disminución en la recurrencia de cáncer de mama en humanos. Estudios experimentales en ratas muestran que la respuesta al estrés quirúrgico se atenúa mejor con anestesia regional que con anestesia general, preservándose mejor la función de las NK y reduciendo la carga metastásica a los pulmones⁽⁸⁾. Exadaktylos y cols. desarrollaron un estudio retrospectivo de 129 pacientes bajo mastectomía y disección axilar para cáncer de mama. En 79 pacientes se aplicó anestesia general mientras que en 50 pacientes se combinó anestesia general con bloqueo paravertebral. Ellos reportaron que la supervivencia sin recurrencias fue del 94% para el grupo paravertebral versus 82% en el grupo de sólo anestesia general a los 24 meses. A los 36 meses, la recurrencia para el grupo paravertebral fue del 77 versus 94% para anestesia general. Los autores sugieren que la anestesia paravertebral reduce la respuesta al estrés, preserva la función inmune y disminuye el consumo de morfina y opioides⁽⁹⁾. Otro trabajo que apoya estos resultados fue el publicado por Biki y cols., quienes desarrollaron un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer posterior a prostatectomía radical. Compararon el pronóstico entre el grupo que recibió anestesia general con opioides versus analgesia epidural. Este último grupo se asoció a menor recurrencia de cáncer.¹³

CONCLUSIÓN

Aunque la evidencia clínica que valora la influencia de los fármacos anestésicos sobre la progresión tumoral es escasa, se puede reconocer en base a los estudios experimentales y

clínicos, que la utilización de técnicas anestésicas/analgésicas basadas en el uso de propofol, tramadol, AINE's y anestesia regional con anestésicos locales y la consiguiente disminución del consumo perioperatorio de opiáceos puede resultar favorable para proteger la respuesta inmune antimetastásica

del organismo en un período de especial susceptibilidad protumoral como es el perioperatorio.

El manejo de la anestesia y/o analgesia regional asociada a una anestesia endovenosa guiada por objetivos podría ser el siguiente paso para el manejo anestésico de los pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

1. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J of Cancer Prev.* 2008;17:269-272.
2. Hiller J, Brodner G, Gottschalk A. Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesth.* 2013;27:427-439.
3. Long KC, Tanner EJ, Frey M, et al. Intraoperative hypothermia during primary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: risk factors and associations with postoperative morbidity. *Gynecol Oncol.* 2013;131:525-530.
4. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakh G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003;97:1331-1339.
5. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2013;5:1-10.
6. Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27:441-456.
7. Huitink JM, Heimerikx M, Nieuwland M, Loer S, Brugman W, Velds A, et al. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg.* 2010;111:1411-1415.
8. Benzoana L, Perry N, Yang B, Perry L, Coombes C, Takata M. Isoflurane. A commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia inducible factor cellular signaling pathway *in vitro*. *Anesthesiology.* 2013;119:593-605.
9. Zhongcong X. Cancer prognosis. Can anesthesia play a role? *Anesthesiology.* 2013;119:501-503.
10. Orozco H, Moraga F, Sánchez-Pedrosa G. Diseminación tumoral perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012;59:259-266.
11. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1741-1750.
12. Biki BME, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic techniques for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008;109:180-187.
13. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis.* 2007;26:99-114.