



## Anestesia combinada en cirugía oncológica radical: ¿Es la técnica ideal en el paciente con cáncer?

Dr. José Emilio Mille-Loera, Dr. Jesús Fidel Rocha-Machado, \*\* Dra. Olivia García-Velasco, \*\*\*

Dr. Óscar Rafael Pérez-González\*\*\*\*

\* Subdirector Médico-Anestesiólogo. Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\* Anestesiólogo-Intensivista, Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\*\* Anestesióloga, Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\*\*\* Anestesiólogo Oncólogo. Hospital General de Cancún, Quintana Roo.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte alrededor del mundo; la cirugía es un procedimiento que intenta curar la mayoría de los tumores sólidos, pero las metástasis y las células residuales en el lecho quirúrgico son lo que ocasiona en la mayoría de los casos la muerte de los pacientes oncológicos<sup>(1)</sup>.

La anestesia combinada, bloqueo peridural más anestesia general, es una técnica anestésica utilizada frecuentemente en la cirugía abdominal mayor, torácica y cirugía radical oncológica.

Algunas de las ventajas de esta técnica son: disminución en la incidencia de complicaciones ventilatorias, inconsciencia en cirugía de larga duración y en posiciones incómodas y por supuesto la analgesia postoperatoria.

Aunque existen muchas publicaciones que estudian la morbilidad en anestesia combinada, hay estudios que hacen ver que el bloqueo neuroaxial reduce la mortalidad total, la enfermedad tromboembólica, los requerimientos transfusionales, la neumonía, la depresión respiratoria, el infarto de miocardio y la insuficiencia renal; sin poder concluir si estos resultados son debidos solamente a los beneficios del bloqueo neuroaxial, o bien a la combinación con anestesia general<sup>(2)</sup>.

Algunas de las intervenciones quirúrgicas en que la anestesia combinada puede ser considerada como una opción para el paciente con cáncer, incluyen intervenciones de cirugía mayor abdominal (colon, gástrica, pancreática, esofágica, hepato-biliar, urológica, ginecológica), cirugía de aorta abdominal, cirugía cardíaca y cirugía torácica.

Los criterios de calidad en la cirugía oncológica radical se basan en la extirpación completa del tumor con márgenes libres, sin enfermedad macroscópica residual, en una

linfadenectomía adecuada y en la mínima manipulación del tumor. Tras la extirpación, puede quedar enfermedad residual no visible o enfermedad micrometastásica, con potencial de crecimiento y diseminación, dependiendo de la capacidad tumoral y de las defensas del huésped. Tres factores perioperatorios pueden desplazar potencialmente el equilibrio hacia la progresión de la enfermedad residual mínima:

- a) La cirugía: por la manipulación, se liberan células tumorales a la circulación, deprime la inmunidad celular (IC), incluyendo la actividad citotóxica de las células Th1 (T helper) y las *Natural Killer* (NK); reduce los factores antiangiogénicos e incrementa los pro-angiogénicos.
- b) Los anestésicos generales: a excepción del propofol, los agentes anestésicos inhalatorios disminuyen la IC.
- c) Los opioides: inhiben la IC y humoral y promueven el crecimiento tumoral<sup>(2)</sup>.

La anestesia y la analgesia regional bloquean las aferencias nociceptivas intraoperatorias y disminuyen o eliminan el dolor agudo postoperatorio. Combinada con la anestesia general disminuye el consumo de anestésicos volátiles y opioides, potencialmente inmunosupresores.

Estas acciones preservan la inmunidad al disminuir la respuesta neuroendocrina e inflamatoria al estrés.

### MORBIMORTALIDAD CIRUGÍA Y ANESTESIA

A pesar de que el tratamiento quirúrgico es capaz hoy en día de extirpar totalmente el tumor primario y conseguir una citorreducción macroscópica completa, el 90% de las muertes relacionadas con el cáncer son debidas a las metástasis y no al tumor primario.

Paradójicamente, la cirugía oncológica curativa puede contribuir a la diseminación metastásica por la propia manipulación quirúrgica tumoral. Además, se produce una inmunosupresión perioperatoria que facilitaría el crecimiento de micrometástasis preexistentes y la diseminación tumoral a distancia. Por ello, prevenir la inmunosupresión en el postoperatorio inmediato, puede tener mucha importancia a la hora de frenar el crecimiento tumoral en este período de alto riesgo oncológico<sup>(3)</sup>.

Estudios *in vitro* y en modelos animales han demostrado un efecto inmunomodulador de la anestesia y la analgesia regional, así como de algunos anestésicos, fármacos adyuvantes de la anestesia y factores perioperatorios. Los anestésicos volátiles y los opioides suprimen la respuesta inmune celular, promoviendo la proliferación de las células cancerosas y la angiogénesis; mientras que el propofol inhibe la proliferación celular y la angiogénesis y no suprime la respuesta inmune celular. La anestesia regional conserva la respuesta inmune y disminuye la respuesta neuroendocrina que la cirugía ocasiona atenuando la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y el estímulo sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, la disminución del uso de opioides y agentes anestésicos inhalatorios pueden reducir la recurrencia del cáncer y las metástasis<sup>(4)</sup>.

Es por todo lo anterior que la elección de la técnica anestésica en el paciente oncológico tiene una significancia clínica excepcional, influyendo de manera positiva o negativa en la progresión del cáncer y su recurrencia.

## PERÍODO CRÍTICO PERIOPERATORIO

El período perioperatorio lo dividimos en tres fases: el período preoperatorio (algunas horas previas a la cirugía), el intraoperatorio y el postoperatorio (algunos días después de la cirugía).

El período perioperatorio se caracteriza por la activación de la respuesta al estrés quirúrgico, que desencadena una serie de reacciones neuroendocrinas, humorales e inmunitarias complejas, con el resultado neto de una inmunosupresión postoperatoria. Esta disminución de la capacidad defensiva inmunitaria es transitoria, durando entre 3 y 10 días. Este período se caracteriza por una máxima vulnerabilidad para el crecimiento y la diseminación metastásica<sup>(4)</sup>.

Con el fin de bloquear una posible diseminación y crecimiento tumoral, se puede en algunos casos administrar quimioterapia y/o radioterapia de consolidación posterior a la cirugía. No obstante, estas terapias no pueden iniciarse hasta pasado un período de seguridad postoperatorio para permitir la cicatrización y preservar la inmunidad. Esta ventana temporal quizás sea crítica en la capacidad de diseminación tumoral y en la supervivencia oncológica a largo plazo<sup>(5)</sup>.

Derivado de que la cirugía modifica el microambiente a nivel neuronal, endocrino, metabólico, inflamatorio e inmu-

lógico; la cirugía induce una respuesta al trauma, activando la angiogénesis e incrementando la vascularización favoreciendo el crecimiento tumoral.

**Respuesta neuroendocrina:** la liberación de catecolaminas (CAT) se unen a los receptores  $\beta$  de las células tumorales, estimulando el crecimiento y la diseminación tumoral y la angiogénesis. También se unen a los receptores  $\beta 2$  de las células citotóxicas disminuyendo la inmunidad celular (IC).

**Activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal:** se produce una inmunosupresión mediada por la liberación de glucocorticoides y CAT que inhiben la inmunidad celular.

**Respuesta inflamatoria:** la liberación de citoquinas (CK), interleucinas (IL) y prostaglandinas (PG) crean un microambiente que promueve la diseminación tumoral y la angiogénesis. La IL-2, la IL-12, el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral (TNF) estimulan la actividad de las células *natural killer* (NK) de la inmunidad celular. El resto de IL, sobre todo la IL-6, la IL-8 y la IL-10 son inmunosupresoras al deprimir la IC.

**Inmunidad celular:** las NK son la primera línea de defensa antitumoral. Bajos niveles de actividad de las NK en el perioperatorio son predictivos de alto riesgo de recidiva tumoral, independientemente de factores como la edad, el sexo, el tamaño, la diferenciación y el grado de invasión del tumor. Las células T-helper pueden transformarse en Th1 o en Th2, cuando el equilibrio se desvía hacia la producción de células Th2, se produce una disminución de la IC. Las células dendríticas y las células mononucleares forman parte también de la IC. Se han descrito nuevas estirpes de linfocitos T citotóxicos (LT). Los LT marginales hepáticos y pulmonares, y los LT pit hepáticos. Estas células se localizan en los sinusoides de órganos como el hígado o el pulmón, presentando una gran capacidad de depuración de las células tumorales; es por esto que la IC juega un papel protagónico en la defensa antitumoral y anti-metastásico.

**Angiogénesis:** para que haya crecimiento tumoral es indispensable el desarrollo de nuevas redes capilares. Este proceso es estimulado por la liberación de factores pro-angiogénicos como el factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y la prostaglandina E2, que también son activados por muchos factores pro-tumorales, como lo opioides.

**Liberación de factores de crecimiento:** todos los anestésicos excepto el propofol, activan el factor inducido por la hipoxia (HIF) que se localiza en el centro de la masa tumoral, y que promueve la proliferación y migración celular, la diseminación hematogena y la angiogénesis. Durante la cirugía se produce una liberación de factores de crecimiento, migración y adherencia tumoral. Todos los anestésicos excepto el propofol activan el factor inducido por la hipoxia (HIF) que se localiza en el centro de la masa tumoral, y que promueve la proliferación y migración celular, la diseminación hematogena y la angiogénesis. Se plantea que el potencial efecto

órgano protector de los anestésicos volátiles frente a la lesión de isquemia-reperfusión puede jugar un papel negativo en la preservación de la inmunidad celular<sup>(5,6)</sup>.

En contraste con los agentes anestésicos inhalatorios y algunos agentes endovenosos como ketamina y tiopental, el propofol incrementa la actividad de linfocitos citotóxicos, disminuye las citoquinas proinflamatorias e inhibe los COX-2 y prostaglandinas E2 (PGE2). Aún más el propofol no afecta la respuesta Th1/Th2, IL-2/IL-4 o CD4/CD8, lo que mitigaría la inmunosupresión<sup>(4)</sup>.

## OTROS FACTORES DEL PACIENTE CON CÁNCER

Los diferentes resultados clínicos observados en el paciente con cáncer pueden deberse a múltiples factores de confusión, como los tipos histológicos de tumores, radioterapia y quimioterapia previas, dificultad quirúrgica, la presencia de anemia, sangrado, transfusión y/o hipotermia.

También pueden existir diferencias entre las técnicas anestésicas y el uso o no de la analgesia epidural en el intraoperatorio. La administración de fármacos potencialmente inmunoprotectores, como AINE's, tramadol, β-bloqueadores y estatinas pueden contribuir a enmascarar los resultados. Por otra parte, sabemos que la acción inmunoprotectora de la analgesia epidural sólo es evidente si se inicia en el período intraoperatorio.

La introducción de la laparoscopía y la cirugía mínimamente invasiva ha cambiado radicalmente los resultados postoperatorios. La laparoscopía se asocia a una disminución de la mortalidad, de la infección de la herida quirúrgica, del íleo postoperatorio, de las pérdidas hemáticas y de la estancia media hospitalaria. El impacto de la laparoscopía en el dolor postoperatorio es también significativo, observándose una disminución importante que oscila en más o menos un 30% en reposo, una reducción de un 37% en el consumo de opioides, comparado con la laparotomía<sup>(7,8)</sup>.

## ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Los anestésicos volátiles afectan la respuesta inmune; halotano disminuye la actividad de las células NK e incrementa la expresión de la hipoxia inducible por el factor de hipoxia 1 α (HIF-1α). Sevoflurano induce la apoptosis de linfocitos T y además produce un incremento en los niveles de citoquinas pro-tumorigénicas y MMPs; isoflurano y desflurano atenúan la actividad de las células NK, inducen apoptosis de linfocitos T y B y disminuye la respuesta Th1/Th2; desflurano se diferencia en que no induce apoptosis de linfocitos T<sup>(9)</sup>.

## OPIOIDES E INHIBIDORES DE COX-2

Los opioides generalmente inhiben la proliferación de linfocitos T y la morfina suprime la acción de las células NK, la

diferenciación de los linfocitos T y promueve la apoptosis linfocitaria. Todos los opioides utilizados en las técnicas de anestesia general como fentanyl, sufentanyl, remifentanyl y alfentanyl en mayor o menor medida suprimen las células NK y la proliferación de linfocitos. A diferencia de éstos, los inhibidores selectivos de ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) incrementan la citotoxicidad de las células NK disminuyendo las metástasis en modelos animales<sup>(10)</sup>.

## Medidas perioperatorias inmunoprotectoras

Es importante evaluar la relevancia clínica de las potenciales diferencias de supervivencia que puede aportar una u otra técnica anestésica. Ésta es una pregunta frecuente en oncología, no sólo en términos de tiempo, sino también en calidad de vida. Dado que la inmunosupresión perioperatoria es un fenómeno transitorio, tampoco está definido el tiempo mínimo de exposición a un anestésico o a una analgesia regional para que sean valorables los resultados.

Parece ser que la inmunidad celular y la actividad de todas las diversas estirpes de células citotóxicas son los factores inmunoprotectores más importantes.

El futuro de las terapias inmunomoduladoras es prometedor. Se está estudiando la administración de inmunoestimulantes como la IL-12 y la IL-2. Además, se ha demostrado una acción potenciadora de los quimioterápicos independiente de la presencia de opioides. Se está ensayando en estudios con animales el potencial efecto inmunoprotector de los bloqueantes del VEGF.

Están planteadas una batería de medidas potencialmente inmunoprotectoras pendientes de que se demuestre su efectividad y su relevancia clínica. Entre ellas destacamos las siguientes: minimizar la respuesta al estrés, la premedicación, mantener la normotermia, la anestesia-analgesia regional, el uso de propofol, minimizar la administración de opioides y anestésicos inhalatorios, la prevención de la anemia y el ahorro de transfusiones, la administración de tramadol, AINE, β-bloqueantes y estatinas, la neoadyuvancia y las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas<sup>(11)</sup>.

Estas medidas podrían formar parte de un plan anestésico inmunoprotector, tal como proponen algunos autores. Plantean la posibilidad de un doble bloqueo farmacológico inmunoprotector con β-bloqueantes y antiCOX-2, es aquí donde se considera la anestesia libre de opioide aún tema controversial.

## CONCLUSIONES

Estudios clínicos sugieren que la anestesia induce inmunosupresión y puede promover la recurrencia tumoral en ciertos tipos de cáncer. Los agentes anestésicos inhalatorios y la morfina o los opioides sintéticos producen alteraciones en la

inmunidad celular. Por otra parte, la anestesia loco-regional y la anestesia basada en propofol han demostrado reducir el estrés quirúrgico, la inmunosupresión perioperatoria y la angiogénesis.

La anestesia combinada, seguida de analgesia postoperatoria por vía epidural, producen menos casos de insuficiencia respiratoria, mejor analgesia y reduce el riesgo de metástasis y una reducción de la sobrevida de los pacientes.

La propia cirugía y la respuesta neuroendocrina asociada al estrés, tienen un efecto negativo sobre el sistema inmunitario, debido a que provocan una depresión de la inmunidad mediada por células; algunas de las células liberadas durante el procedimiento quirúrgico pueden eventualmente conducir a recurrencia o metástasis a medida que escapan de la vigilancia inmunológica.

Datos *in vitro* ponen en evidencia el papel prometastásico de los agentes anestésicos inhalatorios inhibiendo la función de neutrófilos, supresión de citocinas, disminución de la proliferación linfocitaria y el efecto sobre la inducción de la

apoptosis linfocitaria; promueven también el crecimiento y proliferación del endotelio (efecto proangiogénico) favoreciendo el crecimiento tumoral<sup>(12)</sup>.

Se ha mencionado el efecto antitumoral del propofol, pero en este momento no se le puede atribuir científicamente este beneficio, faltan muchos estudios que demuestren que puede influir sobre la supervivencia global, libre de metástasis o recurrencia<sup>(13)</sup>.

Quedan muchas preguntas pendientes en el campo de las técnicas anestésicas y la inmunomodulación. Los nuevos abordajes laparoscópicos, la cirugía mínimamente invasiva y la neoadyuvancia han cambiado radicalmente el grado de agresión quirúrgica y probablemente también el impacto de las técnicas anestésicas inmunoprotectoras en la recurrencia quirúrgica.

En la actualidad no hay evidencia absoluta que apoye una técnica anestésica sobre otra en la supervivencia oncológica. Lo que sí es claro es que en la medida que la dosis de agentes anestésicos volátiles y los opioides se disminuyan, la sobrevida y calidad de vida del paciente con cáncer será superior<sup>(5)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36:159-177.
2. 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;21:162-174.
3. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012;109:i17-i28.
4. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018;16:8. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7>
5. Lee BM, Cata JP. Impact of anesthesia on cancer recurrence. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015;62:570-575.
6. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlook on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun.* 2013;30:S32-S40.
7. 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;12:213-226.
8. Danan D, Smolkin ME, Varhegyi NE, Bakos SR, Jameson MJ, Shonka DC Jr. Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. *Laryngoscope.* 2015;125:86-91.
9. Liang H, Yang CX, Zhang B, Wang HB, Liu HZ, Lai XH. Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1α. *J Anesth.* 2015;29:821-830.
10. Gong L, Qin Q, Zhou L, Ouyang W, Li Y, Wu Y. Effects of fentanyl anesthesia and sufentanil anesthesia on regulatory T cell frequencies. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:7708-7716.
11. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Canadian J Anaesth.* 2016;63:184-192.
12. O'Dwyer MJ, Owen HC, Torrance HDT. The perioperative immune response. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:336-342.
13. Ecimovic P, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function *in vitro*-role of NET1 gene. *Anticancer Res.* 2014;34:1321-1331.