



Propofol en el paciente con cáncer

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

* Anestesióloga.

** Subdirector Médico-Anestesiólogo.

*** Anestesiólogo-Intensivista. Anestesiólogo Oncólogo. Hospital General de Cancún, Quintana Roo.

Instituto Nacional de Cancerología, México.

El propofol es un agente anestésico intravenoso de corta acción, ampliamente utilizado para hipnosis y sedación durante y después de la cirugía. Su efecto anestésico es debido a la activación directa de los receptores GABA A y por bloqueo de los canales de sodio.

La tasa de incidencia de cáncer continúa en aumento; por lo tanto, el anestesiólogo se enfrenta al desafío de manejar pacientes con cáncer de manera frecuente y con mayor complejidad.

El tratamiento quirúrgico en el paciente oncológico es capaz, hoy en día, de extirpar totalmente el tumor primario y conseguir una citorreducción macroscópica completa; el 90% de las muertes relacionadas en pacientes con 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 inmunosupresión perioperatoria, que facilita el crecimiento de micrometástasis preexistentes y la diseminación tumoral a distancia.

Prevenir la inmunosupresión en el paciente oncológico puede ser de gran importancia a la hora de frenar el crecimiento tumoral.

Comentarios recientes sugieren que una serie de factores perioperatorios puede afectar directamente a las células cancerígenas y también tiene un impacto en la inmunidad mediada por células, promoviendo potencialmente el desarrollo de metástasis.

La óptima combinación entre la técnica y el agente anestésico puede tener influencia en la recurrencia a largo plazo en la cirugía oncológica.

La anestesia altera numerosas funciones inmunes, incluyendo la supresión de los neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y las células *natural killer* (NK). Los datos *in vitro* del posible papel prometastásico de los anestésicos inhalatorios se basan en sus efectos inhibitorios tiempo y dosis-dependiente de la función de los neutrófilos, la supresión

de citocinas liberadas por las células mononucleares, la disminución de la proliferación linfocitaria y el efecto favorecedor sobre la inducción de la apoptosis linfocitaria.

Además de sus efectos sobre el sistema inmune, los anestésicos inhalatorios también promueven el crecimiento y proliferación de las células madre del endotelio (efecto proangiogénico) que favorece el crecimiento tumoral (Cuadro I).

Sólo existían estudios descriptivos entre diversas técnicas, que generalmente obtenían mejores resultados con anestesia combinada, con anestesia regional y multimodal que atribuían el ahorro de opioides, pero no del efecto antitumoral del propofol en la clínica, ni tampoco sobre la supervivencia global y libre de metástasis o recurrencias en pacientes sometidas a mastectomía radical modificada por cáncer de mama⁽¹⁾.

Al parecer, no todos los fármacos anestésicos deprimen el sistema inmunológico: el propofol favorece la citotoxicidad de las células *natural killer* (NK), reduce la motilidad de las células tumorales, inhibe la ciclooxigenasa y no promueve la síntesis de HIF (efecto antiangiogénico)⁽²⁾.

Estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado un efecto inmunomodulador de la anestesia y la analgesia regional, así como de algunos anestésicos (propofol, tramadol, AINE-COX-2, β -bloqueadores, estatinas), fármacos y factores perioperatorios⁽¹⁾.

El propofol es ampliamente utilizado en anestesia intravenosa en todo tipo de cirugías debido a su rápido inicio de acción y pronta recuperación, además de sus propiedades hipnóticas y de sedación desde su introducción en los años 80. El propofol es un fármaco altamente lipofílico, con amplio volumen de distribución y alto índice de extracción hepática, es rápidamente metabolizado, principalmente por el hígado por glucuronidación y oxidación.

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

Cuadro I. Efectos inmunomoduladores de medicamentos anestésicos en el paciente oncológico.

Inmunoprotección	
Anestesia regional:	Preserva la IC Disminuye la respuesta al estrés Disminuye el consumo de opioides Resultados clínicos contradictorios
Propofol:	Disminuye la migración celular tumoral <i>in vitro</i> Preserva la IC Disminuye el HIF
AINE-COX-2:	Bloqueo síntesis PG Bloqueo receptores COX 1 y 2 en células tumorales Disminuyen progresión tumoral/ inmunosupresión asociada a PG Disminuye incidencia de cáncer CR (EO)
Anestésicos locales:	Probable efecto citotóxico en las células neoplásicas
Tramadol:	Potencia la IC
β-bloqueantes:	Bloquean los β-receptores de las células tumorales Disminuyen la inmunosupresión asociada a CAT
Estatinas:	Efecto antiangiogénico, inmunomodulador y antiinflamatorio Disminuye incidencia de cáncer (CR), próstata, mama y piel (EO) ⁽¹⁾

IC = inmunidad celular; ROM = receptores opioides μ; HIF = factor inducido por la hipoxia de crecimiento tumoral; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; COX 2 = inhibidores de la ciclooxigenasa 2; PG = prostaglandinas; CR = colorrectal; EO = estudios observacionales; CAT = catecolaminas.

El propofol disminuye significativamente la producción de prostaglandina E2 por monocitos humanos *in vitro*. Sin embargo, no está claro si este efecto está relacionado con el efecto anti-neoplásico propuesto de propofol en un modelo de cáncer de mama en ratas, no suprimió la citotoxicidad de las células NK⁽³⁾.

Hay recientes estudios retrospectivos en pacientes sometidas a mastectomía radical modificada divididas en dos grupos: un grupo recibió anestesia a base de propofol (TIVA), y otro grupo recibió anestesia a base de sevoflurano, se analizaron los factores pronósticos del cáncer de mama y los factores perioperatorios y compararon la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre ambos grupos. El estudio proporciona la posibilidad de que el propofol puede ser un factor para reducir el riesgo de recurrencia a cinco años posterior a la cirugía de mama⁽⁴⁾.

En un análisis retrospectivo comparando propofol y sevoflurano se encontró que la supervivencia a un año después de la cirugía de cáncer de colon era de casi un 10% en el grupo de propofol. Ji et al concluyeron que la anestesia total intravenosa (TIVA) para cirugía de cáncer de mama puede

reducir el riesgo de recidiva durante cinco años después de la mastectomía radical modificada. Se cree que el propofol no altera la respuesta inmune perioperatoria y tiene una respuesta inflamatoria menor que los agentes volátiles.

Un estudio *in vivo* evaluó el efecto del propofol en las metástasis de cáncer pulmonar. Después de la administración de propofol, 40 ratas fueron inoculadas con células de cáncer pulmonar, tres semanas después se encontró que la dosis de propofol fue inversamente correlacionada con el número de metástasis pulmonares.

De manera similar, el propofol inhibió drásticamente el crecimiento de tumores hepatocelulares en modelos de ratas⁽⁵⁾.

Se han reportado estudios en que los anestésicos intravenosos y volátiles producen efectos diferentes en el sistema inmune. Varios estudios han demostrado que propofol tiene un perfil inmunomodulador más favorable que otros anestésicos.

Por otro lado, el isoflurano y el sevoflurano (anestésicos volátiles) suprimen la función de las células *natural killer* (NK) y aumentan las citoquinas proinflamatorias más que el propofol. Además, se han realizado pocas investigaciones sobre los efectos del desflurano en el sistema inmunitario.

La cirugía con propofol y desflurano revela un efecto favorable sobre el sistema inmune en términos de IL-2 /IL-4 y células T CD4+/CD8+ en el período perioperatorio. Con respecto a leucocitos y células *killer* (NK), la anestesia con desflurano está aún menos asociada con el sistema inmune que la anestesia con propofol durante la cirugía de cáncer de mama; se necesitan más estudios para determinar las implicaciones clínicas de las opciones de anestésicos⁽⁶⁾.

Los estudios han demostrado que el propofol tiene un efecto positivo sobre las células inmunes antitumorales y las propiedades frente a la proliferación y metástasis de las células cancerosas, aunque existe discrepancia sobre el efecto del propofol y la recurrencia tumoral, debido a la heterogeneidad de las células cancerosas y a todos los factores que pueden influir en la recurrencia tumoral, como son estrés quirúrgico, inflamación, dolor, uso de morfina, inmunocompromiso, uso de gases anestésicos, que podrían afectar la respuesta inmunitaria en el período perioperatorio.

A pesar del creciente número de casos de cáncer y cirugías en todo el mundo, la farmacocinética y la farmacodinamia, los anestésicos utilizados en esta población son poco conocidos⁽⁷⁾.

Quedan muchas preguntas pendientes en el campo de las técnicas anestésicas y la inmunomodulación a la espera de ensayos clínicos prospectivos. Los nuevos abordajes laparoscópicos, cirugía de mínima invasión 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.

Por lo tanto, el anestesiólogo debe ser prudente y cuidadoso al elegir la técnica anestésica y agentes anestésicos que mejor le convenga al paciente y no alterar de manera importante la respuesta inmunológica del paciente oncológico.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Bonilla-Castillo L, Pérez-Herrero MA, Abad-Torrent A. Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica. *GATIV*/29 marzo 2017. Disponible en: <https://anestesiario.org/2017/efectos-de-la-anestesia-inhalatoria-o-intravenosa-sobre-la-supervivencia-o-recurrencia-en-cirugia-oncologica/>
3. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth*. 2012;109 Suppl 1:i17-i28.
4. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69:126-132.
5. Yang W, Cai J, Zabkiewicz C, Zhang H, Ruge F, Jiang WG. The effects of anesthetics on recurrence and metastasis of cancer, and clinical implications. *World J Oncol*. 2017;8:63-70.
6. Woo JH, Baik HJ, Kim CH, Chung RK, Kim DY, Lee GY, et al. Effect of propofol and desflurane on immune cell populations in breast cancer patients: a randomized trial. *J Korean Med Sci*. 2015;30:1503-1508.
7. Wei J, Luo J, Lu X. How does the anesthetic agent propofol affect tumors? *Int J Clin Exp Med*. 2017;10:5995-6003.