

## Factores perioperatorios, inmunidad y recurrencia del cáncer

### Perioperative factors, immunity and cancer recurrence

Yvonne Y. Cárdenas Torres<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7523-8502>

Zachel Redondo Gomez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5768-527X>

Niurka Segura Llanes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8961-8629>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba.

\*Autor para la correspondencia. [yvoncarto@gmail.com](mailto:yvoncarto@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los criterios de calidad en la cirugía oncológica radical se basan en la extirpación completa del tumor, con márgenes libres, sin enfermedad macroscópica residual, con una linfadenectomía adecuada y mínima manipulación tumoral posible. A pesar de conseguir estos objetivos, puede quedar enfermedad residual no visible o micrometástasis, con potencial de crecimiento y diseminación dependiendo de la capacidad tumoral y de las defensas del huésped.

**Objetivos:** Evaluar la influencia de los factores perioperatorios sobre la inmunidad del paciente oncológico intervenido quirúrgicamente y el efecto potencial de los fármacos anestésicos en la recurrencia, así como otros factores perioperatorios que pueden afectar la diseminación tumoral a largo plazo.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica de los artículos de los últimos 10 años que cumplieran con el objetivo trazado.

**Desarrollo:** Durante el periodo perioperatorio la activación de la respuesta al estrés quirúrgico desencadena una serie de reacciones neuroendocrinas, humorales e inmunitarias complejas. La cirugía, con indudable potencial curativo, se relaciona con un estado de inmunosupresión por activación del eje HPA (hipotálamo- hipofisario- adrenal) y la inflamación. Por otro lado, la anestesia produce cambios biomoleculares que afectan la inmunidad celular y el número de NK (natural killer), que puede influir en la recurrencia del cáncer a largo plazo.

**Conclusiones:** Disminuir el estrés quirúrgico y el psicológico, controlar el dolor quirúrgico, mantener normotermia, y una juiciosa transfusión sanguínea, además una técnica anestésica con disminución del consumo de opiáceos, puede resultar favorecedora para proteger la respuesta inmune antimetastásica del organismo y puede tener un efecto benéfico en la enfermedad oncológica.

**Palabras clave:** inmunidad; cáncer; anestesia; recurrencia tumoral.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The quality criteria in radical oncological surgery are based on complete tumor removal, with free margins, without residual macroscopic disease, with adequate lymphadenectomy and minimal possible tumor manipulation. Despite achieving these objectives, non-visible residual disease or micrometastasis may remain, likely to grow and spread depending on tumor capacity and the host's defenses.

**Objectives:** To evaluate the influence of perioperative factors on the immunity of cancer patients operated on and the potential effect of anesthetic drugs on recurrence, as well as other perioperative factors that may affect long-term tumor spread.

**Methods:** An electronic bibliographic search was carried out of the articles published in the last ten years and that fulfilled the established objective.

**Development:** During the perioperative period, activation of the response to surgical stress triggers a series of complex neuroendocrine, humoral and immune reactions. Surgery, with unquestionable curative potential, is related to a state of immunosuppression due to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammation. On the other hand, anesthesia produces biomolecular changes that affect cellular immunity and the number of natural killers, which can influence cancer recurrence in the long term.

**Conclusions:** To reduce surgical and psychological stress, to control surgical pain, to maintain normothermia, and a judicious blood transfusion, in addition to an anesthetic technique with reduced opiates usage, can be beneficial to protect the body's antimetastatic immune response and can have a beneficial effect on oncological disease.

**Keywords:** immunity; cancer; anesthesia; tumor recurrence.

Recibido: 20/09/2019

Aprobado: 17/01/2020

## Introducción

La escisión primaria de los tumores sólidos durante la cirugía oncológica multimodal puede ser curativa por sí misma o combinarse con otros tratamientos como la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.<sup>(1)</sup> Los criterios de calidad en la cirugía oncológica radical se basan en la extirpación completa del tumor, con márgenes libres, sin enfermedad macroscópica residual, una linfadenectomía adecuada y con la mínima manipulación tumoral posible. A pesar de conseguir estos objetivos, y con el avance de las técnicas quirúrgicas, tras la extirpación del tumor puede quedar enfermedad residual no visible o micrometástasis;<sup>(1,2)</sup> con potencial de crecimiento y diseminación que depende de la capacidad tumoral y de las defensas del huésped, convirtiéndose en la fuente principal de la morbimortalidad de estos pacientes.

Existe una creciente preocupación en los últimos años acerca del efecto que los fármacos anestésicos utilizados durante una intervención quirúrgica pueden tener sobre la progresión tumoral a largo plazo, así como de la influencia de otros factores perioperatorios. Se ha observado en estudios de laboratorio, que algunas sustancias utilizadas durante un proceso anestésico influyen en la inmunovigilancia tumoral, la proliferación celular o los procesos de angiogénesis tumoral.<sup>(2,3,4)</sup>

Tal es así que, tanto la inmunología como la biología molecular han tenido impetuosos avances en los últimos 20 años, en cuanto a tratamientos contra el cáncer se refiere, y la Anestesiología ha ido a la par de ese desarrollo, sin dejar de tener un papel en la protección inmunológica del paciente oncológico durante el periodo perioperatorio. La responsabilidad del anestesiólogo ha evolucionado de forma progresiva e incluye una especial atención sobre la ventilación/circulación y sobre el balance neuroendocrino-metabólico; y un papel determinante, en todos los aspectos implicados de la respuesta inmune del paciente en el período perioperatorio.

Es de sumo interés que los anestesiólogos estén familiarizados con la incidencia de estos factores y de cierta manera, contribuir a atenuar la respuesta inmune perioperatoria, pues ellos de otra forma pueden afectar la inmuno protección del paciente durante la cirugía del cáncer, razón por la cual se realiza esta revisión, en virtud de que esta enfermedad es una de las primeras causas de muerte en el mundo, con un impacto económico y trascendencia social por la alta incidencia con la que se presenta.

Numerosas publicaciones médicas<sup>(2,3,4,5)</sup> avalan la hipótesis que la respuesta al estrés quirúrgico y otros factores pudieran aumentar la probabilidad de diseminación y la metástasis durante el periodo perioperatorio en la cirugía del cáncer y el tratamiento anestésico del paciente oncológico, por lo tanto, podría influir en el resultado a largo plazo en la evolución de la enfermedad.

Por lo antes expuesto el siguiente trabajo tuvo como objetivo evaluar la influencia de los factores perioperatorios sobre la inmunidad del paciente oncológico intervenido quirúrgicamente y el efecto potencial de los fármacos anestésicos en la recurrencia, así como otros factores perioperatorios que pueden afectar la diseminación tumoral a largo plazo.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años, donde se utilizó la base de datos electrónicos como: Medline, Elsevier, Pubmed y Google Académico. Se seleccionaron los artículos que cumplieron con los objetivos y se revisaron reseñas bibliográficas en idioma español e inglés. Estudios retrospectivos y metaanálisis sugieren en particular que la técnica anestésica y la cirugía influyen en la inmunosupresión y en la evolución del cáncer, lo que ayudaría en elegir una guía de tratamiento para anestesiólogos y cirujanos oncólogos que permita

mejorar el estado inmunológico durante la etapa perioperatoria y posoperatoria a mediano y largo plazo.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

## Cáncer, inmunosupresión y anestesiología

En general el cáncer es considerado como una enfermedad sistémica donde las células cancerosas y las micrometástasis están circulando en el momento del diagnóstico;<sup>(1,2)</sup> por tal motivo el paciente oncológico debe ser considerado y clasificado como un paciente de alto riesgo, por su mal estado general, nutricional, que en ocasiones puede ser tan evidente como la enfermedad en sí y de otras como las enfermedades crónicas que hayan sido diagnosticadas previamente.<sup>(3)</sup>

Por definición es un paciente inmunodeprimido, con un estado inflamatorio crónico,<sup>(4)</sup> y el solo hecho de la posibilidad de tratamiento quirúrgico implica con seguridad: una cirugía radical de gran duración, con pérdida sanguínea que puede ser relevante, lo que somete al especialista a duras muestras de habilidad y conocimientos en elegir la técnica ideal para cada caso en particular, y enfrentar dificultades durante la inducción, intubación, mantenimiento, interacción de las drogas empleadas en quimioterapia con los agentes anestésicos, en la emersión, y control del posoperatorio inmediato, aspectos estos muy importantes a tener en cuenta.<sup>(2,3,5)</sup>

La responsabilidad del equipo quirúrgico durante la cirugía oncológica es realizar el proceder y mantener íntegra la vida del paciente, sin provocar un daño mayor, así la elección de una técnica anestésica puede influir en la inmunidad del paciente en el periodo de más vulnerabilidad inmunológica.

Para los Anestesiólogos: que son “*Médicos quiénes mantienen al paciente dormido, mientras el cirujano hace cosas que, de otra manera los mataría,*” definición dada por Cottrell,<sup>(6)</sup> quien fuera presidente de la Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA); deja claro que el cirujano podría intervenir en algunas de las causas que ponen al paciente en riesgo para la recurrencia del cáncer; o en peligro para su vida, pero; ¿pueden los anestesiólogos elegir una anestesia que incremente este riesgo? o ¿se puede elegir una anestesia apropiada, donde sus drogas disminuyan el riesgo de recurrencia después de una cirugía oncológica?, en estas dos disyuntivas se traza esta discusión, pues la principal cuestión es que dependiendo de la elección que se haga se puede contribuir o no a la posibilidad de promover la recurrencia tumoral durante este periodo, aspecto que convierte al anestesiólogo desde hace ya algunas décadas en el principal protector inmunológico del paciente con cáncer durante el tratamiento quirúrgico-oncológico.<sup>(3,5)</sup>

### Periodo perioperatorio, función inmune y cirugía

El tratamiento actual del cáncer es multimodal,<sup>(3)</sup> y la cirugía tiene una función importante pero no exclusivo, pues muchas veces la combinación de radioterapia

y quimioterapia permite patrones de cura y control de la enfermedad mucho mejores que cada una de ellas por separado.

El periodo perioperatorio se divide en tres fases: 1. periodo preoperatorio (de 12 h a 2 h previo a cirugía), 2. periodo intraoperatorio y 3. periodo posoperatorio: (varios días después de la cirugía, depende de la evolución del paciente y puede ser inmediato, mediato y alejado), pero la cirugía es el mayor componente del tratamiento contra el cáncer, y por sí misma suprime la inmunidad, así las metástasis y las micrometástasis pueden ser promovidas por diseminación de las células cancerosas preexistentes (derivadas del tumor), durante la resección de la lesión primaria.<sup>(2,3)</sup>

Dado que el proceder quirúrgico modifica el ambiente neural, endocrino, metabólico, inflamatorio e inmunológico, el estrés inducido puede activar la angiogénesis e incrementar la vascularización y promover el crecimiento del tumor, por disminución de algunos factores antiangiogénicos endógenos como: endostatina y angioestatina, que debilita la vigilancia inmunológica que se necesita para inhibir el crecimiento de las lesiones.<sup>(2)</sup> La intervención quirúrgica por sí sola suprime la inmunidad celular por varios días mientras que la humoral permanece relativamente intacta,<sup>(4)</sup> esta depresión inmunitaria celular se inicia en las primeras horas y dura varios días después y es proporcional al daño tisular provocado,<sup>(7,8)</sup> lo cual se debe a dos posibles mecanismos: a). Una excesiva e indiscriminada respuesta inmune, b). Un fracaso de la inmunidad mediada por células.<sup>(8)</sup>

No cabe duda que tras el tratamiento de los tumores sólidos puede quedar una mínima enfermedad residual, que puede depositarse en las márgenes cruentas de la herida quirúrgica y eventualmente pueden conducir a recidivas que escapan de la vigilancia inmunológica con resultados desfavorables a corto y largo plazo.<sup>(4,9)</sup>

Otro aspecto importante en este sentido es que los tumores liberan factores solubles dentro de su entorno y bloquean la supervigilancia de la inmunidad celular; facilitan el crecimiento tumoral metastásico al afectar las células tumorales residuales y las metástasis preexistentes que promueven nuevas metástasis que, si no son eliminadas por el sistema inmune, pueden ser la principal causa de muerte en estos pacientes.<sup>(4,10)</sup>

A la inmunosupresión que produce la intervención quirúrgica habría que añadirle el papel que tiene el acto técnico de reseca el tumor, pues este sino se realiza de forma correcta, sin respetar un margen oncológico seguro, puede derivar en la expansión y diseminación de células tumorales durante el proceder.<sup>(2,3)</sup>

### **La respuesta al estrés quirúrgico**

Son muchos los factores que pueden influir en este sentido, los más importantes son: el dolor, la hipotermia y la extensión de la cirugía, entre otros. Es de señalar que durante la intervención quirúrgica hay activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA), lo que promueve una serie de cambios fisiológicos y metabólicos, que comienzan con el inicio de esta y dura 3 o 4 días del

posoperatorio. Esta activación se verá reflejada en el perioperatorio con el aumento de las catecolaminas plasmáticas que se unen a su vez a los receptores  $\beta$  de las células tumorales, y estimulan el crecimiento, la diseminación tumoral y la angiogénesis; también se unen a los receptores  $\beta_2$  de las células citotóxicas y disminuyen así la inmunidad celular.<sup>(11)</sup> Estos parecen ser los biomarcadores claves en la relación entre estrés y progresión del cáncer.<sup>(11,12)</sup> y la respuesta neuroendocrina es proporcional a la agresión, cuanto más cruenta es la cirugía, más estimulación nerviosa y mayor secreción corticoidea y catecolaminérgica habrá.<sup>(12)</sup>

Como factores amplificadores actúan, además; hipoxia, acidosis, hipotermia, dolor, hemorragia intraoperatoria y condicionamientos psicológicos cuyo resultado final es una situación eminentemente catabólica.<sup>(6)</sup>

### Respuesta inflamatoria

Los pacientes oncológicos se caracterizan por un estado proinflamatorio crónico, el cual se correlaciona con un aumento de la activación promoción, supervivencia, proliferación, invasión, angiogénesis y metástasis de la célula tumoral,<sup>(13)</sup> por lo que durante la cirugía este estado está exacerbado y se crea un micro entorno tumoral, con la liberación de citoquinas (CK), interleukinas (IL) y prostaglandinas (PG) 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* (CNK) de la inmunidad celular. El resto de IL, sobre todo la IL-6, la IL8 y la IL-10 son inmunosupresoras al deprimir la inmunidad celular (IC). El balance neto en el perioperatorio se inclina hacia la inmunosupresión.<sup>(11,14)</sup> Bajos niveles perioperatorios de la actividad de CNK son predictivos de alto riesgo de recidiva tumoral, pues ellas son la primera línea de defensa contra las células tumorales.<sup>(11)</sup>

### El dolor agudo

Es otro de los factores asociados a la cirugía que se ha relacionado con un aumento de la progresión tumoral; provoca supresión de la actividad de las células NK, por ser un potente estimulante del eje HPA, y su activación podría ser de gran importancia para favorecer la recurrencia tumoral. El tratamiento adecuado del dolor puede disminuir esta inmunosupresión postoperatoria, por tanto, la recurrencia tumoral, pues de esta forma se atenúa la inhibición de los mecanismos de defensa anti tumoral que se producen tras la resección del tumor.<sup>(4)</sup>

La analgesia regional adyuvante por vía epidural, los bloqueos nerviosos periféricos como los paravertebrales en el control del dolor durante la extirpación del cáncer de mama, se han asociado a una menor frecuencia de recurrencia tumoral tras 36 meses<sup>(15)</sup> por lo que su práctica debe considerarse como parte del plan anestésico en la resección oncológica del cáncer mamario.<sup>(15,16)</sup>

**Hipotermia:** Estudios en modelos animales<sup>(4,7,8)</sup> demuestran que una disminución de la temperatura a 30°C produce una supresión en la actividad de las NK,<sup>(4)</sup> y empeora las funciones inmunes del paciente, probablemente este efecto

inmunosupresor sea desencadenado por la descarga simpática y consiguiente liberación adrenal de catecolaminas y norepinefrina, que se produce con la consiguiente supresión de las células NK.<sup>(8)</sup>

En humanos una hipotermia moderada de 35,5°C provoca disminución de la inmunidad celular con disminución de la actividad de las NK, evidencia razonable que sugiere que el calentamiento activo perioperatorio puede reducir el riesgo de eventos cardíacos posoperatorios, de sangrado (por la coagulopatía que puede producir la hipotermia) y de un síndrome sistémico inflamatorio agudo.<sup>(17)</sup> Algunos autores como *Horowitz M* y otros, en 2015, atribuyeron a la hipotermia una disminución en la función oxidativa de los neutrófilos a nivel local, y la dificultad de acceso al colágeno para la cicatrización, que se ve retardada a estas temperaturas, con evidente retardo en la cicatrización de las heridas quirúrgicas, lo que puede ser perjudicial para el paciente, por la consiguiente posibilidad de sepsis.<sup>(8)</sup>

Por estos motivos se debe mantener a los pacientes con una temperatura adecuada durante la cirugía y evitar otras complicaciones que pudieran empeorar su estado inmunológico, pues es un parámetro que se debe monitorear de forma constante en estos escenarios.

Estudios clínicos realizados por *Mejía GL* y otros en su artículo “Fisiopatología del Shock Hipovolémico”, muestra que a determinadas temperaturas por debajo de los 30 grados C, hay órganos vitales que comienzan a dañarse y su función vital puede verse comprometida y empeorar aún más el estado clínico del paciente.<sup>(18)</sup>

**Transfusión sanguínea:** La cirugía oncológica puede asociarse a pérdida hemática importante y la necesidad de transfundir sangre o sus componentes. Existen evidencias clínicas de que la transfusión sanguínea representa un riesgo para la depresión de la inmunidad celular y en la migración de los macrófagos.<sup>(19)</sup>

En 1981, *Grantt* sugiere que el efecto benéfico de las transfusiones en el receptor de un trasplante renal podría ser perjudicial en los enfermos de cáncer.<sup>(19)</sup> Sin embargo, ya en 1996, autores como *Blumberg*, establece la teoría de que la transfusión homóloga alteraría la respuesta inmunitaria celular al producir cambios en el balance de linfocitos T helper 1 y 2, (Th1-Th2) a favor del segundo,<sup>(20)</sup> lo que traería como consecuencia disminución de Inmunidad Celular (IC). Los Th2 son productores de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, y algunas de estas se han encontrado aumentadas tras transfusión homóloga,<sup>(8)</sup> estas citocinas inducen un predominio de la inmunidad humoral, con disminución o anulación de la inmunidad celular y disminución de la actividad de NK. Por el contrario, la respuesta Th1 se caracteriza por la liberación de la interleucina IL 2 y IL 12 e IFN $\gamma$ , y origina en el huésped un estado de resistencia a la enfermedad;<sup>(21)</sup> al ejercer acción inmunomoduladora.

A raíz de los nuevos descubrimientos de poblaciones linfocitarias citotóxicas, se cree que la IC juega un papel protagonista en la defensa antitumoral y anti-metastásica.<sup>(22)</sup>

En estudios recientes se aprecia una tendencia a disminuir el número de transfusiones sanguíneas y un consenso en cuanto a que la transfusión homóloga puede ejercer un efecto *depresor* de la inmunidad celular, cuyas graves consecuencias incluirían un incremento en la recurrencia del cáncer.<sup>(8)</sup> En resumen, la transfusión de sangre homóloga tiene acción inmunodepresora, en cambio la transfusión de sangre autóloga ejerce en cierta medida acción inmunoreguladora. Otro punto importante a tener en cuenta es que, durante el tiempo que la sangre se encuentra almacenada en banco, se produce la liberación de sustancias inmunomoduladoras, como citocinas o histamina, que pueden inducir una respuesta Th2, aparece también la llamada: “lesión de almacenamiento de los eritrocitos”, caracterizada por disminución de los niveles de ATP y 2,3-DPG, alteración de las membranas y pérdida de control metabólico.<sup>(8,19)</sup>

Otros autores en cambio solo se refieren a la sangre almacenada, ya sea homóloga y/o autóloga, pues le atribuyen su poder inmunosupresor a la histamina que se encuentra en la sangre del banco.<sup>(19)</sup>

### Factores anestésicos

En los últimos años existe una creciente preocupación acerca del efecto que los fármacos anestésicos utilizados durante una cirugía oncológica, pueden tener sobre la progresión tumoral a largo plazo.<sup>(23)</sup>

*Melamed* y otros<sup>(24)</sup> publicaron un estudio en ratas a las que se les inocularon células tumorales del cáncer de mama, manteniéndose anestesiadas, pero sin cirugía, con: ketamina, tiopental, halotano o propofol, y observaron una reducción de la actividad de las células natural killer (NK) y un incremento del número de metástasis pulmonares con todos los anestésicos excepto con el propofol. La ketamina era el fármaco que reducía de manera más potente la actividad y el número de las células NK.<sup>(23,24)</sup>

La anestesia también altera numerosas funciones inmunes e incluye las de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y las células naturales killer (NK).<sup>(9,25)</sup> Estudios recientes han asociado el tipo de anestesia usada en cirugía oncológica con la recurrencia y sobrevida de pacientes con cáncer, se ha señalado, que el propofol posee propiedades antitumorales; por lo que una técnica anestésica total intravenosa (TIVA), basada en el uso de este agente, pudiera relacionarse con mejores resultados.<sup>(26)</sup>

Actualmente los estudios sobre la repercusión que pueden tener los factores perioperatorios y la anestesia sobre la recurrencia del cáncer a largo plazo, están encaminados a disminuir factores causales durante la anestesia que ayuden a modular la respuesta inmune en el paciente oncológico. Mucho tiene que ver el papel del anestesiólogo en la elección de la técnica anestésica, en el orden de atenuar la respuesta inmune del paciente y contribuir en cierta medida en el control inmunitario, y en los mecanismos de defensa del huésped. Algunos de los fármacos empleados en la anestesia tienen su efecto en la inmunidad celular (IC), primera línea de defensa antitumoral y es difícil pensar que con la utilización de

fármacos anestésicos cuyos efectos son de corta duración, se influye sobre cualquier enfermedad que tenga un curso crónico y recurrente como es el cáncer.<sup>(24)</sup> Sin embargo, los fármacos anestésicos pueden inducir cambios biomoleculares y/o procesos moleculares involucrados en las funciones fisiopatológicas celulares, tales como la proliferación, la angiogénesis y la apoptosis celular, que pueden ser determinantes de la progresión de la enfermedad oncológica.<sup>(27)</sup>

### Agentes hipnóticos

**Ketamina:** Usada como un agente anestésico de inducción o único, o como complemento de los opioides, en el contexto de la anestesia general o el alivio del dolor postoperatorio, agudo y crónico. Por estas propiedades anestésicas analgésicas, se cree que la ketamina actúa como un antagonista no competitivo en los receptores N-Metil-d-Aspartato (NDMA).<sup>(28,29,30)</sup> *Zilberstein* y otros<sup>(29)</sup> en el año 2002, demostraron en modelos humanos que la ketamina atenúa la respuesta de la actividad de los neutrófilos en aniones superóxidos, hasta seis días tras la cirugía de bypass coronario. Al año siguiente, en 2003 *Melamety* y otros<sup>(24)</sup> demostraron que la ketamina además de reducir la actividad y el número de células NK, provocaba un aumento de células cancerígenas viables en el cáncer de pulmón, en modelos animales. Estudios recientes apoyan estas conclusiones y demuestran no solo disminución de la actividad de los neutrófilos y de las NK, sino que también la ketamina induce apoptosis linfocítica en humanos e inhibe la maduración funcional de las células dendríticas,<sup>(2,9,28)</sup> e interfiere en determinantes de la reacción inmune como en la producción de citoquinas que afectan la inmunidad celular, lo que ha sido mostrado con dosis bajas de 0,5 mg/kg sobre todo en la cirugía maxilofacial.<sup>(31,32)</sup>

A pesar de estas conclusiones no cabe duda que la ketamina a dosis analgésicas contribuye a atenuar la respuesta dolorosa perioperatoria y el dolor crónico que sufren pacientes portadoras de cáncer, por lo que es una de las drogas utilizadas en la Anestesia Total Intravenosa (TIVA), modalidad anestésica de elección en la cirugía del cáncer.

**Tiopental:** Reduce la actividad y número de células NK (modelos animales),<sup>(9,24,28)</sup> efectos similares a la Ketamina, aunque el tiopental protege contra la apoptosis de los neutrófilos acción contraria a la de la ketamina.<sup>(2)</sup>

**Propofol:** Estudios clínicos<sup>(2,13,28)</sup> afirman que el Propofol sería el hipnótico ideal en la cirugía oncológica por varios mecanismos, como son: la inhibición de la COX<sub>2</sub> y de la PGE<sub>2</sub> y menor atenuación de la inmunidad antitumoral por medio de las NK; pero desafortunadamente este fármaco no es un anestésico completo y es necesario suplementarlo con opioides como el fentanilo durante la anestesia general. Estas acciones también acompañan una estimulación y diferenciación de linfocitos T helper, aumento del número de células NK y liberación de interferón $\gamma$ , que ayudan a preservar la inmunidad celular con mayor atenuación de la respuesta inflamatoria al estrés. Otro beneficio importante de este agente es que, al

disminuir el factor inducido por la hipoxia (HIF),<sup>(9,11)</sup> que se produce en los tumores sólidos, inhibe las células cancerígenas, y su propagación.<sup>(9,11,28,29)</sup>

El propofol atenúa el estado inflamatorio, por disminución de la secreción de interleukinas pro-inflamatorias<sup>(2)</sup> y ayuda a disminuir la respuesta inflamatoria del estrés quirúrgico. Por todas estas propiedades se le considera un agente inductor ideal en la cirugía del cáncer.<sup>(9)</sup>

## Opioides

De forma general, estudios clínicos y preclínicos realizados por varios autores,<sup>(2,3,8,9,10,13)</sup> muestran que los opioides inhiben tanto la inmunidad celular, como la humoral en humanos, e interfieren con la función y la actividad de las células NK, en tanto la morfina también estimula la angiogénesis, y activa los receptores opioides  $\mu$  (ROM) de las células tumorales y favorece su migración *in vitro*. Estos receptores muestran una sobre-expresión que puede observarse en varios cánceres humanos,<sup>(2)</sup> como el de próstata, mama y pulmón,<sup>(2,32,33)</sup> y concluyen que la morfina promueve el crecimiento tumoral a través de los ROM, pero estos receptores son más evidentes en los pacientes portadores de metástasis.<sup>(32)</sup>

A pesar de ello, los opioides al reducir la respuesta del estrés al dolor, ofrecen algún beneficio en el dolor crónico del paciente con cáncer,<sup>(9,11)</sup> y algunos de ellos como la morfina ha comenzado a tener efectos beneficiosos a nivel celular en cuanto al cáncer se refiere.<sup>(33)</sup>

A pesar de los hallazgos, de que la morfina se considera un agente proangiogénico, *Bolan* y otros,<sup>(33)</sup> en 2014, demuestran que a este opioide se le atribuye algún efecto protector en contra del crecimiento tumoral, al estimular la síntesis del gen p53, que es una proteína supresora de tumores, llamada: “el guardián del genoma”, que tiene la función de reparar cualquier daño en el ADN durante la división celular; este gen juega un papel importante en la apoptosis y la división celular, pues casi todos los cánceres en humanos tienen alguna mutación en la proteína p53.<sup>(33)</sup> Desde este punto de vista, debido a que el gen p53 tiene un periodo de duración corto, aproximadamente 20 min, se demuestra que dosis repetidas de morfina pueden mantener esta estimulación, no así con dosis única.

En relación con este hallazgo Kim Ryungsa y otros<sup>(2)</sup> concluyen que; a dosis bajas y únicas la morfina puede promover el crecimiento tumoral, no así con dosis repetidas de la droga o con su uso crónico.<sup>(2)</sup>

Por cuanto el efecto de este analgésico en el cáncer es controvertido hallazgo que se debe tener en cuenta, pues hasta la fecha se consideraba que las dosis elevadas de opioides sobre todo de la morfina por su efecto proangiogénico e inmunosupresor podría tener un efecto perjudicial.<sup>(4,34,35)</sup>

Lo importante estará en ver el riesgo beneficio de estos hallazgos y extrapolar a los pacientes portadores de cáncer, pues la mayoría de estos estudios han sido en modelos animales.

Por otro lado, los opioides sintéticos como el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo se relacionan con una inhibición inmunitaria dosis dependiente, pues a dosis bajas no se han relacionado con alteración evidente de la inmunidad, estudios demuestran en modelos animales que el fentanilo a dosis de 40mcg/kg deprime la actividad de las células NK con cirugía o sin ella.<sup>(33,34)</sup>

Por su parte *M. Cortinas* y otros<sup>(15)</sup> demostraron que el tramadol no se implica en esta depresión inmunitaria, pues está relacionado con la estimulación de las Natural Killer, lo que le ofrece propiedades inmunoprotectoras.<sup>(7,15)</sup> Estudios preclínicos muestran que el incremento de las metástasis pulmonares que se produce después de la intervención quirúrgica, se ve bloqueada con dosis de 20mg a 40mg/kg de tramadol, en contraste con 10mg de morfina, que no es capaz de producir este efecto.<sup>(34,35)</sup>

La buena eficacia analgésica que ofrece el tramadol combinada con sus propiedades inmunoestimuladoras sugiere que es una droga que puede ser indicada en el control del dolor perioperatorio de los pacientes con cáncer.<sup>(35)</sup> A pesar de estas alternativas y su potencia, los opioides siguen siendo esenciales para el tratamiento del dolor por cáncer, de hecho, es posible que ciertos efectos del dolor puedan revertirse con el tramadol.<sup>(33)</sup>

### **Agentes volátiles**

Todos los estudios revisados demuestran que estos agentes pueden producir una disminución de la actividad leucocitaria, un incremento del factor inducido por la hipoxia (HIF) y la angiogénesis, además de producir disminución del número de NK dependiente de la dosis y del tiempo de exposición perioperatoria.<sup>(5,19,20)</sup>

Resultados recientes realizados en modelos animales y humanos muestran que el Sevofluorane induce apoptosis de linfocitos T y que sobre-regula la expresión del HIF y muestra incremento las citoquinas pro tumorigénicas en cirugía del cáncer de mama, en tanto el Isofluorane, con acciones similares al anterior; también disminuye la relación Th1/Th2, sin embargo, el Desfluorane no se ha visto implicado en la inducción de la apoptosis de linfocitos T.<sup>(2)</sup>

### **AINes y COX-2**

Estos agentes utilizados como anti-inflamatorios, juegan un papel importante como inmunoprotectores, pues al inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG) bloquean los receptores COX-1 y COX-2 de las células tumorales y ofrecen propiedades anti tumorales y anti-angiogénicas; los COX 2 liberan también interferón  $\gamma$ , de esta manera disminuyen la progresión tumoral e inmunosupresión asociada a la PG y decrecen la incidencia de cáncer colorectal en estudios observacionales.<sup>(11,13,21)</sup>

Un estudio clínico demuestra que la utilización del Ketorolaco en pacientes con cáncer de mama ha disminuido la recidiva, no así con el Diclofenaco.<sup>(36)</sup>

### **Anestesia regional**

El uso de los anestésicos locales es amplio en cuanto al tratamiento del dolor, tanto en su prevención como en su terapéutica, y pueden ser administrados por diferentes vías: intravenosa, intratecal, epidural, subcutánea y perineural.<sup>(31)</sup>

En décadas recientes numerosos artículos<sup>(10,16,36)</sup> demuestran que los anestésicos locales son capaces de interactuar con otros receptores, esto ha llevado a su uso en el tratamiento del íleo paralítico, en la neuroprotección, recurrencia del cáncer y otros procesos inflamatorios.<sup>(36)</sup>

En el caso específico del cáncer se propone que los anestésicos locales, a diferencia de los opioides, estimulan la actividad de las NK durante el periodo perioperatorio,<sup>(36,37)</sup> preservan la IC, disminuye la respuesta al estrés, y el consumo de opioides, y al bloquear las aferencias nociceptivas intraoperatorias disminuyen y eliminan el dolor agudo postoperatorio.<sup>(11)</sup>

Estudios clínicos demuestran que los bloqueos paravertebrales combinados con la anestesia general, conllevan a la mejoría en las tasas de supervivencia de las pacientes con cáncer primario de mama, (CMP).<sup>(13)</sup> Es una técnica que proporciona analgesia/anestesia multisegmentaria, no solo para la excéresis del cáncer de mama, sino también para sarcomas de la pared torácica y retroperitoneales y proporciona una analgesia de calidad.<sup>(7,22,38)</sup>

Autores como *Floppa A* y otros<sup>(39)</sup> y *Meier A* y otros<sup>(31)</sup> muestran que las dosis de estos agentes no inducen cambios en la población o función leucocitaria mientras se usen dosis terapéuticas o clínicas, pues dosis muy elevadas producen cambios en algunas propiedades de los neutrófilos como la fagocitosis y la quimiotaxis, lo que disminuye las defensas del huésped sobre todo del paciente con cáncer. Otras complicaciones que podrían aparecer serían las alérgicas y las posibles dosis letales dependiendo del paciente.<sup>(40)</sup>

### **Benzodiacepinas**

Son comúnmente usadas como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivantes y en el contexto de la abstinencia del alcoholismo. Entre ellas el midazolam, el loracepam, el clonacepam y el diacepam, por sus propiedades son de utilidad en la práctica anestésica y clínica, sobre todo el Midazolam, por ser una de las drogas más seguras en el uso de la anestesia.<sup>(2,4,41)</sup>

Los cambios inmunitarios producidos en humanos con el uso de los benzodiacepinas han mostrado resultados mixtos,<sup>(31)</sup> sin que constituyan drogas que produzcan variaciones significativas en la inmunidad y por end, en la recurrencia del cáncer. Estos resultados se obtuvieron con concentraciones suprafiológicas, donde la capacidad de quimiotaxis se veía disminuida; en otro contexto, *Marino* y otros<sup>(41)</sup> encontraron que dosis aisladas de diacepam y midazolam inducía la migración y fagocitosis de los neutrófilos. En general son drogas útiles en la práctica de la anestesia en el paciente portador de neoplasia, sobre todo el midazolam que por ser una de las drogas utilizadas en la anestesia total intravenosa, modalidad anestésica de elección en el paciente oncológico, ofrece una estabilidad hemodinámica segura.

### **Agonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos**

La Dexmedetomidina es un potente agonista alfa 2 adrenérgico, con propiedades analgésicas, sedativas y simpaticolíticas. Estas propiedades han posibilitado reducir el uso de opioides, de agentes volátiles y los niveles circulantes de

catecolaminas durante el periodo perioperatorio.<sup>(42)</sup> Dado que la respuesta proinflamatoria y simpática a la intervención quirúrgica, así como el uso de dosis elevadas de morfina han mostrado promover la progresión del cáncer, la dexmedetomidina podría potencialmente reducir el estado proinflamatorio y protumoral asociado con la cirugía por la modulación de la inflamación y la reducción del consumo de opioides y anestésicos volátiles.<sup>(43,44,45,46,47)</sup>

Por estas características se utiliza como coadyuvante en la anestesia total intravenosa (TIVA), para disminuir la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia e intubación<sup>(42)</sup> y en la sedación de pacientes ventilados en UCI.<sup>(42,43)</sup>

El estrés quirúrgico puede causar inmunosupresión, sobretodo en pacientes a los cuales se les realizará exceresis de un tumor primario. Algunos estudios han demostrado el papel de la Dexmedetomidina en la respuesta inmune de los pacientes con cáncer. *Wang* y otros<sup>(45)</sup> señalaron que este agente mantiene el balance en la relación Th1/ Th2, lo que reduce la respuesta inflamatoria de los pacientes a los que se le realizó cirugía gástrica. Por otro lado, en un estudio observacional, *J. Catá* y otros<sup>(46)</sup> no encontraron una relación entre la reducción y la recurrencia en el tumor pulmonar de células pequeñas. Sin embargo, *Rosenne E, Neeman E* y otros<sup>(47)</sup> demostraron “in vivo” que los glucocorticoides tenían un rol menor en el estrés de la cirugía que las catecolaminas y las prostaglandinas.

Todas estas valoraciones le ofrecen a la dexmedetomidina un papel importante en el estrés y la respuesta inflamatoria, pero desafortunadamente existen evidencias actuales que muestran que este agente puede promover el crecimiento tumoral, por estimulación directa de las células cancerosas y por modificaciones en el entorno del tumor.<sup>(48,49)</sup> Un negativo hallazgo hecho por *Lavon* y otros<sup>(50)</sup> en modelos animales evidencia que la dexmedetomidina puede estar relacionada con el crecimiento de las metástasis en el tumor primario de mama, pulmón y colon y que esta dado a dosis hipnóticas, aunque a dosis subhipnóticas, o sea analgésicas y sedantes, el efecto no es predecible; pero no en todos los modelos.

Se debían realizar más estudios clínicos que basen su investigación en la evolución de las metástasis en humanos, pues la capacidad de las células tumorales de evadir la inmunidad del paciente es la clave para el desarrollo de las mismas.<sup>(16)</sup> Demostrar la utilidad o no de la dexmedetomidina en el cáncer; debe ser de interés ya que en estos momentos los resultados son diversos<sup>(49,51)</sup> además, no todos los estudios realizados con el uso de este agente en el cáncer se enfocaron en la evolución de las metástasis.

Un estudio randomizado realizado por *Rekha D* y otros,<sup>(52)</sup> en 2018, demuestra que la dexmedetomidina es útil como analgésico en la cirugía del cáncer de mama, sin evidenciar su influencia en la inmunidad, aspecto que quedaría por descartar.

### Otros agentes inmunoprotectores

**Beta bloqueadores:** Por inhibición de las catecolaminas induce a los factores transcriptasa 3, que regulan la expresión de ciertos genes del sistema inmune, encargados del crecimiento y progresión tumoral<sup>(11,13,38,42)</sup> por lo que son drogas a tener en cuenta para disminuir la respuesta al estrés en los pacientes oncológicos.

**Estatinas:** Diversos trabajos hallan una reducción significativa con su empleo en la incidencia del cáncer en general, pero de manera más notoria en cáncer colorectal, próstata, mama y cáncer de piel. Su papel en la carcinogénesis sería por sus efectos antiangiogénicos, anti-inflamatorios e inmuno-moduladores.<sup>(11,24)</sup>

Como parte del equipo multidisciplinario que interviene en el tratamiento quirúrgico, el anestesiólogo tiene el papel trascendental sobre el bienestar del enfermo en los momentos perioperatorios, donde pasan a ser “el agente inmunoprotector” más fiel que tiene el paciente con cáncer, lo que representa un desafío especial, por los tratamientos previos (de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia), estado nutricional e inmunosupresión, estado hematológico y vascular,<sup>(25,53)</sup> todas estas particularidades aumentan el riesgo quirúrgico y anestésico de estos pacientes tanto para la cirugía electiva como para la de urgencia.

La cirugía, con indudable potencial curativo, se relaciona con un estado de inmunosupresión que puede favorecer la aparición de metástasis algún tiempo después de la intervención debido fundamentalmente a la activación del eje HPA y a la inflamación. Las medidas encaminadas a disminuir el estrés quirúrgico pueden tener un efecto benéfico no solo a corto plazo, sino también sobre el pronóstico de la enfermedad oncológica, así como el control del dolor, el estrés psicológico, la normotermia y la transfusión sanguínea juiciosa. 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, AINEs, y anestesia regional con anestésicos locales y la consiguiente disminución del consumo perioperatorio de opioides, pueden resultar favorecedoras para proteger la respuesta inmune antimetastásica del organismo en un periodo de especial susceptibilidad protumoral como es el perioperatorio.

## Referencias bibliográficas

1. Coffey JC, Wang JH, MJF Smith, D Bouchier-Hayes, TG Cotter, Redmond HP, Excisional Surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003;232:58-65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01282-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01282-8)
2. Ryungsa K. Effects of Surgery and anesthetics choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018;16:8. DOI: <https://doi.org/10.1686/S12967-018-1389-7>
3. Mille Loera JE, Cuéllar Guzmán LF, Alvarado Pérez J, García Velazco O, Fabela Barragán A. Consideraciones anestésicas en el paciente con cancer. *Rev. Mex. Anest.* 2017[acceso: 25/05/2019];40(1):132-34. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171a.pdf>

4. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *B.J.A.* 2000;105(2):106-15: DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq164>
5. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural anaesthesia and general anaesthesia on intraoperative hemodynamic, and responses proliferative cellular immunity and prognosis in patients with gall blade cancer: arandomized controlled trial. *Medicine Baltimore.* 2017;96:6137. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006137>
6. Cottrell JE. View from the head of the table: against putting people to sleep. *Surg Rounds.* 1989;12:81-88.
7. Bartal I, Melamed R, Greenfeld K, Atzil S, Glasner A. Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. *BrainBehavImmun.* 2010;24:376-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.03.002>
8. 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;12:213-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.224>
9. Bonilla Castillo, Pérez Herrero MA, Abad Torren A. Efectos de la anestesia en la cirugía Oncológica. *Rev. Electrónica del Grupo de Anestesia total Intravenosa GTIV On Line: GATIV.* 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.26448/full>
10. Kim R. Anesthetics technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer metastasis Rev.* 2017;6:159-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9647-8>
11. Steve N. ¿Influye la Anestesia en los resultados de la Cirugía Oncológica? *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2014;21(3):162-74. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000300007>
12. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperatory period to improve long-term cancer outcome. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):213-26. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.2014.224>
13. Wenjin Y, Cai J, Zabkiewicz C, Zhang H, Rugi F, Wen GJ. The effects of anesthetics on Recurrence and metastasis cancer and clinical implications. *World J Oncol.* 2017;8(3):63-70. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1031e>
14. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery inducedimmunos suppression. *The Surgeon.* 2011;9(1):38-43: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2010.07.011>
15. Cortinas SM, Mallo GP, Martinez GC, Prado MA. ¿Pueden las diferentes técnicas Anestésicas empleadas en cirugía oncológica de mama disminuir el riesgo de recidiva tumoral? *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2011;54(2):91-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pog.2010.11.012>
16. Gómez ST, Arroyo FF, Gómez SL. Impacto del manejo perioperatorio en el pronóstico oncológico del cáncer de mama no metastásico. Un paradigma del futuro. *Rev. de Senol. y Patología Mamaria.* 2018;31(2):67-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2018.03.005>

17. Esteve N, Valdivia J, Ferrer A, Ribera H, Garrido P. ¿Influyen las técnicas anestésicas en los resultados postoperatorios? Parte II Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2013;60(2):93-102. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.09.002>
18. Mejía GL. Fisiopatología del shock Hemorrágico. Anestesia en el paciente con trauma. Rev. Mex de Anestesiología. 2014[acceso: 07/07/2017];37(1):570-76. Disponible en: <http://www.medigraphic.com./rma>
19. Grantt CL. Red Blood cells for cancer patients. The Lancet. 1981;318(8242):363. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)90673-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)90673-5)
20. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and host defenses against cancer recurrence and infection. Transfusion. 1989;29(3):236-45. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29389162731.x>
21. Muñoz M, Llau Pitarch JV, Lael Noval SR, García Erce JA, Culebras Fernández JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico, Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. CirEsp. 2002[acceso: 25/05/2019];72(3):160-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009739X02720320>
22. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: New outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. Brain Behav Immun. 2013;30:32-40. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.03.006>
23. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? Can J Anesth. 2016;63(2):184-92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12530-015-0523-8>
24. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumour metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanism and prophylactic measures. Anesth Analg. 2003;97:1331-9. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000082995.44040.0>
25. Heaney A, Buggy DJ; ¿Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? B.J.A. 2012;109(1):17-28. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aes421>
26. Coloma JR, Monteagudo Y. Sobrevida y recurrencia a largo plazo de pacientes sometidos a cirugía oncológica asociada al tipo de anestesia. Contacto Científico. 2016[acceso: 07/07/2017];6(5):270-73. Disponible en: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/373>
27. García Miguel FJ, Peyró R, Mirón RMF. Valoración anestésica pre-operatoria y preparación del paciente quirúrgico. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2013[acceso: 25/05/2019];60:11-26. Disponible en: <https://medes.com/publication/82550>
28. Cuéllar GN. Impacto de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer. Rev. Mex. Anestesiología. 2014[acceso: 07/07/2017];37(1):296-98. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141bz.pdf>

29. Zilbestein G, Levy R, Levy R, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, *et al.* Ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2002;95:531-36. DOI: <https://doi.org/10.1013/00000539-200209000-00005>
30. Muthukumaraswamy SD, Alexander D, Shaw LE, Jackson JH, Moran R, Neeraj S. Evidence that sub-anesthetic doses of ketamine cause sustained disruptions of NMDA and AMP-mediated frontoparietal connectivity in humans. *J. Neurosci.* 2015;35:11694-706. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI-0903-15-2015>
31. Meier A, Nizet V. Impact of anesthesia on human neutrophil function. *Anesth Anal.* 2019;128:569-74. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003997>
32. Clemenceau P. Anestesia y recurrencia. *Rev. Mex Anesthesiol.* 2015[acceso: 07/07/2017];38(1):318-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58895>
33. Bolan JW, Williams McK, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to antitumor immune potential in patients with cancer, a systematic literature review. *Br J. Cancer.* 2014;111(15):886-73. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.384>
34. P. Forget, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and anesthesia condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, Ketamine, and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur Jour of Anest.* 2009;27(3):233-40. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832d540e>
35. Gaspani L, Branchi M, Limiroli E, E Panerai A. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol.* 2002;129(1-2):18-24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00165-0)
36. 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. Anesthesiol.* 2013;27:441-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.10.005>
37. Dubowitz JA, Sloan EK, Reidel BJ. Implicating anesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(4):347-58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-0179862x>
38. Ramos Costoya J. Efectividad del bloqueo paravertebral eco guiado para cirugías de sarcomas de la pared torácica y retroperitoneo. *AVA. Rev. Mex. de Anesthesiol.* 2011[acceso: 07/07/2017];38(1):329-32. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiF-oa9\\_b7rAhXut1kKHUcuCylQFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fma%2Fma-2015%2Fcmas151cj.pdf&usq=AOvVaw2Rf958IQXYDtGsAOPgQON](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiF-oa9_b7rAhXut1kKHUcuCylQFjAAegQIBBAB&url=https%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fma%2Fma-2015%2Fcmas151cj.pdf&usq=AOvVaw2Rf958IQXYDtGsAOPgQON)
39. Floppa A, Kiefer RT, Wolfgang A Krueger, Klaus E Unerti. Local anesthesia time-dependently inhibit staphylococcus aureus phagocytosis, oxidative burst and CD 11b expression by human neutrophils. *Reg. Anesth Pain Med.* 2008;33:297-303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.05.012>

40. Trautmann A, Stoevesandtn J. Differential diagnosis of late-type reactions to injected local anesthetics: Inflammation at the injection site is the only indicator of allergic Hypersensitivity. *Contac Dermatitis*. 2019;80(2):118-24. DOI: <https://doi.org/10.1111/cod.13130>
41. Marino F, Catteneo S, Cosentino. Diazepam stimulates migration and phagocytosis of human neutrophils: possible contribution of peripheral-type benzodiazepine receptors and intracelular calcium. *Pharmacology*. 2001;63:42-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000056111>
42. Alka Kewatramani, Partani S, Sharma NP, Sharma V. Comparision of labetalol versus dexmedetomidina to assess the hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation during induction of general anesthesia a prospective, randomized, controlled study. *Indian Journal of Clinical Anesthesia*. 2016;3(4):512-17. DOI: <https://doi.org/10.18231/2394-4994.2016.0005>
43. Herrera García AM, Domínguez Luis MJ, Arce Franco M, Armas González E, Álvarez de La Rosa D, Machado JD, *et al*. Prevention of neutrophil extravasation by alpha 2 adrenoreceptor-mediated endothelial stabilization. *J Immunol*. 2014;193(6):3023-25. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400255>
44. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation migration and Epithelial Mesenchimal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(3):91577. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091577>
45. Wang Y, Xuefeng X, Hong L, Fuhai J. Effects of Dexmedetomidine on patients undergoing radical gastrectomy. *JSR*. 2014;94(1):147-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.10.008>
46. P Cata J, Singh V, M Lee B, Villarreal J, R Mehran J, Yu J, *et al*. Intraoperative use of Dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):317-23. DOI: [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_299\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_299_16)
47. Rosenne E, Sorski L, Shaashua L, Neeman E, Matzner P, Levi B, *et al*. In vivo suppression of NK cell, cytotoxicity by stress and surgery: glucocorticoids have a minor role compared to catecholamines and prostaglandins. *Brain Behav Immun*. 2014;37:207-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.12.007>
48. Bruzzone A, Piñero CP, Castillo LF, Sarappa MG, Rojas P, Lanari C, *et al*. Alpha 2 -adrenoreceptor action on cell proliferation and mammary tumour growth in mice. *Br J Pharmacol*. 2008;155:494-504. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.278>
49. Mercedes J Szpunar, Kathleen A Burke, Ryan P Dawes, Edward B Brown, Kelley S Madden. The antidepressant disipramine and alpha2-adrenergic receptor activation promote breast tumor progression association with altered collagen structure. *Cancer Prev. Res (Phila)* 2013;6:1262-72. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0079>
50. H Lavon P, Matzner A, Benbenishty L, Sorski E, Rossene R. Haldar. Dexmedetomidina promotes metastasis in rodent models of breast, lung and colon

cancer. Br J Anesth. 2018;120(1):188-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.004>

51. Freeman J, DJ Buggy. Modelling the effects of perioperative interventions on cancer outcome: lesson of Dexmedetomidina. Brith J of Anesthesia. 2018;120(1):15-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.001>

52. Rekha Das, Rajat Kumar Das, Sushrita Sahoo, Suchismita Nanda. Rol of Dexmedetomidina as an anesthetic adjuvant in breast cancer surgery as a day-care procedure. A randomized control study. Indian J Anesth. 2018;62(3):182-87. DOI: [https://doi.org/10.4103/ija.IJA\\_752\\_17](https://doi.org/10.4103/ija.IJA_752_17)

53. Marisol Zarasúa J, Gabriel Gómez Sánchez, García Morán EA. Alto Riesgo perioperatorio en el paciente oncológico sometido a cirugía no oncológica. Rev. Mex. de Anesthesiol. 2016[acceso: 07/02/2017];39(1):76-78. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas161x.pdf>

### Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Yvonne Y. Cárdenas Torres*: Idea original, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

*Zachel Redondo Gómez y Niurka Segura Llanes*: Búsqueda bibliográfica, revisión del manuscrito y aprobación de la versión final.