



Jornada Científica de Anestesiología y Reanimación de la Región Central. *Anestecien2022*

## Anestesia en el paciente oncológico

Izvania Yaremi Modoy Valiente\*

Andrelis Maday Rodríguez Vázquez\*\*

Rosana Isabel Pérez Portuondo\*\*\*

\*Estudiante de segundo año de Medicina. Alumna ayudante en Pediatría. Móvil:

\*\*Estudiante de segundo año de Medicina. Alumna ayudante en Ginecobstetricia.

\*\*\*Estudiante de segundo año de Medicina. Alumna ayudante en Medicina Legal.

### RESUMEN

El cáncer es una enfermedad crónica, incapacitante y de gran mortalidad. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de explicar la importancia de la anestesia en el paciente oncológico. Se realizó una búsqueda manual y digital en diferentes bases de datos como MEDLINE, Scielo, IBECs y Cochrane. El 90% de las muertes relacionadas con el cáncer son debido a la progresión de la enfermedad, a las metástasis y no al tumor primario; por ello, prevenir la inmunosupresión en el periodo perioperatorio toma particular importancia, ya que, descubrimientos recientes han sugerido que la anestesia puede inducir cambios metabólicos, inflamatorios e inmunológicos. Ha sido revelado que el propofol exhibe propiedades anticancerosas en algunos tipos de cáncer: cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de vías biliares. Se concluyó que para que el anestesiólogo prevenga las posibles complicaciones que ocurran en el periodo transanestésico, deberá tener un conocimiento amplio de los tratamientos antineoplásicos.

Palabras clave: anestesia, cáncer, propofol



## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad crónica, incapacitante y de gran mortalidad.<sup>1</sup>

El cáncer está reconocido como un importante problema de salud pública debido a la alta frecuencia de casos, a su impacto económico y a su trascendencia social.<sup>2</sup>

Es actualmente la principal causa de muerte en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó cifras estimadas de diagnóstico de los principales tipos de cáncer en el mundo. Este padecimiento que reúne un amplio grupo de tumores malignos o neoplasias malignas es una de las principales causas de muerte en el mundo y el culpable de más de 10 millones de decesos en 2020. Los tipos de cáncer más comunes (en términos de nuevos casos) son:

- De mama: 2,26 millones de casos
- Pulmonar: 2,21 millones de casos
- Colorrectal: 1.93 millones de casos
- De próstata: 1,41 millones de casos
- De piel-no melanoma-: 1,20 millones de casos

Sin embargo, la lista contrasta en algunos casos con los tipos de cáncer más mortales, por ejemplo, el cáncer de mama pese a ser el más diagnosticado es el que menos muerte provoca.<sup>3</sup> Se anticipa que en 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,5 millones y el número de muertes por cáncer a 16, millones.<sup>4</sup>

Pero en América Latina la situación no es diferente. Según estadísticas de la OPS el cáncer es la segunda causa de muerte en la región. En el 2018, se diagnosticaron unos 3,8 millones de casos y 1,4 millones de personas murieron por esta enfermedad. Los tipos de cáncer diagnosticados con mayor frecuencia en los hombres son: de próstata (21,7%), pulmón (9,5%) y colorrectal (8,0%). En las mujeres, los más frecuentes son: de mama (25,2%), pulmón (8,5%), y colorrectal (8,2%). En América Latina y el Caribe, el cáncer cervicouterino sigue siendo uno de los tipos más frecuentes en mujeres. Si no se tomará acción, se prevé ue para el 2030, el número de personas recién diagnosticadas con cáncer aumentará en 32% y ascenderá a más de 5 millones de personas por año en las Américas, debido a que la población está envejeciendo, los estilos de vida están cambiando y a la exposición de factores de riesgo.<sup>5</sup> Aproximadamente el 52% de los nuevos casos ocurren en personas de 65 años o menos.<sup>6,7</sup>

En Cuba, el cáncer es un grave problema de salud. Es considerado la segunda causa de muerte. Esta enfermedad en nuestro país, aunque mantiene el aumento de nuevos casos, la mortalidad comienza a tener una tendencia en meses.<sup>7</sup> La tasa de mortalidad por tipo de cáncer más elevada en ambos sexos, corresponde a los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón, seguida por la tasa de mortalidad por tumores malignos del intestino, excepto el recto y de las vías urinarias.<sup>8</sup>



En general, las tasas más altas de cáncer se encuentran en los países con poblaciones que tienen el nivel más alto de esperanza de vida, de educación y de estándar de vida. Pero para algunos tipos de cáncer, como el cáncer de cuello uterino, se observa lo contrario. La tasa de incidencia más alta para este cáncer se encuentra en países cuya población tiene niveles bajos de estas mediciones.

La anestesia es el medicamento que evita que tenga dolor durante ciertos procedimientos médicos. Hay varios tipos de anestesia y el uso de cada uno de ellos depende del procedimiento y del estado de salud del paciente.<sup>9</sup>

Extrapolando el incremento estadístico del cáncer en la especialidad de Anestesiología y Reanimación se concluye que el paciente oncológico es muy frecuente en los quirófanos. Se estima que un 30% de pacientes diagnosticados requieren algún tratamiento quirúrgico.<sup>10</sup>

Un número creciente de publicaciones médicas avalan la hipótesis de 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. El manejo anestésico del paciente oncológico, por lo tanto, podría influir en el resultado a largo plazo. Diversos estudios preclínicos sugieren que un enfoque beneficioso debería incluir una selección de diversos fármacos.<sup>11</sup>

Actualmente, un creciente número de estudios han demostrado que los anestésicos y la técnica anestésica tienen efectos beneficiosos en la recurrencia posoperatoria y puede incrementar la tasa de supervivencia en varios tipos de cáncer.<sup>11</sup>

La literatura actual sugiere que la elección del anestésico esta correlacionada con la supervivencia o la recurrencia del paciente oncológico después de la cirugía.<sup>12</sup>

Todo lo antes expuesto permitió definir como **problema científico de la investigación**: ¿Cuál es la importancia de la anestesia en el paciente oncológico?

**Justificación del problema científico:** El paciente con cáncer es un reto para el anesthesiologo. Es necesario identificar la importancia del efecto del cáncer subyacente en el estado de salud del enfermo, y la necesidad de mejorar la salud de éste en el preoperatorio. Los fármacos anestésicos pueden ser capaces de inducir cambios biomoleculares involucrados en las funciones fisiopatológicas celulares, todos ellos, decisivos en la progresión de la enfermedad.

Constituye el **objetivo** de esta revisión explicar la importancia de la anestesia en el paciente oncológico.

## DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una profunda revisión de la literatura donde se consultaron fuentes secundarias de información (39) del Portal Infomed en Bases de Datos Bibliográficas (LILACS), así como de sitios registrados en Internet para recuperar artículos científicos, monografías y revistas publicadas, entre otras, sobre la temática abordada. En este sentido se dirigió la búsqueda bibliográfica hacia artículos y



libros relevantes, seleccionado solamente los más significativos y recientes aplicando al mismo tiempo criterios de selectividad.

Se utilizaron también métodos teóricos sustentados en el método dialéctico materialista para comprender, explicar e interpretar el objeto de investigación como el histórico - lógico, análisis - síntesis y deducción - inducción.

Para el análisis de la información se tuvo en consideración la Declaración del Helsinki (Asociación Médica Mundial - AMM) sobre los aspectos bioéticos que deben tenerse en cuenta durante el desarrollo de las investigaciones biomédicas.

## DESARROLLO

El paciente con cáncer que requiere anestesia, necesita cuidados especiales. Dentro de la valoración preoperatoria de estos pacientes, es de vital importancia obtener información de los antecedentes médicos actuales y pasados del enfermo, realizar una exploración física completa, solicitar las pruebas de laboratorio y estudios de gabinete apropiados para emitir un diagnóstico de riesgo anestésico, adecuado para cada paciente en particular. Al mismo tiempo, el anestesiólogo debe de estar consciente de los profundos efectos del diagnóstico de cáncer, en el estado psicológico y emocional del enfermo; por todo esto es trascendente reducir la ansiedad y temores de la persona sobre la anestesia, los cuidados perioperatorios y las opciones para controlar el dolor en el postoperatorio. El cáncer se manifiesta con signos y síntomas relacionados con su localización, metástasis, los efectos secundarios indeseables, la toxicidad de su tratamiento y por un grupo de síndromes paraneoplásicos (producción de hormonas ectópicas con efectos clínicos), degeneración de la médula espinal o cerebelo, síndrome de Eaton-Lambert (síndrome miasténico), síntomas dermatológicos (rubor, urticaria, prurito, flebitis y púrpura), enfermedades de la colágena (lupus eritematoso y sistémico), dermatomiositis, síndrome de Sjögren y reacciones policitémicas y leucemoides. El síndrome miasténico de Eaton-Lamber, se relaciona sobre todo con cáncer pulmonar y en la clínica se manifiesta con debilidad muscular secundaria a un trastorno de la transmisión neuromuscular. Estos enfermos tienen mayor sensibilidad a relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes. En cuanto a la toxicidad por tratamiento con agentes antineoplásicos, es conveniente puntualizar que la cardiomiopatía causada por doxorubicina (adriamicina), puede llevar a la muerte a los pacientes por insuficiencia cardíaca. En los estudios de necropsia, se observaron pérdidas de células miocárdicas por cambios fibróticos y aumento en los depósitos de  $Ca^{++}$  intracelular. Existen algunos reportes que especifican que cuando se llega a utilizar altas dosis de anestésicos locales en el transoperatorio, puede resultar un arma mortal ya que es muy difícil reanimar a los pacientes con cardiomiopatía existente, por ejemplo con la bupivacaína o lidocaína. El empleo de agentes volátiles como el isoflurano y la aplicación de ketamina, pueden producir un efecto de depresión cardíaca muy intenso en los pacientes que han sido tratados con antineoplásicos cardiotóxicos.<sup>12</sup>



Algunos agentes antineoplásicos como la ciclofosfamida, la tiotepa y el citoxano producen inhibición de la colinesterasa plasmática; por lo que se hace necesario manejar cuidadosamente los relajantes musculares que la requieren para su metabolismo. Al valorar la vía respiratoria, el anestesiólogo debe hacer una revisión de enfermedades sistémicas, antecedentes de intubaciones previas y realizar una exploración física cuidadosa de la vía respiratoria, con el fin de detectar posibles dificultades para la ventilación y la intubación del paciente. Un aspecto importante del estudio de las vías respiratorias del paciente con cáncer, es averiguar los cambios en la voz, si es áspera y rasposa sugiere tumor glótico; una voz apagada hace pensar en un tumor supraglótico. Las radiografías de tórax pueden orientar sobre posibles desviaciones de la tráquea ya sea por tumoraciones del cuello o por masas mediastinales. El anestesiólogo debe conocer la fisiopatología del cáncer y los tratamientos relacionados con el mismo. La consideración y el conocimiento de las necesidades de anestesia del enfermo con tumores malignos, darán lugar a su mejor atención y evolución.<sup>11</sup>

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 debido a la progresión de la enfermedad, a las metástasis y no al tumor primario. Por ello, prevenir la inmunosupresión en el periodo perioperatorio toma particular importancia, ya que esto permitirá detener o por lo menos retrasar el crecimiento tumoral en este periodo de alto riesgo oncológico.<sup>2</sup> Además de que por definición el paciente con cáncer es un paciente inmunodeprimido.<sup>13</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, en una linfadenectomía adecuada y en la mínima manipulación tumoral posible.

A pesar de conseguir estos objetivos, tras la extirpación 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. Tres factores perioperatorios pueden desplazar potencialmente el equilibrio hacia la progresión de la enfermedad residual mínima: a) la cirugía, por la manipulación, libera células tumorales a la circulación, deprime la inmunidad celular (IC), incluyendo la actividad citotóxica de las células Th1 (T helper) y las NK (natural killer), reduce los factores anti-angiogénicos e incrementa los pro-angiogénicos; b) los anestésicos generales, excepto el propofol, disminuyen la IC; y c) los opioides inhiben la IC y humoral y promueven el crecimiento tumoral.<sup>14</sup>

La cirugía para cánceres pone la mira en eliminar células cancerosas. Sin embargo, también puede promover la migración de las células del tumor, conduciendo a la metástasis.<sup>15</sup>

El paciente con cáncer ha sido un reto para el anestesiólogo, debido a la variada patología con que se asocia, además de las anormalidades causadas por el mismo cáncer (alteraciones inmunes, de vías aéreas, de hemostasia, etc.).

Los descubrimientos recientes han sugerido que la anestesia puede inducir cambios metabólicos, inflamatorios e inmunológicos en el periodo perioperatorio.



La función inmunitaria, sobre todo la inmunidad celular a expensas de las células NK, juegan un papel fundamental en la recidiva tumoral y en la supervivencia. Hay un interés creciente en los eventos que se producen durante el periodo perioperatorio que conducen a la liberación de las células cancerosas en la circulación y que favorecen el crecimiento de las células tumorales circulantes, dando lugar a recurrencias regionales y metástasis. La *técnica anestésica per se*, también podría influir en los resultados oncológicos a largo plazo. Los *fármacos anestésicos* pueden ser capaces de inducir cambios biomoleculares involucrados en las funciones fisiopatológicas celulares, tales como la proliferación, la angiogénesis y la apoptosis celular, todos ellos decisivos en la progresión de la enfermedad.<sup>16</sup>

Las células natural killer juegan un papel importante en la destrucción de células tumorales y restricción de crecimiento tumoral; estas son disminuidas en presencia de estados pro-inflamatorios incremento de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y PGE2. Esta última inhibe la función de las células dendríticas al inhibir la actividad citotóxica de las NK y altera el balance entre la proliferación y erradicación de las células neoplásicas.<sup>17</sup>

Los agentes anestésicos modulan varias áreas del sistema inmune, el sistema endocrino y la respuesta al estrés que inevitablemente acompaña a la cirugía.<sup>17</sup>

La anestesia altera numerosas funciones inmunes, incluyendo las de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y las células natural killer.<sup>16</sup>

Algunos de los fármacos utilizados frecuentemente en la anestesia general tienen un efecto inhibitorio de la inmunidad mediada por células natural killer, particularmente la morfina, ketamina, tiopental y anestésicos volátiles.<sup>18</sup>

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 favorecería el crecimiento tumoral y/o la teratogenicidad.<sup>16</sup>

Los agentes volátiles inhiben la estimulación con interferón de la citotoxicidad de las células NK en modelos animales. Reduce el número de células NK en los seres humanos y se asocia con peores resultados en comparación con anestesia local para la extirpación del melanoma.<sup>18</sup>

El óxido nitroso se asocia con la aceleración en el desarrollo de cáncer de pulmón y metástasis en el hígado en modelos animales. Ningún efecto sobre el resultado del cáncer después de la cirugía para el carcinoma colorrectal en los seres humanos. Inhibe la formación de las células hematopoyéticas que pueden ser importantes para las células tumorales.<sup>18</sup>



Los analgésicos opioides que juegan un importante papel como promotores de progresión tumoral debido a su efecto en la angiogénesis. Su principal participación es en los receptores  $\mu$  opioides (MOR) encontrados en células del endotelio vascular, los cuales al ser activados generan angiogénesis dependiente, del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) 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.<sup>17</sup> Sin embargo, los opioides pueden reducir la respuesta de estrés al dolor y ofrecer algún beneficio.<sup>16</sup> No obstante a esto en la actualidad no existe un consenso sobre el rol de los opioides en la patología tumoral.

El tiopental reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales).<sup>18</sup>

La ketamina hasta no hace mucho tiempo se planteaba que reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales),<sup>18</sup> pero recientemente se sugiere que la ketamina es aún más atractiva, en especial para el tratamiento del paciente oncológico, por la inhibición del factor nuclear- $\kappa$ B y el factor de la proteína 1, la inhibición de la activación de los neutrófilos, la inhibición de la producción de óxido nítrico producida por los macrófagos, la regulación proinflamatoria del óxido sintetasa y la ciclooxigenasa 2, además del bloqueo de los canales de larga conductancia Kca en la microglía. Lo anterior hace que el uso de ketamina en el paciente oncológico tenga resultados favorecedores en la inmunidad y, por lo tanto, en el proceso de metástasis y recurrencia de enfermedad.<sup>19</sup> Todo esto, a dosis subanestésicas. Estamos hablando de 0,1 a 0,3 mg/kg por hora.

Aunque todo esto se está planteando, en la actualidad consideramos que aún la evidencia es insuficiente como para hacer recomendaciones sobre que su uso sea beneficioso en pacientes oncológicos, y si deberíamos estar prestos a investigaciones futuras sobre el uso de este fármaco en el cáncer.

Al parecer, no todos los fármacos anestésicos deprimen el sistema inmunológico.<sup>20</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, disminuiría el consumo de anestésicos volátiles, potencialmente inmunosupresores. Estas acciones preservan la inmunidad al disminuir la respuesta neuroendocrina e inflamatoria al estrés y el consumo de opioides.

Los diferentes resultados clínicos pueden deberse a múltiples factores de confusión<sup>21</sup>, como distintos grados histológicos, radioterapia y quimioterapia previas, diversos grados de dificultad y de radicalidad quirúrgica, la presencia de anemia previa, sangrado, transfusión 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, tramadol,  $\beta$ -bloqueantes y estatinas pueden contribuir a enmascarar los resultados. Por otro lado, todos los estudios de procedimientos quirúrgicos con AE van asociados ineludiblemente a anestesia general, que puede ser



inhalatoria o con propofol, lo cual puede alterar los resultados. Además, sabemos que la acción inmunoprotectora de la analgesia epidural, sólo es evidente si se inicia en el periodo intraoperatorio.<sup>22</sup>

Tenemos que contar con un 17-37 % de epidurales fallidas<sup>23</sup> y también con la heterogeneidad de fármacos, dosis y uso de PCA que se observa en las pautas analgésicas.

La introducción de la laparoscopia y la cirugía mínimamente invasiva ha cambiado radicalmente los resultados postoperatorios.<sup>24</sup> La laparoscopia se asocia a una disminución de la mortalidad (OR 0,33), de la infección de la herida quirúrgica (OR 0,65 %), del íleo postoperatorio (38,8 %), de las pérdidas hemáticas y de la estancia media.

El impacto de la laparoscopia en el dolor postoperatorio es también significativo, observándose una disminución media de un 34,8 % en el dolor en reposo, de un 33,9 % en el dolor al movimiento<sup>25</sup> y una reducción de un 37% en el consumo de opioides, comparado con la laparotomía. Esta disminución de los requerimientos analgésicos, nos obliga a replantear la indicación de la analgesia epidural en la cirugía laparoscópica.<sup>26</sup>

#### ¿Por qué el propofol en el paciente con cáncer?

El propofol es un agente hipnótico y sedativo endovenoso que se utiliza para la inducción y mantenimiento de la anestesia,<sup>27</sup> ampliamente utilizado para hipnosis y sedación durante y después de las intervenciones quirúrgicas. Su efecto anestésico es debido a la activación directa de los receptores GABA y por bloqueo de los canales de sodio.<sup>28,29</sup>

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).<sup>20</sup>

Recientemente, ha sido revelado que este fármaco exhibe propiedades anticancerosas en algunos tipos de cáncer: cáncer de colon,<sup>30</sup> cáncer gástrico,<sup>31</sup> cáncer de vías biliares.<sup>32</sup>

En un estudio publicado en el año 2018 en la Brazilian Journal of Medical and Biological Research,<sup>11</sup> se demuestra que el propofol inhibe la proliferación, migración e invasión celular en el paciente con cáncer endometrial. Es capaz de inhibir la viabilidad e induce la apoptosis en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>28</sup>

En una investigación realizada en China<sup>33</sup> se comprobó que comparado con el sevoflurano, la anestesia con propofol puede reducir significativamente la respuesta inflamatoria en pacientes a los cuales se les realizó resección pulmonar por cáncer. Así como disminución del índice de prevalencia de reacciones adversas intraoperatorias y que protege la función pulmonar.

En un artículo publicado recientemente en la revista Cellular Physiology and Biochemistry<sup>34</sup> se demuestra que el propofol tiene un papel inhibitorio en la glucólisis de células de cáncer colorrectal. Se sugiere además que inhibe la expresión de transportadores de glucosa y enzimas (GLUT1, HK2, LDHA, y PDK1) que son cruciales en el metabolismo de la glucosa. Más allá mantuvo la hipótesis que HIF1, un



factor maestro de la transcripción controlando metabolismo de glucosa, es también disminuido por el propofol en una manera dosis dependiente.<sup>34</sup>

Un reciente análisis retrospectivo (Wigmore et al), de más de 7.000 pacientes de un hospital oncológico en el Reino Unido, fue llevado a cabo, para determinar la supervivencia a largo plazo en pacientes que recibieron anestesia inhalatoria (isoflurano o sevoflurano) versus anestesia intravenosa (propofol y remifentanilo) para operaciones de cáncer.

Después de un análisis de propensión y un análisis multivariable encontraron que aquellos que se les administró anestésicos inhalatorios tuvieron una menor supervivencia (HR [hazard ratio] de 1,46; IC 95%1,29-1,66) comparado con los que se utilizó anestesia intravenosa.<sup>35</sup>

Zheng et al.<sup>36</sup> Publicaron en el 2018 un estudio retrospectivo de pacientes operados por cáncer gástrico entre el 2007 y el 2012, en este estudio se incluyeron 2.856 individuos repartidos en 2 grupos, uno en el cual se realizó el mantenimiento anestésico con propofol más remifentanil y el otro con sevoflurano y remifentanil, demostrándose una mayor supervivencia en los que se utilizó TIVA.

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.<sup>37</sup>

Hasta ahora, sólo existían estudios descriptivos entre diversas técnicas, que generalmente obtenían mejores resultados con anestesia combinada con anestesia regional y multimodal que atribuían al 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 operados para practicarles mastectomía radical modificada por cáncer de mama. Parece que este fármaco no deprime el sistema inmunitario, según la evidencia disponible actualmente. El propofol favorece la citotoxicidad de las células NK, reduce la motilidad e invasividad de las células tumorales, inhibe la ciclooxigenasa y no promueve la síntesis de HIF (efecto antiangiogénico).<sup>16</sup>

Se ha demostrado que el propofol puede tener efectos protectores mediados por inhibición de COX-2 y PGE-2 y favorece la actividad antitumoral, pero también mediante el incremento de la actividad antitumoral. El propofol es superior a los agentes volátiles en reducir el estrés quirúrgico que induce la supresión en la respuesta inmune. Estos resultados nos dan pie a pensar que la TIVA es preferible a los agentes inhalados en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer.<sup>18</sup> Además ejerce efectos antitumorales por la inhibición de la viabilidad de la célula, la dispersión y la aptitud de invasión de células de cáncer.<sup>38</sup>

El potencial beneficio del propofol podría incluir el deterioro de la función de la célula cancerígena y la preservación de la función inmune.<sup>12</sup>



Se reportó que el Propofol tiene actividad quimioterapéutica, evidenciado por su habilidad de inhibir la migración de las células tumorales.<sup>39</sup>

El propofol es un anestésico intravenoso ampliamente usado en la anestesia general y en otras diversas situaciones médicas durante el tratamiento de los pacientes de cáncer.<sup>39</sup> Puede ser el mejor agente anestésico para la cirugía de cáncer comparado con otros anestésicos.<sup>28</sup>

El uso de la quimioterapia y/o radioterapia puede ser precoz o tardía y alterar con ello los resultados. Puede iniciarse en el periodo preoperatorio, como terapia coadyuvante, y disminuir o eliminar completamente el tumor. En este caso, el grado de diseminación tumoral será mínimo, con lo que también disminuirá la probabilidad de diseminación metastásica. La expansión de las terapias coadyuvantes preoperatorias, introduce una nueva variable a explorar en el campo de la inmunosupresión perioperatoria.

### Quimioterapia

La quimioterapia incluye el uso de productos farmacéuticos antineoplásicos con actividad citotóxica o citocida. Como disciplina de la terapéutica anticancerosa, la quimioterapia desempeña una función importante junto con la cirugía y la radioterapia como una forma primaria de tratamiento. Después de más de 40 años de evolución, la quimioterapia surge como la herramienta sistémica más importante contra el cáncer.<sup>36</sup>

El propósito del tratamiento quimioterapéutico, es administrar la dosis más grande posible de medicamento que será eficaz para destruir el mayor número de células cancerosas, incluyendo de manera simultánea una toxicidad reversible y tolerante en el huésped. La amplitud teórica de este margen se denomina índice terapéutico de un medicamento.<sup>36</sup>

La forma en la que un agente antineoplásico produce la destrucción de las células tumorales sigue una cinética de primer orden, es decir, la destrucción tumoral depende de la dosis del fármaco, y una dosis del fármaco dada destruirá una proporción constante de células tumorales restantes. En consecuencia, no se producirá la erradicación del tumor sino hasta que se haya administrado suficiente fármaco para lograr la destrucción teórica de una "fracción" de la última célula restante.<sup>36</sup>

### Farmacocinética

La terapia antitumoral puede clasificarse ampliamente en dos grandes grupos: a) Específicos: fármacos que ejercen su actividad antitumoral en ciertas fases del ciclo de la célula cancerosa en división. b) No específicos, es decir fármacos que poseen actividad antitumoral en cualquier etapa de la división celular o durante el estado de reposo.<sup>36</sup>

Los antineoplásicos utilizados en la práctica clínica destruyen células tumorales debido a la cinética de primer orden las variaciones ligeras en la dosificación pueden tener efectos importantes sobre la eficacia de la destrucción celular. Existe un incremento o disminución lineal en la dosis del fármaco,



que puede producir un incremento logarítmico en la destrucción celular. Por ejemplo, si una dosis dada de fármaco destruye 9% de las células en un tumor, la duplicación de la dosis destruirá 99% de las células. En consecuencia, la dosis y los intervalos de administración del medicamento, deben intentar alcanzar una exposición máxima del fármaco bajo un programa (frecuencia de dosis), enfocado a obtener mejor tolerancia a la toxicidad por parte del huésped.<sup>36</sup>

#### Quimioterapia combinada

En la actualidad, está reconocido el hecho de que la combinación de agentes antineoplásicos puede aumentar la potencia citotóxica de cada uno de los agentes por sí solos. Esto es particularmente evidente en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer de mama, linfoma, cáncer testicular, cáncer de vejiga, cáncer pulmonar de células pequeñas y leucemia aguda.<sup>36</sup>

#### Futuros ensayos

Se hace patente la necesidad de estudios prospectivos, ajustados a las múltiples variables oncológicas de los pacientes y que estandaricen al máximo las técnicas anestésicas y quirúrgicas, los fármacos y los factores perioperatorios, que puedan enmascarar los resultados.

Es importante evaluar la relevancia clínica de las potenciales diferencias de supervivencia que puede aportar una u otra técnica anestésica. Esta es una pregunta frecuente en oncología, no sólo en términos de tiempo, sino también en calidad de vida.

### **CONCLUSIONES**

El paciente con cáncer debe ser considerado de alto riesgo por su mal estado general, desnutrición y anemia; presenta una disminución del sistema inmunológico, que lo hace más susceptible a infecciones de tipo respiratorio, esto aunado a los efectos de la terapia antineoplásica con agentes quimioterápicos, radiaciones ionizantes, antibióticos, esteroides, cirugía radical de larga duración y con grandes pérdidas sanguíneas en la mayoría de los casos, que conllevan una exposición prolongada de agentes anestésicos, alteraciones del equilibrio ácido-base y trastornos en los factores de la coagulación.

Para que el anestesiólogo prevenga las posibles complicaciones que ocurran en el periodo transanestésico, deberá tener un conocimiento amplio de los tratamientos antineoplásicos (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, cirugía paliativa o curativa), los alcances terapéuticos, la importancia que implica la interacción de los diversos tratamientos antineoplásicos con los agentes anestésicos y sus efectos tóxicos que pueden ser inmediatos.

El propofol presenta un potencial beneficio como agente anestésico en el paciente con cáncer. Solo bastaría la acumulación de aún más evidencia científica que nos permita darle mayor valor al uso de este fármaco.

### **REFERENCIAS**



1. Pérez-Cruz E, Camacho-Limas CP. Cáncer del tracto digestivo: asociación entre el estado nutricional y la capacidad funcional. Gac Med Mex. [Internet]. 2017; [Citado 2 de enero de 2022]. 153(5):575-80. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.17002776> PMID:29099098
2. Mille-Loera JE, Cuellar-Guzmán LP, Alvarado-Pérez J, García-Velasco O, Fabela-Barragánmas JA. Consideraciones anestésicas en el paciente con cáncer. Rev Mexicana de Anestesiología. [Internet]. 2017 [Citado 2 de enero de 2022]. 153(5):575-80. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.17002776> PMID:29099098:40(1).132-4.
3. Michel Andrea Vivas. OMS: panorama mundial del cáncer-5 tipos de casos de cáncer más diagnosticados en 2020. [Internet]. Citado el 12 de enero de 2022. Disponible en: [www.consultorsalud.com/oms-panorama-mundial-del-cancer](http://www.consultorsalud.com/oms-panorama-mundial-del-cancer)
4. Estadísticas del cáncer. Instituto nacional de cáncer de los institutos nacionales de la salud de ee.uu. [Internet]. Citado el 12 de enero de 2022. Disponible en: [www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas](http://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas)
5. OPS-OMS. Perfiles de país sobre cancer, 2020 [Internet]. Citado el 12 de enero de 2022. Disponible en: [www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es](http://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es)
6. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Citado: diciembre 20, 2022. Disponible en : [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=292%3Acancer-program&catid=1872%3Acancer&Itemid=3904&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=292%3Acancer-program&catid=1872%3Acancer&Itemid=3904&lang=es)
7. Arbesú AL. Un mundo sin cáncer para 2025: Nosotros podemos 2018. [Internet] Citado: diciembre 20, 2022. Disponible en: <http://www.cuba.cu/salud/2018-02-03/un-mundo-sin-cancer-para-2025-nosotros-podemos/40005>
8. Anuario Estadístico de Salud
9. Cáncer.Net. Anestesia. [Internet] Citado: diciembre 20, 2022 Disponible en: [www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/cirugía/anestesia](http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/cirugía/anestesia)
10. Fuentes Díaz Z, Rodríguez Salazar O, Grau Ábalo R. Modelo pronóstico de mortalidad quirúrgica. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. 2018 [Internet]. Citado: diciembre 26, 2022 Disponible en: [www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/cirugía/anestesia;17\(1\):60-70](http://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/cirugía/anestesia;17(1):60-70).
11. Du Q, Liu J, Zhang X, Zhang X, Zhu H, Wei M, et al. Propofol inhibits proliferation, migration, and invasion but promotes apoptosis by regulation of Sox4 in endometrial cancer cells. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. FapUNIFESP (SciELO); 2018 Feb [Internet]. 26;51(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20176803>



12. Li R, Liu H, James P. Dilger, Jun Lin. Effect of Propofol on breast Cancer cell, the immune system, and patient outcome [immune system, and patient outcome]. BMC Anesthesiol. 2018. [Internet]; 18(77):18-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1414>
13. Reynoso NN, Mohar BA. Epidemiología del cáncer. En: Herrera GA, Namendys SSA, Meneses GA. Manual de Oncología procedimientos médico quirúrgico. Cap. 2, Sexta edición. McGrawHill. 2017; pp. 10-18.
14. Esteve N, Ferrer A, Mora C, Gómez G, Ribera H, Garrido P. ¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica? Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2014 [Internet]; Citado 2 de enero del 2022: 21(3):162. Disponible en: <https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000300007>.
15. Ciechanowicz SJ, Ma D. Anaesthesia for oncological surgery - can it really influence cancer recurrence? Anaesthesia. 2016 Feb [Internet]; Citado 4 de enero del 2022; 71(2):127-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anae.13342> PMID:26669960
16. Bonilla Castillo L, Pérez Herrero MA, Torrent A. Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica. Rev. Anestesiari. 2017;31(1):21-6.
17. Pierre C. Anestesia y Recurrencia: factores perioperatorios que favorecen recurrencia. Revista Mexicana de Anestesiología. 2015;38(1):314-7.
18. Cuéllar-Garduño N. Impacto de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer. Revista Mexicana de Anestesiología. 2014;37(1):296-8.
19. Vazquez Morales H, Cuéllar-Guzmán LP, Arévalo-Villa D. La ketamina, una alternativa en el tratamiento anestésico del paciente oncológico. Gac Mex Oncol. 2018 [Internet]; Citado 2 de enero del 2022; 17(2):114-20. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/j.gamo.18000077>
20. Bonilla-Castillo L, Pérez-Herrero MA, Abad-Torrent A. Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica. GATIV/29 marzo 2017 [Internet]. Citado 2 de enero del 2022. Disponible en: <https://anestesiari.org/2017/efectos-de-la-anestesia-inhalatoria-ointravenosa-sobre-la-supervivencia-o-recurrencia-en-cirugia-oncologica/>
21. Beloeil H, Nouette-Gaulain K. The perioperative period in cancer surgery: A critical moment! Is there a role for regional anesthesia in preventing cancer recurrence? Ann Fr Anesth Reanim 2012;31(6):528-36.
22. de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. Reg Anesth Pain Med 2011;36(3):271-7.



23. Esteve N, Rosario E, Gimenez I, Montero F, Baena M, Ferrer A. seguridad y efectividad del tratamiento del dolor agudo postoperatorio: seguimiento de 3670 pacientes. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2008;55:5541-7
24. Tjandra JJ, Chan MKY. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. Colorectal Disease 2006;8:375-88.
25. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, Solomon MJ. Metaanalysis of non-randomized comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. ANZ J Surg 2007;77(7):508-16.
26. Niranjana N, Bolton T, Berry C. Enhanced recovery after surgery - current trends in perioperative care. Update in Anesthesia 2010. [Internet] Citado 2 de enero del 2022. Disponible en: [www.anaesthesiologists.org](http://www.anaesthesiologists.org)
27. Xing SG, Zhang KJ, Qu JH, Ren YD, Luan Q. Propofol induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via ERK1/2-dependent upregulation of PUMA. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jul;22(13):4341-9. PMID:30024623
28. García-Velasco O, Mille-Loera JE, Rocha-Machado JF. Propofol en el paciente con cáncer. Revista Mexicana de Anestesiología. 2018;41(1):125-7.
29. Sumi C, Okamoto A, Tanaka H, Nishi K, Kusunoki M, Shoji T, et al. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner. PLoS One. 2018 Feb [Internet] Citado 2 de enero del 2022; 13(2): Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192796> PMID:29447230
30. Xu YJ, Li SY, Cheng Q, Chen WK, Wang SL, Ren Y, et al. Effects of anaesthesia on proliferation, invasion and apoptosis of LoVo colon cancer cells in vitro. Anaesthesia. 2016 Feb [Internet] Citado 2 de enero del 2022; 71(2):147-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/anae.13331> PMID:26669824
31. Wang ZT, Gong HY, Zheng F, Liu DJ, Yue XQ. Propofol suppresses proliferation and invasion of gastric cancer cells via downregulation of microRNA-221 expression. Genet Mol Res. 2015 Jul [Internet] Citado el 3 de enero del 2022; 14(3):8117-24. Disponible en: <https://doi.org/10.4238/2015.July.17.20> PMID:26214494
32. Zhang L, Wang N, Zhou S, Ye W, Jing G, Zhang M. Propofol induces proliferation and invasion of gallbladder cancer cells through activation of Nrf2. J Exp Clin Cancer Res. 2012 Aug [Internet] Citado el 3 de enero del 2022; 31(1):66. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-31-66> PMID:22901367
33. Tian HT, Duan XH, Yang YF, Wang Y, Bai QL, Zhang X. Effects of propofol or sevoflurane anesthesia on the perioperative inflammatory response, pulmonary function and cognitive function in patients receiving lung cancer resection. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017 Dec [Internet]; 21(23):5515-22. PMID:29243798



34. Chena X, Qichao Wua, Pengfei Suna, Yanjun Zhaoa, Minmin Zhua, Changhong Miaoa. Propofol Disrupts Aerobic Glycolysis in Colorectal Cancer Cells via Inactivation of the NMDAR-CAMKII-ERK Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018 [Internet] Citado el 3 de enero del 2022; 46(2):492-504. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000488617>.
35. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology*. 2016 Jan [Internet] Citado el 3 de enero del 2022;124(1):69-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000936> PMID:26556730
36. Zheng X, Wang Y, Dong L, Zhao S, Wang L, Chen H, et al. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on gastric cancer: a retrospective study. *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018 Mar [Internet] Citado el 3 de enero del 2022; 11:1141-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ott.s156792>
37. 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 Jun [Internet] Citado el 3 de enero del 2022;8(3):63-70. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/wjon1031e> PMID:29147437
38. Deng F, Ouyang M, Wang X, Yao X, Chen Y, Tao T, et al. Differential role of intravenous anesthetics in colorectal cancer progression: implications for clinical application. *Oncotarget*. 2016 Nov [Internet] Citado el 3 de enero del 2022;7(47):77087-95. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12800> PMID:27780923
39. Zhou Q, Tao T. Jun Fun, Cong Luo, Chen Zhu, Zai-Sheng Qin. Propofol inhibited invasion and decreased expression of PMEPA1 in MDA-MB-231 cells. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(10):14331-4.