

Artículo de revisión***Efecto de la técnica anestésica y el uso de opioides en la función inmune del paciente quirúrgico oncológico.*****Effect of the anesthetic technique and the use of opioids in the immune function of the oncological surgical patient.**

¹Jaime Alberto Ramírez-Villagómez. ¹Medico Residente del 2do. Año de Anestesiología. Benemérito Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco. México.

Fecha de recepción 18 nov/17

Fecha de aceptación 25 ene/18

Fecha de publicación 15 de marzo 2018

jarvil12@hotmail.com

Resumen.

La morbi-mortalidad en los pacientes que se ven afectados por patología oncológica, se presenta de en mayor medida secundario a metástasis, que cuando se compara con el tumor primario. Un rol central del sistema inmune es proteger contra la proliferación de células cancerígenas, lo que implica que cualquier factor que influya en la actividad antitumoral del sistema inmune, tenga un profundo impacto en el curso de la enfermedad. Aunque los opioides tradicionalmente han sido esenciales para el manejo de dolor perioperatorio, y siguen siendo piedra angular, se han realizado numerosos estudios in vitro, en animales y algunos en pacientes voluntarios, los cuales han arrojado información valiosa sobre el efecto de la inmunorregulación por uso de estos, siendo así importante comprender su potencial efecto clínico en este contexto. Por lo que se plantea hacer una revisión de la literatura por el interés emergente entre la posible asociación del uso perioperatorio de opioides, la recurrencia y metástasis, tras una cirugía oncológica.

Palabras clave. *Opioides, sistema inmune, analgesia; neoplasia, metástasis, células Natural Killer, angiogénesis.*

Abstract.

The morbidity and mortality in patients who are affected by oncological pathology, occurs to a greater extent

secondary to metastasis, than when compared with the primary tumor. The central role of the immune system is to protect against the proliferation of cancer cells, which implies that any factor that influences the antitumor activity of the immune system, has a big impact on the course of the disease. Although opioids have traditionally been used for the management of perioperative pain, several in vitro studies have been conducted in animals and some other in voluntary patients, which have shown valuable information on the effect of immunoregulation by their use, being thus important to understand their potential clinical effect in this context. So the main reason why we propose to review the literature is because of the emerging interest in the possible association of perioperative use of opioids, recurrence and metastasis, after oncological surgery.

Keywords: Opioids, Immune system, analgesia; neoplasia, metástasis, Natural Killer cells; angiogénesis.

Introducción.

El cáncer es una enfermedad crónico-degenerativa la cual presenta mayor incidencia entre la población adulta, en comparación con los niños o jóvenes, y es un padecimiento que no hace distinción de razas, nivel socioeconómico o género, aunque si se observa una diferencia en los tipos de cáncer que afectan a hombres y mujeres. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica que a nivel mundial en 2015, los tumores malignos de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado son los más comunes entre los varones, mientras que en las mujeres

son los de mama, colorrectal, pulmón, cuello del útero y estómago, causando millones de muertes anuales en todo el mundo.

El cáncer inicia como una alteración celular que provoca un aumento descontrolado de células anormales que crecen de forma invasiva y se propagan a través de los tejidos, lo que perturba el funcionamiento normal del organismo (1).

La OMS señala que la incidencia del cáncer aumenta con la edad, por lo cual el envejecimiento es un factor fundamental en su aparición y desarrollo, ya que implica una exposición acumulada a factores de riesgo para determinados tipos de cáncer; además, los mecanismos de reparación celular, que impiden el crecimiento anormal de células, pierden eficacia con la edad (OMS, 2015)

En México en 2013, del total de defunciones de la población mayor de 20 años, 13.6 % se debieron a algún tumor y de estas, 93.6 % a los tumores malignos. Por género, del total de defunciones por cáncer, 48.8 % ocurren en varones y 51.2 %, en mujeres (2).

La mayoría de pacientes son sometidos en estadios tempranos de la enfermedad, a biopsias o procedimientos quirúrgicos de escisión tumoral con el fin de interrumpir el curso de la misma, por lo que para llevarse a cabo, requerirán de un procedimiento anestésico en el que es fundamental el desempeño del anestesiólogo, para brindar de manera oportuna el un manejo perioperatorio adecuado, para mejorar los resultados y la sobrevida del enfermo a corto y largo plazo.

Material y métodos.

Se realizó una búsqueda sistemática de Ovid MEDLINE (PubMed) y Embase, base de datos Cochrane, hasta el 01 de Noviembre de 2017. Se buscaron intencionadamente estudios que evaluaron los efectos de la técnica anestésica y los opioides en el sistema inmune en pacientes con cáncer usando términos como: anestesia y metástasis, fármacos anestésicos y cáncer, anestésicos inhalados y cáncer, opioides y cáncer, técnica anestésica y cáncer.

Resultados. Se obtuvieron diversos artículos de estudios retrospectivos, o ensayos clínicos en los que se estudia el efecto de diferentes fármacos de uso perioperatorio, los cuales se exponen a continuación.

Opioides.

Investigaciones recientes han identificado que los opioides inhiben la inmunidad mediada por células y la inmunidad humorla; promueven además la migración de células tumorales, su proliferación y expresión genética del cáncer en células humanas *in vitro*; facilitando también la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis (3,4).

La inmunomodulación por opioides ocurre mediante varios procesos, por acción directa en las células del sistema inmune; sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y por modulación de la actividad simpática. Si bien es conocido que el estrés quirúrgico resulta en la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y del sistema nervioso simpático, y que por sí mismo conduce a una alteración de la inmunidad, éste efecto no se evidencia por más de dos horas post quirúrgicas; pero eso no nos excluye de brindar a los pacientes una adecuada analgesia en el post-operatorio, ya que al reducir la respuesta al estrés, la optimización de la analgesia desempeña un papel fundamental para disminuir la progresión por metástasis (5,6,7).

Diferentes opioides muestran varios efectos sobre el sistema inmune: inmunosupresor, inmunoestimulador o efecto doble. Es por tanto importante dilucidar la relación entre los opioides y la función inmune, ya que ésta desempeña un papel fundamental en diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, como la inflamación, el crecimiento tumoral y la metástasis.

Como sabemos, el fentanilo y su derivado sufentanilo, son dos opiáceos muy potentes utilizados comúnmente en anestesia. Aunque ambos se clasifican como agonistas μ puros, hay diferencias significativas en sus potencias, afinidades del receptor, lipofilicidad y farmacocinética. Ambos inhiben los componentes de la función inmune celular y humorla, como la producción de anticuerpos, la actividad de las células *Natural Killer* (NK), la expresión de citoquinas, las respuestas proliferativas de los linfocitos sanguíneos; y en un estudio realizado en China en 2014, Gong L. *et al*, observaron que la activación de células mononucleares de sangre periférica humana en presencia de fentanilo o sufentanilo, aumenta el número de *Tregs* (linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario) cuando se cultivó *in vitro*. Cabe señalar que los *Tregs* son un importante contribuyente a la supresión de la inmunidad antitumoral (8).

Quedando reportada así evidencia acerca de *Fentanilo* el cual suprime la cantidad y función de las células NK, las cuales juegan un rol en inmunidad innata y adaptativa, por lo que tras su empleo, incrementa el riesgo de metástasis tumoral también en modelos ratones.

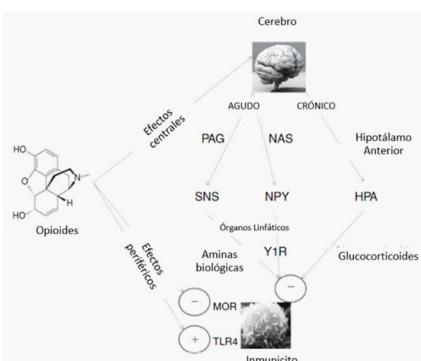
Por otra parte se ha encontrado que *Remifentanilo* a dosis bajas, no afecta la función celular NK en humanos sanos. (3)

De acuerdo a otros estudios, se reporta que el *Tramadol*, inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina además de unirse con baja afinidad a receptores *m*-opioides, pero también puede estimular la actividad citotóxica de las células NK en ambos ratas y humanos. (3) En un ensayo clínico realizado en 2010 en Milán, Italia, en el que dos grupos de pacientes recibieron por separado 100 mg de tramadol vs 10 mg de morfina inmediatamente después de una cirugía abdominal por carcinoma uterino, se observó que las células NK aumentaron significativamente en pacientes tratados con tramadol, en cambio se registró una disminución de la actividad de las células NK y disminuyó la proliferación de linfocitos con el uso de morfina. Considerando así un impacto favorable con el uso de tramadol en la inmunidad celular, por lo tanto éste puede ser una excelente alternativa analgésica en el paciente oncológico. (3)

La posibilidad de que las consecuencias inmunológicas por el uso de opioides, en especial de morfina, dependa de la exposición en un periodo de tiempo, ha sido observado en un estudio de 15 pacientes con cáncer avanzado; *Hashiguchi et al* (2005), reportaron que el impacto de opioides en la función inmune podría correlacionarse con la duración de la administración de opioides (1).

Figura 1: Mecanismos periféricos y centrales de inducción de opioides inmunosupresión.

(Boland et al, 2014 Adaptado al Español).



Los opioides son capaces de estimular angiogénesis en parte mediante la activación de *ciclooxygenasa 2* (COX-2). Esto aumenta la producción de prostaglandina E2, que promueve la angiogénesis y afecta directamente el crecimiento del tumor. Activación de vías de señalización periférica, siendo que la activación del receptor opioide desencadena múltiples eventos de señalización en sentido descendente, que incluyen: disminución de *Monofosfato de Adenosin Cílico* (cAMP), aumentando el *Óxido Nítrico* y niveles de *Monofosfato de Guanosina Cílico*, estimula también de fosfolipasa C, y Proteína Quinasa activada por Mitógeno (MAPK) y proteína quinasa C (1).

En la figura 1 se explica cómo es que los opioides pueden tener efectos directos en células inmunes, que expresan receptores mu-opioides (MOR) y TLR4. También pueden tener efectos sobre células inmunitarias específicas a través de mecanismos centrales. La administración aguda de opioide mejora la actividad en la materia gris periacueductal (PAG), que activa el sistema nervioso simpático (SNS). El SNS inerva órganos linfoides, como el bazo, y esta activación induce la liberación de aminas biológicas, que suprime la proliferación esplénica de linfocitos y citotoxicidad de las células NK. En segundo lugar, el uso prolongado de opioides aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) y la producción de glucocorticoides, que disminuye la citotoxicidad de las células NK. La morfina también puede actuar a través de receptores de dopamina (D1) en la corteza del núcleo *acumbens*, aumentando la liberación de neuropéptido Y (NPY) y reduciendo la citotoxicidad de células NK esplénicas en modelos de roedores.

También se ha demostrado que los efectos inmunosupresores de la morfina son evidentes a *dosis* mayores que las habituales para controlar el dolor, se requieren más de 10 mg de morfina para evidenciar completamente la supresión de la actividad de NK en humanos (5).

En lo que respecta a la *vía de administración*, se ha observado en pacientes con diversas neoplasias (incluidos mama, pulmón, ovario y próstata) tratados con morfina oral o *intratecal*, que la morfina depositada vía intratecal tiene un efecto más profundo que la morfina oral, sugiriendo un papel importante mediado centralmente (1).

Anestésicos Locales y Anestesia Neuroaxial.

Algunos estudios retrospectivos han encontrado una favorable asociación entre el uso de anestesia regional y una consecuente reducción en la prevalencia de metástasis (4).

Independientemente del anestésico local empleado, las técnicas de anestesia regional se asocian con una menor activación de respuesta al estrés. Esto permite una reducción en el uso de opioides así como una menor liberación de opioides endógenos y, en consecuencia, generar menor grado de inmunosupresión.

También se ha propuesto que los agentes anestésicos locales *per se* reducen la incidencia de recidiva del cáncer a través de acción antiinflamatoria, así como efectos directos sobre la proliferación y migración de células cancerígenas.

Lidocaína y Ropivacaína han demostrado tener efectos anti-proliferativos sobre células cancerígenas *in vitro*. Si bien se sabe que estos fármacos actúan a través de inhibición del canal de sodio, su potencial efecto benéfico en las células cancerígenas está mediado por un mecanismo alternativo a través de la inhibición del protooncogén *Src* (*gen promotor de crecimiento y división celular*); Sus funciones específicas incluyen la regulación de adherencia célula a célula y división de fibroblastos, y su sobreexpresión en tumores sólidos es asociado con progresión de células tumorales, invasión y metástasis (4). También se han reportado casos en los que la infiltración continua de la herida con anestésicos locales resulta ser una técnica útil y efectiva para el manejo del dolor postoperatorio después de cirugías colorrectales abiertas o laparoscópicas. Siendo así las técnicas analgésicas sin opioides una alternativa para pacientes oncológicos sometidos a cirugía, ya que pueden evitar la inmunosupresión que éstos producen. (3)

Se reporta con el uso de Ropivacaína, una reducción de la proliferación *in vitro* de células madre mesénquimas, que son actores clave en el crecimiento tumoral y una mayor citotoxicidad de una manera dependiente de la concentración, mientras se inhibe la transcripción vías relacionadas con la neoplasia y la metástasis (3).

Existen datos contradictorios para el uso de anestesia y analgesia regional, se ha establecido hasta la fecha, que la anestesia regional mejora la supervivencia pero no hay datos concluyentes de que disminuya la recurrencia de cáncer.

Anestésicos Volátiles.

Para los anestésicos volátiles, una revisión sistemática en 2016 demostró que aumenta la probabilidad de metástasis a distancia (6).

Un número creciente de estudios han investigado los efectos directos de agentes anestésicos volátiles en las células cancerosas, y los resultados han demostrado que inducen: *mitogénesis* (inducción de la mitosis o división celular), *angiogénesis* (formación de nuevos vasos sanguíneos) y *metástasis* (extensión tumoral a un órgano distinto al que se originó) (6).

En uno de estos estudios se investigó el efecto del isoflurano en la expresión de marcadores tumorales, incluido el *Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF-1)* y su capacidad proliferativa en células tumorales en cáncer de ovario. En el estudio los resultados mostraron que el isoflurano aumentó significativamente la expresión de los receptores *IGF-1*, progresión del ciclo celular y proliferación celular en células de cáncer de ovario 24 horas después de la exposición. También mostró una mayor expresión de los marcadores angiogénicos de *Factor de Crecimiento Endotelial Vasculares (VEGF)* y *Angiopoietina-1* después de la exposición al isoflurano junto con una angiogénesis aumentada. La migración de las células cancerosas después de la exposición al isoflurano fue asociado con una mayor producción de enzimas que generan destrucción proteica llamadas *metalloproteinasas 2 y 9*, las cuales juegan un papel clave en la degradación de matriz extracelular y así facilitan la propagación local de células tumorales (4).

Respecto a Sevoflurano se ha observado que se une a los linfocitos, interfiriendo con su actividad normal. Se ha demostrado que el Isoflurano y Sevoflurano inducen apoptosis *in vitro* en linfocitos-T humanos, de una forma dosis dependiente. (7)

Sobre este tema, los resultados de un pequeño ensayo clínico aleatorizado entre 40 pacientes que se presentaron para cirugía de cáncer de colon mostraron que los niveles séricos de factores proangiogénicos VEGF-C (Factor de crecimiento vascular endotelial C) y factor de crecimiento transformante beta-1 aumentó significativamente en los pacientes que recibieron anestesia general con anestésico volátil contra los que utilizaron una combinación de *propofol* y anestesia epidural (4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Se sugiere que el efecto de los AINE en la progresión de la enfermedad puede ser específica del tumor y mediada por un efecto directo sobre los receptores de Ciclooxygenasa-2 (COX-2) expresado por las células cancerígenas, así como por el antagonismo indirecto de la producción de prostaglandinas por parte de las células NK. La expresión de COX-2 en muchos tipos de células cancerígenas se asocia con un aumento de la resistencia a la apoptosis (destrucción celular) y la producción de prostaglandinas implicadas en el crecimiento tumoral. El uso agudo de AINE como analgésicos en el paciente con cáncer se ha asociado con la regresión del tumor, presumiblemente a través de la inhibición de COX-2 y síntesis de prostaglandinas, aunque otras vías alternativas e independientes de COX también pueden jugar un papel específico en los AINE que son selectivos de COX-2 (4).

El uso de un AINE postoperatorio (ketorolaco) se ha asociado con disminución de recurrencia después de la cirugía por cáncer de mama, posiblemente a través de efectos mediados por las prostaglandinas en la inmunidad. Un informe reciente muestra que un apego a los protocolos de la Sociedad ERAS (Mejorando la Recuperación Despues de la Cirugía, por sus siglas en inglés), se asoció con mejora de la supervivencia del cáncer a los 5 años (6).

Corticoesteroides.

Los esteroides administrados en el período perioperatorio tienen efectos inmunomoduladores que incluyen la supresión de células NK y aumenta la resistencia de la célula tumoral a apoptosis (4).

La *dexametasona* es un antiemético frecuentemente utilizado en el período perioperatorio, y puede ser potencialmente pro-analgésico. Un estudio reciente que informa sobre cinco años de seguimiento de pacientes que recibieron dexametasona o placebo antes de ser sometidos a colectomía electiva por cáncer de colon anterior, no reporta diferencias en la supervivencia general o sin enfermedad entre los dos grupos. Sin embargo, los pacientes que recibieron una dosis de dexametasona de 8 mg tuvieron una tasa

significativamente mayor de recurrencia a distancia en comparación con aquellos que recibieron placebo (4).

Efecto del oxígeno suplementario.

El exceso de administración de *Oxígeno Suplementario*, se ha asociado con aumento de la morbilidad y la mortalidad en varias condiciones médicas. Existen estudios en el postoperatorio de pacientes tratados regularmente con alta fracción inspirada, en los cuales las concentraciones de oxígeno han mostrado resultados variables, concluyendo que tiene efecto proangiogénico en micrometastasis (4). Por lo que su uso debería hacerse de manera juiciosa por parte de los anestesiólogos el transoperatorio, en caso de conservar niveles de saturación de oxígeno óptimas ($>94\%$) no existiría motivo suficiente para emplearlo.

Tipo de Cirugía.

Cabe mencionar, sin restar la importancia que amerita, que el impacto en los resultados de los pacientes post quirúrgicos no solamente tiene relación con el evento y procedimiento anestésico, por ejemplo, la cirugía laparoscópica se ha vuelto popular para el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal y otras tumoraciones, ya que por medio de ésta técnica se ocasiona un trauma quirúrgico mínimo en comparación con una cirugía abierta como pudiera ser una Laparotomía exploradora, también se asocia a menor dolor postoperatorio y una rápida incorporación a las actividades cotidianas, teniendo un periodo de hospitalización más corta.

También, la técnica Laparoscópica ha mostrado resultados beneficiosos en términos de mejor función inmune postoperatoria, menor morbilidad, menor recurrencia y mayor supervivencia en pacientes oncológicos, en comparación con la cirugía abierta (3).

Conclusión.

Los estudios clínicos experimentales y otros por su parte retrospectivos, indican una asociación entre técnica anestésica y analgésica y la recurrencia de cáncer o metástasis, aunque son escasos los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. La principal limitación de la mayoría de trabajos publicados hasta la fecha es su diseño retrospectivo. Hay frecuentes sesgos descontrolados y no reconocidos y diferentes criterios con respecto a los datos,

como lo es el escenario clínico del cáncer en el momento de la cirugía, la biología y estirpe del tumor subyacente, la habilidad quirúrgica de los cirujanos y los efectos de terapias adyuvantes perioperatorias como la quimioterapia o radioterapia.

En pacientes oncológicos, los opioides se usan principalmente para el tratamiento del dolor agudo quirúrgico y crónico. Sin embargo, los opioides tienen muchos efectos no analgésicos, hablando específicamente, efectos directos e indirectos sobre las células cancerígenas y sobre la inmunidad antitumoral (Células NK, macrófagos y células T).

Los efectos directos de los opioides sobre las células inmunes se manifiestan a través de *receptores tipo Toll*, mientras que los efectos indirectos se manifiestan a través del sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

Existen metaanálisis sobre estudios quirúrgicos, en los cuales tras la disminución de uso de opiáceos transoperatorios, informan una asociación entre la mejoría de la supervivencia libre de recidiva y/o global con anestesia regional o neuroaxial en comparación con los opiáceos administrados vía sistémica.

Por lo que a la fecha se requieren más ensayos clínicos, prospectivos, aleatorizados y controlados que arrojen información sobre el seguimiento a largo plazo en la clínica de los pacientes y recidiva o metástasis del tumor primario, en los que se pueda dilucidar con claridad el efecto de cada uno de los fármacos con los que cuenta el anestesiólogo en todo su arsenal, y éste pueda elegir la mejor técnica que le convenga al paciente, siempre teniendo en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia de éstos, para tener mejores resultados en la calidad de vida con un adecuado manejo del dolor a corto, mediano y largo plazo del paciente quirúrgico oncológico.

Conflictos de intereses. Ninguno declarado.

Referencias.

1. Boland, J W. et al. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *British Journal of Cancer* 2014; 111:866-873.
2. Estadísticas a Propósito del día mundial contra el cáncer. INEGI Estadísticas de Mortalidad. 2015.
3. Kim S Y. Effects of postoperative pain management on Immune function after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Medicine Journal*. 2016; 95(19):e3602.
4. Byrne K. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Canadian Journal of Anesthesiology*. 2016; 63(2):184-192.
5. Sacerdote Paola, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesthesia and analgesia*. 2000; 90(6):1411-1414.
6. Beverly A. Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiology Clinics*. Elsevier. 2017; 35(2):e115-e143.
7. Heaney A. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(S1): i17–i28.
8. Gong, L. et al. Effects of fentanyl anesthesia and sufentanil anesthesia on regulatory T cells frequencies. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 15-7(11):7708-7716.
9. Boland JW. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *British Journal of Pharmacology*. 2017; e139-03.
10. Grace PM. Opioid-induced central immune signaling: Implications for opioid analgesia. *Headache Journal*. 2015; 55(4):475-89.
11. Liang X. Opioid system modulates the immune function: a review. *translational perioperative and pain medicine*. 2016; 1(1):5-13.
12. Sun Y. The effects of perioperative regional anesthesia and analgesia on cancer recurrence and survival after oncology surgery. A systemic review and meta-analasys. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2015; 40(5):589-98.
13. McCarthy, L. Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug and Alcohol dependence*. Elsevier Science Ireland. 2001; 1;62(2):111-23.