

**DESENLACES INMUNOLÓGICOS DE PACIENTES CON CÁNCER SOMETIDOS A
DIFERENTES TÉCNICAS ANÉSTESICAS: REVISIÓN DE ALCANCE**

REALIZADO POR:

Martin Leonardo Guayacán Baquero

Andrés Felipe Flórez Acevedo

TUTORES

Jhon Jairo Osorio Mejía. *Asesor temático.*

Ana María Barragán. *Asesor metodológico.*

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Revisión de alcance (Scoping review)

Instituciones participantes: No aplica

Tipo de investigación: Revisión sistemática

Investigador principal: Martin Leonardo Guayacán Baquero
/ Andrés Felipe Flórez Acevedo

Investigadores asociados: No aplica

Asesor clínico o temático: Jhon Jairo Osorio mejía.

Asesor metodológico: Ana María Barragán González.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Glosario

CNK: células naturales killer.

CD4: Citoquina

CD8 :Citoquina

Th1: Linfocitos T helper 1

Th2: Linfocitos T helper 2

IgG: Inmunoglobulina G

Receptor - KIR: Receptores killer-cell inmunoglobulina like

HLA: Histocompatibilidad

IL: Interloquina

TGFβ: Factor de Crecimiento Transformante β

TNF -α: Factor de necrosis tumoral α

LMA: leucemia mieloide aguda

COX 1-2: Cicloxigenasa 1-2

PGE2: Prostaglandina E2

IFN: Interferones

MDSC: Células supresoras derivadas de mieloides

MAPK: Proteína quinasa p38 activada por mitógeno

RE: Receptor de estrógeno

HIF-1α: Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia

IGF-1 : Factor de crecimiento similar a la insulina

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

N2O: Oxido nitroso

TLR4: Receptor tipo 4 en los macrófagos

NX: Naloxona

MNTX: Metilnaltrexona

LLC: Carcinoma de pulmón de Lewis

MOR: Receptor μ-opioide

NSCLC: Cáncer de pulmón no microcítico

BRAF: Proteína quinasa B-raf

AR: anestesia regional

ASA: Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

CP: Cohorte prospectiva

CT: Corte Transversal

CR: Cohorte retrospectiva

Contenido

0. Resumen

0. Resumen.....	8
1. Antecedentes	9
1.1. Descripción de la condición	9
1.2. Descripción de la intervención	13
1.3. Por qué es importante realizar esta revisión de alcance	19
2. Pregunta de investigación	19
3. Objetivo	19
4. Metodología	19
4.1. Tipo y diseño de estudio:.....	19
4.2. Selección de estudios.....	20
4.3. Tipo de participantes	20
4.4. Tipo de intervención.....	20
4.5. Tipos de desenlaces.....	20
4.6. Métodos de búsqueda para la identificación de revisiones	21
4.7. Recuperación de datos y análisis.....	21
4.7.1. Selección de artículos.....	21
4.7.2. Graficación de datos	21
4.7.3. Síntesis de resultados	22
5. Resultados	22
5.1. Selección de fuentes de información	22
1.1. Características de revisiones no incluidas	23
1.2. Características de las fuentes de evidencia	26
2. Discusión	38
2.1. Conclusiones	41
3. Administración del proyecto	42
3.1. Cronograma	42
3.2. Presupuesto	42
4. Referencia	43
5. Anexos	54
5.1. Anexo 1. Términos de búsqueda por base de datos	54
5.2. Anexo 2. Mapa de distribución geográfica del número de pacientes de los estudios descritos.....	65

5.3. *Anexo 3. Descripción de metodología de los estudios*..... 67

0. Resumen.

El cáncer es una de las patologías de mayor aumento de morbilidad a nivel mundial, siendo el manejo quirúrgico uno de los pilares fundamentales para su tratamiento, en donde el acto anestésico cada vez cobra más relevancia, se ha planteado impacto desde el punto de vista inmunológico y en la recidiva tumoral según el tipo y la técnica anestésica realizada.

El objetivo de esta revisión de alcance es proveer un marco sobre el conocimiento disponible alrededor del efecto de las técnicas anestésicas sobre la función inmunológica mediada por CNK e interleucinas de pacientes con cáncer sometidos a tratamiento quirúrgico para el manejo de la patología.

Se incluirán todos los diseños epidemiológicos entre los años 2009 a 2019 de pacientes con cáncer en quienes se hayan realizado técnicas anestésicas en procedimientos quirúrgicos y documentado medición de función de sistema inmune según cada técnica anestésica usada.

Se encontraron 13 artículos los cuales incluyeron 745 pacientes en diferentes partes del mundo. Midiendo recuento de CNK, recuento de CD4, CD8 y la relación entre CD4/CD8, así como niveles de interleucinas en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con técnicas anestésicas general o combinada.

Conclusión: Según los resultados de la revisión se encontró que al comparar las técnicas anestésicas general endovenosa vs inhalatoria, no había diferencias significativas a favor de alguna de las dos técnicas. Caso contrario sucedió al comparar anestesia general vs técnica neuroaxial o bloqueo periférico en donde se encontró mayor conteo leucocitario y mayor respuesta inmune en los pacientes llevados a procedimientos quirúrgicos con técnicas regionales.

1. Antecedentes

1.1. Descripción de la condición

El cáncer es la primera causa de muerte a nivel mundial, incluso después de la resección del tumor primario¹. Su incidencia para el año 2012 era de 14,1 millones de casos nuevos cada año a nivel mundial, esta incidencia ha venido en aumento teniendo un estimado en Colombia de 178 casos por cada 100000 habitantes para el año 2018. Dentro de los tipos de cáncer más comunes se encuentran el de pulmón, seno, intestino y próstata, en donde la mortalidad se asocia en gran parte a las recurrencias o metástasis más que al tumor primario². El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar de todas las causas de muerte por cáncer³. La resección quirúrgica es uno de los pilares del tratamiento de tumores sólidos y en algún momento fue la única herramienta terapéutica⁴.

Los factores de riesgo que han sugerido recidiva tumoral pueden agruparse en aquellos relacionados con características tales como : inmunosupresión resultado de la propia enfermedad neoplásica⁵, malnutrición, estrés psicológico, quimioterapia, terapia de radiación (los cuales inducen apoptosis de las células inmunes)⁶y otras relacionadas con factores intraoperatorios como la hipoxia e hipotensión, anestésicos, inflamación postquirúrgica, manejo del dolor, hipotermia, hiperglicemia y transfusión sanguínea entre otras¹.

La hipótesis sobre el sistema de inmunovigilancia plantea que las células inmunes circulantes son capaces de reconocer antígenos específicos tumorales y aquellos asociados al tumor, lo cual permite identificar y destruir las células malignas⁷. Esta inmunidad está definida como la primera línea de defensa y protección dentro de las que se incluyen las membranas epiteliales, células dendríticas, el complemento y CNK, siendo de especial interés para los investigadores de esta propuesta, la alteración de la actividad de los linfocitos T y las células natural killer ocasionada por anestésicos¹.

Células Natural Killer-CNK

Las CNK, se caracterizan por tener la capacidad de identificar y neutralizar células infectadas por virus o células tumorales sin necesidad de una sensibilización previa⁸. Estas se desarrollan en la médula ósea a partir del progenitor linfoide, y se encuentran en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos, sangre periférica, hígado y pulmones. Conforman el 10 al 15% de los linfocitos y expresan los marcadores de superficie CD56 y CD16⁹.

Las CNK conforman dos subgrupos; CD56^{dim} y CD56^{bright}. Las CNK CD56^{dim} se caracterizan por una baja expresión del marcador CD56 y una expresión alta del CD16. Corresponden al 90-95% de la población de las CNK de la sangre periférica, con gran capacidad citotóxica. Las CD56^{bright} tienen una expresión inversa a sus homologas, con una elevada expresión del marcador CD56 y baja del CD16. Corresponden al 10% de las CNK en sangre periférica y secretan citoquinas inmunorreguladoras cuando son activadas⁹.

El marcador CD16 es un receptor de baja afinidad para el fragmento Fc en la inmunoglobulina IgG, el cual activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Por lo tanto, el subgrupo de CNK con mayor expresión de este marcador, genera una mayor citotoxicidad¹⁰.

Las células CD56^{dim}, presentan una elevada densidad de los receptores killer-cell inmunoglobulina like receptor-KIR y baja de receptores NKG2, diferenciando de esta forma las células tumorales que van a eliminar, así como las propiedades alorreactivas¹⁰.

Las CD56^{bright} de los nódulos linfáticos, son capaces de modular la respuesta inmune regulando las células dendríticas y estimulando la activación de linfocitos T hacia un perfil Th1. Por tanto, las CNK influyen tanto en la respuesta innata como en la adaptativa del sistema inmune mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias y mediante la interacción célula a célula¹⁰.

Las CNK son capaces de reconocer moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad-CMH-I, del tipo HLA-A, HLA-B y HLA-C, mediante los receptores de KIR, independientemente del tipo de péptido presente la molécula del CMH-I. La interacción entre los KIR y los complejos CMH-I, provoca una señal inhibitoria a la CNK a través de intracelular tyrosine-based inhibitory motifs-ITIM, en los receptores. Es decir que mientras las células presenten menor expresión de CMH-I serán más susceptibles a la citotoxicidad de las CNK ¹⁰.

Otro grupo de receptores inhibitorios, son los CD94/NKG2A, que reconocen moléculas del CMH-I del tipo antígeno leucocitario humano E. HLA-E. En este caso la unión NKG2A/HLA-E, también inhibe la citotoxicidad de las CNK¹¹.

Las CNK, presentan en su superficie receptores activadores KIR2DS, KIR3DS, NKG2C, NKG2E/H y NKG2F, y como receptores citotóxicos NKP30, NKP44, NKP46, NKP80, DNAM-1 y 2B414, los cuales se caracterizan por presentar vías intracelulares de tirosina, las cuales transmiten la señal activadora a la célula a través de intracelular tyrosine-based inhibitory motifs-ITIM (de igual forma que los receptores de inhibición)⁸. De estos, el receptor NKG2D reconoce proteínas de unión UL16 binding protein-UL16, y genes AB del Complejo Mayor de Histocompatibilidad I (MICA/MICB), y los receptores citotóxicos naturales NKP30, NKP44 y NKP46 identifican heparina sulfato expresada en la superficie de las células malignas. DNAM-1, NKp80 y 2B4 (CD244) se unen a proteínas sobre expresadas en células malignas. Sin embargo, muchas de las células tumorales disminuyen la expresión de CMH-I en su superficie para no ser detectadas por los linfocitos T citotóxicos ⁹.

Intervención de las CNK en el Cáncer

Las CNK se han estudiado a nivel experimental como una herramienta útil en la inmunoterapia frente al cáncer ¹¹. Una de las ventajas de las CNK, es que no se requiere de sensibilización previa para generar la lisis de la célula diana, así como

también, la falta de especificidad ligada al antígeno, su corto tiempo de vida y la facilidad que presentan para ser aisladas y expandidas in vitro ⁹. Sin embargo, las células malignas disminuyen la expresión de CMH-I, para no ser detectadas y eliminadas. De igual forma, minimizan los receptores de las CNK, así como también, la sobreexpresión de CMH-I, lo cual genera aumento en los receptores inhibitorios para las CNK. Otro mecanismo es la secreción de citoquinas inmunosupresoras (IL-10 o TGFβ), que inhiben la producción de citoquinas activadoras de la inmunidad así como la proliferación de linfocitos ¹².

La citoquina IL-2 puede activar a las CNK, así como aumentar la citotoxicidad frente a las células tumorales. En este sentido en un ensayo clínico, Burns y cols (2003), utilizaron CNK activada con IL-2 en 57 pacientes con diferentes edades entre 18 y 56 años, con linfoma no Hodgkin, cáncer de mama o de riñón, encontrando ausencia de toxicidad por IL-2 en dosis bajas, pero no mejoría en la enfermedad, supervivencia y la recaída ¹³. Un estudio realizado en 43 pacientes con leucemia mieloide aguda-LMA, carcinoma renal y melanoma, en los que se utilizó el mismo tratamiento, encontraron una remisión de la enfermedad en un 30%. A pesar de esto, se presentaron recaídas debido a que las moléculas de CMH-I que interaccionaban con los receptores KIR inhibitorios, disminuyeron la capacidad citotóxica de las CNK¹⁴.

La incompatibilidad entre los receptores KIR inhibitorios y sus ligandos preceden la alorreactividad de las CNK. En este caso las CNK alogénicas son útiles al presentarse ausencia de uno o varios ligandos KIR que pueden estar presentes en el donante, por lo que los receptores de inhibición no reconocerían los ligandos de las CNK, y se ejercería la citotoxicidad y destrucción tumoral. Al respecto, Rubnitz y cols, utilizaron CNK alogénicas y posteriormente IL-2 en 10 pacientes entre los 0.7 y 21 años con leucemia mieloide aguda, en los que no se presentaron complicaciones a los dos años del tratamiento ¹⁵. De igual forma se han obtenido resultados positivos y significativos en tumores sólidos en cáncer de mama y ovárico hasta en un 20%¹⁶.

1.2. Descripción de la intervención

A pesar de los pocos estudios prospectivos en donde se comparen las diferentes técnicas anestésicas y analgésicas sobre la actividad de las células antitumorales en pacientes que son llevados a cirugías oncológicas, se ha evidenciado tanto efecto deletéreo como benéfico dependiendo de la técnica usada, por ejemplo los agentes anestésicos inhalados disminuyen la actividad de las CNK, efecto que no se ha evidenciado con el uso de propofol^{17 5}. Para entender el efecto de los anestésicos en las CNK se presentarán por tipo de anestésicos.

Inhibidores de la COX-2

La inducción de COX-2, presente en el cáncer, ejerce un rol en la evasión y resistencia a la respuesta inmune. Los inhibidores COX-2 aumentan la citotoxicidad de las CNK y el antagonismo β -adrenérgico, así como también, minimizan la retención tumoral pulmonar postoperatoria ¹⁸. Además, se ha demostrado que el antagonismo β -adrenérgico combinado y la inhibición de la COX-2 eliminan LTR y disminuyen la metástasis en modelos animales ¹⁹. Un inhibidor selectivo de COX-2 puede suprimir la liberación de Prostaglandina E2 (PGE2) y promover las respuestas inmunes de CTL que causan la regresión del tumor ovárico²⁰. De la misma forma se ha demostrado que un inhibidor de la COX-2 reduce los niveles de PGE2, lo cual provoca una minimización de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), las cuales provocan la reversión de la tolerancia de las células T²¹. El tratamiento preoperatorio con fármacos antiinflamatorios no esteroideos aumenta la infiltración de células inmunes activadas en el tejido del cáncer colorrectal ²². Otro estudio demostró que la lidocaína a concentraciones clínicas típicas, potenciaba la actividad de las CNK contra las células cancerosas in vitro mediante la liberación de gránulos líticos ²³.

Anestésicos endovenosos

El fentanilo y el sulfentanilo disminuyen la actividad de las CNK pero aumentan las células T reguladoras. El sulfentanilo inhibe la migración de leucocitos²⁴. El alfentanil

disminuye la actividad de las células NK²⁵, y el remifentanil ha demostrado la supresión de la actividad de las células NK y la proliferación de linfocitos en un estudio en ratas ²⁶. Una comparación de sulfentanilo y remifentanilo usando infusión controlada por objetivo durante la resección del cáncer colorrectal laparoscópico mostró que el cortisol y la IL-6 aumentaron más en el grupo de remifentanilo y que la proporción de subconjuntos de células T disminuyó más en el grupo de sulfentanilo ²⁷. La ketamina y el tiopental estimulan la metástasis pulmonar y hepática en modelos animales ³, al suprimir las CNK en un estudio con ratas ⁵.

Anestésicos volátiles

En un estudio realizado en ratones se afirma que el halotano puede estimular metástasis pulmonar y hepática³. Por el contrario, el sevoflurano suprime el crecimiento inducible por hipoxia y la metástasis de células de cáncer de pulmón mediante la inhibición de HIF-1 α , que participa en la vía de señalización de la proteína quinasa p38 activada por mitógeno (MAPK)²⁸. Otro estudio ha demostrado que aumenta la proliferación, migración e invasión celular de cáncer de mama positivas para receptor de estrógeno (RE), así como la proliferación y migración de células RE-negativas ²⁹. Un ensayo clínico in vitro encontró que pacientes que recibieron sevoflurano y un opioide en cirugía de cáncer de mama, no presentaron inhibición de la proliferación de células de cáncer de mama ER-negativas, pero quienes recibieron Propofol y anestesia paravertebral sí inhibieron la proliferación ³⁰. De igual manera sugieren que el sevoflurano aumenta las proteínas HIF-2 α citoplasmáticas y MAPK p38 nucleares en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello comparándolo con la anestesia intravenosa total (TIVA) con propofol³¹. El isoflurano se asocia con un aumento de los niveles de HIF-1 α y una mayor proliferación y migración de células de cáncer de próstata ³². Por el contrario, el Propofol previene la activación de HIF-1 α inducida por isoflurano, que se asocia con una reducción parcial de las actividades malignas de las células cancerosas ³². Además, el crecimiento tumoral inoculado en ratones se suprime con Propofol, que puede tener efectos antitumorales inmunomediados ¹⁶. También se encontró que no aumenta el potencial maligno de las

células de cáncer de ovario a través de la regulación positiva del factor de crecimiento similar a la insulina IGF-1 y su receptor IGF-1R, así como VEGF, angiopoyetina-1, MMP-2 y MMP-9 ³³. Además, la exposición al isoflurano conduce a la resistencia apoptótica en células de cáncer de colon humano a través de un mecanismo dependiente de caveolina-1 ³⁴. El óxido nitroso (N2O) altera la síntesis de ADN, purina y timidilato, que a su vez puede causar oncogénesis ³⁵. Un modelo de ratón portador de tumores demostró que el N2O suprime la quimiotaxis, que puede ser el estimulador más potente del desarrollo posquirúrgico de metástasis hepáticas y pulmonares ³. Sin embargo, es poco probable que el N2O aumente el riesgo de recurrencia del cáncer en comparación con el del nitrógeno.

Opioides y otros agentes

Ya se ha demostrado que los opioides generalmente inhiben la proliferación de linfocitos T²⁶. La morfina inhibe la actividad de las células NK y la diferenciación de las células T, estimula la apoptosis de los linfocitos y minimiza la expresión del receptor tipo 4 (TLR4) en los macrófagos ²⁵. Los analgésicos opioides comunes pueden afectar el desarrollo tumoral a través de la modulación de la proliferación celular y la muerte celular^{36 37}. Se ha sugerido que los opioides suprimen la respuesta inmune debido a que varias células inmunes competentes expresan receptores opioides e inducen apoptosis durante el tratamiento con alcaloides opioides. La promoción del crecimiento tumoral está mediada por las enzimas AKT y ERK, mientras que los efectos promotores del daño celular están mediados por la inhibición de NF-κB, aumento de la expresión de Fas, estabilización de p53, activación de p38 y JNK³⁷. Es probable que la proliferación celular inducida por opioides y la muerte celular dependan de la concentración de opioides o la duración de la exposición. La promoción del crecimiento tumoral se produce con bajas concentraciones o dosis únicas de opioides, mientras que la inhibición del crecimiento se produce con el uso crónico de opioides o concentraciones de fármaco relativamente altas³⁸.

Las células de cáncer de mama tratadas con bajas concentraciones de morfina inducen aumentos dependientes de la concentración de la actividad de GTPasa sensibles a la naloxona-NX, con señales de morfina que se transmiten por receptores opioides a través de una proteína G ³⁹. Por el contrario, La NX no elimina los efectos antiproliferativos de la morfina. La fosforilación y estabilización de p53 inducida por morfina en células de cáncer de mama que expresan p53 de tipo salvaje causa una producción incrementada de proteínas dependientes de p53, incluyendo p21, Bax y Fas³⁹. Estos hallazgos sugieren que la morfina puede reducir el crecimiento de ciertas células cancerosas a través de la activación de p53. Además, se ha demostrado que la morfina inhibe la expresión y la secreción de MMP-2 y MMP-9 en células de cáncer de mama de una manera dependiente del tiempo y de la concentración. Esta actividad de MMP no es reversible con NX, lo que indica que la atenuación de la secreción de MMP por la morfina no está mediada por receptores opioides, sino que está controlada por el sistema NO ⁴⁰.

Con base en estudios preclínicos y clínicos, las diferencias en las tasas de recurrencia para ciertos cánceres pueden deberse a la supresión inmune y los efectos directos de la anestesia volátil y los opioides sobre el crecimiento del cáncer. La sobreexpresión del receptor μ -opioides (MOR), que promueve el crecimiento tumoral y la metástasis, se observa en varios cánceres humanos ⁴¹. La activación de AKT y mTOR, la proliferación celular y la extravasación están relacionadas con la sobreexpresión MOR en un modelo de ratón desnudo de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) ⁴². Además, se ha observado un posible efecto directo de los opiáceos en modelos animales que muestran MOR que regula la tumorigenicidad en el carcinoma de pulmón de Lewis (LLC) ⁴³. De forma similar, un estudio ha demostrado el posible efecto directo de los opioides en el MOR a través de la proliferación de la señalización del factor de crecimiento, la migración y la transición epitelio-mesenquimal durante la progresión del cáncer de pulmón ⁴⁴. El tratamiento con metilnaltrexona (MNTX), un antagonista opioide periférico, inhibe la invasión LLC y el crecimiento independiente del anclaje, mientras que la infusión continua de MNTX disminuye el crecimiento primario del tumor LLC y la metástasis pulmonar ⁴³. Además, MNTX inhibe la

proliferación y migración inducida por opioides de células endoteliales microvasculares pulmonares a través de sus efectos sobre la fosforilación del receptor de VEGF y la transactivación e inhibición de la activación de Rho A ⁴⁵. Clínicamente, el tratamiento con MNTX se asocia con una mayor supervivencia general en pacientes con cáncer avanzado; este hallazgo apoya la hipótesis de que MOR está involucrado en la progresión del tumor y que MNTX puede dirigirse a MOR⁴⁵. Debido a que la morfina transactiva recíprocamente los receptores MOR y VEGF, los ratones MOR knockout no desarrollan tumores significativos de cáncer de pulmón; El tratamiento con MNTX disminuye marcadamente el crecimiento tumoral en modelos experimentales de ratón ⁴⁶.

La morfina a concentraciones clínicas en sangre estimula la proliferación y angiogénesis de células endoteliales microvasculares activando la fosforilación de MAPK / ERK usando receptores de proteína G acoplados a Gi/Go y NO. Los efectos incluyen la inhibición apoptótica de la apoptosis mediante la activación de AKT y la promoción de la progresión del ciclo celular a través del aumento de ciclina D1 ⁴⁷. La morfina en dosis clínicamente útiles promueve la neovascularización del tumor y la progresión en un modelo de xenoinjerto de un tumor de mama humano ⁴⁷. De forma similar, las dosis clínicas de morfina promueven la angiogénesis y la progresión tumoral en células de cáncer de mama ER-negativas in vitro e in vivo ⁴⁸. La morfina también puede estimular la proliferación de células endoteliales vasculares in vitro, que está mediada por la vía MAPK ⁴⁹. Es probable que MOR tenga un papel importante en la angiogénesis y la señalización oncogénica.

La administración de morfina preoperatoria y postoperatoria para la analgesia disminuye los efectos quirúrgicos de promoción del tumor en un modelo de rata ⁵⁰. El tratamiento de morfina preoperatorio y postoperatorio en ratas reduce significativamente los aumentos de corticosterona inducidos por la cirugía ⁵¹. Este hallazgo sugiere que la morfina preoperatoria puede jugar un papel clave en la protección contra la metástasis inducida por cirugía. El uso de opiáceos intraoperatorios se ha asociado con una mayor supervivencia global en pacientes con CPCNP en estadio I pero no en estadio II o III ⁵².

El fentanilo ha demostrado efectos antitumorales en células de cáncer colorrectal in vitro. Su uso está asociado con la disminución de la formación de clones celulares y la inhibición de la migración celular y la invasión a través de la inhibición de la regulación negativa de la secuencia específica de transformación E26 en serina / treonina quinasa proteína quinasa B-raf (BRAF) - lncRNA activado ⁵³. Un ensayo clínico en ratones ha demostrado que el fentanilo inhibe el crecimiento tumoral y la invasión celular en el cáncer colorrectal regulando negativamente la expresión de miR-182 y MMP-9 utilizando β -catenina ⁵⁴. otro ensayo clínico in vitro mostró que el sulfentanilo no afecta la tasa de apoptosis o la distribución del ciclo celular de las células de cáncer de colon y de páncreas a concentraciones clínicas in vitro ⁵⁵.

Aunque los ensayos clínicos han sugerido los beneficios del uso de AR para evitar los opiáceos, no está claro si los beneficios se obtienen al suspender los opioides o al agregar RA. La administración de morfina puede ser beneficiosa para el control del dolor, pero MOR está involucrada en la progresión del tumor para ciertos tipos de células cancerosas⁵⁶. Los opiáceos pueden desempeñar un papel crucial en la metástasis y recidiva del cáncer, pero este efecto varía según el tipo de célula cancerosa. La prostaglandina E2, un factor angiogénico soluble derivado de tumores se asocia con la angiogénesis independiente de VEGF. La producción de PGE2 en modelos preclínicos de cáncer de mama y colon está controlada por la expresión de COX-2 y la inhibición de COX-2 mejora el bloqueo de VEGF para inhibir la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis para aumentar la supervivencia general⁵⁷. Los estudios previos de control de casos muestran que los inhibidores COX-2 selectivos reducen el riesgo de cáncer de mama y colorrectal, ⁵⁸ ⁵⁹ y que el ketorolaco, analgésico AINE, se asocia con una reducción de cinco veces en la recidiva del cáncer en los primeros años posteriores a la cirugía mamaria ⁵⁹. Debido a que la inflamación transitoria y sistémica después de la cirugía puede estar involucrada en la siembra de tumor metastásico y la angiogénesis, los agentes antiinflamatorios perioperatorios se pueden usar para bloquear esos efectos.

1.3. Por qué es importante realizar esta revisión de alcance

El cáncer es un patología que viene en aumento dado su aumento en incidencia, tratar de manejar todas las variables que reduzcan su recidiva y recaídas tumorales posterior a un procedimiento quirúrgico debe de ser una de las metas del equipo quirúrgico, evaluando las diferentes técnicas anestésicas y su relación con el nivel inmunológico y de inmunosupresión de dichos pacientes, aclarándonos los beneficios de una u otra técnica para mejor el nivel inmunológico del paciente.

2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los desenlaces inmunológicos documentados en pacientes con cáncer, sometidos a diferentes técnicas anestésicas en el manejo quirúrgico de éstos?

3. Objetivo

El objetivo de esta revisión de alcance es proveer un marco sobre el conocimiento disponible alrededor del efecto de las técnicas anestésicas sobre la función de CNK e inmunosupresión, conteo de células CNK e interleucinas de pacientes con cáncer sometidos a tratamiento quirúrgico para el manejo de su cáncer.

4. Metodología

4.1. Tipo y diseño de estudio:

Revision de alcance (scoping review) (Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med [Internet]. 2018; Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-0850>).

4.2. Selección de estudios

Se incluirán todos los diseños epidemiológicos de pacientes con cáncer en quienes se hayan realizado técnicas anestésicas en procedimientos quirúrgicos y documentado medición de función de sistema inmune.

4.3. Tipo de participantes

Mayores de 18 años, con diagnóstico previo de cáncer en quienes se haya efectuado algún tipo de intervención quirúrgica focalizada en la eliminación de su patología oncológica de base y en quienes se haya administrado algún tipo de anestesia para tal procedimiento.

4.4. Tipo de intervención

Se incluirán artículos que documenten el manejo de pacientes con cáncer en quienes se hayan realizado técnicas anestésicas:

- Anestésicos inhalados
- Opioides
- Anestésicos endovenosos
- Anestesia regional (epidural, raquídea o bloqueo regional)

4.5. Tipos de desenlaces

- Disminución o aumento de los niveles de CNK
- Disminución o aumento de niveles de IL2 e IL10
- Disminución o aumento de niveles de CD
- Recidiva neoplásica

4.6. Métodos de búsqueda para la identificación de revisiones

A partir de los términos MeSH y DeCS claves para el tema general, se realizará una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos relevantes MEDLINE a través de PUBMED, EMBASE. La estrategia particular se encontrará en el anexo 1.

4.7. Recuperación de datos y análisis

4.7.1. Selección de artículos

La búsqueda final de artículos fue descargada en una carpeta en Mendeley, se eliminaron duplicados y a partir de ahí se hicieron las lecturas, las notas respectivas y la clasificación de cada uno de estos. Los artículos fueron ordenados por títulos y resúmenes por dos revisores independientes (MG y AF).

Los artículos que fueron aprobados por los dos revisores se sometieron a lectura de texto completo por los evaluadores de forma independiente (MG y AF). Los desacuerdos fueron resueltos por el tutor metodológico (AB).

4.7.2. Graficación de datos

Por la naturaleza de esta revisión, no se realiza evaluación de riesgo de sesgo de los documentos recuperados (Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018; Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-0850>). Se construyeron tablas en Excel diseñadas para la extracción de datos en este estudio, en una primera tabla se recolectó información relacionada con las características generales de cada estudio, en donde cada columna recolectó la siguiente información: Primer autor, año de publicación, Tipo de artículo, Población, Tipo de cáncer, Edad (años) y Tipo de anestesia.

En una segunda tabla se recolectó información relacionada con los detalles de conducción de cada uno de los artículos así: Referencia, primer autor, fecha, país o región, Centro de donde provienen los datos, tipo de análisis aplicado a los datos, número de pacientes, Intervención A / Intervención B, Seguimiento o recolección de la información y resultados.

La extracción se realizó en conjunto por los dos revisores (MG y AF).

4.7.3. Síntesis de resultados

Se agruparon los artículos en carpetas de archivos en los ordenadores de los revisores a partir de aquellos que compararon la anestesia inhalada (Sevoflurano o Desflorano) comparada con endovenosa (Propofol).

El otro grupo de artículos se conformó por los que compararon anestesia general (inhalatoria Sevoflurano o Desflorano o endovenosa Propofol) o anestesia general (Sevoflurano o Desflorano o Propofol) + regional (epidural o bloqueo paravertebral) y se comparó con anestesia regional sola (epidural o bloqueo paravertebral).

Para cada uno de los grupos de artículos se identificaron los desenlaces relacionados con: recuento de CNK, recuento de CD4, CD8 y la relación entre CD4/CD8, así como niveles de interleucinas y se consignaron en la tabla 3.

Algunas de los resultados generales se reportan de forma narrativa en la sección de resultados

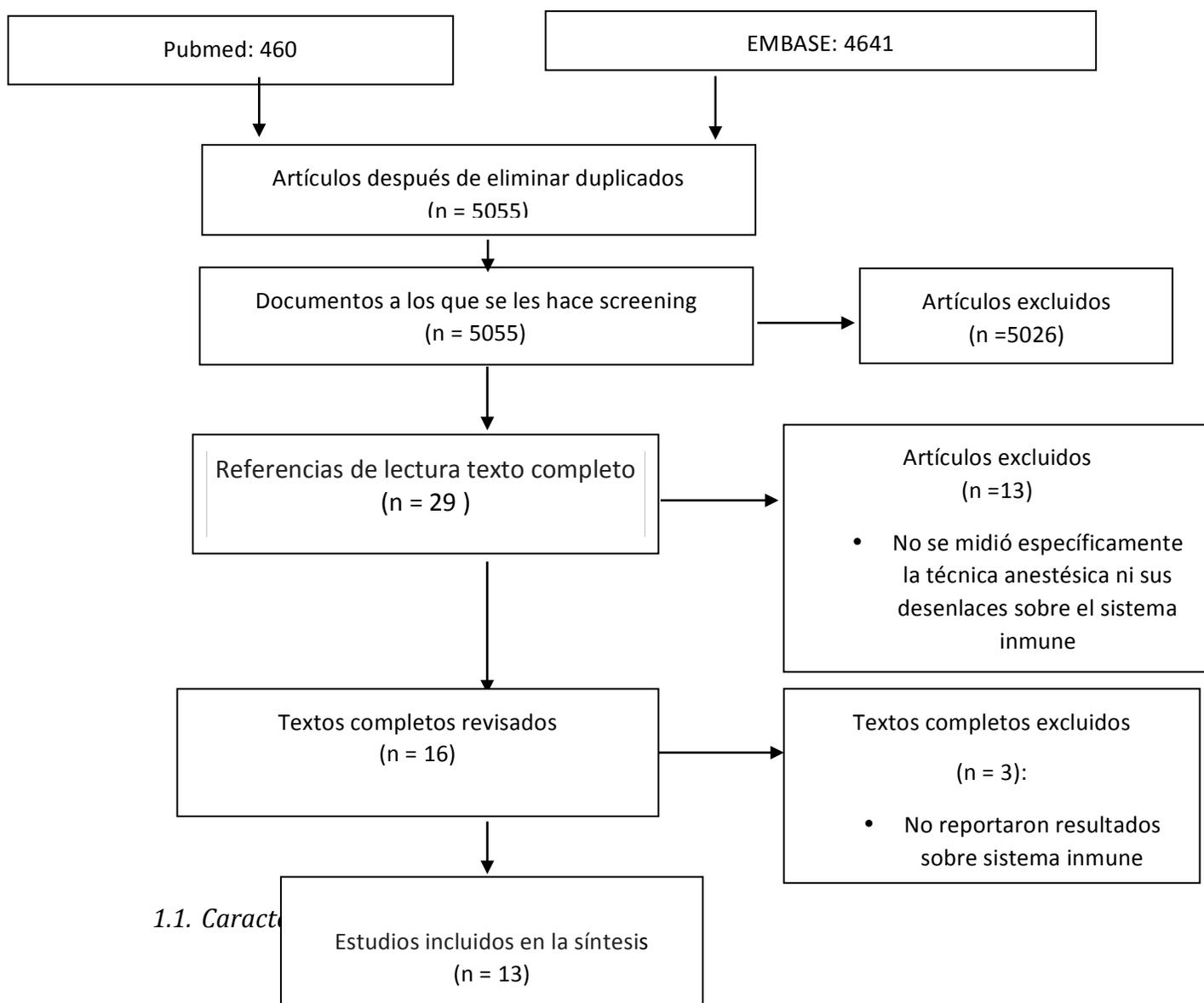
5. Resultados

5.1. Selección de fuentes de información

Después de que se removieron los artículos duplicados, se revisaron 5055 referencias. A partir del título y revisión de resumen se excluyeron 5.026 artículos. Se revisaron 29 artículos en texto completo y evaluados para elegibilidad. De estas 13 referencias, fueron excluidas porque no se midió específicamente la técnica anestésica ni

desenlaces sobre el sistema inmune. Las referencias restantes fueron revisadas en texto completo incluyendo 13 artículos en la síntesis final. Los tres artículos restantes excluidos no reportaron efectos sobre el sistema inmune (Ver Flujoograma 1.).

Figura 1. Flujoograma de la selección de Revisiones sistemáticas



Los artículos excluidos no midieron específicamente la técnica anestésica ni sus desenlaces sobre el sistema inmune

Tabla 1. Características de los estudios excluidos

Años de publicación	Autores	Nombre de artículos excluidos	Motivo de exclusión
2018	Jill H. Tseng ⁶⁰	Perioperative epidural use and survival outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer	Se realizó una comparación de dos técnicas anestésicas con el objetivo de evaluar el riesgo de progresión tumoral a largo plazo, no se hizo medición de alguna prueba de función inmunológica
2017	Sinor Soltanizadeh ⁶¹	Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: A systematic review	en esta revisión sistemática se hizo comparación entre dos técnicas anestésicas en donde se evaluaron desenlaces de mortalidad. No hubo evaluación de función inmunológica
2017	T. Corcoran. ⁶²	Intraoperative dexamethasone alters immune cell populations in patients undergoing elective laparoscopic gynaecological surgery	el artículo plantea el efecto de la dexametasona intraoperatoria en el sistema inmune, sin contemplar el posible efecto de los anestésicos utilizados.
2016	Hiller ⁶³	Neuraxial Anesthesia Reduces Lymphatic Flow: Proof-of-Concept in First In-Human Study	se estudió hizo medición del cambio de flujo linfático secundario a la administración de anestesia regional, sin incluir cambios en respuesta inmune
2016	So Yeon Kim ⁶⁴	Effects of Postoperative Pain Management on Immune Function After Laparoscopic Resection of Colorectal Cancer	el estudio evaluó la respuesta del sistema inmune frente al dolor postoperatorio, sin embargo, no evaluó a profundidad el efecto que puede llegar a tener las diferentes técnicas anestésicas que son utilizadas
2016	Lei Zhou ⁶⁵	Propranolol Attenuates Surgical Stress Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy	Se evaluó la respuesta inmunológica con la administración de propranolol en pacientes llevados a mastectomía radical. Sin evaluarse el efecto de los anestésicos utilizados
2015	T. Tedore* ⁶⁶	Regional anaesthesia and analgesia: relationship Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival	el artículo no evalúa la respuesta inmune de los pacientes con cáncer llevados a cirugía y el efecto anestésico
2015	Mohamed Abd-El-moniem Bakr ⁶⁷	Comparison between the effects of intravenous morphine, tramadol and ketorolac on stress and immune responses in patients undergoing modified radical mastectomy	el estudio evaluó el efecto de diferente técnica analgésicas sin evaluar el efecto de los anestésicos
2012	A Heaney y D. J. Buggy. ⁶⁸	Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis?	El objetivo principal del artículo fue el riesgo de recidiva tumoral y como la técnica anestésica podría influir en esto, sin embargo, no se hizo seguimiento ni conteo de células inmunes ni de su respuesta

Años de publicación	Autores	Nombre de artículos excluidos	Motivo de exclusión
2012	Ian Conrick-Martin ⁶⁹	Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function	En el metaanálisis se hizo una comparación de dos técnicas anestésicas y se evaluó la respuesta inmune, sin embargo, dentro de los estudios incluidos se encontraban pacientes llevados a cirugías no oncológicas
2012	A. Gottschalk ⁷⁰	Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in malignant melanoma?	el artículo evalúa pronóstico a largo plazo de patología neoplásica y no hace medición de función de sistema inmune
2009	C. A. Deegan ³⁰	Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro	el artículo hace medición de la respuesta de receptores para estrógenos posteriores al uso una técnica anestésica sin evaluar la respuesta inmune
2009	Papadima ⁷¹	Lymphocyte apoptosis after major abdominal surgery is not influenced by anesthetic technique: a comparative study of general anesthesia versus combined general and epidural analgesia	El artículo hace comparación de dos técnicas anestésicas en donde se evalúa la función citotóxica y apoptosis en pacientes llevado a cirugía mayor, sin embargo, el estudio incluye pacientes con patología no oncológica
2019	Hou-Chuan Lai	Propofol-based total intravenous anaesthesia is associated with better survival than desflurane anaesthesia in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study	este fue un estudio retrospectivo de un solo centro en donde se hizo una comparación en sobrevida de paciente llevados a hepatectomía bajo anestesia general con propofol vs con desflurano, sin hace medicion de respuesta inmune ni de celulas inflamatorias
2017	Yuri Koumpan	Spinal Anesthesia is Associated with Lower Recurrence Rates after Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer	artículo retrospectivo donde se evalúa la recurrencia de cancer de prostata posterior a la reseccion de prostata en pacientes llevada a procedimientos bajo anestesia neuroaxial sin evaluar compromiso de sistema inmune
2015	Fernando Cassinello	Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome?	en el se artículo se hace una evaluación desde los desenlaces de morbimortalidad en pacientes con cancer haciendo una correlacion con respecto a las diferentes tecnica anestésicas no se evalúa la respuesta inmune

1.2. Características de las fuentes de evidencia

En la tabla 2 se presenta las características de los estudios incluidos, así como la descripción narrativa de cada uno de los subgrupos analizados. En el mapa 1 (Anexo 1), se presenta la concentración de pacientes y la distribución geográfica teniendo el número de pacientes por país.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Primer autor, año de publicación	Tipo de artículo	Población	Tipo de cáncer	Edad (años)	Tipo de anestesia
Jeong-Ae Lim, 2018 ⁷²	ECA	Mujeres ASA I	Ca seno	Propofol 49 - 58 sevoflurano 45-53	General EV Propofol General INH sevofluran
Jin Sun Cho, 2017 ⁶	ECA	Mujeres ASA I - III	Ca seno	Propofol - ketorolaco 55,4 +/-7 sevofluonaro- fentanil 55,7 +/- 12,9	General EV Propofol remifentanil Ketorolaco vs IN Sevoflurano + fentanil
Songtao Liu, 2016 ⁷³	ECA	Mujeres ASA I - II	Ca cérvix	endovenosa 45,8 +/- 10 inhalatoria 48,31 +/- 9,7	General EV Propofol General INH sevofluran
Jae Hee Woo, 2015 ⁷⁴	ECA	Mujeres ASA I - III	Ca seno	18 a 85	General EV Propofol fentanil vs General IN Desflorano + fentanil
X. F. Ren, 2010 ⁷⁵	ECA	Hombres y mujeres ASA I y II	Ca pulmón	42 a 67	General EV Propofol General INH Sevofluran
Xin-Rui Han ¹ , 2017 ⁷⁶	CR	Mujeres	Ca ovario	18 a 77	General EV Propofol General INH Sevofluran + epidural bupivacaina
Jun Zhu, 2017 ⁷⁷	ECA	Hombres y mujeres paciente menores de 80 años ASA I y II	Ca vesícula	31 a 77	General INH Sevofluran vs General IN Sevoflurano + epidur bupivacaina
Fiona Desmond, 2015 ⁷⁸	CT	Mujeres	Ca seno	anestesia general 55+/- 12 anestesia general más bloqueo 58 +/- 11	General INH Sevofluran vs General IN Sevoflurano + bloque paravertebral bupivacaina
A. Buckley, 2014 ⁷⁹	ECA	Mujeres ASA I - III	Ca seno primario	18 a 85	General INH Sevofluran general EV Propofol bloqueo para vertebr bupivacaina

Primer autor, año de publicación	Tipo de artículo	Población	Tipo de cáncer	Edad (años)	Tipo de anestesia
Y. J. Xu 2014 ⁸⁰	ECA	Hombres y mujeres ASA I - III	Ca colon	21 a 81	General EV Propofol General EV Propofol epidural bupivacaina
Juan P. Cata, 2014 ⁸¹	CP	Hombres y mujeres	Ca pulmonar células pequeñas	18 a 85	General INH Sevoflurano + peridural bupivacaina
Di Zhou, 2012 ⁸²	CT	Hombres y mujeres ASA I - II	Ca hígado	18 a 65	General INH Sevoflurano + epidural bupivacaina
H Dong, 2012	ECA	Mujeres ASA I - III	Ca epitelial de ovario	18 a 70	General INH Sevoflurano vs General IN Sevoflurano + epidur bupivacaina

ECA = Ensayo Clínico Aleatorizado, CP= Cohorte prospectiva, CT= Corte Transversal,
CR= Cohorte retrospectiva

- **Anestesia inhalada (Sevoflurano o Desflorano) comparada con anestesia endovenosa (Propofol)**

Cinco estudios de tipo ensayo clínico, intentaron probar el efecto de la anestesia general endovenosa sobre el sistema inmune comparado con la anestesia general inhalada. La mayoría de los artículos fueron realizados en Corea del Sur (n=3) y China (n=2). La mayoría se realizaron en mujeres con clasificación de riesgo de mortalidad del acto anestésico (ASA) tipo I, II y III (n=3), un artículo incluyó mujeres ASA I y un artículo ASA I y II únicamente. El tipo de cáncer que se estudió en su mayoría fue cáncer de seno (n=3), un artículo hizo referencia a cáncer de cérvix y uno a cáncer de pulmón incluyendo población de hombres y mujeres. La edad de la población estudiada estuvo concentrada en mayores de 45 años, mientras solo dos artículos incluyeron población adulta a partir de 18 años.

Respecto al tipo de desenlace que reporta cada estudio, se encontró que el estudio de Jeong-Ae Lim⁷², en donde se hizo comparación de anestesia total endovenosa con Desflorano se obtuvo una medición del conteo celular de linfocitos natural killer, y su

citotoxicidad y apoptosis en donde no se encontraron diferencias significativas, tampoco se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de citoquina (TNF- α , IL6 e IL10)

Un segundo estudio evaluado fue el llevado a cabo por parte de Jin Sun Cho⁶ en donde se hizo conteo de linfocitos t natural killer no encontró diferencias entre los dos grupos, lo mismo ocurrió cuando se midió cambio de respuesta inmune en este caso midiendo interleuquina 2, en donde tampoco se encontró cambios comparando los dos grupos de pacientes.

En el estudio de Songtao Liu⁷³ donde se compararon los desenlaces inmunológicos de Propofol contra sevoflurano no se encontró diferencia significativa de los linfocitos circulantes y la relación de CD4/CD8 entre los grupos previa a la anestesia, situación que cambio a lo largo del tiempo en ambos grupos teniendo una disminución importante en los tiempos 1 y 2 en el grupo de total endovenosa y en los tiempos 1 y 3 en el grupo de inhalatoria. Un punto importante a resaltar en este estudio fue la reducción de linfocitos CD3, el cual fue más significativo en el grupo de sevoflurano en los tiempos 1 y 2 y a sí mismo una reducción de recuento de CD4 la cual se recuperó más rápidamente en el grupo de total endovenosa, mientras que en la anestesia inhalatoria persistieron conteos bajos hasta 72 horas postoperatorias, no hubo cambios en el conteo de CD8, mientras que se mostró una disminución de células natural killer en el tiempo 1 y 2 en el grupo de Propofol y en el tiempo t 1 y 3 en el grupo de inhalatoria, esta disminución del conteo celular persistió más en el grupo de sevoflurano comparativamente hasta 48 horas después de la cirugía.

Jae Hee Woo⁷⁴ en un ensayo clínico en paciente con cancer de seno comparo el efecto del mantenimiento anestésico con propofol y midiendo las concentraciones plasmáticas de interleuquinas 2 y 4 encontrando cambios significativos de estas después de la inducción anestésica, se presento disminución de leucocitos en la primera hora la cual fue observada en su mayoría en el grupo de propofol las cuales se incrementaron 24 horas posterior a la intervención quirúrgica. Otro grupo celular evaluado fue la respuesta de CD4 Y CD8 y su relación en donde no se notaron cambios

estadísticamente significativos. Las CNK se disminuyeron de manera significativa a la primera hora de inducción anestésica en el grupo de propofol sin observarse este cambio en el grupo de anestesia inhalatoria.

En el último estudio evaluado en este grupo en donde X. F. Ren⁷⁵, compara la respuesta inmunológica de mantenimiento anestésico con Propofol y un segundo grupo de isoflurano en realizando la medición en varios momentos durante la cirugía en donde se encontró disminución significativa del conteo de CD4 CD28, relación IFN-c / IL-4 y cortisol en el grupo de anestesia inhalada sin encontrar cambios en los niveles de IL12

- **Anestesia general (inhalatoria Sevoflurano o Desflorano o endovenosa Propofol) comparada con anestesia general (Sevoflurano o Desflorano o Propofol) + regional (epidural o bloqueo paravertebral)**

Nueve estudios entre tipo ensayos clínicos (n= 4) y un cuasi-experimento de tipo antes y después (n= 1) intentaron probar el efecto de la anestesia general endovenosa o inhalatoria y sus efectos frente a una técnica combinada de anestesia general más el uso de anestesia regional bien sea con anestesia epidural o bloqueo paravertebral. El resto de los estudios se trataron de estudios de tipo observacionales descriptivos (n= 6), entre ellos: cohortes retrospectivas (n= 2), corte transversal (n= 3). estos estudios analizaron la relación entre anestesia general + regional o solo regional sobre la disminución de parámetros del sistema inmune. La mayoría de los artículos fueron realizados en China, Irlanda, Canadá y Estados Unidos. Al igual que el primer grupo de estudios la mayoría se realizaron en mujeres con clasificación de riesgo de mortalidad del acto anestésico (ASA) tipo I, II y III (n=7) y los dos restantes clasificados entre ASA I y II. Se encontró un número variabilidad de cánceres dentro de los que se localizaron cáncer de seno (n=2), cáncer de ovario (n=2) cáncer de colon (n=1), cáncer de vejiga (n=1), vesicular biliar (n=1), pulmón (n=1) e hígado (n=1). La mayoría eran estudio donde la edad mínima era 18 años (n=5)

Todos los estudios reportaron mediciones objetivas, sin embargo, se encontró que midieron desenlaces diferentes. Un estudio⁷⁸ reportó presencia de células en biopsias de tejido de cáncer identificando diferentes tipos celulares. En primer lugar, se evaluó la presencia de CD56 (natural killer) en donde se evidencio menor concentración de estas en el grupo de anestesia general comparado con la técnica combinada con bloqueo paravertebral, esto mismo sucedió con el grupo de CD4 (células T helper), mostrando un valor menor en el grupo de anestesia general. Sin embargo, al hacer la medición celular en los tejidos de células CD8 y macrófagos. No se encontró una diferencia significativa entre los dos grupos, los autores sugieren que el infiltrado linfocitario intratumoral puede estar asociado con un mejor pronostico oncológico.

Un ensayo clínico en paciente con carcinoma hepatocelular⁸² comparó los niveles de células T helper 1 y 2 antes y después de realizar el procedimiento quirúrgico a los dos días y a los siete días del postoperatorio, encontrando incremento el segundo día, sin embargo, volvieron a niveles normales en el día siete, sin mostrar ninguna diferencia entre la relación Th1/Th2 y en la comparación de los grupos evaluados solo se encontró una disminución de recuento de Th2 al segundo día en el grupo de anestesia general más epidural y al día 7 la relación Th1/Th2 fue significativamente superior en los pacientes con técnica combinada frente a la técnica general única. Los niveles plasmáticos de citoquinas mostraron al día 2 una concentración menor de INF- γ y IL4 en el grupo de anestesia general más epidural que en el grupo de anestesia general y en el día 7 esto cambio siendo mucho mayor en el grupo de técnica combinada

Un estudio piloto para cáncer de mama en mujeres ⁷⁹ se midieron citoquinas de CNK IL1b e IL10 después de la cirugía, en donde no se encontraron diferencias significativas en las mediciones en el grupo de técnica combinada, sin embargo hubo una reducción de la IL1b e IL10 en el grupo de anestesia general, otra diferencia importante que se encontró, fue el mantenimiento de la actividad sérica de las células natural killer CD16 en el grupo de anestesia regional con una significativa reducción en la expresión de CD16 en el grupo anestesia general.

Una de las diferencias importantes encontradas en este estudio piloto fue la actividad citotóxica la cual se mantiene fuerte en el grupo de anestesia regional combinada y se ve alterada en el grupo de anestesia general disminuyendo así la apoptosis de células de cáncer.

En el estudio de Xin-Rui,⁷⁶ se hizo medición en 6 diferentes momentos del acto anestésico en donde se encontró una reducción de los niveles de citoquinas como la IL2 y TNF α en ambos grupos siendo mas prolongada en la anestesia general, teniendo una recuperación más rápida en el tiempo 4 y 5 en el grupo de anestesia combinada. Se notaron diferencias en los tiempos 1 a 4 en el conteo de CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, CD16 y CD56 siendo significativamente más bajo en el grupo de anestesia general comparado con anestesia combinada

En el estudio de Jun Zhu⁷⁷ en donde se hace medición del recuento de CD3 CD4 y la relación de CD4/CD8 exhibe disminución en el grupo de anestesia general en los tiempos 3,4 y 5 a niveles más bajos a los observados en el grupo de anestesia general más técnica regional.

H DONG⁷⁹ en su estudio en donde evaluo el porcentaje de celulas natural killer comparando la dos técnicas anestésicas no encontro diferencias significativas en el recuento celular. En el grupo de anestesia combinada se encontraron niveles mayores de IL10 e IFN γ y niveles más bajo de IL1 e IL8 en el tiempo 4 comparado con anestesia general. Otro estudio en donde se evaluó la respuesta inmune se hizo medición de citoquinas fue realizado por Y. J. Xu⁸⁰ en donde se tomaron muestras para la cuantificación de interleuquinas en donde se encontró a las 24 horas de postoperatorio mayor conteo de IL6 en el grupo de anestesia general frente anestesia epidural y niveles más bajo de IL10 en el grupo de anestesia general comparada con anestesia epidural.

El último estudio evaluado en este grupo fue el de Cata de 2013⁸¹ en donde no se hizo una comparación entre las técnicas anestésicas, sin embargo se evaluó la respuesta inmune en dos tiempos diferentes en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia epidural en donde se mostró un disminución del recuento de CNK en el postoperatorio, no obstante no hubo disminución de la función de estas, y tampoco se

notó cambios en la relación CD4/CD8, resultados similares a los observados en la medición de IL-2, IFN- γ , y IL-4 preoperatorio y postoperatorios. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Descripción de resultados

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
Anestesia inhalada (Sevoflurano o Desflorano) comparada con anestesia endovenosa (Propofol)	Jeong-Ae Lim, 2018	47		No se encontraron diferencias entre los dos grupos evaluados con respecto al recuento de linfocitos	No se detectaron diferencias en el nivel de citoquinas inflamatorias que incluyen TNF- α , IL-6 y -10 entre los grupos.	No se encontraron diferencias entre los dos grupos evaluados con respecto de adherencia de células de cáncer y NK
	Xin-Rui Han1, 2017	148	Las relaciones de CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD8 +, CD16 + y CD56 + en T1, T2, T3 y T4 fueron todas más bajas que las relaciones observadas en T0 en los grupos GA y GEA. Los parámetros anteriores comenzaron a aumentar en T4 en ambos grupos. No hubo diferencia significativa en las proporciones de CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD8 +, CD16 + y CD56 + en T0 y T5 entre los dos grupos. En T1, T2, T3 y T4, las proporciones de CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD8 +, CD16 + y CD56 + en el grupo GA fueron significativamente más bajas que en el grupo GEA. No hubo diferencias aparentes con respecto a la proporción de CD8 + en ningún momento en ambos grupos		Tanto los niveles de IL-2 como TNF- α mostraron ligeros descensos en T1, que se redujeron significativamente más en T2 en comparación con T0. En comparación con T0, los niveles de IL-2 y TNF- α en el grupo de GA se redujeron en T3 y T4 sin que se detectara una diferencia significativa en T5. Mientras que en el grupo GEA, los niveles de IL-2 y TNF- α mostraron niveles regulados por debajo de T3, y no se detectaron diferencias en T4 y T5. Los resultados ilustraron una recuperación más rápida de los niveles de IL-2 y TNF- α en el grupo GEA que en el grupo GA. En comparación con los pacientes en el grupo anestesia general y epidural, los pacientes en el grupo anestesia general no mostraron diferencias obvias con respecto a los niveles séricos de IL-2 y TNF- α en T0 y T5; sin embargo, se observaron niveles más altos en T2, con niveles más bajos detectados en T3 y T4	
	Jae Hee Woo, 2015	40	Los neutrófilos aumentaron a las 24 horas, en comparación con los valores de referencia, en ambos grupos con	Los leucocitos revelaron una disminución 1 h después de la inducción solo en el grupo Propofol, con un valor límite y fueron menores en el	Las concentraciones plasmáticas de IL-2 e IL-4 no cambiaron significativamente después de la inducción de la anestesia. La relación IL-2 / IL-4 tampoco	

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
			<p>una diferencia entre los grupos las células T CD4 + y CD8 + no mostraron cambios estadísticamente significativos después de la inducción de la anestesia en ninguno de los grupos. La proporción de células T CD4 + / CD8 + se mantuvo sin cambios a 1 hora después de la inducción y luego aumentó a las 24</p>	<p>grupo Propofol que en el grupo Desflorano a la hora. Después de la inducción y 24 h después de la operación. aumentaron en todos los pacientes a las 24 h después de la operación, en gran parte como resultado del aumento de neutrófilos, que fue estadísticamente significativo solo en el grupo de Desflorano. Los linfocitos en el grupo Propofol fueron más bajos que los del grupo de Desflorano 1 hora después de la inducción. Los monocitos a las 24 horas aumentaron en comparación con los valores de referencia en el grupo de Desflorano, con una diferencia significativa entre los grupos. Las células NK disminuyeron significativamente 1 hora después de la inducción en el grupo Propofol (P = 0,040), pero no en el grupo Desflorano. A las 24 h del postoperatorio, los recuentos de células NK disminuyeron aún más en todos los pacientes (P <0,001) sin diferencias entre los grupos. No hubo eventos adversos relacionados con la anestesia o la cirugía durante el período de estudio.</p>	<p>mostró cambios significativos entre los grupos.</p>	
	<p>FIONA DESMOND, 2015</p>	<p>30</p>	<p>En T1, T2, T3 y T4, las proporciones de CD3 +, CD4 +, CD4 + / CD8 +, CD16 + y CD56 + en el grupo GA fueron significativamente más bajas que en el grupo GEA.</p>	<p>Encontramos que de hecho existe una expresión diferencial de células asesinas naturales y células T auxiliares, pero no células supresoras T o macrófagos. La técnica anestésica que consiste en anestesia regional paravertebral con Propofol solo GA aumenta la infiltración de las células NK y las células T auxiliares en el tejido del cáncer de mama, pero no las células supresoras T o los macrófagos</p>		

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
Anestesia general (inhalatoria Sevoflurano o Desflorano o endovenosa Propofol) comparada con anestesia general (Sevoflurano o Desflorano o Propofol) + regional (epidural o bloqueo paravertebral)	Jin Sun Cho, 2017	50	No hubo diferencias aparentes con respecto a la proporción de CD8 + en ningún momento en ambos grupos		No se observaron cambios postoperatorios significativos en los niveles de IL-2 en ninguno de los grupos [mediana (RIC) preoperatorio a postoperatorio; en el grupo Propofol-Ketorolaco, y en el grupo Sevo-fentanyl. El cambio de los niveles de IL-2 a lo largo del tiempo no fue significativo entre los grupos	
	Jun Zhu, 2017	144	Las tasas de supervivencia de los subconjuntos de células T (CD3 +, CD4 + y CD4 + / CD8 +) mostraron una tendencia decreciente en los grupos GA en los puntos temporales de T3, T4 y T5 en relación con estos en el momento temporal de T2.	Las tasas de supervivencia de las células NK entre los 2 grupos en los mismos puntos de tiempo (T1, T2, T3, T4 o T5) no mostraron diferencias significativas (todas P > 0,05). En el mismo grupo (el grupo GA o CEGA), las tasas de supervivencia de las células NK en diferentes puntos de tiempo (T2, T3, T4 y T5) fueron similares a estos en el punto de tiempo de T1		
	Songtao Liu, 2016	60	No hubo diferencias significativas en cuanto al número de subconjuntos de linfocitos circulantes y la relación de CD4 + / CD8 + entre los grupos antes de la anestesia. El número de células CD3 + disminuyó significativamente después de la cirugía en T1-T2 en el grupo TIVA y T1-T3 en el grupo SEVO en comparación con el valor de referencia en T0. Y en los puntos de tiempo T1 - T2, las células CD3 + se redujeron más en el grupo SEVO que en el grupo TIVA. Las células CD4 + también se redujeron significativamente en ambos grupos después de la cirugía, pero se recuperaron al			

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
			<p>nivel normal solo en el grupo TIVA en T4. Los recuentos de linfocitos CD4 + fueron más bajos en el grupo SEVO que en el grupo TIVA a las 72 h después de la cirugía (T4). No hubo cambios evidentes en los recuentos de células CD8 + que se detectaron durante este período de estudio en ambos grupos. La relación CD4 + / CD8 + fue significativamente menor en el grupo TIVA en T2 - T3 y en el grupo SEVO en T1 - T3. Todos se recuperaron gradualmente hasta el nivel fisiológico 72 h después de la cirugía. También encontramos que la proporción de CD4 + / CD8 + fue menor en T2-T3 en el grupo SEVO que en el grupo TIVA.</p>			
	A. Buckley, 2014	10	<p>En el grupo de GA, en comparación con las tasas de supervivencia de CD3 +, CD4 +, un CD4 + / CD8 + células en el punto temporal de T1, estas en los momentos temporales de T3-T5 se redujeron significativamente.</p>	<p>En pacientes con bloqueo paravertebral mantuvo la expresión normal del receptor activador de CD16 de células NK preoperatoria a postoperatoria. Sin embargo, hubo una reducción significativa después de la operación en la expresión de CD16 en células NK tratadas con suero GA. No se observó reducción en la expresión de los marcadores NKp30 +, NKp44, NKp46 o NKG2D después de ninguna de las técnicas anestésicas. El suero de los sujetos que recibieron bloqueo paravertebral causó un aumento en la expresión de células NK de CD107. pacientes bajo anestesia general no aumentó el porcentaje de células NK que expresan CD 107 a cuando se exponen a Células HCC Este efecto fue</p>	<p>el suero de pacientes con bloqueo paravertebral mantuvo las citocinas normales de células NK IL-1b e IL-10 después de la operación [preoperatorio a postoperatorio; IL-1b: IL-10. Sin embargo, hubo una reducción después de la operación en IL-1b y la expresión de IL-10 en células NK de paciente bajo anestesia general. No se observó una reducción significativa en la expresión de IL-8, IFN-g e IL-2 con ninguna de las técnicas anestésicas.</p>	<p>Las células NK condicionadas con suero de los sujetos de PPA mostraron una fuerte citotoxicidad al inducir la apoptosis en células tumorales. Sin embargo, las células NK cultivadas bajo anestesia general mostró un deterioro notable en su capacidad para inducir apoptosis</p>

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
				reproducido contra tres donantes NK sanos diferentes.		
	Y. J. Xu 2014	40	En el grupo CEGA, la tasa de supervivencia de CD3 + en el punto temporal de T3 fue significativamente más baja que en el punto temporal de T1 y las tasas de supervivencia de las células CD4 + y CD4 + / CD8 + en los puntos temporales de T2, T3, T4 y T5 fueron significativamente más bajas que estos en el punto temporal de T1		A las 24 h después de la cirugía, los niveles de VEGF-C fueron significativamente más altos en el grupo de GA en comparación con el grupo de PEA El grupo de GA tuvo un nivel de TGF- β significativamente más alto que el grupo de PEA durante este momento	
	Juan P. Cata, 2013	24	En los puntos temporales de T2, T3, T4 y T5, las tasas de supervivencia de las células CD3 +, CD4 + y CD4 + / CD8 + del grupo GA fueron menores que las del grupo CEGA. el porcentaje medio (\pm SD) de células NKT disminuyó después de la operación, aunque no significativamente De manera similar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes medios preoperatorios y postoperatorios de las células T helper 1 y los linfocitos T citotóxicos. La relación media preoperatoria de CD4 / CD8 estaba dentro de los límites normales previamente informó (1.91 \pm 1.88) y se mantuvo sin cambios después de la cirugía	El porcentaje medio (\pm DE) de las células NK fue significativamente menor después de la operación que antes de la operación. Además, la actividad citotóxica media postoperatoria de las células NK disminuyó en comparación con los niveles preoperatorios en las relaciones efector: objetivo de 10: 1 Sin embargo, la función preoperatoria y postoperatoria de las células NK fue similar	Además, 24 h después de la cirugía, los niveles de IL-6 fueron significativamente más altos en el grupo de GA en comparación con el grupo de PEA. Además, los niveles de IL-10 fueron más bajos en el grupo de GA en comparación con los del grupo de PEA	Encontramos que la adición de 1000 UI de IL-2 no mejoró significativamente la función de las células NK recolectadas antes de la operación (células NK preoperatorias sin IL-2, células NK preoperatorias con IL-2, pero indujo un aumento estadísticamente significativo en el Actividad citotóxica de las células NK recogidas. postoperatorio (células NK postoperatorias sin IL-2, células NK postoperatorias con IL-2.
	Di Zhou, 2012	61	Es importante destacar que hubo diferencias significativas en las tasas de supervivencia de las células CD3 + y CD4 + en el punto temporal de T4 entre el grupo GA y el grupo CEGA		En los 61 pacientes, las concentraciones plasmáticas de IFN- γ , IL 4, IL-17 y TGF- β 1 en d2 fueron mayores que en d0 (P <0.01, P <0.01, P = 0.011 y P = 0.021, respectivamente). Posteriormente, los niveles de IFN- γ e IL-	

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
			(ambos P <0,05). En los 61 pacientes, las frecuencias de Th1 (células T CD4 + IFN-γ + CD4 +) y Th2 (células T CD4 + IL-4 + CD4 +) aumentaron notablemente en d2 (P <0.001 y P <0.001, respectivamente), en comparación con d0. Las frecuencias se recuperaron parcialmente en d7 (P = 0.015 y P <0.001, respectivamente), mientras que la relación de Th1 / Th2 no mostró diferencias entre d0 y d2, pero aumentó significativamente en d7. En contraste, las frecuencias de Th17 (CD4 + IL-17 + CD4 + células T) y Treg (CD4 + CD25 + FoxP3 + CD4 + células T) en d2 no mostraron diferencias significativas en comparación con las de d0.		17 se recuperaron hacia los niveles de referencia en d7 (P = 0.008, P <0.001, respectivamente), mientras que IL-4, IL-10 y TGF-β1 no mostraron una disminución obvia	
	H DONG, 2012	61	Y el grupo CEGA tuvo una tasa de supervivencia evidentemente elevada de células CD4 + / CD8 + en el punto temporal de T5 que el grupo GA en el mismo punto temporal (P <0.05). Al mismo tiempo (T1, T2, T3, T4 o T5), no hubo diferencia distintiva de la tasa de supervivencia de las células CD8 + entre los 2 grupos (P> 0.05).	Tanto el grupo control como el grupo de estudio mostraron una disminución significativa en NKCC en T4 h en comparación con Tpre (P <0.001 y P = 0.024, respectivamente)	En ambos grupos, las concentraciones de IL-1β e IL-8 fueron significativamente mayores en T4 h que en Tpre. mientras que las concentraciones de IL-10 e IFN-γ fueron significativamente más bajas en T4 h que en Tpre (P <0.001 para ambas comparaciones). El grupo de estudio tenía niveles significativamente más altos de IL-10 e IFN-γ (P <0.001 y P = 0.017, respectivamente), y niveles significativamente más bajos de IL-1β e IL-8 (P = 0.003 y P = 0.020, respectivamente) en T4 h en comparación con el grupo control.	
	X. F. Ren, 2010	30	Hubo diferencias significativas en el tiempo entre el Propofol y el isoflurano para CD4 + CD28 +, IFN-γ e IL-4 y cortisol, pero no para IL-12 (p =			

Subgrupo	Referencia, primer autor, fecha	Número de pacientes	Niveles linfocitarios CD4 y/o CD8	Células NK	Niveles de Citocinas	Apoptosis
			0.07). Las pruebas posthoc localizaron estos efectos significativos para CD4 + CD28 + y la proporción de IFN-c / IL-4 en el grupo de Propofol 1 h después de la cirugía para el porcentaje de CD4 + CD28 +, para la proporción de IFN-c IL-4) y en 24 h después de la cirugía para el porcentaje de CD4 + CD28 +, para IFN-c / IL-4			

2. Discusión

Para responder a nuestra pregunta de investigación a partir de una revisión de alcance (scoping review): ¿cuáles son los desenlaces inmunológicos documentados en pacientes con cáncer, sometidos a diferentes técnicas anestésicas en el manejo quirúrgico de éstos?, encontramos 13 artículos los cuales incluyeron 745 pacientes en diferentes partes del mundo. Midiendo niveles inmunológicos mediados por CNK, T helper, recuento de CNK, recuento de CD4, CD8 y la relación entre CD4/CD8, así como niveles de interleucinas en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con técnicas anestésicas general o combinada. Dentro del grupo metodológico de los ensayos clínicos existía una gran heterogeneidad en la población y tipos de cáncer, en el grupo de anestesia general no se encontró diferencia significativa en los niveles de CNK, relación CD4/CD8 así como diferencias en los niveles de interleuquinas en los grupos de anestesia total endovenosa e inhalada, sin embargo, el grupo de anestesia inhalada (sevoflurano o Desflorano) evidencia descenso mayor de interleuquinas, las cuales se recuperan prontamente. En el grupo metodológico de ECA y EC AyD en pacientes sometidos a anestesia combinada (general + regional) se encuentra un menor descenso de interleuquinas, manteniendo una mayor función del sistema

inmune mediado por células natural killer, lo que nos lleva a pensar que los pacientes con cáncer que son sometidos a procedimientos quirúrgicos se benefician de la realización de técnicas regionales asociadas a anestesia general bien sea endovenosa o inhalada.

Los linfocitos T natural killer son parte importante en la respuesta inmune innata, la cual como se expuso previamente, tiene un papel clave en la defensa frente a células tumorales y el riesgo de metástasis, las cuales pueden alterarse por el efecto de las diferentes técnicas anestésicas y otros factores relacionados con el estrés quirúrgico.

Mujeres con cáncer de seno sometidas a procedimiento quirúrgico con anestesia general con sevoflurano vs anestesia general con sevoflurano + bloqueo paravertebral como es el artículo Fiona⁷⁸ nos indica el tiempo de expresión de CD 55, CD4 (células T helper) y CD8, como respuesta inmunología del tumor con respecto a las CNK en donde encontramos una mayor expresión a los 30 a 90 minutos posterior a la inducción anestésica en dichos procedimientos teniendo una menor concentración de estas en el grupo de anestesia general comparado la técnica combinada con bloqueo paravertebral.

Otro estudio que mostro resultados similares fue el realizado X. F. Ren, 2010 en donde no se realizó conteo de células natural killer, sin embargo se hizo medición de las interleuquinas 4 y IFN y de CD28 y CD4 moléculas las cuales indican la potencia de activación de los linfocitos T por tanto de la respuesta inmune frente a las células tumorales, las cuales mostraron conteos superiores en el grupo de Propofol frente a Isoflurano.

Adicional a estos mediadores inflamatorios el conteo de CD4 y CD8 tiene un papel crucial en la inmunidad frente a células tumorales, la relación entre estos dos se considera tener una asociación positiva en la función de las células Natural killer y es la primera línea de defensa para la destrucción de células tumorales y micrometastasis. Por lo que sean realizado estudios en donde se ha evaluado esta respuesta del sistema inmune, en el estudio de Songtao Liu, se muestra cómo se presenta una disminución de conteo de CD3, CD4, células natural killer y de la relación

de CD 4 y CD 8 el cual fue significativamente más bajo en el grupo de anestesia inhalada con sevoflurano y la recuperación del conteo celular fue más tardío en este grupo frente a la anestesia total endovenosa. Estos datos sugieren que el Propofol tiene una asociación menor con las alteraciones de la inmunidad humoral en pacientes con cáncer.

Esta disminución del conteo y función de células inmunes se ha relacionado con la activación simpática y la liberación de catecolaminas la cual es mayor en la anestesia inhalatoria. Se ha sugerido adicionalmente un efecto en la inmunomodulación y las características biológicas de los linfocitos en donde se evidencia que el Propofol puede preservar la actividad de las células natural killer y mejora la actividad el efecto citotóxico de los linfocitos T, sin alterar el estrés oxidativo a nivel periférico, mientras que el sevoflurano puede inducir apoptosis de linfocitos a nivel periférico, efecto que es dependiente de la dosis y del tiempo de uso del medicamento.

No obstante, a pesar de esta evidencia, hay artículos que no presentaron resultados similares en el estudio de Jeong-Ae Lim del 2018, en donde se comparó Propofol frente a sevoflurano y se hizo medición de conteo de células natural killer, apoptosis y citotoxicidad no se hubo diferencia entre los grupos; incluso hay estudios con es el caso del realizado por Muller- Edenorn que mostro reducción en la invasión celular en pacientes con cáncer colorrectal con el uso de sevoflurano.

Estas discrepancias entre los resultados pueden ser resultado de los varios factores que tienen influencia sobre el sistema inmune durante el periodo perioperatorio como la estimulación quirúrgica o factores propios del paciente, así como la localización y tipo de cáncer a tratar.

Se ha evidenciado disminución de la actividad inmune, bajo anestesia general por lo que se han planteado diferentes estudios para evaluar la respuesta inmune en paciente que son llevados a procedimientos quirúrgicos con cáncer bajo anestesia regional con el fin de disminuir el uso de opioides tanto intraoperatorio como postoperatorios, los cuales también se asocian de manera importante al compromiso de la inmunidad innata y adicionalmente va a mejorar el control de dolor

disminuyendo así el estrés secundario a este y la liberación de catecolaminas la cual va a repercutir directamente en la función celular.

En el estudio de Jun Zhu de 2017, en donde se compararon dos grupos de pacientes con cáncer a vesícula biliar uno bajo anestesia general y el segundo grupo con anestesia general más epidural, se evidencio un recuento mayor de células CD3, CD4 y el índice CD4/CD8 en el grupo que utilizo la técnica regional combinada lo que indica una mejoría de la inmunidad celular ya que va a ser partícipes activo de la respuesta inmune, la células CD3 aumenta la función inmune, CD4 secreta gran número de citoquinas las cuales va a asistir a las células CD8 para los procesos de destrucción celular e inmunidad antitumoral.

2.1. Conclusiones

Posterior a la búsqueda realizada y a la construcción de un marco teórico en donde se expuso todos los posibles desenlaces inmunológicos y donde se dio respuesta a nuestra pregunta de investigación se encontró en la literatura un serie de artículos en donde se midió la función inmunológica y conteo de células natural killer siendo en su mayoría ensayos clínicos aleatorizados que compararon dos técnicas anestésicas, 5 de ellos evaluaron anestesia total endovenosa contra inhalada y 4 de ellos general contra regional, en donde se evidencio un mayor beneficio de las técnicas regionales, los otros tipos de estudios encontrados fueron de cohorte uno de ellos de cohorte retrospectiva que comparo anestesia endovenosa e inhalatoria sin encontrar diferencias significativas.

Otro estudio de cohorte fue encontrado en este caso fue de cohorte prospectiva evaluando anestesia regional contra general en donde los resultados encontrados fueron similares a los ensayos clínicos mostrando mejores desenlaces inmunológicos en los pacientes llevados a anestesia.

El último estudio que se encontró fue de corte transversal en donde los grupos incluidos fueron de anestesia general y regional donde no se encontró diferencias significativas entre estas dos técnicas.

Por los resultados encontrados se pudo identificar evidencia la cual apunta hacia un beneficio de las técnicas regionales frente a la anestesia general como lo demuestran los ensayos clínicos, sin embargo, estudios que presentaron otro diseño metodológico no muestra

resultados similares, por lo cual se requiere mayor evidencia que plantee superioridad de una técnica frente a la otra.

3. Administración del proyecto

3.1. Cronograma

	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Revisión de la Literatura	■						
Elaboración de protocolo.			■				
Presentación protocolo para aprobación en la facultad de Medicina				■			
Modificaciones al protocolo			■				
Preparación documento técnico						■	
Preparación de artículo						■	
Sustentación del trabajo						■	
Modificaciones al documento final						■	
Entrega documento final							■

3.2. Presupuesto

RUBROS	TOTAL

Transporte	\$ 200.000
Personal	\$ 100.000
Equipos e internet	\$ 50.000
Materiales	\$ 100.000
Otros	\$ 50.000
TOTAL	\$ 300.000

4. Referencia

1. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(3):376-384. doi:10.1097/ACO.0b013e328352b4a8
2. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Les techniques d'anesthésie et d'analgésie lors d'une chirurgie de cancer primitif peuvent-elle affecter la récurrence ou la métastase? *Can J Anesth.* 2016;63(2):184-192. doi:10.1007/s12630-015-0523-8
3. Shapiro J, Jersky J, Katzav S. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest.* 1981;68(3):678-685. doi:10.1172/JCI110303
4. Puig N, Colluci D, Hernandez-Pando R. Influence of anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesth.* 2013;1(3):21. <https://www.oapublishinglondon.com/article/1091>.
5. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and

Prophylactic Measures. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1331-1339.
doi:10.1213/01.ANE.0000082995.44040.07

6. Cho JS, Lee M-H, Kim S Il, et al. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci*. 2017;14(10):970-976.
doi:10.7150/ijms.20064
7. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signalling and Behaviour. *Anesthesiology*. 2011;115(6):1363-1381.
doi:10.1097/ALN.0b013e318238bba6.Molecular
8. Chen WK, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Miao CH, Xu JM. General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(4):475-481.
doi:10.1007/s00384-014-2098-1
9. Borner C, Warnick B, Smida M, et al. Mechanisms of Opioid-Mediated Inhibition of Human T Cell Receptor Signaling. *J Immunol*. 2009;183(2):882-889.
doi:10.4049/jimmunol.0802763
10. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Loh HH, Roy S. Morphine negatively regulates interferon- γ promoter activity in activated murine T cells through two distinct cyclic AMP-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2003;278(39):37622-37631.
doi:10.1074/jbc.M301224200
11. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263-277. doi:10.1007/s00540-008-0626-2
12. Zhou Y, Li E, Li Y, Liu S. Attenuating sevoflurane-induced cellular injury of human peripheral lymphocytes by propofol in a concentration-dependent manner. *Arch Pharm Res*. 2011;34(9):1535-1543. doi:10.1007/s12272-011-0916-3

13. Wei H, Xie Z. Anesthesia, calcium homeostasis and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(1):30-35. doi:10.2174/156720509787313934
14. Braz MG, Magalhães MR, Salvadori DM, et al. Evaluation of DNA damage and lipoperoxidation of propofol in patients undergoing elective surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(8):654-660. doi:10.1097/EJA.0b013e328329b12c
15. Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clin Chim Acta.* 2011;412(9-10):671-687. doi:10.1016/j.cca.2010.12.026
16. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2007;29(3-4):477-486. doi:10.1080/08923970701675085
17. Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of Effects of Low-Flow Sevoflurane and Desflurane Anesthesia on Neutrophil and T-Cell Populations. *Curr Ther Res - Clin Exp.* 2012;73(1-2):41-51. doi:10.1016/j.curtheres.2012.02.005
18. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, et al. Perioperative use of β -blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):2042-2052. doi:10.1245/s10434-008-9890-5
19. Glasner A, Avraham R, Rosenne E, et al. Improving Survival Rates in Two Models of Spontaneous Postoperative Metastasis in Mice by Combined Administration of a β -Adrenergic Antagonist and a Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *J Immunol.* 2010;184(5):2449-2457. doi:10.4049/jimmunol.0903301
20. Wang X, Liang Y, Wang J, Wang M. Effect of NS-398, a cyclooxygenase-2 selective inhibitor, on the cytotoxicity of cytotoxic T lymphocytes to ovarian carcinoma cells. *Tumor Biol.* 2013;34(3):1517-1522. doi:10.1007/s13277-013-0677-3
21. Veltman JD, Lambers MEH, van Nimwegen M, et al. COX-2 inhibition improves

immunotherapy and is associated with decreased numbers of myeloid-derived suppressor cells in mesothelioma. Celecoxib influences MDSC function. *BMC Cancer*. 2010;10:1-13. doi:10.1186/1471-2407-10-464

22. Lönnroth C, Andersson M, Arvidsson A, et al. Preoperative treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) increases tumor tissue infiltration of seemingly activated immune cells in colorectal cancer. *Cancer Immun*. 2008;8(February):1-10. doi:080206 [pii]
23. Ramirez MF, Tran P, Cata JP. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(1):43-48. doi:10.1097/AAP.000000000000191
24. Hofbauer R, Moser D. Sufentanil Inhibits Human Endothelial. 1998.
25. Das J, Kumar S, Khanna S, Mehta Y. Are we causing the recurrence-impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: Review of current evidence and practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014;30(2):153. doi:10.4103/0970-9185.129996
26. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1411-1414. doi:10.1097/00000539-200006000-00028
27. Qi Y, Yao X, Zhang B, Du X. Comparison of recovery effect for sufentanil and remifentanil anesthesia with TCI in laparoscopic radical resection during colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3361-3365. doi:10.3892/ol.2016.4394
28. Liang H, Yang CX, Zhang B, et al. Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1 α . *J Anesth*. 2015;29(6):821-830. doi:10.1007/s00540-015-2035-7
29. Ecimovic P, Mchugh B, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Effects of sevoflurane on breast cancer cell function in vitro. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4255-4260.

doi:10.1097/00003643-201006121-00001

30. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):685-690. doi:10.1093/bja/aep261
31. Ferrell JK, Cattano D, Brown RE, Patel CB, Karni RJ. The effects of anesthesia on the morphoproteomic expression of head and neck squamous cell carcinoma: A pilot study. *Transl Res.* 2015;166(6):674-682. doi:10.1016/j.trsl.2015.09.001
32. Huang H, Benzonana LL, Zhao H, et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1338-1349. doi:10.1038/bjc.2014.426
33. Luo X, Zhao H, Hennah L, et al. Impact of is of lurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro. *Br J Anaesth.* 2015;114(5):831-839. doi:10.1093/bja/aeu408
34. Caveolins LA, Murray F, Ph D, et al. Volatile Anesthetics Protect Cancer Cells against Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing. 2011;(September).
35. Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB. Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J.* 1984;31(6):631-637. doi:10.1007/BF03008758
36. Hatzoglou A, Bakogeorgou E, Castanas E. The antiproliferative effect of opioid receptor agonists on the T47D human breast cancer cell line, is partially mediated through opioid receptors. *Eur J Pharmacol.* 1996;296(2):199-207. doi:10.1016/0014-2999(95)00703-2
37. Tegeder I. Opioids As Modulators of Cell Death and Survival--Unraveling Mechanisms and Revealing New Indications. *Pharmacol Rev.* 2004;56(3):351-369. doi:10.1124/pr.56.3.2
38. Lin X, Wang YJ, Li Q, et al. Chronic high-dose morphine treatment promotes SH-

SY5Y cell apoptosis via c-Jun N-terminal kinase-mediated activation of mitochondria-dependent pathway. *FEBS J.* 2009;276(7):2022-2036. doi:10.1111/j.1742-4658.2009.06938.x

39. Tegeder I, Grösch S, Schmidtko A, et al. G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: Involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res.* 2003;63(8):1846-1852.
40. Gach K, Szemraj J, Wyrębska A, Janecka A. The influence of opioids on matrix metalloproteinase-2 and -9 secretion and mRNA levels in MCF-7 breast cancer cell line. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1231-1236. doi:10.1007/s11033-010-0222-z
41. Singleton PA, Mirzapioiazova T, Hasina R, Salgia R, Moss J. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth.* 2014;113(SUPPL. 1):1-6. doi:10.1093/bja/aeu165
42. Lennon Frances E. PD, Mirzapioiazova Ph.D. , Tamara MD, Mambetsariev Bolot PD, Salgia Ph.D. , Ravi MD, Moss Ph.D. , Jonathan MD, Singleton Patrick A. PD. Overexpression of the μ -Opioid Receptor in Human Non-Small Cell Lung Cancer Promotes Akt and mTOR Activation, Tumor Growth, and Metastasis. *Anesthesiology.* 2012;116(4):857-867. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31824babe2>.
43. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: A laboratory investigation. *Anesth Analg.* 2011;112(3):558-567. doi:10.1213/ANE.0b013e31820568af
44. Lennon FE, Mirzapioiazova T, Mambetsariev B, et al. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One.* 2014;9(3):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0091577
45. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JGN, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: Role of receptor

transactivation. *Microvasc Res.* 2006;72(1-2):3-11.

doi:10.1016/j.mvr.2006.04.004

46. Singleton PA, Moss J. Cancer Recurrence : a Hypothesis. 2010:1237-1242.
47. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62(15):4491-4498.
48. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, et al. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
doi:10.1155/2015/161508
49. Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells. *J Pain Res.* 2009;2:59-66. doi:10.1300/J426v02n04
50. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain.* 1993;54(1):21-28. doi:10.1016/0304-3959(93)90095-7
51. Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: Impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br J Anaesth.* 1998;81(2):216-223.
doi:10.1093/bja/81.2.216
52. Cata JP, Keerty V, Keerty D, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.* 2014;3(4):900-908. doi:10.1002/cam4.236
53. Li AX, Xin WQ, Ma CG. Fentanyl inhibits the invasion and migration of colorectal cancer cells via inhibiting the negative regulation of Ets-1 on BANCR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;465(3):594-600. doi:10.1016/j.bbrc.2015.08.068
54. Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via β -catenin. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):227-235.

55. Bundscherer A, Malsy M, Gebhardt K, et al. Effects of ropivacaine, bupivacaine and sufentanil in colon and pancreatic cancer cells in vitro. *Pharmacol Res.* 2015;95-96:126-131. doi:10.1016/j.phrs.2015.03.017
56. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):91-101. doi:10.1097/SPC.0000000000000056
57. Xu L, Stevens J, Hilton MB, et al. COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. *Sci Transl Med.* 2014;6(242). doi:10.1126/scitranslmed.3008455
58. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer.* 2006;6:1-5. doi:10.1186/1471-2407-6-27
59. Retsky M, Rogers R, Demicheli R, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: Particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):881-888. doi:10.1007/s10549-012-2094-5
60. Tseng JH, Cowan RA, Afonso AM, et al. Gynecologic Oncology Perioperative epidural use and survival outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;151(2):287-293. doi:10.1016/j.ygyno.2018.08.024
61. Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Journal of Clinical Anesthesia Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia : A systematic review. *J Clin Anesth.* 2017;42:19-25. doi:10.1016/j.jclinane.2017.08.001
62. Corcoran T, Paech M, Law D, Muchatuta NA, French M, Ho KM. Intraoperative dexamethasone alters immune cell populations in patients undergoing elective laparoscopic gynaecological surgery. *Br J Anaesth.* 2017;119(2):221-230. doi:10.1093/bja/aex154

63. Hiller JG, Ismail HM, Hofman MS, Narayan K, Ramdave S, Riedel BJ. Neuraxial Anesthesia Reduces Lymphatic Flow. *Anesth Analg*. 2016;123(5):1325-1327. doi:10.1213/ane.0000000000001562
64. Kim SY, Kim NK, Baik SH, et al. Effects of postoperative pain management on immune function after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized study. *Med (United States)*. 2016;95(19):1-8. doi:10.1097/MD.0000000000003602
65. Zhou L, Li Y, Li X, et al. Propranolol Attenuates Surgical Stress-Induced Elevation of the Regulatory T Cell Response in Patients Undergoing Radical Mastectomy. *J Immunol*. 2016;196(8):3460-3469. doi:10.4049/jimmunol.1501677
66. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: Relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth*. 2015;115:ii34-ii45. doi:10.1093/bja/aev375
67. Bakr MA-E-M, Amr SA-ER, Mohamed SA, et al. Comparison Between the Effects of Intravenous Morphine, Tramadol, and Ketorolac on Stress and Immune Responses in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy. *Clin J Pain*. 2016;32(10):889-897. doi:10.1097/AJP.0000000000000338
68. Heaney Á, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth*. 2012;109(SUPPL1):17-28. doi:10.1093/bja/aes421
69. Conrick-Martin I, Kell MR, Buggy DJ. Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function. *J Clin Anesth*. 2012;24(1):3-7. doi:10.1016/j.jclinane.2011.09.001
70. Gottschalk A, Brodner G, Van Aken HK, Ellger B, Althaus S, Schulze HJ. Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in

malignant melanoma? *Br J Anaesth*. 2012;109(2):253-259.
doi:10.1093/bja/aes176

71. Papadima A, Boutsikou M, Lagoudianakis EE, et al. Lymphocyte apoptosis after major abdominal surgery is not influenced by anesthetic technique: a comparative study of general anesthesia versus combined general and epidural analgesia. *J Clin Anesth*. 2009;21(6):414-421.
doi:10.1016/j.jclinane.2008.10.015
72. Lim J, Oh C, Yoon T, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell , natural killer cell , and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery : an in vitro analysis. 2018:1-8.
73. Liu S, Gu X, Zhu L, et al. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5479.
doi:10.1097/MD.0000000000005479
74. Woo JH, Baik HJ, Kim CH, et al. Effect of Propofol and Desflurane on Immune Cell Populations in Breast Cancer Patients: A Randomized Trial. *BULLET J Korean Med Sci*. 2015;30(19):1503-1508. doi:10.3346/jkms.2015.30.10.1503
75. Ren XF, Li WZ, Meng FY, Lin CF. Differential effects of propofol and isoflurane on the activation of T-helper cells in lung cancer patients. 2010:478-482.
doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06304.x
76. Han X, Wen X, Li Y, et al. Effect of different anesthetic methods on cellular immune functioning and the prognosis of patients with ovarian cancer undergoing oophorectomy. 2017;0:1-11.
77. Xu Q, Shi N, Zhang H, Zhu Y. Effects of combined general-epidural anesthesia and total intravenous anesthesia on cellular immunity and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: A comparative study. *Mol Med Rep*. 2017;(21):4445-4454. doi:10.3892/mmr.2017.7144

78. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, Stokes M, Buggy DJ. Effect of Anaesthetic Technique on Immune Cell Infiltration in Breast Cancer : A Follow-up Pilot Analysis of a Prospective , Randomised , Investigator-masked Study. 2015;1320:1311-1319.
79. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: A pilot study. *Br J Anaesth*. 2014;113(SUPPL. 1):i56-i62. doi:10.1093/bja/aeu200
80. Xu YJ, Chen WK, Zhu Y, Wang SL, Miao CH. Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer. 2014;113(June):49-55. doi:10.1093/bja/aeu148
81. Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, Keerty D, Gebhardt R, Liu DD. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Clin Anesth*. 2014;26(1):3-17. doi:10.1016/j.jclinane.2013.06.007
82. Zhou D, Gu F, Gao Q, Li Q, Zhou J, Miao C. Effects of anesthetic methods on preserving anti-tumor T-helper polarization following hepatectomy. 2012;18(24):3089-3098. doi:10.3748/wjg.v18.24.3089