

Perioperatorio y recurrencia oncológica: reto actual en la práctica anestésica

Perioperative and cancer relapse: a challenge in current anesthetic practice

María Elena Ortega Valdés¹ <http://orcid.org/0000-0002-6576-5472>

Omar López García¹ <http://orcid.org/0000-0002-4097-7161>

María Julia Fernández Martínez¹ <http://orcid.org/0000-0001-6554-3442>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Provincial “Abel Santamaría Cuadrado”. Pinar del Río, Cuba.

* Autor para la correspondencia: anestesia_lopez@gamil.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo y en Cuba. Su estrategia de tratamiento implica fármacos oncoespecíficos y cirugía; y diariamente aumentan los pacientes intervenidos quirúrgicamente lo que conlleva a un periodo perioperatorio y la administración de múltiples medicamentos anestésicos.

Objetivo: Describir los principales factores relacionados con la anestesia que, durante el perioperatorio, influyen en la recurrencia oncológica.

Desarrollo: El estrés quirúrgico y la anestesia general, con la subsecuente respuesta neuroendocrina e inflamatoria, por sí mismos, limitan la respuesta inmune y alteran el balance entre el potencial metastásico del tumor y antimetastásico de las defensas, lo cual representa un mecanismo plausible en el incremento de las metástasis y recurrencia oncológica.

Conclusiones: La proliferación del cáncer y recidiva tumoral en el contexto quirúrgico asociado a la anestesia, es un tema relativamente nuevo y por tanto es necesario realizar estudios con mayor alcance que validen este fenómeno. No obstante, el efecto inmunosupresor que produce el estrés perioperatorio, fármacos anestésicos como opioides y halogenados pueden ser la clave para explicar este fenómeno. La anestesia general endovenosa total libre de opioides y adecuada analgesia regional contribuyen a disminuir este efecto.

Palabras clave: cáncer; recurrencia; metástasis; inmunosupresión; libre de opioides.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the second cause of death worldwide and in Cuba. Its treatment strategy involves oncospecific drugs and surgery. Every day, the number of patients who undergo surgery increases, which leads to a perioperative period and the administration of multiple anesthetic medications.

Objective: To describe the main factors related to anesthesia and that, during the perioperative period, influence oncological recurrence.

Development: Surgical stress and general anesthesia, with the subsequent neuroendocrine and inflammatory response, by themselves, limit the immune response and alter the balance between the metastatic potential of the tumor and the antimetastatic defense, which represents a plausible mechanism for increased metastasis and oncological relapse.

Conclusions: The proliferation of cancer and tumor relapse in the surgical context associated with anesthesia is a relatively new issue and it is therefore necessary to carry out studies with greater scope that validate this phenomenon. However, the immunosuppressive effect produced by perioperative stress, as well as anesthetic drugs such as opioids and halogenated drugs, can be the key to explaining this phenomenon. Total intravenous opioid-free general anesthesia and adequate regional analgesia contribute to diminish this effect.

Keywords: cancer; relapse; metastasis; immunosuppression; opioid-free.

Recibido: 07/03/2019

Aprobado: 25/04/2019

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. En el año 2015 ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.^(1,2,3) Desde el inicio del año 2018 hasta ahora se reportan 9,6 millones de muertes por cáncer y el número de nuevos casos ha aumentado en 18,1 millones, según un comunicado emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁽³⁾ Hoy viven más de 32 millones de pacientes con cáncer. Según OMS, el número de nuevos casos de esta enfermedad seguirá aumentando a pesar de las sumas de dinero que se gastan para combatirlo. Esta organización asegura que la cifra de pacientes afectados se incrementará a 70 % en los próximos 20 años.⁽⁴⁾

El 70 % de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios y bajos, y 30 % en países de altos ingresos. El último reporte de la OMS muestra que más de 60 % de todos los nuevos casos de cáncer se registra en África, Asia, América Central y del Sur.⁽⁵⁾ Las tasas más altas en América, después de Estados Unidos y Canadá, están en Barbados, Uruguay, Cuba, Argentina y Puerto Rico, todos países que figuran en la lista de los 50 más afectados por el cáncer en el mundo.^(5,6)

En Cuba ocupa la segunda causa de muerte general en la población de 5 a 14 años de edad antecedido por accidentes, y la primera en las edades de 15-65 años, donde vuelve a ocupar la segunda causa en mayores de 65 años antecedida en esta población por las enfermedades cardiovasculares. En el año 2017 tuvo una incidencia de 25 194 casos con una tasa de 224 casos por cada 100 000 habitantes y un aumento en 849 casos con respecto al año 2016.⁽⁷⁾

Las localizaciones de mayor prevalencia son en la próstata, tráquea, bronquios y pulmón, mama de la mujer, intestino excepto el recto y útero; con mayor incidencia en el sexo masculino que en el femenino y una tasa de diferencia superior de 72,1 por cada 100 000 habitantes.⁽⁷⁾

El tratamiento quirúrgico es considerado en muchos casos como terapia para la resección de tumores sólidos. La cirugía en el paciente oncológico generalmente tiene intención curativa en dependencia del estado del paciente y la evolución de la enfermedad no obstante, para lograr esto, se debe realizar la extirpación completa del tumor, con márgenes libres, sin enfermedad macroscópica residual, y una linfadenectomía adecuada además de mínima manipulación tumoral posible.

A pesar de conseguir estos objetivos tras la exéresis tumoral quirúrgica, puede quedar enfermedad residual no visible o micro metástasis con potencial crecimiento y diseminación, lo que causa recurrencia del tumor incluso tras una cirugía curativa.⁽⁸⁾

Además de la técnica quirúrgica, el periodo perioperatorio, el estrés quirúrgico y la anestesia general con la subsecuente respuesta neuroendocrina e inflamatoria, por sí mismos limitan la respuesta inmune^(9,10,11) y alteran el balance entre el potencial metastásico del tumor y antimetastásico de las defensas, incluyendo la inmunidad celular y células natural Killer, lo cual representa un mecanismo plausible de incremento de las metástasis y recurrencia oncológica, lo que afecta la supervivencia de estos pacientes.^(11,12)

Por todos lo antes expuesto este artículo tiene como objetivo describir los principales factores relacionados con la anestesia que durante el perioperatorio influyen en la recurrencia oncológica.

Perioperatorio, anestesia y recurrencia tumoral

El tratamiento curativo del cáncer se caracteriza por anomalías genéticas celulares que causan pérdidas de las funciones de regulación y escapan al control del organismo e incluye resección quirúrgica del tumor primario y de las lesiones a distancia. Sin embargo, la supresión inmunológica asociada a la cirugía puede promover la extensión tumoral y dado que la respuesta inmune en el cáncer presenta una función fundamental en la recuperación de la enfermedad oncológica, la intención de erradicarlo mediante cirugía promueve un resultado contrario al esperado, acelera la progresión tumoral y desarrolla micrometástasis.^(8,11,12)

Durante la manipulación quirúrgica de un tumor, células malignas acceden a los vasos sanguíneos y linfáticos, además existen factores relacionados con la angiogénesis y proliferación celular, factor vascular y endotelial de crecimiento tumoral (VEGF) el cual estimula la angiogénesis, incrementados durante la cirugía.^(12,13)

Como parte de la respuesta neuroendocrina perioperatoria existe un incremento masivo de múltiples mediadores que incluye los glucocorticoides, opioides endógenos, catecolaminas, citoquinas e interleucinas, sobre todo IL-6, IL-8, lo que causa un aumento de la resistencia de la apoptosis tumoral, sin contar la supresión de las células natural killer (NK) y por consiguiente su actividad citotóxica, lo que incrementa la actividad tumoral, mayor resistencia y diseminación sistémica.⁽¹³⁾

Anestésicos inhalatorios

Con estos agentes anestésicos, la mayoría de los autores coinciden en que producen una regulación al alza del factor inducido por la hipoxia (HIF), el cual es usado por las células tumorales para sobrevivir en condiciones bajas de hipoxia y se localiza en el centro de la masa tumoral, promueve la proliferación y migración celular, la diseminación hematogena, la angiogénesis, y aunque todos los anestésicos excepto el propofol son capaces de activar este factor, los halogenados lo hacen con mayor medida.⁽¹⁴⁾

Se plantea además, que el efecto órgano protector de los anestésicos volátiles frente a la lesión de isquemia-reperusión, pueda tener una función negativa en la preservación de la inmunidad celular.⁽¹⁴⁾ En el caso particular del isoflurano se ha encontrado un efecto protector de las células neoplásicas de colon haciéndolas más resistentes al factor de necrosis tumoral (FNT) el cual induce apoptosis.⁽⁹⁾

Estudios sobre el sevoflurano no han podido demostrar asociación entre su uso y recurrencia oncológica. Algunos autores plantean que este y el desflurano son capaces de inhibir el aumento de MMP-9, metaloproteinasa que interviene en la diseminación tumoral y por ende, la consecuente disminución de la migración de células neoplásicas sobre todo en tumores colorectales y de pulmón.^(13,14) Sin embargo, en otros artículos describen su efecto negativo en el incremento de las citocinas como IL-1b, FNT y células NK evidencia de su efecto inmunodepresor,⁽⁹⁾ por lo que es controversial su uso según los estudios actuales.

Se atribuyen efectos sobre la función de los neutrófilos, los cuales constituyen la primera línea de defensa, y el halotano, isoflurano y sevoflurano tienen la capacidad de atenuar las vías intracelulares de adhesión molecular en el endotelio y la producción de superóxido de dismutasa y el decrecimiento de la defensa antioxidante por lo que comprometen la inmunidad celular en fases tempranas.^(12,13,14)

Óxido nítrico

El óxido nítrico interfiere en la síntesis de ADN y deprime la quimiotaxis neutrofílica, inhibe además la formación de células hematopoyéticas que pueden ser importantes en la vigilancia tumoral. Adicionalmente, la función de los neutrófilos está deprimida y la producción de células mononucleares reducida.⁽¹³⁾

Anestésicos intravenosos

En el caso de los anestésicos intravenosos estos presentan mayor relevancia en los últimos años en relación con la recidiva tumoral y la propagación de las células neoplásicas en el periodo perioperatorio.⁽¹²⁾

Propofol

Es el hipnótico de mayor uso en la Anestesia General Endovenosa Total (TIVA, por sus siglas en inglés). Atenúa la respuesta inmune adversa inducida por el estrés quirúrgico y la actividad antitumoral relacionada a la inhibición de la ciclooxigenasa y por ende, de la prostaglandina E2 (PGE2). Estudios en animales han evidenciado que el propofol, en comparación con otros agentes anestésicos, no inhibe la actividad antitumoral de la natural Killer (NK) y es asociado con menor incidencia de metástasis en tumores experimentales de pulmón. Otros autores han propuesto que el débil mecanismo antagonista beta-adrenérgico del propofol está involucrado en su protección antitumoral.⁽¹⁴⁾

Al estudiar a las pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama, observaron que la aplicación de una técnica anestésica basada en propofol más bloqueo paravertebral torácico (BPVT) en comparación con las que recibieron sevoflurano más BPVT, mostraban una inhibición in vitro de la proliferación, pero no de la migración celular de las células del cáncer de mama.^(13,14,15)

En otro estudio, se describe una respuesta atenuada de la IL-1A (citosina protumoral) y un aumento de la IL-10 (citosina antitumoral), así como baja concentración de las metaloproteinasas de matriz extracelular (enzimas proteolíticas que favorecen la invasión celular, angiogénesis y metástasis) en el grupo propofol. *Ke* y otros observaron que la anestesia intravenosa (remifentanilo más propofol) atenúa en mayor proporción la respuesta inflamatoria frente a la inhalatoria (isoflurano), evaluado mediante el análisis de los valores de TNF-alfa, IL-6 e IL-10, citocinas relacionadas con la actividad antitumoral.^(12,14)

Ketamina

Agente anestésico disociativo que, como los anteriores, tiene una actividad depresora importante de las células NK; no obstante, con pequeñas concentraciones plasmática (Cp) se proporciona adecuada analgesia y mejor control del dolor con mínimo efecto sobre el sistema inmune.⁽¹²⁾

Opioides

Hace años que este grupo y sus derivados son los más controversiales en este tema. Su uso en la práctica anestésica se considera esencial para la analgesia; no obstante, la evidencia actual demuestra la relación de estos fármacos con la progresión oncológica y las metástasis.⁽¹²⁾

Al inicio de las investigaciones se planteaba que la recidiva tumoral se debía al uso exclusivo de la morfina y no con la administración de opioides sintéticos, pero es válido preguntarse si el opioide natural será el único que tiene relación con la recurrencia del cáncer o es que es el más estudiado en este contexto.

El efecto de los opioides en la progresión tumoral está relacionado con la habilidad que tienen de interferir con la integridad de la barrera hematoencefálica, su potencial angiogénico en las células tumorales y su efecto inmunosupresor directo.⁽¹²⁾

En el mecanismo por el cual este grupo de fármacos induce inmunosupresión se reconocen los receptores μ , su estimulación incrementa la producción de hormona adrenocorticotrópica, incremento de cortisol y la consecuente respuesta inmunosupresiva, tanto con opioides naturales como sintéticos y de esta forma, promueven la progresión tumoral con evidencia demostrada.^(9,11,12,13,14,15,16)

El tramadol, opioide menor, posee escasa capacidad de supresión de los linfocitos y preserva la función inmune al cual se le atribuyen efecto oncoprotector.⁽¹²⁾ El fentanilo; sin embargo, posee efectos depresores, dosis dependientes en los linfocitos T y Natural Killer, por lo que carece de este efecto.⁽¹⁴⁾

Los antagonistas opioides pueden contrarrestar los efectos de la morfina sobre las células inmunes y la progresión tumoral. Se investiga el papel de la metilnaltrexona, antagonista opioide que no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para antagonizar selectivamente los efectos periféricos de los opioides sobre la angiogénesis y el sistema inmune. In vitro atenúa el crecimiento tumoral y la aparición de metástasis pulmonares, sugiere una influencia directa de los opiáceos en el crecimiento del cáncer de pulmón y potencia el efecto antitumoral de quimioterápicos como el bevacizumab y el 5-fluorouracilo.⁽¹⁴⁾

La morfina es el opioide más estudiado. Se ha demostrado que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias por los monocitos en mayor medida e impide la transcripción de IL-2 en los linfocitos activados, promueve la activación del factor vascular y endotelial de crecimiento tumoral (VEGF) e interactúa con mediadores que estimulan la proliferación, activación y reorganización de la estructura celular que interviene en la angiogénesis.^(14,17,18,19,20,21)

En el caso de los opioides endógenos existe evidencia de laboratorio que tienen una función importante en el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis. Las endorfinas comúnmente aumentadas durante el stress quirúrgico y el dolor pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad directa e indirectamente⁽¹⁷⁾ de ahí la importancia de una adecuada analgesia posoperatoria de estos pacientes.

Un estudio realizado en pacientes expuestos a tratamientos paliativos y cuidados de soporte que recibieron opioides intratecales, mostraron un incremento en la supervivencia de 54 % comparado con la administración de opioides sistémicos. La razón de esta mayor supervivencia es, según este mismo estudio, la menor toxicidad, mayor alivio del dolor y menor exposición de las células tumorales a los opioides exógenos.⁽¹⁷⁾

A pesar de que los datos actuales no son concluyentes en demostrar los efectos prooncogénicos de los opioides, la administración aguda en altas dosis en un contexto

quirúrgico favorece la diseminación tumoral en los casos de la cirugía curativa, por sus efectos sobre la inmunidad celular y por su efecto proangiogénico. El dolor agudo se considera un factor prometástasico, por lo que su tratamiento intensivo será una medida eficaz antimetástasica, pero analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anestesia regional o tramadol parecen preferibles a los mórficos.^(14,19,20,22)

Anestésicos locales

El uso de anestésicos locales es eficaz en el manejo del dolor y arritmias cardíacas. En décadas recientes, numerosos artículos demostraron que son capaces de interactuar con otros receptores; esto lleva a su uso en el manejo íleo paralítico, neuroprotección intraoperatoria, enfermedad neurológica compresiva, embolismo cerebral, recurrencia en cáncer y varios tipos de procesos inflamatorios. En el caso específico de cáncer, se plantea que los anestésicos locales, contrario a los opioides, estimulan la actividad de las NK durante el período perioperatorio.⁽²¹⁾

Los del grupo amida, más usados, poseen propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas lo cual se relaciona con su capacidad de disminuir la progresión tumoral después de la cirugía. La lidocaína es la más empleada en infusiones intravenosas y posee la capacidad de inhibición del FNT-a.

Anestesia regional

La asociación entre dolor e inmunosupresión ha sido bien documentada en la literatura. La anestesia regional por vía intratecal o epidural como alternativa para la analgesia intraoperatoria y posoperatoria son herramientas en el tratamiento del mismo y ofrecen ventajas en la disminución de la progresión oncológica de los pacientes quirúrgicos.^(1,12)

En la anestesia regional, el bloqueo paravertebral ha sido asociado de manera retrospectiva con disminución en la recurrencia de cáncer de mama en humanos, relacionado con unos niveles menores de IL-1 e IL-8 y un aumento en los de IL-10 en comparación con la anestesia general.⁽¹⁴⁾

Estudios experimentales en ratas muestran que la respuesta al estrés quirúrgico se atenúa mejor con anestesia regional que con anestesia general, preserva mejor la función de las NK y reduce la carga metastásica a los pulmones.^(21,22,23)

El efecto beneficioso de la anestesia regional sobre la recurrencia tumoral está relacionado con la acción sistémica de los anestésicos locales. Estos poseen unos efectos denominados pleiotrópicos que no están relacionados con el bloqueo de los canales de Na⁺ y que se asocian con efectos neuroprotectores, antiinflamatorios, broncodilatadores, antitrombóticos antiinfecciosos. Investigaciones clínicas demuestran los efectos beneficiosos de la administración de lidocaína intravenosa durante la cirugía de colon sobre el control del dolor, el acortamiento del íleo y la inmunomodulación perioperatoria.⁽¹⁴⁾

Otros factores

Existen otros que influyen en igual medida en la recurrencia oncológica como la transfusión de hemocomponentes, la hipotermia y el estrés psicológico.

- Estrés quirúrgico: (sistema neuroendocrino/sistema inmunológico). Promueve una serie de cambios fisiológicos y metabólicos a través de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) mediado por IL-1, IL-6 e TNF- α , lo que desencadena la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol, trae consigo inmunodepresión; por lo tanto, puede favorecer la recurrencia tumoral. También existe aumento de catecolaminas plasmáticas que desempeñan una función importante como biomarcadores protumorales debido a que algunos tumores expresan receptores beta1 y beta2 adrenérgicos.^(13,14,20,22,23,24,25)
- Dolor: El dolor agudo provoca supresión de la actividad de las células natural Killer (NK), es un potente estimulante del eje HPA. Su tratamiento adecuado atenúa la inmunosupresión postoperatoria.^(13,14,24)
- Hipotermia: La hipotermia puede influir sobre el sistema inmune del paciente, repercute en la recurrencia tumoral debido a disminución tanto en la quimiotaxis y fagocitosis de los granulocitos como en la producción de anticuerpos; está asociada con un incremento

en los niveles de catecolaminas circulantes, incremento en la presión arterial y vasoconstricción periférica. Influye dramáticamente y aumenta el riesgo de sangramiento intraoperatorio y por lo tanto de coagulopatía. Se ha visto que el mantener normotermia ayuda a prevenir infección en herida quirúrgica.⁽¹³⁾

- Transfusión sanguínea perioperatoria: La transfusión sanguínea se asocia con efectos inmunosupresores, inmunomodulación relacionada con transfusión (TRIM), dando como resultado supresión de actividad de monocitos y linfocitos T citotóxicos, con liberación de prostaglandinas inmunosupresoras.^(23,24,25,26)

A continuación, se exponen los factores antes presentados en relación con su mecanismo probable de producción (cuadro).

Cuadro - Factores perioperatorios inmunomoduladores⁽¹³⁾

Factor	Mecanismo probable
Cirugía	Respuesta neuroendocrina-humoral-inmunitaria al estrés. Manipulación/dispersión tumoral. Disminución factores anti-angiogénicos. Aumento factores de crecimiento tumoral. Disminución de la IC.
Dolor	Disminuye la IC. Aumenta la respuesta adrenérgica.
Opioides	Inhiben la inmunidad celular y humoral Estimulan la angiogénesis. Activan los ROM de las células tumorales. Promueven la migración tumoral celular in vitro.
A. volátiles	Posible disminución de la actividad leucocitaria. Incremento del HIF y de la angiogénesis.
Transfusión	Asociada a inmunosupresión, recurrencia oncológica y disminución de la supervivencia.
Hipotermia	Estimulación simpática y liberación de glucocorticoides. Incremento del sangrado y la transfusión. Supresión de la IC.
Estrés psicológico	Asociado a depresión, inmunosupresión y progresión oncológica.

Fuente: Revista de la Sociedad Española de Dolor. 2014;21(3).

IC: inmunidad celular; ROM: receptores opioides μ ; HIF: factor inducido por la hipoxia, de crecimiento tumoral.

En opinión de los autores de la presente investigación, la recurrencia y proliferación del cáncer en el contexto quirúrgico y asociado a la anestesia, es un tema relativamente nuevo y, por tanto, es necesario la realización de estudios con mayor alcance que validen este fenómeno. La bibliografía consultada demuestra resultados contradictorios; no obstante, el efecto que ejerce el estrés perioperatorio y los fármacos anestésicos sobre el sistema inmune pueden ser las bases para explicar este suceso. La anestesia general endovenosa total (TIVA) con Propofol y libre de opioides, adecuada analgesia regional, mínima manipulación del tumor y el empleo de técnicas de ahorro de sangre para reducir la transfusión de hemocomponentes son elementos esenciales para el tratamiento anestésico de estos pacientes y la disminución de la recurrencia oncológica.

Referencias bibliográficas

1. González Pérez RO, Mille Loera EJ, Rocha Machado JF, García Velasco O. Impacto de la anestesia regional en cirugía oncológica ¿estamos mejorando resultados? Rev Mex Anesthesiol. 2018 [acceso: 09/10/2017];41(1):121-22. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/rma>
2. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, *et al.* Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. US National Library of Medicine. 2016 [acceso: 08/10/2016];388(10053):1659-1724 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733284>
3. Estadísticas a Propósito del día Mundial del cáncer (4 de febrero). Tijuana Informativo. 2018 [acceso: 02/02/2018];61(18):1-13 Disponible en: <http://tijuanainformativo.info/index.php/noticias-de-impacto-nacional-economicas-politica-y-social/item/69944-estadisticas-a-proposito-del-dia>
4. Perrasso V. 10 gráficos para entender el grave impacto del cáncer en el mundo. BBC. 2016 [acceso: 04/02/2016]. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/02/160203_cancer_graficos_impacto_men
5. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Atlanta: Sociedad Americana. 2018;1-54. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/investigacion/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos.html>

6. Bess Constantén S. Anuario Estadístico de Salud 2017, Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas, Ministerio de Salud Pública. La Habana. 2017 [acceso: 06/04/2018]:1-191. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017>
7. Esteve N, Ferrer A, Mora C, Gómez G, Ribera H, Garrido P. ¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica? Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Rev. Soc Esp Dolor. 2014 [acceso: 02/02/2018];21(3):162-74. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000300007
8. Garg R, Gupta A. Anaesthesia and Cáncer Recurrence. Revista de senologia. 2014 [acceso: 22/07/2014];1(3). Disponible en: <https://medcraveonline.com/JACCOA/JACCOA-01-00015>
9. Kaye DA, Patel N, Rivera Bueno F, Hymel B, Vadiveli N. Effect of Opiates, Anesthetic Techniques, and Other Perioperative Factors on Surgical Cancer Patients. Academic Division of Ochsner Clinic Foundation. 2014 [acceso:];14(2):216-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052589/>
10. Levins JK, Buggy JD. Perioperative Interventions During Cancer Surgery: Can Anesthetic and Analgesic Techniques Influence Outcome. Current Anesthesiology Reports. 2015 [acceso: 26/06/2015];5(3):318-30. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40140-015-0117-6>
11. Khanna AK, Pérez ER, Laudanski K, Moraska A, Cummings KC. Perioperative care and cancer recurrence: Is there a connection? World J Anesthesiol. Rev de Anesthesiology. 2014 [acceso: 27/03/2014];3(1):31-45: Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2218-6182/full/v3/i1/31.htm>
12. Correa CJ, Figueroa JD, Castaño R, Madrid J, Mauricio C, Sanabria A. Principios de cirugía oncológica. Rev Colomb Cir. 2016 [acceso: 02/02/2018]; 31:185-96: Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v31n3/v31n3a6.pdf>
13. Sánchez-Pedrosa G, Garutti I, Moraga FJG, Orozco HD. Diseminación tumoral perioperatoria. 2. Efectos de la anestesia y analgesia. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2012 [acceso: 31/05/2012];59(5):267-75. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935612001442>

14. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2013 [acceso: 08/03/2013];5(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601457/>
15. Cata JP, Bugadas D, Marchesini M, De Gregori M, Allegri M. Effect Opioids and cancer recurrence: A brief review of the literature. *Cancer Cell & Microenvironment.* 2014;14(2):216-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052589/>
16. Connolly C, Buggy D. Opioids and tumour metastasis: does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? *Curr Opin Anesthesiol.* 2016 [acceso: 02/02/2018];29(4):468-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27214644>
17. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care Rev.* 2014 [acceso: 02/02/2018];8(2):91-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759319>
18. Singleton PA, Moss J, Karp DD, Atkins JT, Janku F. The Mu Opioid Receptor: A New Target for Cancer? Review Article. 2015 [acceso: 16/08/2015];121(16):2681-88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.29460>
19. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The μ -Opioid Receptor in Cancer Progression: Is There a Direct Effect? *Anesthesiology.* 2012 [acceso: 02/02/2018];116(4):940-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357347>
20. Fenton C, Jørgensen H, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlertsen B, *et al.* Opioids and Breast Cancer Recurrence: A Danish populationbased cohort study. Published in final edit. 2015 [acceso: 24/07/2015];121(19):3507-514. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575607/>
21. Nava Mesa MO, Tellez Arevalo A, Rojas Kozhakin D, Calderon Ospina CA. Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica. *Rev. colomb.* 2015 [acceso: 25/04/2015];44(3):322-58. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S003474182015000300005&script=sci_abstract&tlng=es

22. Bharati SJ, Chowdhury T, Bergese SD, Ghosh S. Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know? *J Can Res Ther*. 2016 [acceso: 02/02/2018];12(2):464-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461594>
23. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Rev. Article*. 2012 [acceso: 18/05/2013];5(1):1-10 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601457/>
24. Pei L, Tan G, Wang L, Guo W, Xiao B, Gao X, *et al*. Comparison of Combined General-Epidural Anesthesia with General Anesthesia Effects on Survival and Cancer Recurrence: A Meta-Analysis of Retrospective and Prospective Studies. *Plos One*. 2014 [acceso: 30/12/2014];9(12): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548913>
25. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace N. Técnicas anestésicas para el riesgo de recidiva de tumores malignos. *Cochrane*. 2014 [acceso: 07/11/2014]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD008877/tecnicas-anestésicas-para-el-riesgo-de-recidiva-de-tumores-malignos>
26. Bonilla Castillo L, Pérez Herrero MA, Abad Torrent A. Efectos de la anestesia en la cirugía oncológica. *Rev de Anestesia*. 2017 [acceso: 29/03/2017]. Disponible en: <https://anestesar.org/2017/efectos-de-la-anestesia-inhalatoria-o-intravenosa-sobre-la-supervivencia-o-recurrencia-en-cirugia-oncologica/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

María Elena Ortega Valdés: Idea original, revisión y selección bibliográfica, análisis, confección del manuscrito final, revisión, corrección y aprobación.

Omar López García: Idea original, revisión y selección bibliográfica, análisis, confección del manuscrito final, revisión, corrección y aprobación.

María Julia Fernández Martínez: Idea original, revisión y selección bibliográfica, análisis, confección del manuscrito final, revisión, corrección y aprobación.