



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



Servicio de Anestesia,  
Reanimación y  
Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARIO VALENCIA

# **Modulación perioperatoria de la respuesta inmune inducida por anestesia y por cirugía. Posibles estrategias de intervención y de futuros enfoques terapéuticos.**

**Dra Itziar de la Cruz**  
**Dr Alvaro Cervera (MIR 1)**

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor**  
**Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 13 de Julio de 2021**

# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

# Índice

- 1. Introducción.**
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

# 1. Introducción

- **Inmunomodulador:**

- “Sustancia que estimula o deprime el sistema inmunitario, y puede ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades. Los inmunomoduladores específicos, como los anticuerpos monoclonales, las citocinas y las vacunas, afectan partes específicas del sistema inmunitario. Los inmunomoduladores inespecíficos afectan todo el sistema inmunitario.”

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

# 1. Introducción

- **Inmunidad innata:**
  - Es la respuesta inmunitaria que es activada cuando las barreras protectoras del organismo (como la piel o las mucosas) se ven comprometidas por una infección o lesión. Está compuesta por células como neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK y una serie de mediadores de la inflamación que modulan y amplifican toda esta respuesta.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**

# 1. Introducción

- **Inmunidad adaptativa:**
  - Se diferencia de la inmunidad adaptativa en que la respuesta que desencadena esta generada por una selección clonal de linfocitos. Existen dos vertientes en la inmunidad adaptativa, la respuesta humoral, compuesta por los anticuerpos sintetizados por los linfocitos B, y el celular, llevada a cabo principalmente por los linfocitos T.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**

# Índice

1. Introducción.
- 2. Inmunomodulación inducida por cirugía.**
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

## 2. Inmunomodulación inducida por la cirugía

- Los procedimientos quirúrgicos inducen una modulación del sistema inmunitario que, en algunos casos, originan una desregulación y efectos adversos en el propio huésped.
- No obstante, resulta difícil determinar si estos cambios se producen como consecuencia del propio trauma tisular, como consecuencia de los fármacos anestésicos empleados o, más probablemente, una combinación de todos ellos.

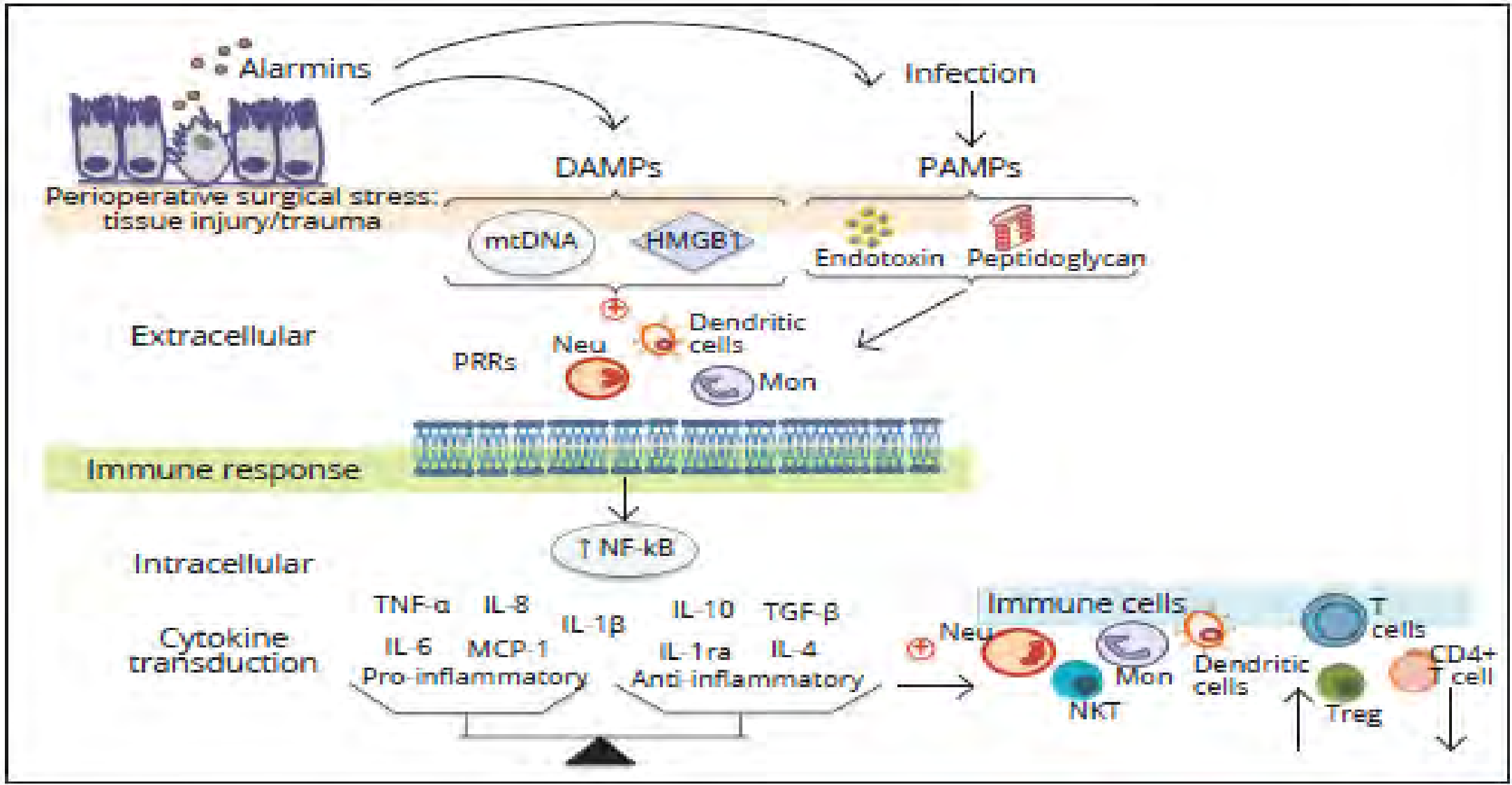
Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA



# Respuesta al trauma tisular:

- Los procedimientos quirúrgicos causan automáticamente lesión tisular, que está asociada con la activación de la inmunidad innata.
- Esta activación del sistema inmune previene de infecciones y favorece la recuperación de la herida quirúrgica.





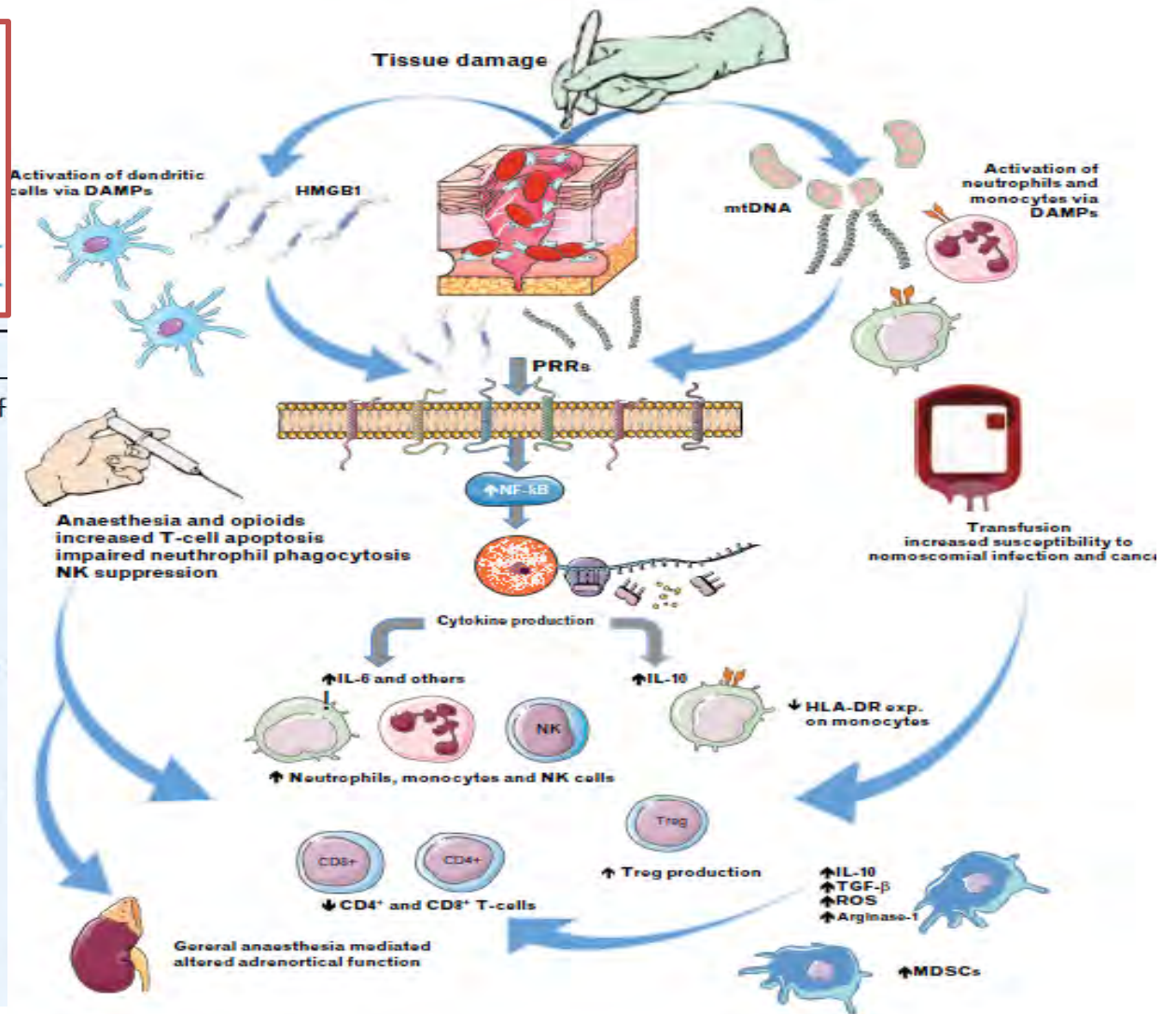


## Does major surgery induce immune suppression and increase the risk of postoperative infection?

Hew D.T. Torrance<sup>a,b,c</sup>, Rupert M. Pearse<sup>a,b</sup>, and Michael J. O'Dwyer<sup>a,b</sup>

### KEY POINTS

- Postoperative infection is an under-appreciated cause of morbidity yet has consistently been demonstrated to occur with far greater frequency than even postoperative myocardial injury.
- The perioperative immunological response, secondary to tissue injury, is extensive but predominantly immunosuppressive in nature.
- Choice of anaesthetic technique plays a key role in perioperative immunomodulation. There is a suggestion that the preferential use of neuraxial anaesthesia and the avoidance of general anaesthetic agents may reduce the incidence of nosocomial infections.
- Perioperative allogenic blood transfusion augments the predominantly immunosuppressive response seen secondary to tissue damage.
- Laboratory techniques are now available to allow postoperative monitoring of the immune response, which may prove to be of importance in manipulating an aberrant immune response.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 13 de Julio de 2021



## The perioperative immune response

Michael J. O'Dwyer<sup>a,b</sup>, Helen C. Owen<sup>a</sup>, and Hew D.T. Torrance<sup>a,b,c</sup>

### KEY POINTS

- The immunological response to tissue damage is broad but predominately immunosuppressive in nature.
- Anaesthetic technique plays a key role in modulating the immune response, with neuraxial anaesthesia potentially reducing the incidence of nosocomial infections through the avoidance of general anaesthetic agents.
- The role of allogeneic blood transfusion augments the immune response seen to tissue damage.
- Laboratory techniques are now available that can monitor the perioperative immune response and could be further developed to introduce personalized care pathways to manipulate an errant immune response.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

# Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics

March 2018 • Volume 126 • Number 3

Jan Rossaint, MD, and Alexander Zarbock, MD

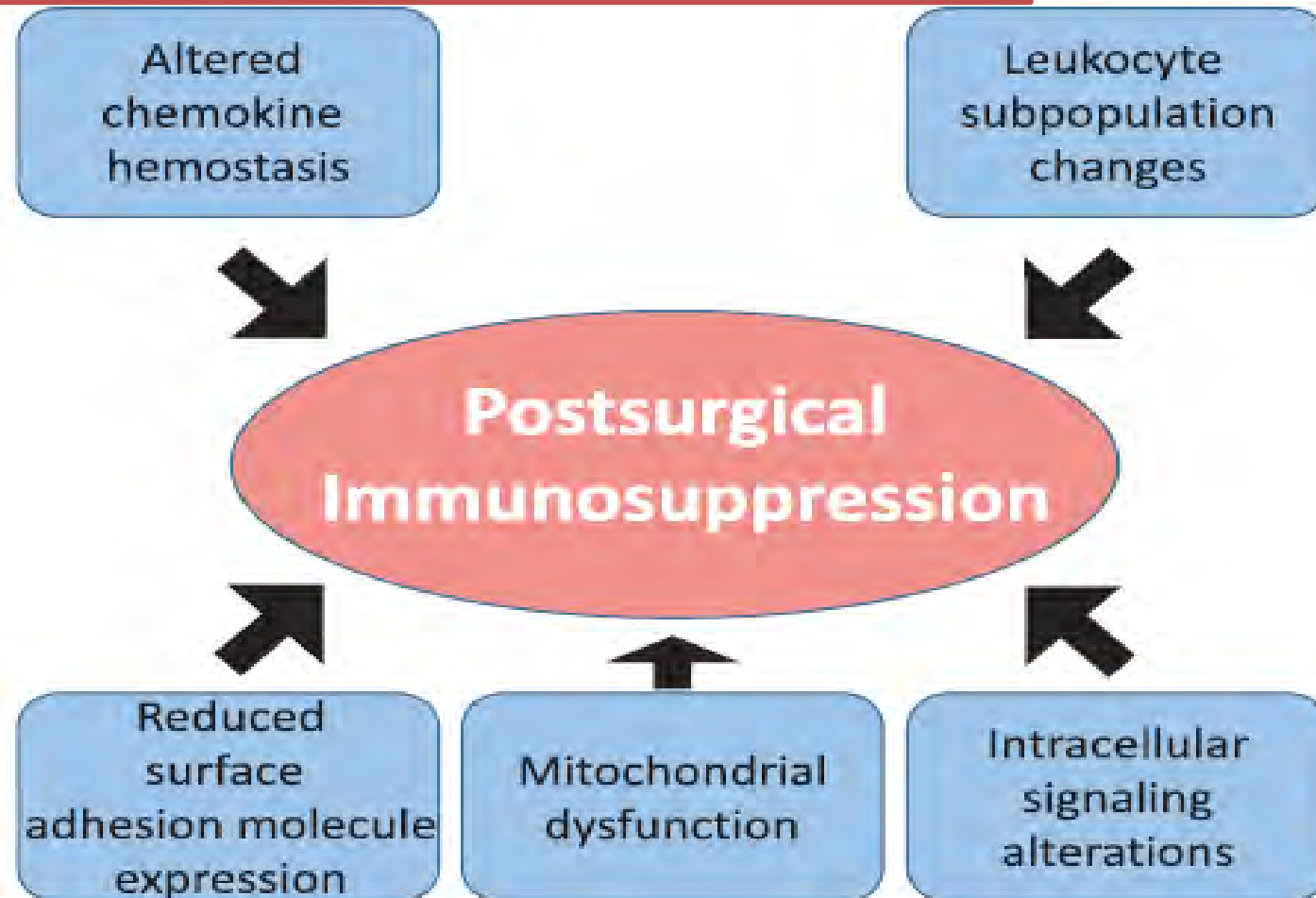
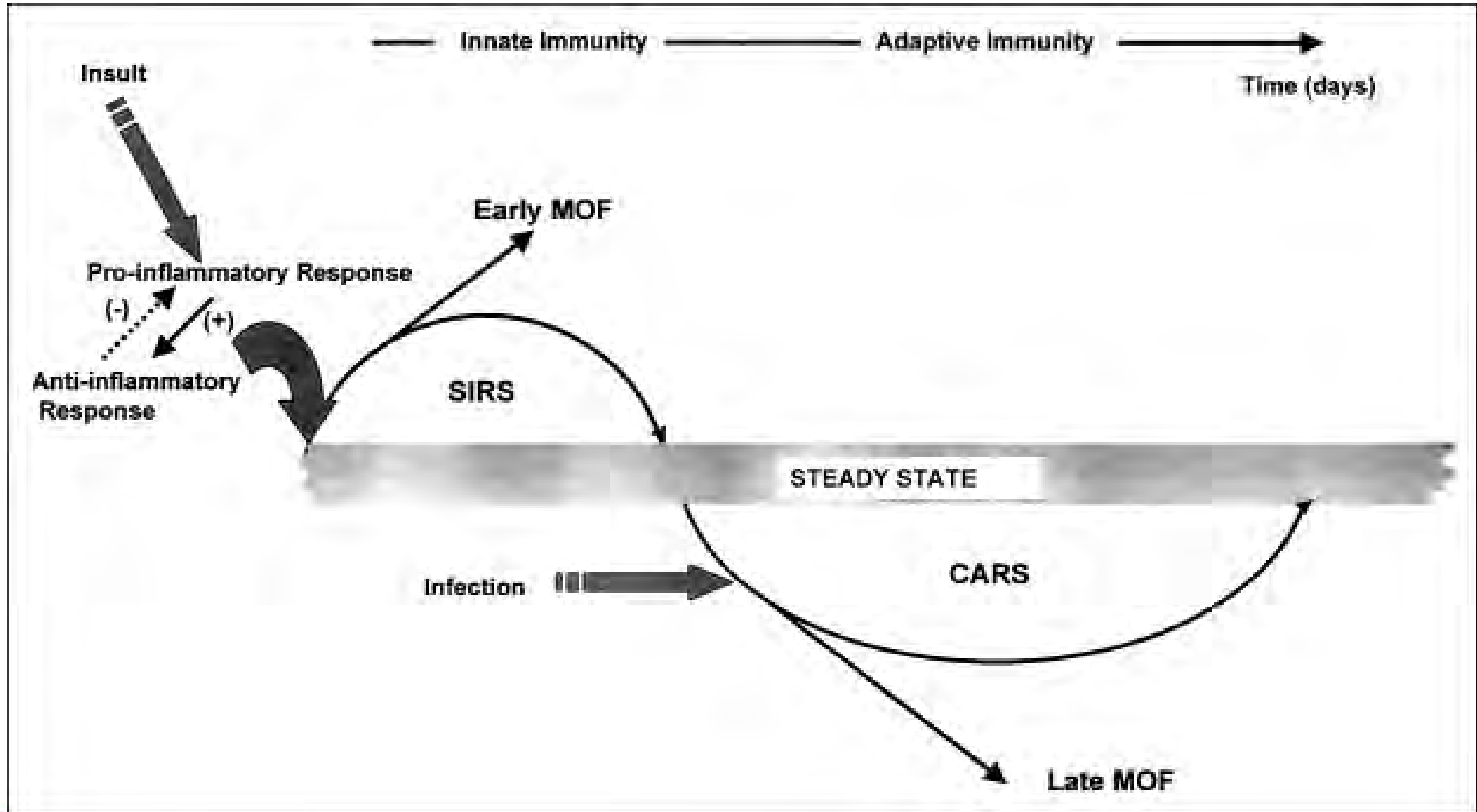


Figure 3. Postsurgical immunosuppression.



# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
- 3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.**
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

# 3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico

- En los últimos años se ha demostrado que los fármacos de uso frecuente durante la anestesia están asociados con efectos significativos en el sistema inmunitario.
- No obstante, la principal dificultad reside en que estos fármacos no se emplean prácticamente nunca sin un procedimiento quirúrgico concomitante por lo que resulta de especial dificultad atribuir los efectos adversos a los anestésicos.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**



# Anesthetic Strategies in Oncological Surgery: Not Only a Simple Sleep, but Also Impact on Immunosuppression and Cancer Recurrence

Cancer Management and Research 2020;12: 931–940

REVIEW



## Anesthesia-induced immune modulation

*Jan Rossaint and Alexander Zarbock*

Curr Opin Anesthesiol 2019, 32:799–805

REVIEW

## Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine

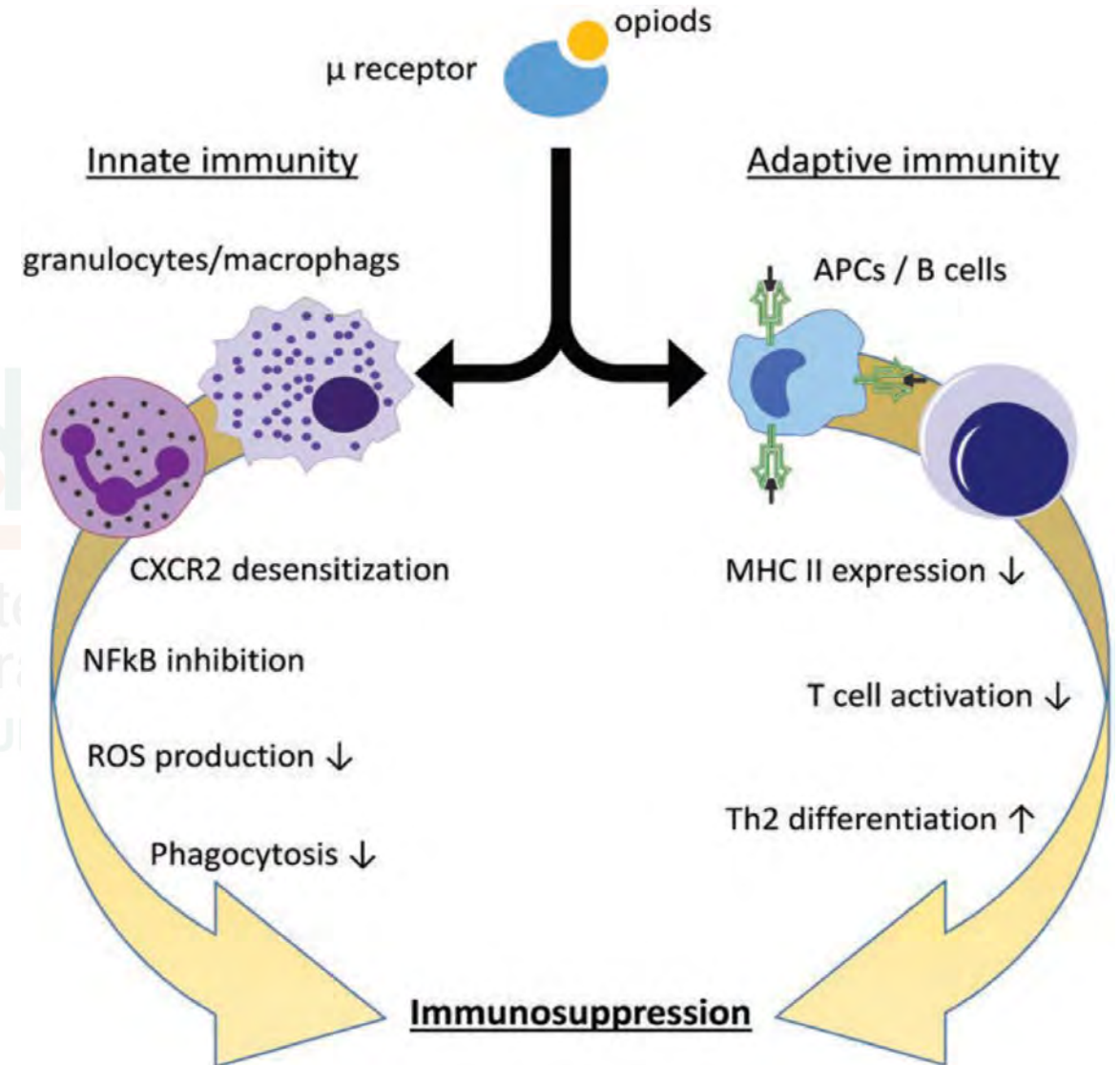
Luciana BOAVISTA BARROS HEIL <sup>1</sup>, Pedro LEME SILVA <sup>1</sup>,  
Fernanda FERREIRA CRUZ <sup>1</sup>, Paolo PELOSI <sup>2,3</sup>, Patricia RIEKEN MACEDO ROCCO <sup>1\*</sup>

# 3.1 Opioides

- Los opioides son bien conocidos por su capacidad de modular el sistema inmune, tanto el innato como el adaptativo, en el caso del primero:
  - Esto se debe a que la gran mayoría de células inflamatorias expresan el receptor  $\mu$  de los opioides en su superficie.
  - En el caso de los macrófagos, la unión del opioide al receptor  $\mu$  genera una desensibilización de ciertos receptores de citoquinas.
  - También se afectan funciones intrínsecas de los granulocitos y neutrófilos, los cuales ven disminuida la producción de radicales libres de oxígeno y la fagocitosis.
  - Reducen la activación del transcriptor proinflamatorio NF-Kb.
  - Altas dosis de morfina han demostrado causar apoptosis en macrófagos.

# 3.1 Opioides

- En el caso del sistema inmune adaptativo:
  - Debido al estímulo de los receptores  $\mu$  en las células presentadoras de antígeno y los linfocitos B, se produce desregulación del CMH de clase II.
  - Además, el estímulo del receptor  $\mu$  también fuerza que las células T se diferencien en T Helpers (con fenotipo TH2).



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 13 de Julio de 2021

## 3.2 Propofol

- Cuando es usado a dosis sedantes o para inducir una anestesia general, el propofol ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.
- Ha demostrado reducir los niveles de iNOS inducidos por lipopolisacáridos así como las concentraciones de IL-6, TNF $\alpha$  e IL-10.
- Las últimas revisiones han demostrado que la inhibición de los linfocitos NK y la citotoxicidad es un factor clave de la distribución metastásica tumoral durante la cirugía oncológica. Es aquí donde el propofol podría tener un potencial efecto beneficioso ya que produce un incremento de su actividad citotóxica aunque son necesarias más investigaciones acerca del tema.

## 3.2 Propofol

- Este fármaco parece modificar la función de los neutrófilos.
- La polarización de los macrófagos también se ve afectada por la inhibición de la diferenciación de estos hacia el fenotipo proinflamatorio M1 y un incremento de la expresión génica a favor del fenotipo antiinflamatorio M2.
- Por último, el propofol también modula la función de los mastocitos, ya que se ha demostrado que este fármaco limita la degranulación de los mastocitos y este efecto se traduce en una reducida isquemia miocárdica.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

## 3.3 Benzodiazepinas

- Este grupo de fármacos parece que podrían inducir una supresión del sistema inmunitario.
- Estudios han demostrado que el midazolam inhibe la función de los neutrófilos así como la activación de los mastocitos inducida por TNF $\alpha$ .
- Produce una disminución de los mediadores proinflamatorios y una disminución del transcriptor proinflamatorio NF-kB.
- En estudios in vivo, redujo la sepsis inducida por lesión hepática gracias a la polarización del fenotipo proinflamatorio M1 de monocito/macrófagos hacia el fenotipo antiinflamatorio M2.

## 3.4 Barbitúricos

- Estudios experimentales indican que poseen efectos antiinflamatorios a través de la inhibición celular directa del sistema inmunitario debido a la inhibición de las funciones antibacterianas de los neutrófilos.
- Disminuyen la síntesis de citoquinas proinflamatorias.
- Suprimen la actividad del transcriptor proinflamatorio NF-Kb.
- También poseen efectos inmunosupresores en los Linfocitos T, además que protegen a estas mismas células de los efectos apoptóticos producidos por las “heat shock proteins”.

SERVICIO DE ANESTESIA,  
REANIMACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 13 de Julio de 2021**

# 3.5 Ketamina

- Posee importantes propiedades antiinflamatorias, modificando la respuesta inmunitaria a diferentes niveles.
- Disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias: IL-6, TNF $\alpha$ : disminuye la producción de óxido nítrico por parte de los macrófagos y limita la función neutrófila.
- Incrementa el ratio Th1/Th2 con un impacto positivo a nivel inmunitario.
- Estudios in vitro han demostrado también una disminución de la agregación plaquetaria.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**



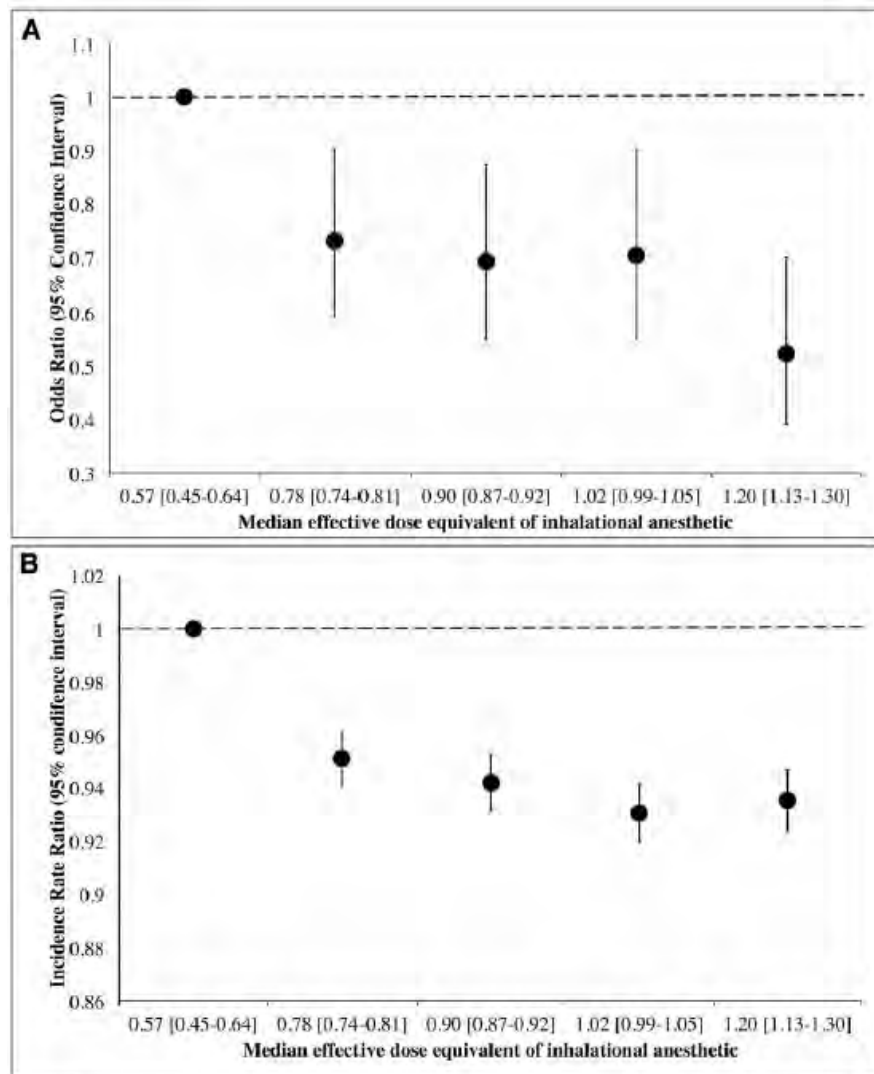
## 3.6 Anestésicos volátiles

- Disminuyen los niveles de citoquinas proinflamatorias en estudios experimentales: en concreto el sevoflurano redujo los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, y IL-8 en pacientes sometidos a cirugía torácica con ventilación unipulmonar.
- Poseen además efectos antiinflamatorios en corazón, cerebro, hígado y riñón.
- Estos efectos antiinflamatorios se han asociado con mejores resultados clínicos: disminución de las complicaciones pulmonares postoperatorias, duración de estancia hospitalaria y mortalidad a los 30 días.
- No obstante, en cirugías menores, el desflurano se ha asociado a efectos genotóxicos y proinflamatorios.

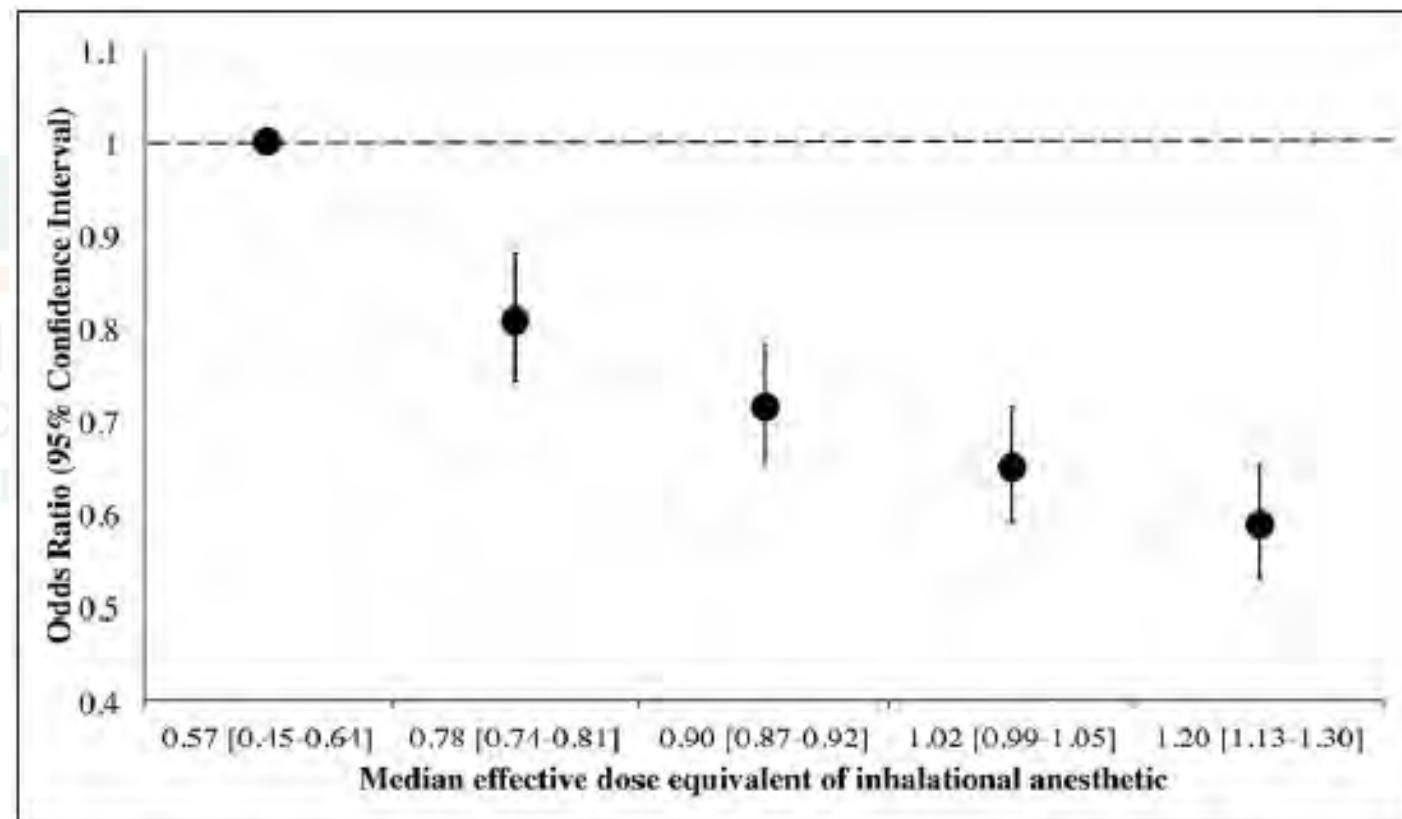
Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

## Dose-Dependent Protective Effect of Inhalational Anesthetics Against Postoperative Respiratory Complications: A Prospective Analysis of Data on File From Three Hospitals in New England

Stephanie D. Grabitz, Cand. Med<sup>1</sup>; Hassan N. Farhan, MD<sup>1</sup>; Katarina J. Ruscic, MD, PhD<sup>1</sup>;  
Fanny P. Timm, Cand. Med<sup>1</sup>; Christina H. Shin, MD<sup>1</sup>; Tharusan Thevathasan, Cand. Med<sup>1</sup>;  
Anne K. Staehr-Rye, MD<sup>1,2</sup>; Tobias Kurth, MD, ScD<sup>1</sup>; Matthias Eikermann, MD, PhD<sup>1,4</sup>



**Figure 3.** Association between median effective dose equivalent of inhalational anesthetics (IAs) and outcomes. **A**, 30-d mortality: Increasing doses of IAs are associated with a reduced risk of mortality. The highest median effective dose equivalent quintile was associated with a 29.9% reduction in 30-d mortality. **B**, Costs of hospital care: Increasing doses of IAs are associated with reduced hospital costs.



**Figure 2.** Association between dose of inhalational anesthetic (IA) and postoperative respiratory complications. Increasing doses of IAs expressed as median effective dose equivalents are associated with a reduced risk of postoperative respiratory complications in a dose-dependent manner ( $p$  for trend  $p = 0.046$ ). Error bars signify 95% CIs.

## Immune Modulation by Volatile Anesthetics

Lindsay M. Stollings, M.D.\* , Li-jie Jia, M.D.\* , Pei Tang, Ph.D., Huanyu Dou, M.D., Binfeng Lu, Ph.D., and Yan Xu, Ph.D.

Immune cell type	Effect	Volatile anesthetic
Neutrophil	Decreased cell number, adhesion	sevoflurane <sup>18–22</sup> isoflurane <sup>19–21,23</sup> halothane <sup>18–21</sup>
	Increase cell number	desflurane <sup>24</sup>
PBMC/Macrophage	Decreased cytokine release (IL-1B, TNF-a, IL-6, IL-8, IL-10)	sevoflurane <sup>25,26</sup> isoflurane <sup>25,27</sup>
	Decreased phagocytosis, ROS, chemotaxis	halothane <sup>18</sup>
	Decreased cell number	sevoflurane <sup>28</sup> desflurane <sup>28</sup>
	Reversed N <sub>2</sub> O immune suppression	sevoflurane <sup>7</sup>
	Enhanced nitrite production	isoflurane <sup>27</sup>
	Increased cell number, respiratory burst	halothane <sup>29</sup>
NK cell	Decreased cytotoxicity	sevoflurane <sup>9,30–32</sup> isoflurane <sup>9,30–33</sup> halothane <sup>9,30–32</sup>
	Decreased response to IFN- $\gamma$	isoflurane <sup>25,30,34–36</sup> halothane <sup>25,30,34–36</sup>
	Decreased cytokine release	sevoflurane <sup>34</sup>
	Biphasic (increase then decrease cell number)	desflurane <sup>24</sup>

T lymphocyte	Decreased cell number, proliferation, change in T <sub>h</sub> 1/T <sub>h</sub> 2 ratio	isoflurane <sup>37,38</sup>
	Decreased T <sub>h</sub> 1	sevoflurane <sup>31</sup>
	Increased T <sub>h</sub> 1	desflurane <sup>24</sup> sevoflurane <sup>39</sup>
	Promoted cell-mediated immunity	sevoflurane <sup>39</sup>
B lymphocyte	Decreased cell number, increased B cell damage	Sevoflurane <sup>40,41</sup> isoflurane <sup>40</sup> desflurane <sup>40</sup>
		Other
		Increased cortisol
	Decreased platelet-immune cell adhesion	desflurane <sup>42</sup>
	Decreased microglial cytokine release	isoflurane <sup>43</sup>
	Decreased monocyte chemoattractant	isoflurane <sup>44</sup> halothane <sup>44</sup>
	Increased platelet-immune cell adhesion	sevoflurane <sup>42</sup>



## 3.7 Dexmedetomedina

- Estudios experimentales han propuesto que la dexmedetomedina inhibe la HMGB1 (una citoquina proinflamatoria), inhibiendo la activación de los macrófagos. No obstante estos resultados no se han conseguido reproducir en otros estudios.
- Estudios en modelos animales han demostrado una reducción de las citoquinas inflamatorias así como una disminución de la infiltración de neutrófilos y prevención del daño pulmonar.

SARTD  
Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 13 de Julio de 2021**

# 3.8 Anestésicos locales y anestesia regional

- Los anestésicos locales producen efectos directos en las células polimorfonucleares macrófagos y monocitos, alterando su funcionalidad.
- Estudios in vitro han demostrado que la lidocaína y la bupivacaína reducen de manera significativa los mediadores inflamatorios, la permeabilidad microvascular y la formación de edema.



## Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, $LTB_4$ release and IL-1 secretion *in vitro*

R. SINCLAIR<sup>1</sup>, A. S. ERIKSSON<sup>2</sup>, C. GRETZER<sup>2</sup>, J. CASSUTO<sup>1</sup> and P. THOMSEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology, Central Hospital, Mölndal and <sup>2</sup>Department of Anatomy, University of Göteborg, Göteborg, Sweden

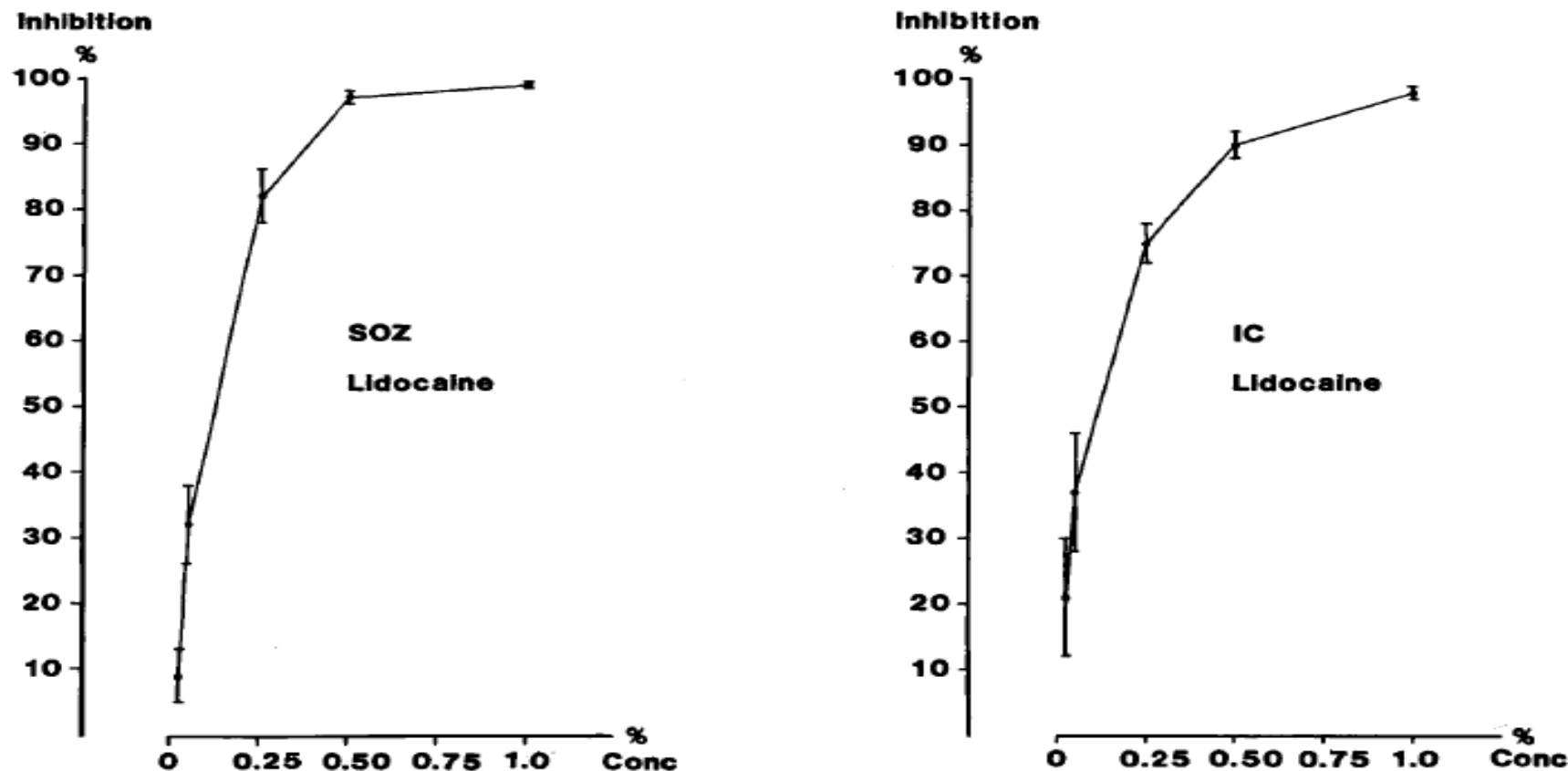


Fig. 1. The effect of lidocaine (final concentrations 0.025%–1.0%) on chemiluminescence in human PMNGs stimulated with zymosan particles (SOZ) (left panel) and BSA/anti-BSA immune complexes (IC) (right panel). Data are expressed as mean  $\pm$  s.e.mean of six (SOZ) and seven (IC) separate experiments. The inhibition of chemiluminescence in relation to HBSS controls was statistically significant ( $P < 0.05$ ) with 0.05% and higher concentrations of lidocaine.

## Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB<sub>4</sub> release and IL-1 secretion *in vitro*

R. SINCLAIR<sup>1</sup>, A. S. ERIKSSON<sup>2</sup>, C. GRETZER<sup>2</sup>, J. CASSUTO<sup>1</sup> and P. THOMSEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anaesthesiology, Central Hospital, Mölndal and <sup>2</sup>Department of Anatomy, University of Göteborg, Göteborg, Sweden

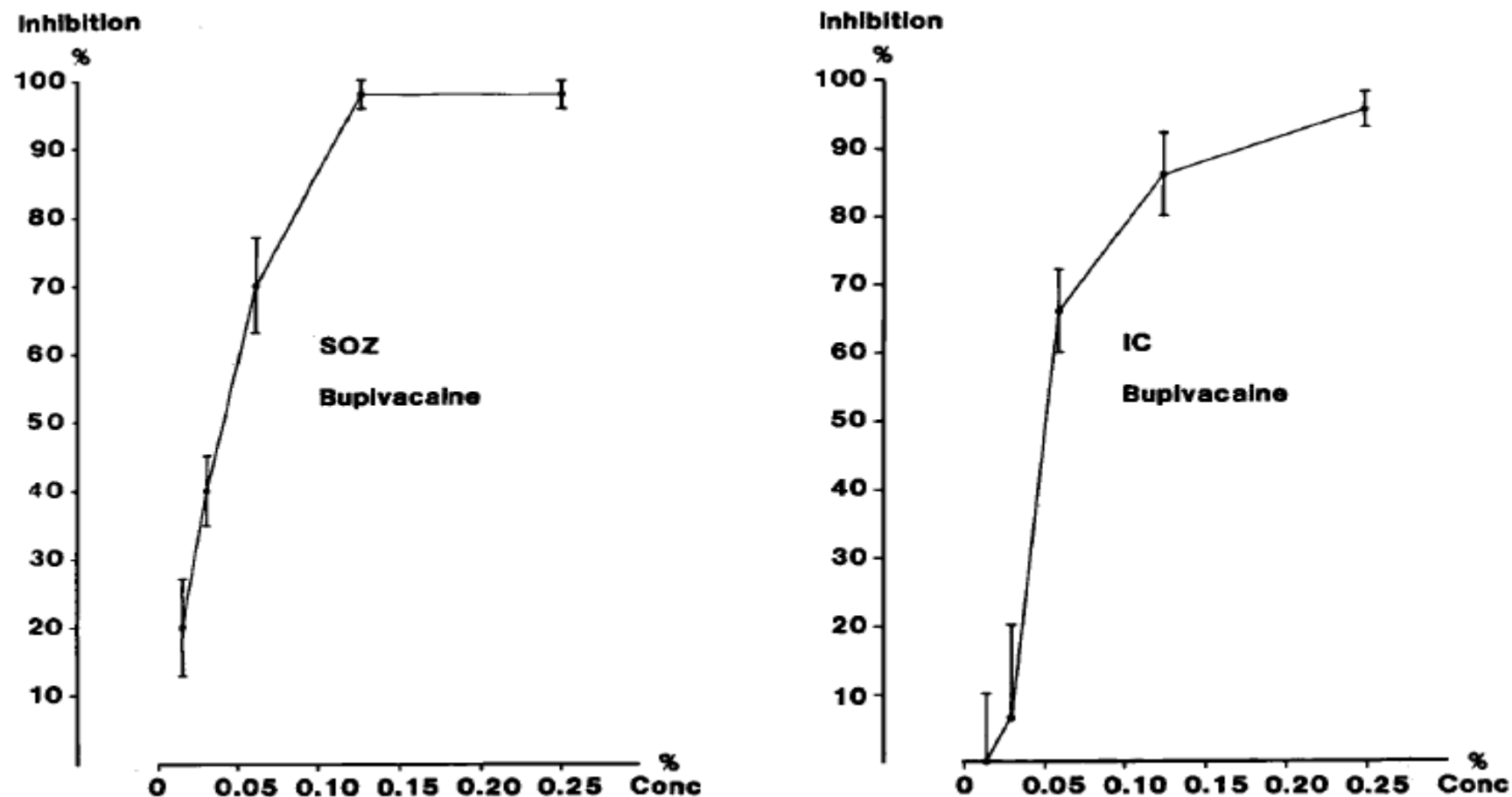


Fig. 2. The effect of bupivacaine (final concentrations 0.0163%–0.25%) on chemiluminescence in human PMNGs stimulated with SOZ (left panel) and BSA/anti-BSA immune complexes (IC) (right panel). Mean  $\pm$  s.e. mean of five separate experiments. Abbreviations as in Fig. 1.

## 3.8 Anestésicos locales y anestesia regional

Journal of Inflammation Research

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

### Potential Impact of Local Anesthetics Inducing Granulocyte Arrest and Altering Immune Functions on Perioperative Outcome

tion and NETosis were unaffected. Bupivacaine generated a greater impact at lower concentrations compared to lidocaine. Taken together, we hypothesize that a perioperative application of LAs is able to modulate surgical trauma (Table 5).

**Conclusion:** Local anesthetics in clinically used doses ameliorate granulocyte defense mechanisms, thus indicating their potentially decisive effect during the perioperative period.

Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA



# 3.9 Corticoides

## Basic Science

Section Editor: Alexander Zarbock

■ NARRATIVE REVIEW ARTICLE

### Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics

Jan Rossaint, MD, and Alexander Zarbock, MD

www.anesthesia-analgesia.org March 2018 • Volume 126 • Number 3

Corticosteroids (mostly glucocorticoids, eg, dexamethasone) play an important role in the perioperative period, as prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting. Furthermore, corticosteroids are sometimes administered to prevent and treat edema formation at sites of surgical manipulation.<sup>88</sup> However, the use of potent corticosteroids is always associated with the risk for immune-modulatory side effects, although the available clinical evidence for the incidence of postoperative infections after perioperative glucocorticoid administration remains unclear.<sup>89-93</sup> Beside corticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gabapentinoids (eg, gabapentin, pregabalin) also possess immune-modulatory properties. However, their use has not been shown to be associated with an increase in postoperative infections.<sup>94</sup>

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

# 3.10 Ácido Tranexámico

## Key Points

- Tranexamic acid reduces postsurgical infection rates.
- Patients with diabetes are refractory to the effects of tranexamic acid.

## REGULAR ARTICLE



Tranexamic acid modulates the immune response and reduces postsurgical infection rates

Dominik F. Draxler,<sup>1</sup> Kah Yep,<sup>2</sup> Gryselda Hanafi,<sup>1</sup> Anoushka Winton,<sup>2</sup> Maria Daglas,<sup>1</sup> Heidi Ho,<sup>1</sup> Maithili Sashindranath,<sup>1</sup> Lisa M. Wutzlhofer,<sup>2</sup> Andrew Forbes,<sup>3</sup> Isaac Goncalves,<sup>1</sup> Huyen A. Tran,<sup>1</sup> Sophia Wallace,<sup>2</sup> Magdalena Plebanski,<sup>4</sup> Paul S. Myles,<sup>2,3,\*</sup> and Robert L. Medcalf<sup>1,\*</sup>

In summary, TXA administration changed plasma cytokine levels, as well as the number and surface marker expression of circulating leukocytes. Among at-risk patients undergoing coronary artery surgery, the use of TXA significantly reduced postoperative infection rates in patients without diabetes, independent of its effect on transfusion and blood loss. This finding has profound clinical implications that could potentially broaden the scope of TXA usage.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

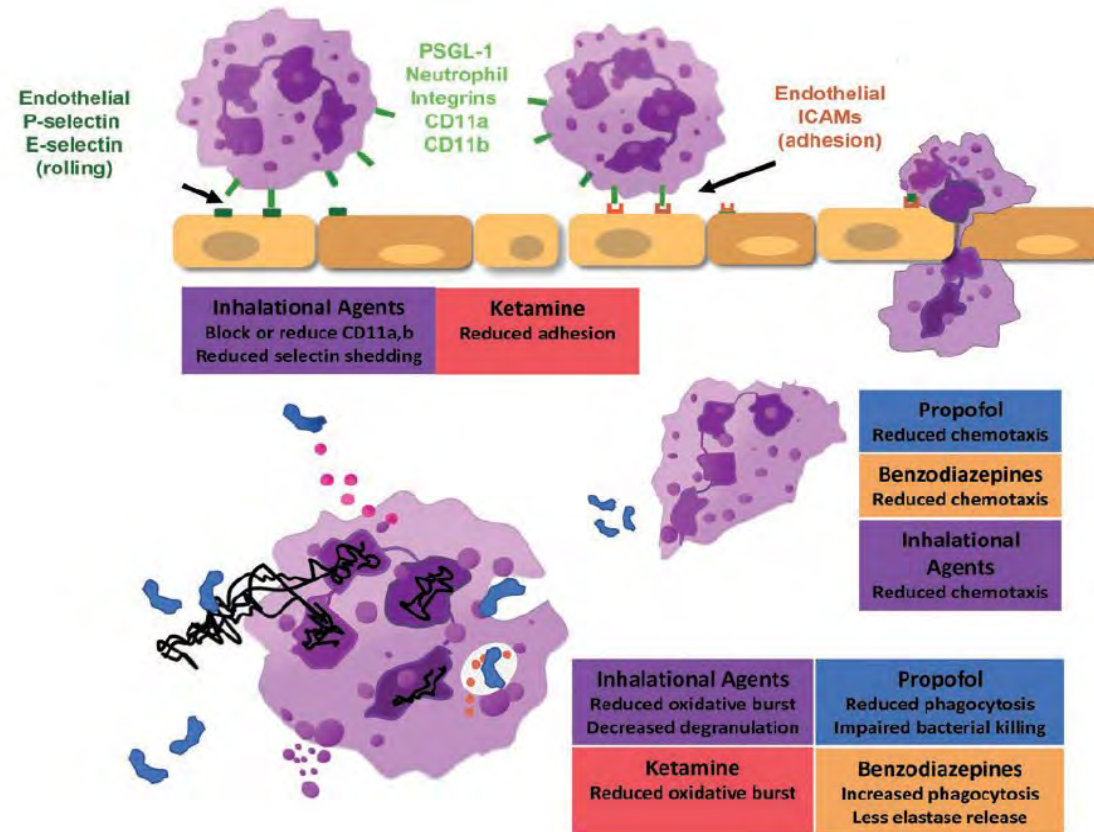
# Impact of Anesthetics on Human Neutrophil Function

Angela Meier, MD, PhD,\* and Victor Nizet, MD†

March 2019 • Volume 128 • Number 3

www.anesthesia-analgesia.org

Anesthetics and Human Neutrophils



**Figure 3.** Described effects of anesthetics and sedatives on human neutrophil function. ICAM indicates intercellular adhesion molecule; PSGL, P-selectin G-ligand 1.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 13 de Julio de 2021

Animal studies of effects of inhalational anesthesia in obese or MetS animals

REVIEW

Immunomodulatory effects of anesthetics in obese patients

Luciana Boavista Barros Heil, Pedro Leme Silva, Paolo Pelosi, Patricia Rieken Macedo Rocco

	Population	Interventions	Comparison	Outcome in obese animals	Outcome in lean animals
	Animals fed high-fat vs low-fat diet	Myocardial ischemia and reperfusion	Ctrl x Sevoflurane preconditioning	No sevoflurane cardioprotection	Sevoflurane: ↓ infarct size; ↑ endothelial nitric oxide synthase, myocardial nitrite and nitrate
	Animals fed western vs control diet	Sevoflurane 2% vs baseline on echocardiographic myocardial perfusion and function	Myocardial perfusion and systolic function	Sevoflurane: No additional effect on myocardial perfusion but impaired systolic function	Sevoflurane: ↑ microvascular filling velocity, no change in myocardial perfusion
Brom <i>et al</i> <sup>[124]</sup>	Zucker type 2 diabetic Zucker obese vs lean counterpart animals	Conscious vs 2% isoflurane anesthesia	Hemodynamic effects (mean arterial pressure, heart rate) of α or β adrenoreceptor (AR) stimulation	Isoflurane exacerbated and prolonged α-AR sensitivity and normalized chronotropic β-AR responses	Maintenance of ↑ α-AR sensitivity, ↑ chronotropic β-AR heart rate and mean arterial pressure responses
Zhang <i>et al</i> <sup>[126]</sup>	Animals with hypercholesterolemia vs normocholesterolemic animals	60 min sevoflurane pre-treatment, 12 h before myocardial IR surgery	Expression of myocardial iNOS and eNOS	No cardioprotectant effects of sevoflurane, downregulation of eNOS. Interference with iNOS signaling pathway	Delayed sevoflurane cardioprotection: decreased infarct size and improved ventricular function
Yang <i>et al</i> <sup>[127]</sup>	Animals fed high-fat vs low-fat diet	60 min focal cerebral ischemia followed by 24 h of reperfusion 15 min sevoflurane postconditioning	Cerebral infarct volume, neurological score, motor coordination 24 h after reperfusion	Sevoflurane post-conditioning failed to confer neuroprotection; no neuroprotective effect of mitoKATP channel opener	Sevoflurane ↓ infarct size, improved neurological deficit scores; neuroprotective effect of mitoKATP channel opener
Yu <i>et al</i> <sup>[128]</sup>	Animals fed high-fat vs low-fat diet	Middle cerebral artery occlusion; Isoflurane post-treatment after 20 min <i>in vitro</i> ischemia or transient middle cerebral artery occlusion	Cell injury in hippocampal slices, brain infarct volume, neurological deficit	Attenuated isoflurane-induced neuroprotection; ↓ Akt signaling pathway	Isoflurane post-treatment ↓ injury

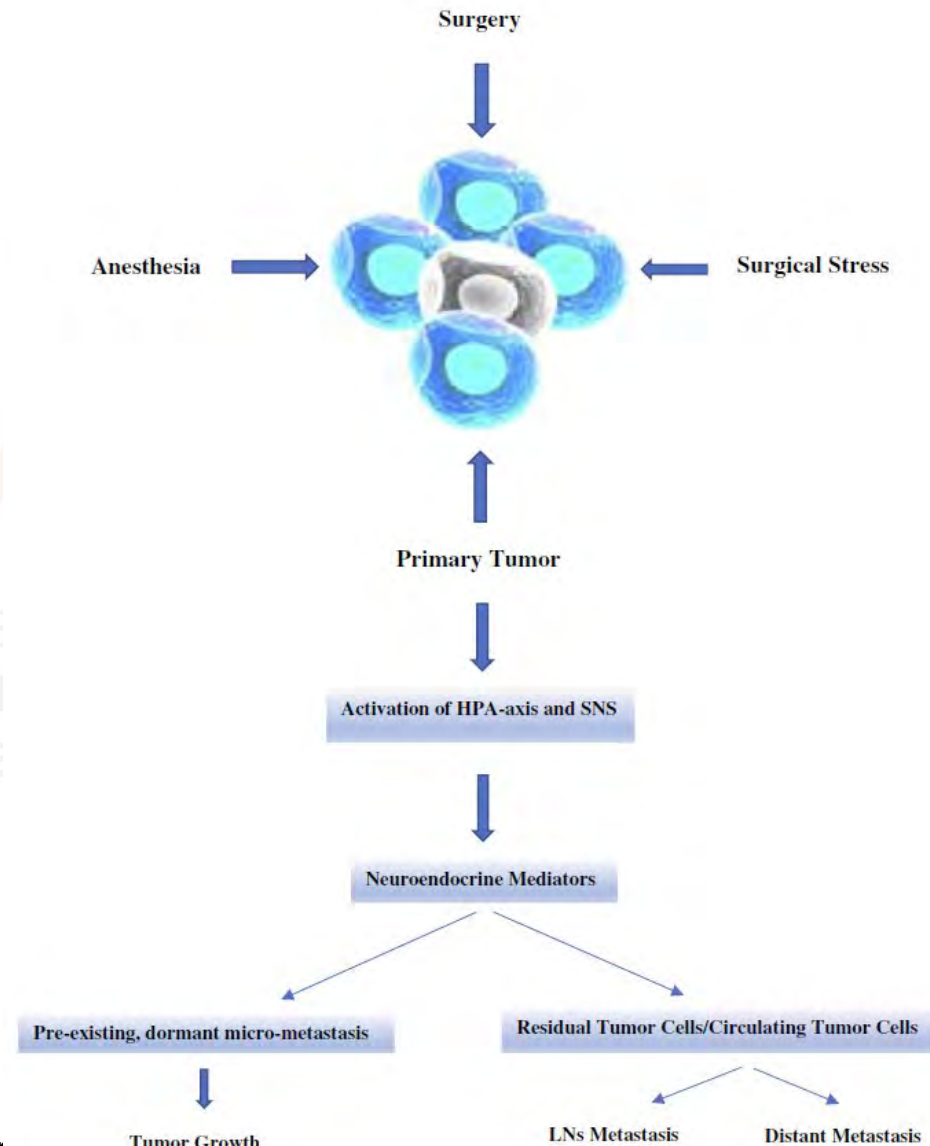
# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
- 4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.**
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

## 4. Intervención quirúrgica y riesgo de recurrencias tumorales

- Usualmente la cirugía se asocia con la liberación sistémica de células tumorales, pese a que es el tratamiento más efectivo contra el cáncer.
- No obstante, son múltiples los factores que intervienen en este incremento de la recurrencia tumoral y diseminación metastásica.



SARTD-CHGUV Sesión de For  
Valencia 13 de Julio de 2021

# 4. Intervención quirúrgica y riesgo de recurrencias tumorales

- Depresión inmunitaria celular:
  - Iniciada en las primeras horas después de la intervención, se ha descrito que el estrés físico y psicológico contribuye a disminuir el número de linfocitos CD8 y CD4. Las complicaciones postoperatorias se correlacionan con mayor tasa de recurrencias tumorales.
  - Las células NK tienen un papel importante ya que están disminuidas en estados proinflamatorios, alterando el balance entre la proliferación y erradicación de las células tumorales.
- Acto quirúrgico:
  - La manipulación del tumor en el acto quirúrgico puede originar diseminación de las células tumorales hacia sangre y vasos linfáticos. Además, el favorecimiento de la angiogénesis postquirúrgica favorecería la recurrencia tumoral y formación de metástasis.

# 4. Intervención quirúrgica y riesgo de recurrencias tumorales

- Estrés quirúrgico:
  - La activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) mediado por IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , desencadena la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol, dando como resultado inmunodepresión; por lo tanto, puede favorecer la recurrencia tumoral.
- Dolor:
  - El dolor agudo provocaría la supresión de las células NK, lo que favorecería el crecimiento tumoral.
- Hipotermia:
  - La hipotermia puede influir sobre el sistema inmune del paciente, repercutiendo 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.



# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
- 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.**
6. Perspectivas futuras.
7. Conclusiones.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Propofol:
  - En comparación a los demás agentes anestésicos, NO inhibe la actividad antitumoral de las células NK, por lo que asocia menor incidencia de metástasis tumoral.
  - Su leve actividad antagonista beta-adrenérgico podría estar asociado con la protección antitumoral.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**

## Propofol modulates the proliferation, invasion and migration of bladder cancer cells through the miR-145-5p/TOP2A axis

YI DU\*, XUDONG ZHANG\*, HONGWEI ZHANG, YIDING CHEN, SHUYING ZHU, JINJUN SHU and HUI PAN

Department of Anesthesiology, Sichuan Cancer Hospital and Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610041, P.R. China

There is increasing evidence indicating that propofol exerts antitumor effects by regulating miRNA. For example, in gastric cancer, propofol was reported to suppress the proliferation, migration and invasion of MKN45 cells by upregulating miR-195 (28). In lung cancer, propofol suppressed cell proliferation and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process by upregulating miR-1284 (29). Conversely, another study showed that propofol inhibited the adhesion of A549 cells by down-regulating miR-372 (30). Distinct effects of propofol have been observed in different types of cancer cell. In a clinical study, propofol anesthesia was suggested to increase the disease-free survival of patients with BC (31). In the present study, it was found that propofol significantly inhibited cell proliferation, migration and invasion, which was consistent with previous reports.

del Dolor  
VALENCIA

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**

REVIEW

Open Access

# Anesthetics may modulate cancer surgical outcome: a possible role of miRNAs regulation



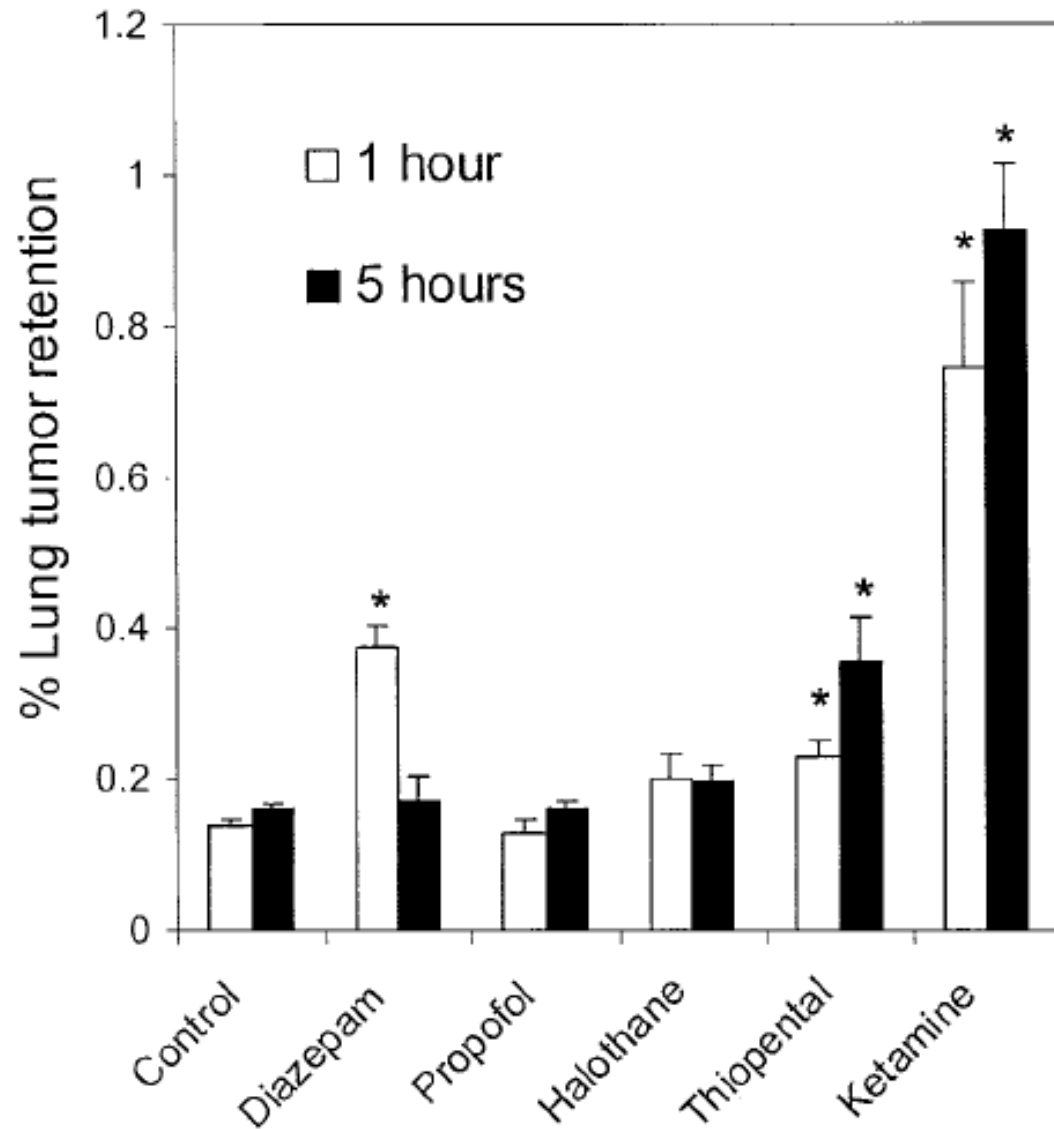
Masashi Ishikawa<sup>1,2\*†</sup>, Masae Iwasaki<sup>1,2†</sup>, Atsuhiro Sakamoto<sup>1</sup> and Daqing Ma<sup>2</sup>

**Conclusion:** Inhalational and intravenous anesthetics can alter cancer cell biology through various cellular signaling pathways induced by miRNAs' modification. However, this area of research is insufficient and further study is needed to figure out optimal anesthesia regimens for cancer patients.

# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Ketamina:
  - Inhibición de las células NK por lo que disminuye la actividad antitumoral de las mismas.
- Tiopental:
  - Efecto similar al de la ketamina.
- Etomidato:
  - No se disponen de estudios suficientes.





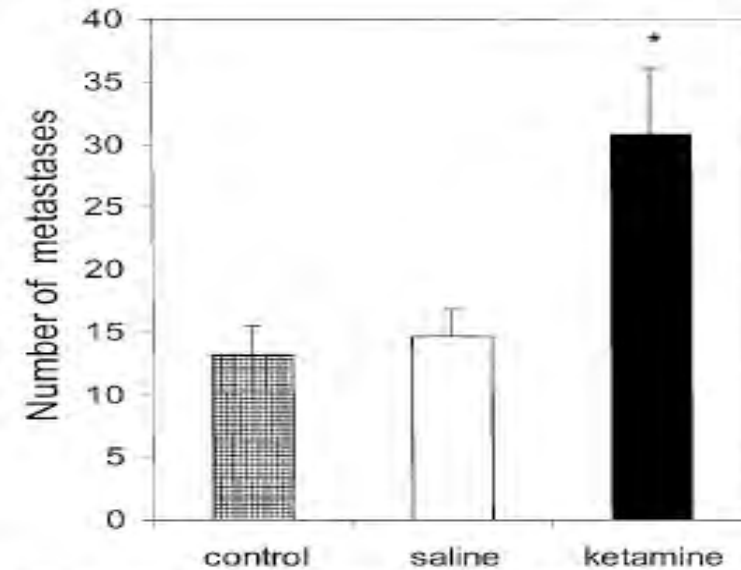
## Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures

Rivka Melamed, MS<sup>c</sup>, Shahar Bar-Yosef, MD<sup>†</sup>, Guy Shakhar, PhD<sup>\*</sup>, Keren Shakhar, MA<sup>\*</sup>, and Shamgar Ben-Eliyahu, PhD<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Neuroimmunology Research Unit, Department of Psychology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and <sup>†</sup>Department of Anesthesiology, Rabin Medical Center-Beilinson Campus, Petach Tikva, affiliated with the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Anesth Analg 2003;97:1331-9

tesia,  
ratami  
UNIVERS



**Figure 3.** Number of MADB106 metastases (mean  $\pm$  SEM) in control and ketamine-treated animals. Rats were randomly assigned to an undisturbed control group, to a control group injected with saline (saline group), or to an experimental group treated with ketamine (80 mg/kg intraperitoneally) plus diazepam (12 mg/kg subcutaneously) (ketamine group). Anesthesia lasted for approximately an hour and was induced 5 h before IV inoculation with MADB106 tumor cells. Three weeks later, rats were killed, and pulmonary metastases were counted. The ketamine group had significantly more metastases than each of the control groups (\*). A total of 35 male rats were used.

# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Anestésicos volátiles:
  - El posible papel pro-metastásico de los anestésicos inhalados se basa en sus efectos inhibitorios tiempo y dosis-dependiente de la función de los neutrófilos y la supresión de citoquinas liberadas.

SARTD  
Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

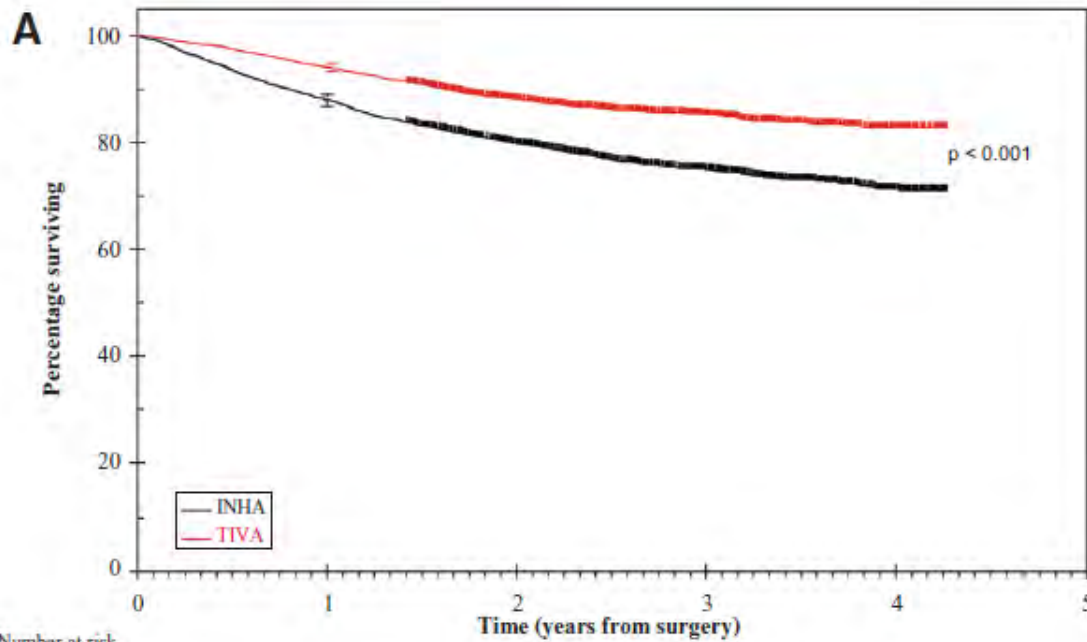
# Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery

## A Retrospective Analysis

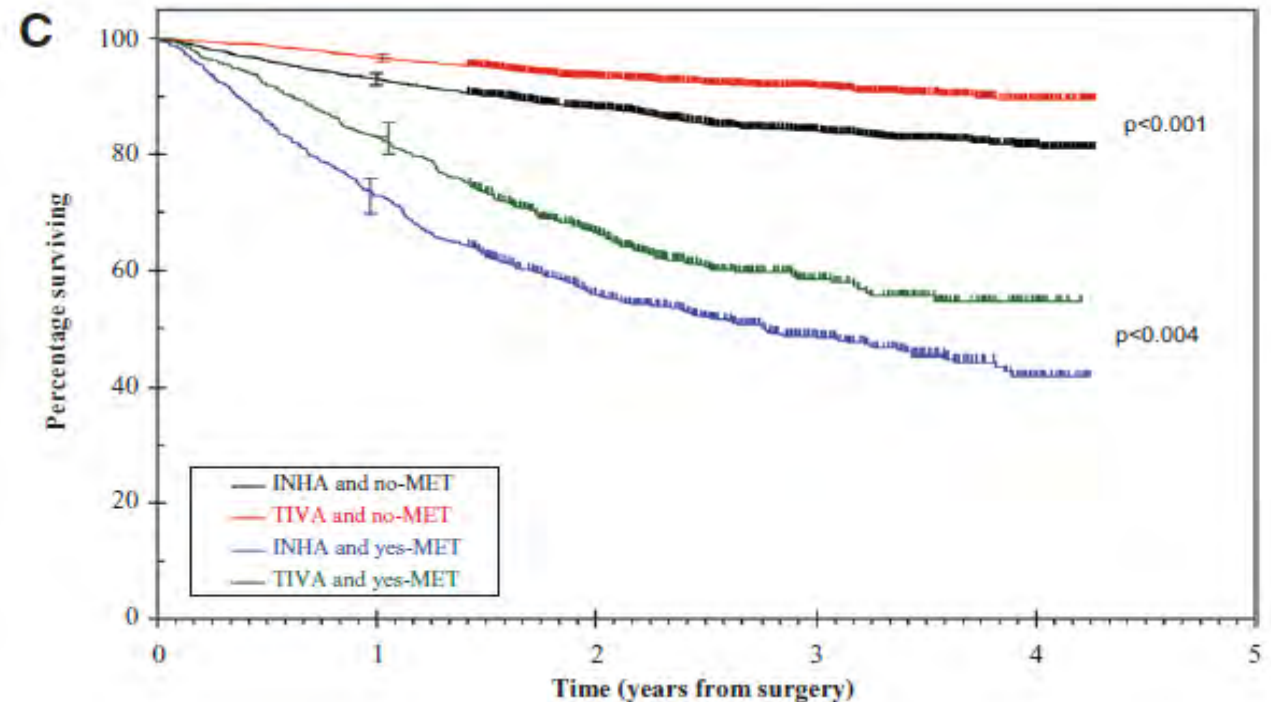
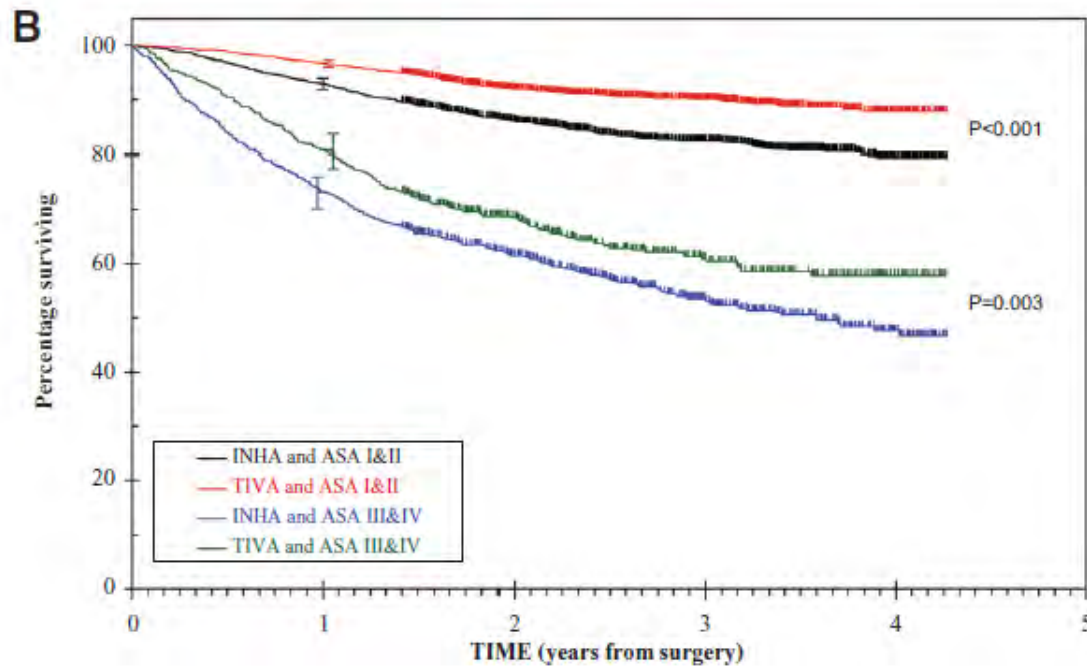
Timothy J. Wigmore, M.A., F.R.C.A., F.F.I.C.M., F.C.I.C.M., Kabir Mohammed, M.Sc., Shaman Jhanji, Ph.D., M.R.C.P., F.R.C.A., F.F.I.C.M.

Anesthesiology, V 124 • No 1

January 2016



	0	1	2	3	4
INHA	3316	2915	2126	1125	243
TIVA	3714	3495	2392	988	128





# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Opioides:
  - El papel de los opioides se encuentra en entredicho.
  - Actúan como promotores del crecimiento tumoral debido a su efecto en la angiogénesis, a través de los receptores  $\mu$  opioides (MOR, incrementados en tejido tumoral) encontrados en células del endotelio vascular (VEGF). Además de inducir inmunosupresión.
  - Podrían actuar como protectores debido a su papel en el control del dolor.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

## Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis

D. P. Maher<sup>1\*</sup>, W. Wong<sup>1</sup>, P. F. White<sup>1,2</sup>, R. McKenna Jr<sup>1</sup>, H. Rosner<sup>1</sup>, B. Shamloo<sup>1</sup>, C. Louy<sup>1</sup>, R. Wender<sup>1</sup>, R. Yumul<sup>1,3</sup> and V. Zhang<sup>1</sup>

*British Journal of Anaesthesia* 113 (S1): i88–i94 (2014)

## A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection

Juan P. Cata<sup>1\*</sup>, Vishes Keerty<sup>1</sup>, Dinesh Keerty<sup>2</sup>, Lei Feng<sup>3</sup>, Peter H. Norman<sup>1</sup>, Vijaya Gottumukkala<sup>1</sup>, John R. Mehran<sup>4</sup> & Mitchel Engle<sup>5</sup>

*Cancer Med.* 2014 Aug;3(4):900-8.

“El uso intraoperatorio de opioides se asoció con una supervivencia global disminuida en los tumores de pulmón de no células pequeñas”

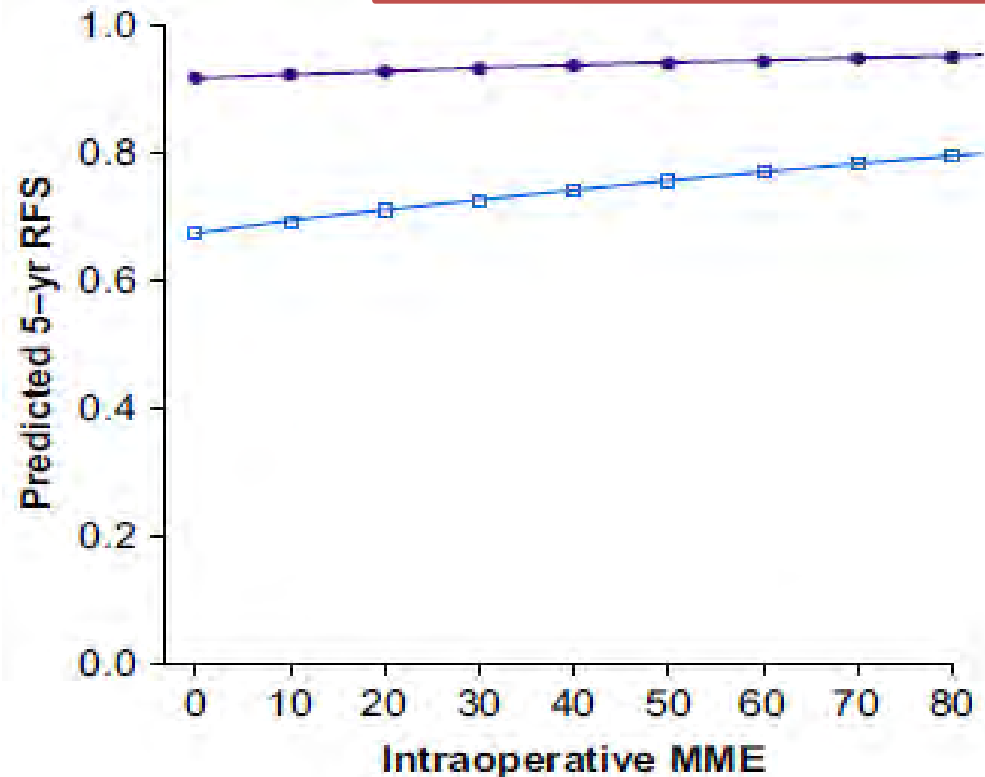
El estudio retrospectivo asoció una dosis incrementada de opioides durante las primeras 96 horas del postoperatorio con una mayor recurrencia tumoral.

Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA

## Intraoperative opioids are associated with improved recurrence-free survival in triple-negative breast cancer

Giacomo Montagna<sup>1</sup>, Hersh V. Gupta<sup>2,†</sup>, Margaret Hannum<sup>3,†</sup>, Kay See Tan<sup>3</sup>, Jasme Lee<sup>3</sup>, Joseph R. Scarpa<sup>4</sup>, George Plitas<sup>1</sup>, Takeshi Irie<sup>4,5</sup>, Patrick J. McCormick<sup>4,5</sup>, Gregory W. Fischer<sup>4,5</sup>, Monica Morrow<sup>1</sup> and Joshua S. Mincer<sup>4,5,\*</sup>

*British Journal of Anaesthesia*, 126 (2): 367–376 (2021)



### Editor's key points

- Innate immune responses modify many types of cancer; this is likely to be genetically determined.
- Similarly, individual responsiveness to opioids is likely to differ across breast cancer subtypes.
- This study found a protective association between an increased intraoperative opioid dose and improved recurrence-free survival, and this seems to be in part modified by variable opioid receptor gene expression.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Anestésicos locales:
  - Efecto protector por estímulo de la actividad de los linfocitos NK. La función de los mismos se preserva mejor que cuando se aplica anestesia general.



## Surgery as a Risk Factor for Breast Cancer Recurrence and Metastasis: Mediating Mechanisms and Clinical Prophylactic Approaches

Y. Goldfarb and S. Ben-Eliyahu\*

*Neuroimmunology Research Unit, Department of Psychology, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 69978, Israel*

*Anesthesiology*. 2013 September ; 119(3): 501-503. doi:10.1097/ALN.0b013e31829e4819.

## Cancer Prognosis: Can Anesthesia Play a Role?

Zhongcong Xie, M.D., Ph.D.

Geriatric Anesthesia Research Unit, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine  
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts

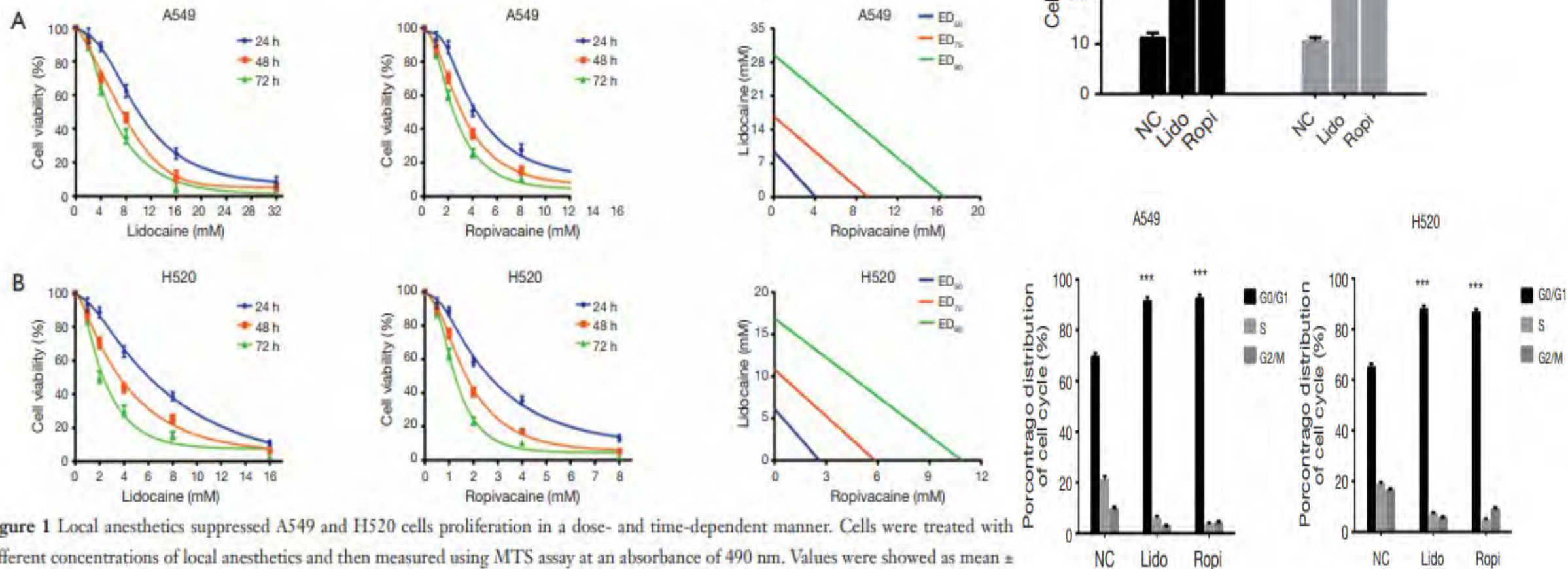
“Estudios experimentales en ratas muestran que la respuesta al estrés quirúrgico se atenúa mejor con anestesia regional que con anestesia general, preservándose mejor la función de las NK y reduciendo la carga metastásica a los pulmones.”

“La supervivencia sin recurrencias fue del 94% para el grupo paravertebral versus 82% en el grupo de sólo anestesia general a los 24 meses. A los 36 meses, la recurrencia para el grupo paravertebral fue del 94% versus 77% para anestesia general.”

# Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small cell lung cancer

Hong-Wei Wang<sup>1</sup>, Le-Yi Wang<sup>1</sup>, Li Jiang<sup>1</sup>, Su-Ming Tian<sup>1</sup>, Tai-Di Zhong<sup>1</sup>, Xiang-Ming Fang<sup>2</sup>

*J Thorac Dis* 2016;8(10):2748-2757



**Figure 1** Local anesthetics suppressed A549 and H520 cells proliferation in a dose- and time-dependent manner. Cells were treated with different concentrations of local anesthetics and then measured using MTS assay at an absorbance of 490 nm. Values were showed as mean  $\pm$  SD for three independent experiments.

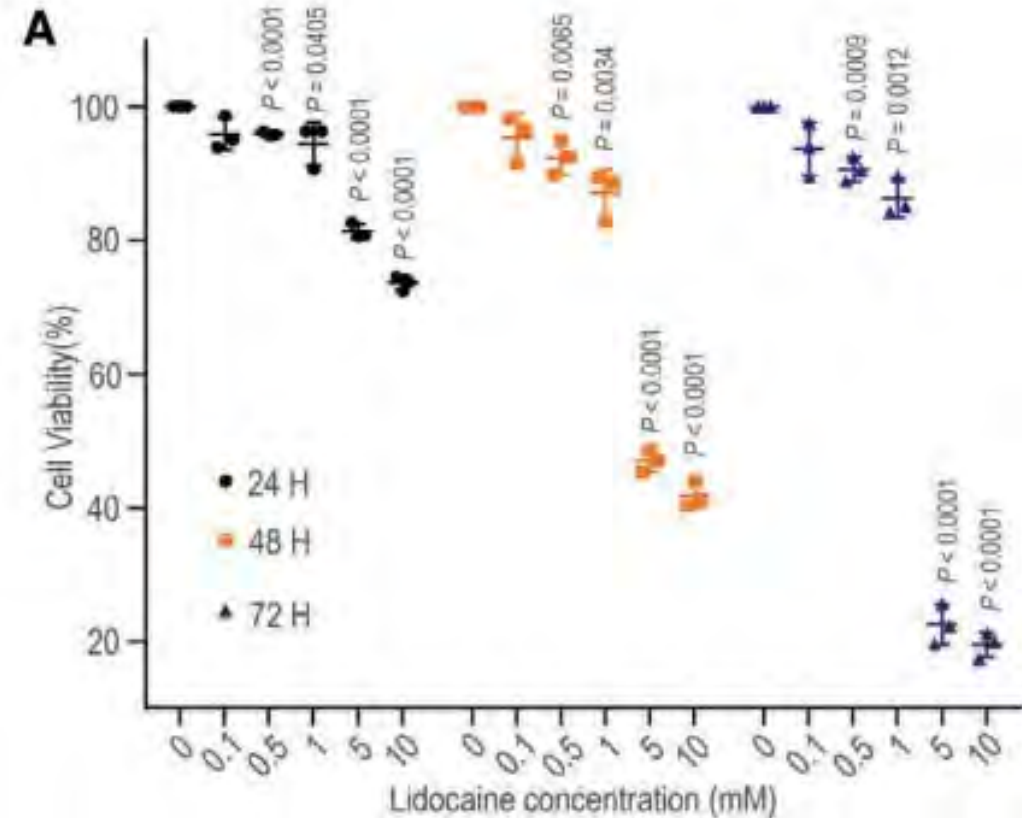
# Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells *In Vitro* and in a Xenograft Model *In Vivo*

Wei Xing, M.D., Ph.D., Dong-Tai Chen, M.D., Jia-Hao Pan, M.D., Yong-Hua Chen, M.D., Yan Yan, M.D., Qiang Li, M.D., Rui-Feng Xue, M.D., Yun-Fei Yuan, M.D., Wei-An Zeng, M.D., Ph.D.

Anesthesiology, V 126 • No 5 May 2017

## What This Article Tells Us That Is New

- Either lidocaine (30 mg/kg intraperitoneally, twice a week) or cisplatin (3 mg/kg intraperitoneally, once a week) treatment alone markedly suppressed human hepatocellular carcinoma HepG2 xenograft tumor growth in male athymic nude mice compared with the control
- The combination of lidocaine and cisplatin exerted a therapeutic effect that was significantly better than the effects in all the other experimental groups



www.nature.com/scientificreports

**scientific reports** Scientific Reports | (2021) 11:943 |

Check for updates

**OPEN** Epidural analgesia does not impact recurrence or mortality in patients after rectal cancer resection

Hsiang-Ling Wu<sup>1,2</sup>, Ying-Hsuan Tai<sup>1,2,3,4</sup>, Shih-Pin Lin<sup>1,2</sup>, Shung-Haur Yang<sup>2,5,6</sup>, Mei-Yung Tsou<sup>1,2</sup> & Kuang-Yi Chang<sup>1,2,6</sup>

In conclusion, our results did not support the hypothetical beneficial effect of epidural analgesia on postoperative cancer outcomes and survival in rectal cancer. Current indications of epidurals should not be changed in the setting of cancer surgery.



# 5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer

- Dexmedetomidina:
  - En modelos experimentales, ha demostrado aumentar la retención de células tumorales así como el crecimiento de metástasis de manera significativa.

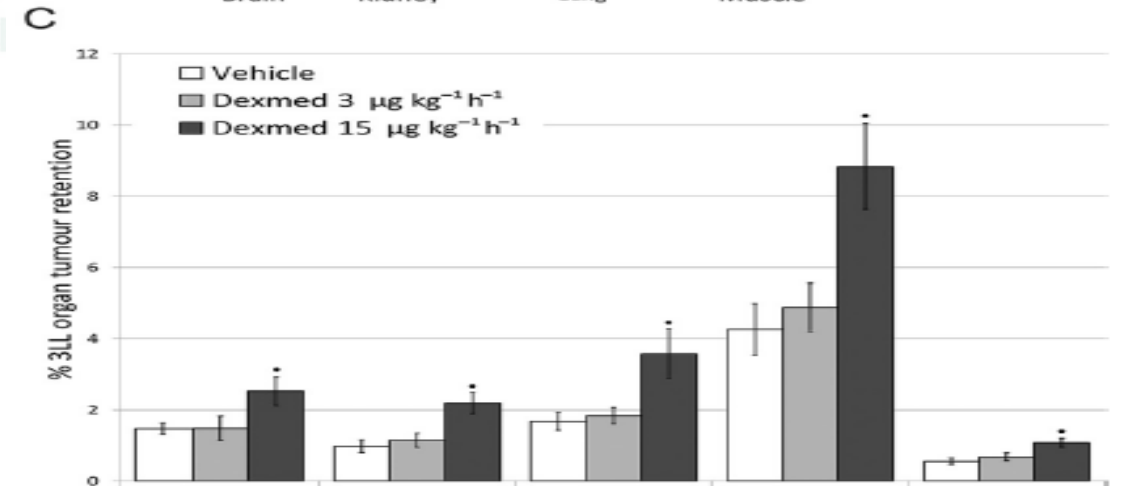
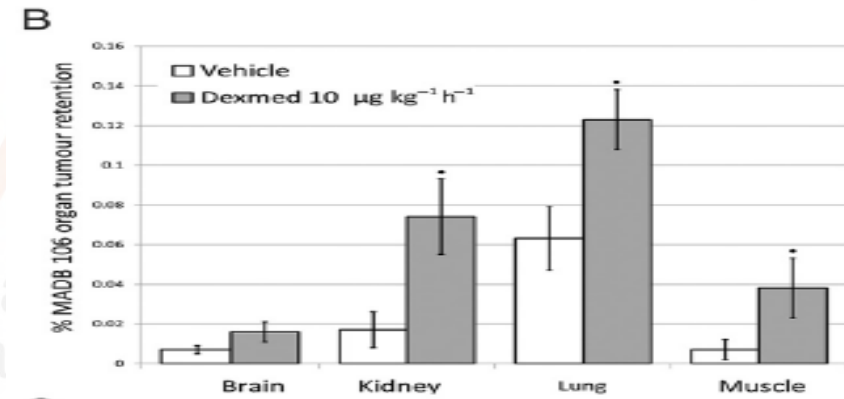
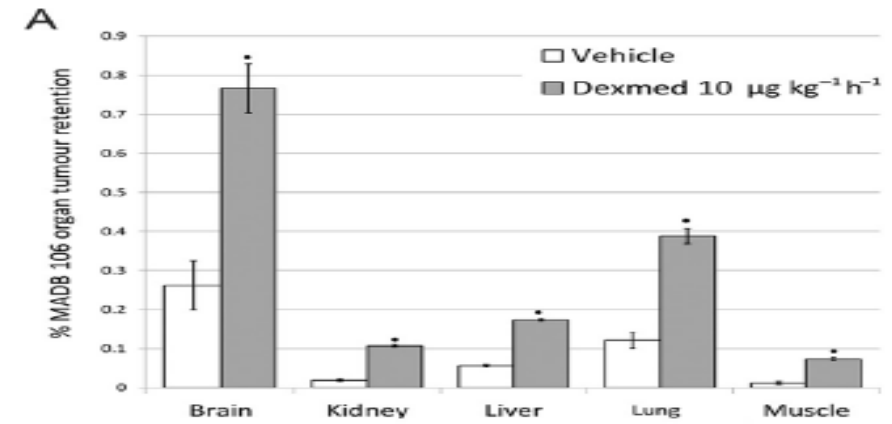
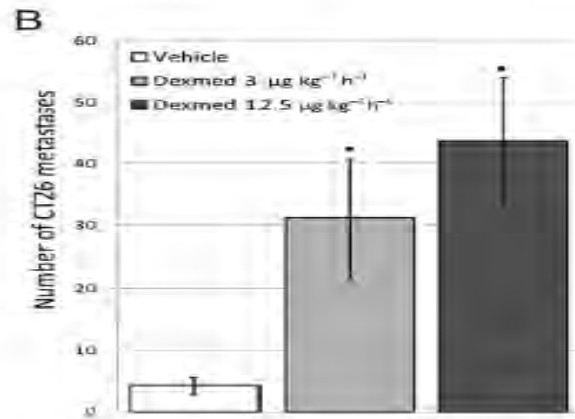
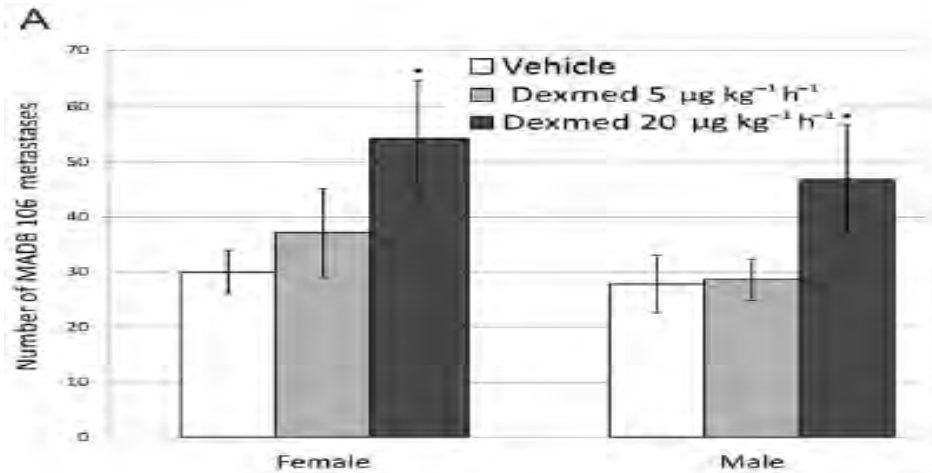


# Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers

H. Lavon<sup>1</sup>, P. Matzner<sup>1</sup>, A. Benbenishty<sup>1,2</sup>, L. Sorski<sup>1</sup>, E. Rossene<sup>1</sup>,  
R. Haldar<sup>1</sup>, E. Elbaz<sup>1</sup>, J.P. Cata<sup>3</sup>, V. Gottumukkala<sup>3</sup> and S. Ben-Eliyahu<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>School of Psychological Sciences, Sharet Building, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, <sup>2</sup>Sagol School of Neuroscience, Webb Building, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel and <sup>3</sup>MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX, USA

*British Journal of Anaesthesia*, 120(1): 188–196 (2018)



## The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications

Wenjing Yang<sup>a, b</sup>, Jun Cai<sup>b</sup>, Catherine Zabkiewicz<sup>b</sup>, Huiming Zhang<sup>c</sup>,  
Fiona Ruge<sup>b</sup>, Wen G. Jiang<sup>b, d</sup>

Type of anesthetics	Anesthetics	Authors	Year	Type of cancer (n)	Type of research	Effect on cancer	Relative pathway
Intravenous anesthetics	Propofol	Xu et al [9]	2016	Osteosarcoma	<i>In vitro</i>	↓	TGF-beta1
	Propofol	Liu et al [10]	2016	Pancreatic cancer	<i>In vivo</i>	↓	miR-21
	Propofol, etomidate, dexmedetomidine	Deng et al [8]	2016	Colorectal cancer	<i>In vivo</i> and <i>in vitro</i>	Propofol: ↓ <i>in vitro</i> , - <i>in vivo</i> Etomidate: ↑ Dexmedetomidine: -	(PI3K)/AKT, epithelial-mesenchymal transition.
	Propofol	Xu et al [9]	2016	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	↓	miR-218
	Mu agonists	Wang et al [13]	2015	Non small cell lung cancer	Retrospective study	↑	No
Local anesthetics	Lidocaine	Xing et al [15]	2017	Hepatocellular carcinoma	<i>In vitro</i>	↓	Bax protein caspase-3, Bcl-2 protein
	Bupivacaine	Xuan et al [17]	2016	Ovarian and prostate cancer	<i>In vitro</i>	↓	glycogen synthase kinase-3β
	Lidocaine, ropivacaine	Wang et al [16]	2016	Non-small cell lung cancer	<i>In vitro</i>	Lidocaine ↓ Ropivacaine ↓	mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways
	Procaine	Ma et al [12]	2016	Non-small cell lung cancer	<i>In vivo</i> and <i>in vitro</i>	↓	mRNA expression of the key NSCLC target EGFR
	Lidocaine, ropivacaine	Piegeler et al [14]	2015	Lung adenocarcinoma	<i>In vitro</i>	↓	MMP-9, Src-dependent inflammatory signalling events
Volatile anesthetics	Desflurane, isoflurane	Cata et al [11]	2017	Glioblastoma	META analysis	-	No
	Isoflurane, sevoflurane, desflurane	Iwasaki et al [4]	2016	Ovarian carcinoma	<i>In vitro</i>	↑	MMP11 and VEGF-A
	Sevoflurane, thiopental	Hurmuth et al [6]	2016	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	↓	Matrix metalloproteinases
	Isoflurane	Zhu et al [5]	2016	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	↑	No
	Desflurane	Elias et al [7]	2015	Ovarian cancer	Retrospective study	↓	No

↑: enhance cancer; ↓: inhibit cancer grow or metastasis; -: no effect on cancer.



## Impacto de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer

Dra. Norma Cuéllar-Garduño<sup>†</sup>

Es muy importante recordar que existen otros factores que influyen en la posibilidad de desarrollo de cáncer u otras complicaciones en este grupo de pacientes, como son el uso de inhibidores de la COX, alfa agonistas, b-bloqueadores, la presencia de anemia y transfusión, hipotermia transoperatoria y el uso previo de estatinas<sup>(2)</sup>.

Fármaco	Efectos potenciales en las defensas del huésped.
Ketamina	Reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales).
Tiopental	Reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales).
Agentes volátiles	Inhibe la estimulación con interferón de la citotoxicidad de las células NK en modelos animales. Reduce el número de células NK en los seres humanos; se asocia con peores resultados en comparación con anestesia local para la extirpación del melanoma.
Óxido nítrico	Se asocia con la aceleración en el desarrollo de cáncer de pulmón y metástasis en el hígado en modelos animales. Ningún efecto sobre el resultado del cáncer después de la cirugía para el carcinoma colorrectal en los seres humanos. Inhibe la formación de las células hematopoyéticas que pueden ser importantes para las células tumorales.
Anestésicos locales	La lidocaina inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proliferación de células tumorales in vitro; la ropivacaina inhibe el crecimiento de células cancerosas.
Morfina	Inhibe la inmunidad celular incluyendo la actividad de las células natural-killer (modelos humanos y animales)
Fentanyl	Inhibe la actividad de las células natural-killer (en humanos)
Tramadol	Estimula la actividad de células natural-killer (modelos humanos y animales).
Inhibidores COX-2	Efectos antiangiogénicos y antitumorales (modelos animales).

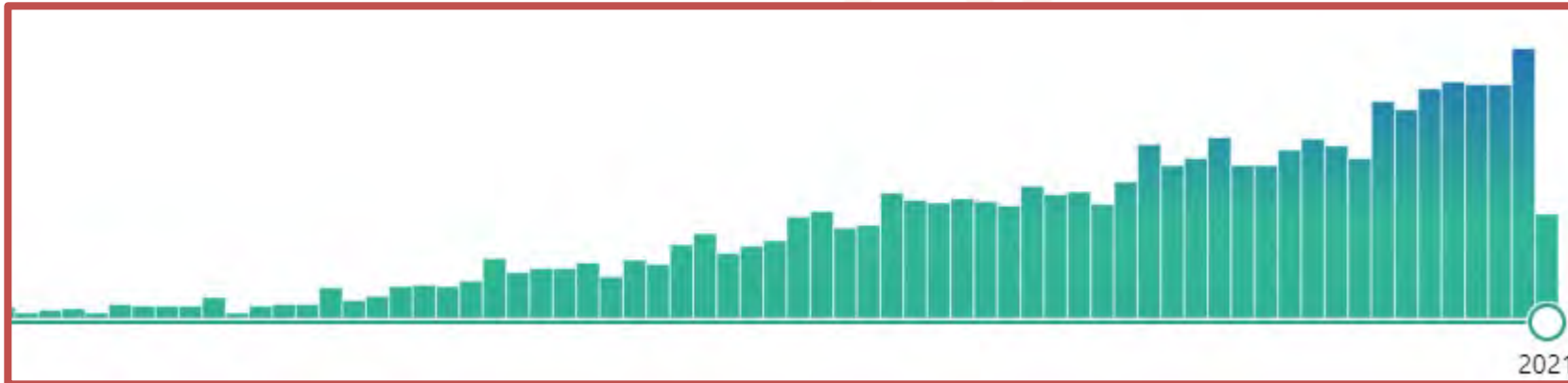
# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
- 6. Perspectivas futuras.**
7. Conclusiones.

## 6. Posibles estrategias de intervención y de futuros enfoques terapéuticos



Cada año aumenta el numero de publicaciones acerca de este tema.



2021

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

REVIEW

Open Access

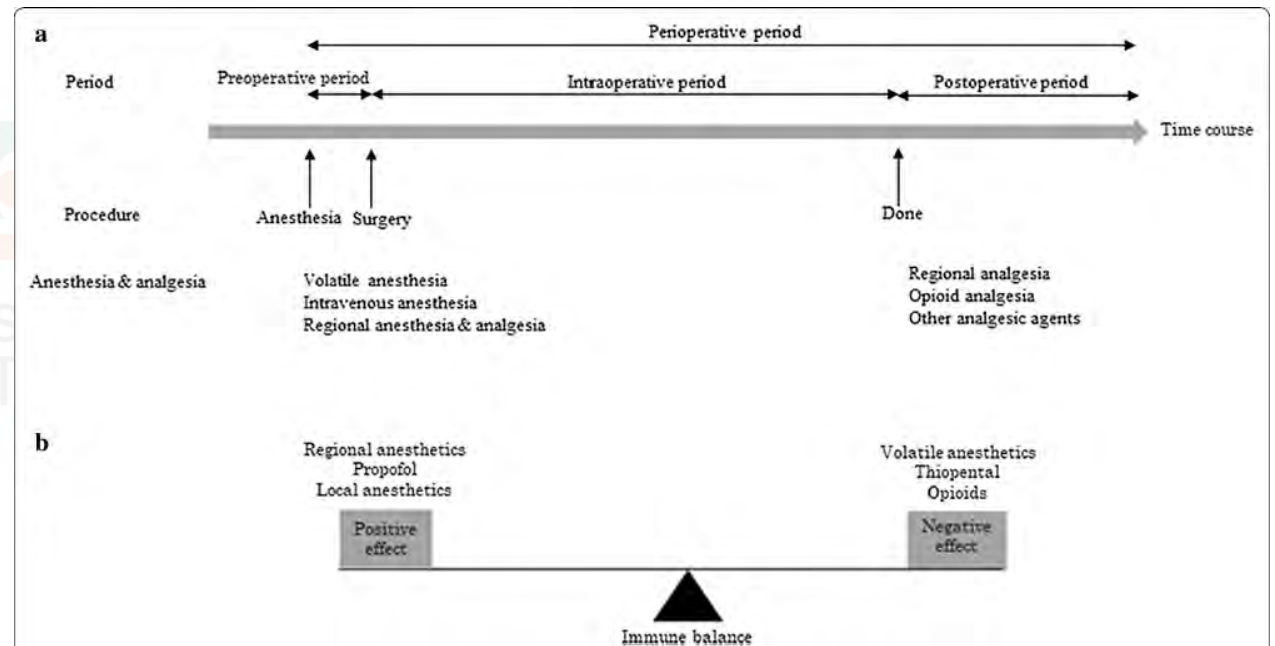


# Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence

Ryungsa Kim\*

## Conclusion

Currently available preclinical studies suggest that anesthetic-induced immunosuppression may promote cancer recurrence in patients with certain types of cancer. Volatile anesthetic agents and morphine or synthetic opioids produce diverse effects on cancer cells that depend on dose, duration, and timing of use. Nevertheless, locoregional anesthesia and propofol-based anesthesia seem to reduce surgical stress, perioperative immunosuppression, and angiogenesis compared to general anesthesia with volatile anesthetics and opioids. Although a causal link between anesthetics, immune function, survival, and residual disease remains to be elucidated, several ongoing prospective RCTs should provide more definitive information about the effects of anesthesia on cancer recurrence after surgery.



**Fig. 1** Perioperative period and immune balance. **a** The perioperative period includes the preoperative period, intraoperative period, and postoperative period. During these periods, several anesthetics agents and techniques may affect immune response and cancer recurrence after surgery. **b** Immune balance during the perioperative period is achieved through control of positive effects from regional anesthesia, propofol, and local anesthetics, with negative effects from volatile anesthetics, thiopental, and opioids. The immune balance needs to be shifted toward positive effects to reduce immunosuppression, which promotes cancer metastasis

## Anestesia y recurrencia

Dr. Pierre Clemenceau

### CONCLUSIÓN

Aunque la evidencia clínica que valora la influencia de los fármacos anestésicos sobre la progresión tumoral es escasa, se puede reconocer en base a los estudios experimentales y clínicos, que la utilización de técnicas anestésicas/analgésicas basadas en el uso de propofol, tramadol, AINE's y anestesia regional con anestésicos locales y la consiguiente disminución del consumo perioperatorio de opiáceos puede resultar favorable para proteger la respuesta inmune antimetastásica

del organismo en un período de especial susceptibilidad pro-tumoral como es el perioperatorio.

El manejo de la anestesia y/o analgesia regional asociada a una anestesia endovenosa guiada por objetivos podría ser el siguiente paso para el manejo anestésico de los pacientes con cáncer.



## The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications

Wenjing Yang<sup>a, b</sup>, Jun Cai<sup>b</sup>, Catherine Zabkiewicz<sup>b</sup>, Huiming Zhang<sup>c</sup>,  
Fiona Ruge<sup>b</sup>, Wen G. Jiang<sup>b, d</sup>

Taken together, when compared with other types of anesthetics, inhalation agents do not appear to be superior to intravenous agents in cancer operations. Isoflurane can enhance proliferation and metastasis of cancer cells *in vitro* and rodent, while sevoflurane seems to possess an anti-tumor property in most studies. Most of current studies agree that propofol possesses an anti-tumor property including immune-modulation, anti-inflammation and inhibition of cancer cells proliferation and invasion. NSAIDs possess an anti-tumor quality which is confirmed by clinical studies. The perioperative (short term) use of NSAIDs seems to have a similar effect, which needs prospective clinical studies. Opioid seems to have paradoxical effects on tumors, due to combinations of intricate mechanisms, including inhibition of cancer cells proliferation, immunosuppression, pro-inflammation and alleviation of pain and stress. In addition, types of tumor, different doses and patterns of administration may result in inverse responses.

Amide-linked local anesthetics may have anti-tumor properties.

Thus, anesthetic selection may well influence the prognosis of cancer patients. However, studies *in vitro* and in animal models are not always truly reflective of the human clinical position. Until now, most of the clinical studies are retrospective, and some of them are contradictory. With no official consensus, the effect of anesthetics and analgesics on cancer requires further study, particularly with regards to prospective randomized controlled trials.

## Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle

Ryungsa. Kim<sup>1</sup>

New York 2016

### 10 Conclusions

In the past decade, despite a focus on the relationship between anesthetic technique and cancer recurrence that has been the most interesting topic in oncologic surgery, currently available data do not provide any definitive answers to the hypothesis that the use of RA rather than GA can reduce surgical stress, the use of volatile anesthetics, and opioid consumption, thereby reducing perioperative immunosuppression, angiogenesis, and eventually, cancer recurrence to prolong patient survival. The lack of definitive answers is due, in part, to the heterogeneous and limited methodologic nature of previous studies. Although supplemented loco-regional anesthesia or propofol-based anesthesia appears to reduce cancer recurrence after oncologic surgery, there is no evidence showing that simple changes of anesthesia in clinical practice can provide a survival benefit after surgical treatment in cancer patients. In addition, how anesthetic agents affect the immune system in association with patient outcomes remains to be elucidated. Thus, the puzzle of the relationship between anesthetic technique and cancer recurrence

has not yet been unraveled. Nevertheless, from preclinical and retrospective studies, a potential effect of anesthetic techniques on cancer recurrence and survival of minimal residual cancer through immunological and nonimmunological mechanisms still exists. Since a minimal requirement of volatile anesthetics and opioids contributes to better outcomes in oncologic surgery, an approach to avoid immunosuppressive anesthetic agent needs to be at least considered in the clinical practice of cancer treatment. The effect of anesthetic technique on

sartd  
Servicio de Anestesia,  
Reanimación y Tratamiento del Dolor  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO VALENCIA



Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis?

Les techniques d'anesthésie et d'analgésie lors d'une chirurgie de cancer primitif peuvent-elle affecter la récurrence ou la métastase?

Kathryn Byrne, MD · Kirk J. Levins, PhD · Donal J. Buggy, MD


Canadian Anesthesiologists' Society 2015

**Principal findings** *There is conflicting evidence regarding volatile agents; however, the majority of studies are in vitro, suggesting that these agents are associated with enhanced expression of tumourigenic markers as well as both proliferation and migration of cancer cells. Nitrous oxide has not been shown to have any effect on cancer recurrence. Local anesthetic agents may reduce the incidence of cancer recurrence through systemic anti-inflammatory action in addition to direct effects on the proliferation and migration of cancer cells.*

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect cancer cells via inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2), which leads to reduced resistance of the cancer cell to apoptosis and reduced production of prostaglandins by cancer cells. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs also suppress the cancer cell growth cycle through effects independent of COX-2 inhibition. Opioids have been shown to inhibit the function of natural killer cells and to stimulate cancer cell proliferation through effects on angiogenesis and tumour cell signalling pathways. Supplemental oxygen at the time of surgery has a proangiogenic effect on micrometastases, while the use of perioperative dexamethasone does not affect overall rates of cancer survival.*

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**

## Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis

Julia A. Dubowitz<sup>1,2</sup>  · Erica K. Sloan<sup>1,2,3</sup> · Bernhard J. Riedel<sup>1,2,4</sup>

11 September 2017

as sevoflurane. It is increasingly suggested that the use of volatile anaesthesia for cancer surgery may be associated with worse cancer outcomes compared to intravenous anaesthesia with propofol; this phenomenon has been reported in breast cancer cells were exposed to serum collected from patients 24 h after surgery under volatile-opioid-based anaesthesia, the cells displayed decreased apoptosis and increased proliferation compared to cells treated with serum from patients exposed to propofol anaesthesia accompanied by a regional (paravertebral) anaesthetic block with local anaesthetic agent [48, 49]. These findings raise the possibility that soluble factors that are released into circulation during surgery affect cancer cell behaviour. While these

invasion to drive cancer progression [79, 80]. A number of in vitro studies examining the effect of local anaesthetic agents on tumour cell biology have reported that lignocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, increases demethylation of tumour cells to promote apoptosis. This effect was increased when co-treatment with chemotherapy occurred [81–86]. A number of studies found treatment of tumour cells with lidocaine also potentiated hyperthermia-induced tumour cell apoptosis [85, 87, 88]. No clear mechanism has been implicated in these studies, although a number of non-



There is some *in vitro* and *in vivo* experimental and retrospective clinical evidence linking anaesthetic/analgesic techniques with cancer outcomes and recurrence. Opioids, LAs and NSAIDs exert effects on cancer biology and NSAIDs and regional techniques may be beneficial through their avoidance of opioids. However, it is unclear as to whether avoidance of opioid analgesia may always benefit cancer patients, whether NSAIDs can be safely used or how regional anaesthesia and analgesia should be used to have a potential benefit.

The avoidance of opioids and, indeed, the suggestion that they may be detrimental in the absence of conclusive evidence, may have a negative impact on patient care. The denial of adequate analgesia and consequent potential increase in surgical stress response and chronic pain is especially noteworthy, as, while the exact cause/effect relationship remains unclear, cancer patients without chronic pain have a lower mortality than those who do [186].

Because only prospective, randomised, control trials can provide or prove a causal link, more research is urgently required. We eagerly await the results of current ongoing clinical trials, although we may only see them in half a decade.

Currently, none of the evidence conclusively supports changing routine anaesthetic practice for oncology patients undergoing surgery, nor does the evidence preclude anaesthesiologists from using multimodal analgesic techniques to improve pain control, reduce opioid requirements, reduce the surgical stress response and decrease inflammation.

#### Practice points

- Cancer-associated pain, whether acute or chronic, requires treatment.
- While there is ongoing research on the potential effect of anaesthesia and analgesia on recurrence or metastasis, there is currently no evidence to justify altering anaesthetic techniques in cancer patients.
- Cancer patients should continue to receive best practice anaesthetic techniques in accordance with their own decisions and co-morbidities, as discussed with their individual anaesthetist.
- The focus should be on good analgesia, amelioration of the stress response and reduction of inflammation as best practice.

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 13 de Julio de 2021**

# Índice

1. Introducción.
2. Inmunomodulación inducida por cirugía.
3. Inmunomodulación por fármacos de uso anestésico.
4. Intervención quirúrgica y riesgo de recidivas tumorales.
5. Agentes anestésicos y recurrencia del cáncer.
6. Perspectivas futuras.
- 7. Conclusiones.**

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021

# 7. Conclusiones



La mayoría de estudios disponibles son de carácter retrospectivo, en animales o “in vitro”.



Resulta complicado extraer conclusiones claras que afecten a nuestra práctica clínica.



El estímulo quirúrgico, sumado a otros factores quirúrgicos asociados, modela de manera importante la respuesta del sistema inmune, principalmente suprimiéndolo.



La mayoría de fármacos de uso anestésico producen una inmunosupresión en el paciente que puede tener impacto a nivel de la morbimortalidad de este.

# 7. Conclusiones



El uso de opioides y de anestésicos volátiles podría asociar un incremento en la recurrencia del cáncer en la cirugía tumoral.



El uso de la anestesia total intravenosa basada en propofol y el uso de la anestesia locoregional parece disminuir el riesgo de recurrencia tumoral en la cirugía oncológica.



Es necesario continuar estudiando en esta línea en el futuro con el objetivo de obtener conclusiones que nos ayuden en nuestra práctica clínica diaria.





**Muchas gracias!!!**

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 13 de Julio de 2021**