



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

¿LA TÉCNICA ANESTÉSICA TIENE ALGÚN EFECTO EN LA  
RECURRENCIA BIOQUÍMICA DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:  
DRA. MARISSA MINUTTI PALACIOS



ASESORES: DRA. KARINA GABRIELA  
VÁZQUEZ NARVAEZ

MÉXICO, D.F. 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE	2
1. Antecedentes	3
2. Marco teórico	5
3. Justificación	10
4. Hipótesis	11
5. Objetivos	12
6. Material y métodos	13
7. Resultados	15
8. Discusión	18
Bibliografía	21

## 1. Antecedentes

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar en frecuencia en ser diagnosticado y es la sexta causa de muerte por cáncer en hombres, contando con el 14% (903,500) de todos los casos nuevos de cáncer y el 6% (258,400) del total de muertes por cáncer en hombres en el 2008. En México, representa el más frecuente en incidencia 24.1% (14,917) y el segundo con mayor tasa de mortalidad por cáncer con 12.2% (5938) (1). Los objetivos del tratamiento son evitar discapacidad y muerte, así como evitar complicaciones relacionadas a las intervenciones terapéuticas, estas incluyen vigilancia, cirugía (prostatectomía radical), radioterapia externa, braquiterapia, y bloqueo androgénico (2). El tratamiento curativo de cáncer de próstata confinado a la glándula incluye prostatectomía radical y radioterapia. La diseminación de células malignas después de la resección tumoral, puede ser en parte por la manipulación de los tejidos durante la disección (3).

La recurrencia bioquímica de cáncer de próstata estimada por el antígeno prostático específico (APE), es utilizada para evaluar de forma temprana el éxito del tratamiento quirúrgico en el cáncer de próstata, y considerar un inicio oportuno de un tratamiento secundario. Recurrencia bioquímica es definida como un valor de APE igual o mayor a 4 ng/ml, seguido de otro valor elevado del mismo. (4)

A pesar de las mejoras en el diagnóstico oportuno, técnicas quirúrgicas avanzadas, terapias adyuvantes locales y sistémicas la mayoría de las muertes en los pacientes con cáncer son debido a la presencia de metástasis que son resistentes a tratamientos convencionales (5). Las metástasis de los tumores comprenden una serie compleja de eventos: 1) liberación de células del tumor primario e invasión a tejidos adyacentes; 2) depósito de células tumorales en la circulación sanguínea; 3) tránsito por la circulación sanguínea; 4) secuestro en los capilares sanguíneos; 5) extravasación de células tumorales; y 6) crecimiento en sitios lejanos al tumor primario. En esta cascada, las células del tumor metastatizantes interactúan con otras células del huésped y moléculas

de la matriz extracelular, de tal forma que influyen de forma positiva o negativa la invasión, adhesión y proliferación de las células tumorales (6).

La inmunidad celular del huésped es la responsable de la defensa contra el cáncer, en especial la actividad citotóxica de los linfocitos natural killers (NK), estudios en modelos experimentales con animales han demostrado que la actividad de los NK es importante en la supervivencia contra el cáncer, ya que animales con niveles bajos en la función citotóxica de los natural killers tienen un mayor desarrollo de tumores y metástasis. Las células natural killer son un tipo de linfocitos largos granulares que de forma espontánea reconocen y producen lisis en las células tumorales. Los natural killer son activados por Interleucina-2 (IL-2) e Interferon-gamma (IFN-gamma). Los linfocitos T también son un componente importante de la inmunidad contra el cáncer. Se sabe que la inmunidad celular no erradica el tumor primario, sin embargo, si es importante en la erradicación de enfermedad mínima residual. (7)

La respuesta al estrés quirúrgico, la anestesia general y los opioides pueden disminuir la función de la inmunidad celular, haciendo al periodo perioperatorio un estado procancerígeno, que favorece el desarrollo de metástasis y enfermedad mínima residual. El balance entre la inmunidad anti cáncer y procancerígena es crucial para la evolución de los pacientes oncológicos. (8)

## 2. Marco teórico

El periodo perioperatorio juega un papel importante en el desarrollo de metástasis, se ha sugerido que la cirugía per se acelera el desarrollo de micro metástasis y promueve el surgimiento de nuevas. A pesar de que la respuesta al estrés quirúrgico tiene como finalidad estimular el proceso de curación, paradójicamente puede llevar a consecuencias negativas, y puede establecer condiciones óptimas para que micro metástasis preexistentes se desarrollen y se promueva el desarrollo de nuevas. El periodo postoperatorio es el más vulnerable para desarrollar metástasis después de cirugía (9). Esta vulnerabilidad es atribuida a la supresión de la inmunidad celular e innata, que incluye una disminución en la actividad de las células Natural Killer (NK), cuya actividad se encuentra disminuida en los pacientes con cáncer (6).

La inmunosupresión está mediada por diferentes factores. El sistema neuroendócrino, en específico catecolaminas como epinefrina y norepinefrina, las cuales se encuentran elevadas en el periodo perioperatorio, y las células tumorales expresan receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , y de esta forma incrementan directamente el potencial invasor celular, ya que median la proliferación celular y la angiogénesis, así como suprimir la inmunidad celular. Esto está estudiado en células de cáncer de ovario. (10)

En el ambiente tumoral se liberan productos de la inflamación, tales como citoquinas, prostaglandinas y ciclooxigenasas, las cuales desencadenan 'cascadas malignas' en el periodo perioperatorio, que promueven la progresión del cáncer mediante la proliferación celular, resistencia a la apoptosis, promoviendo la angiogénesis y generando mayor inmunosupresión. Goldfarb y Ben-Eliyahu han sugerido que un aumento en el nivel de interleucinas como IL-6 e IL-8,  $PGE_2$  en combinación con la disminución de células T Helper 1, se produce una menor cantidad de IL-2 e IFN- $\gamma$ , perpetuando la disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos NK en el periodo perioperatorio. (11)

Otro factor que interviene en la inmunosupresión durante el periodo perioperatorio es el dolor. El dolor estimula el eje hipotálamo-hipófisis-

suprarrenales y el sistema nervioso simpático, desencadenando una cascada de eventos mediados por citoquinas, que disminuyen la función citotóxica de los linfocitos T y NK, lo que convierte al dolor en un punto crucial en los pacientes oncológicos, no solo por la complejidad que puede ser el manejo del mismo, también por los efectos que pudieran tener en la inmunosupresión.

La inmunosupresión inducida por la cirugía ocurre durante las primeras horas, dura algunos días y es proporcional al trauma quirúrgico. La inmunidad humoral permanece intacta de forma relativa. En resumen la producción de citoquinas que favorecen la inmunidad celular como IL-2, IFN- $\gamma$  está disminuida, y las citoquinas que interfieren en la inmunidad celular como IL-10 están aumentadas. EL número circulante de linfocitos NK y linfocitos T citotóxicos, células dendríticas, y Linfocitos T Helper está disminuido. El pico de inmunosupresión ocurre en el día 3 postoperatorio, siendo este un periodo de ventana para el desarrollo de enfermedad residual. (12)

La anestesia puede tener impacto en la inmunosupresión de los pacientes quirúrgicos, los potenciales efectos de los agentes anestésicos en el sistema inmune han sido estudiados tanto in vitro, en modelos animales y en humanos.

### Opioides

Forman parte del tratamiento del dolor en los pacientes oncológicos, así como durante el transoperatorio durante la anestesia. Desafortunadamente se ha demostrado que los opioides, en especial la morfina, inhiben la función de la inmunidad celular y humoral en humanos. Gupta y colaboradores, realizaron un estudio en modelo de ratones en el cual demostraron que la morfina es proangiogénica y estimula el desarrollo de células tumorales de cáncer de mama. (13) También ha sido demostrado con fentanil, Beilin y colaboradores demostraron la supresión en la actividad de los NK en el postoperatorio en humanos. Un grupo de su estudio recibió dosis altas de fentanil (75-100 mcg/kg) y el segundo grupo recibió dosis de 6 mcg/kg para mantenimiento de la anestesia. Después de 24 horas de la cirugía, ambos grupos presentaron supresión similar de la actividad citotóxica de los NK, en el grupo con dosis más altas fue más prolongada, hasta el segundo día del postoperatorio (14).

Yaegar y colaboradores evaluaron en voluntarios sanos el efecto de la morfina, antes, durante y después de recibir una infusión continua de morfina durante 36 horas. Midieron la función citotóxica de los linfocitos NK en dos grupos, grupo de dosis baja (n=7) y un segundo grupo con dosis altas (n=9), demostrando que la morfina causa una depresión importante en la función citotóxica de los linfocitos NK, sin depender de la dosis. (15)

#### Anestésicos Intravenosos y anestésicos volátiles

Melamed y colaboradores, en un modelo de ratas en las que inocularon células tumorales de cáncer de pulmón y fueron aleatorizadas a diferentes agentes anestésicos (ketamina, tiopental, halotano, midazolam y propofol), demostraron que la ketamina, el tiopental y el halotano disminuyen la actividad de los linfocitos NK y promueven la proliferación de metástasis, este efecto fue mayor en el experimento realizado con ketamina, y no se demostró disminución en la función de la inmunidad con propofol y diazepam (16).

#### Anestesia regional

La anestesia regional espinal y epidural, disminuye la respuesta al estrés quirúrgico, el cual se cree es el mediador de la inmunosupresión postoperatoria. La anestesia regional bloquea la transmisión neuronal aferente, previniendo que el estímulo nocivo aferente llegue al sistema nervioso central, así mismo la anestesia regional disminuye los requerimientos de opioides y anestésicos intravenosos e inhalados. (6)

Recientemente se han publicado estudios que sugieren que la técnica anestésica empleada en pacientes oncológicos puede inferir en el desarrollo de recurrencia y enfermedad a distancia. Biki y colaboradores demostraron, en un estudio retrospectivo, en donde evaluaron a los pacientes que fueron tratados con prostatectomía radical abierta, comparando dos grupos, anestesia general con opioide intravenoso para analgesia postoperatoria (n=123), y anestesia combinada con analgesia epidural postoperatoria (n=102). Demostraron que la anestesia combinada con analgesia epidural en el postoperatorio se asoció con un menor riesgo de recurrencias bioquímicas, con una reducción del 57% en la



incidencia de estas en los pacientes que usaron analgesia epidural, comparado con analgesia postoperatoria con opioide intravenoso (17).

En un estudio retrospectivo realizado por Exadaktylos y colaboradores, en pacientes con cáncer de mama tratadas con mastectomía, evaluaron dos grupos uno con anestesia general y bloqueo paravertebral (n=50), y otro grupo de anestesia general con analgesia con opioide intravenoso (n=79). El grupo de bloqueo paravertebral utilizado para anestesia y analgesia, mostró una disminución de hasta cuatro veces la incidencia de recurrencia o metástasis comparado con pacientes que recibieron anestesia general (18).

Wuethrich y colaboradores evaluaron de forma retrospectiva el efecto de la técnica anestésica en la progresión de enfermedad y sobrevida a largo plazo en cáncer de próstata tratado con prostatectomía radical. Analizaron dos grupos, uno con anestesia general y analgesia intravenosa con morfina y ketorolaco (n=158), y un segundo grupo con anestesia general y analgesia epidural (n=103). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de recurrencia bioquímica en ambos grupos, sin embargo en el análisis con modelo de Cox multivariado para sobrevida libre de progresión clínica, en el grupo de anestesia general y analgesia epidural encontraron un efecto benéfico con diferencias estadísticamente significativas (19).

En un estudio prospectivo, realizado por Dong y colaboradores, en pacientes con cáncer de células epiteliales de ovario que fueron tratadas con resección radical, aleatorizaron dos grupos, uno con anestesia general (grupo control), y un segundo grupo de anestesia combinada con anestesia epidural (grupo de estudio). El objetivo fue evaluar la función inmune, midieron actividad citotóxica de linfocitos NK, y concentraciones séricas de cuatro citoquinas IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10 e IFN- $\gamma$ , antes de la anestesia y 4 horas después de la incisión quirúrgica. Demostraron que las citoquinas procancerígenicas como IL-1 $\beta$ , IL-8 se encontraron en mayor concentración 4 horas después de la incisión quirúrgica, y la actividad citotóxica de los NK significativamente disminuida. Sin embargo en el grupo de estudio las concentraciones de linfocitos NK así como de IL-10 e IFN- $\gamma$  eran mayores que en grupo control, y las citoquinas proangiogénicas se

encontraban menos aumentadas, resultando en un efecto benéfico de la anestesia epidural sobre la función de la inmunidad (20).

También se han estudiado los beneficios de la anestesia regional en modelos animales. Wada y colaboradores, demostraron que la anestesia general con sevoflurano combinada con anestesia espinal disminuyó el desarrollo de metástasis hepáticas después de laparotomía hasta en un tercio (21).

La habilidad de la anestesia regional para mejorar los resultados a largo plazo después de cirugía oncológica es atribuida a los siguientes tres mecanismos. Primero, la anestesia y analgesia regional atenúa el efecto inmunosupresor de la cirugía, inhibiendo la respuesta neuroendócrina al estrés quirúrgico. Segundo, la anestesia regional disminuye los requerimientos de opioides tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio; atenuando la supresión de la inmunidad dada por los opioides y tercero, la anestesia regional disminuye los requerimientos de anestésicos intravenosos e inhalados, todo esto traducido en una menor supresión de la inmunidad celular. (9)

### 3. Justificación

El cáncer de próstata es el más frecuente en nuestro país, y la base del tratamiento definitivo es la prostatectomía radical abierta. La anestesia combinada (anestesia general balanceada con anestesia epidural) es frecuentemente utilizada en este tipo de cirugía. Los beneficios de la anestesia regional sobre la inmunidad ya han sido estudiados en modelos animales y en humanos, sin embargo no hay resultados concluyentes que apoyen las teorías sobre los beneficios en la inmunidad.

En México no existen estudios de ningún tipo, que evalúen la incidencia de recurrencias bioquímicas en cáncer de próstata asociado al uso de anestesia regional o anestesia general balanceada. Con base a lo anterior mencionado, y contando con un número considerable de prostatectomías radicales para el tratamiento de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, es importante investigar si existe una asociación entre la técnica anestésica y recurrencia de cáncer de próstata.

#### 4. Hipótesis

El uso de anestesia regional disminuye los requerimientos de anestésicos volátiles y opioides resultando en preservación de la función inmunológica que confiere menor riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical.

## 5. Objetivos

Determinar si la técnica anestésica influye en el período libre de enfermedad y disminuye la presencia de recurrencia en pacientes con cáncer de próstata sometidos a prostatectomía radical.

Comparar la frecuencia de recurrencia bioquímica en pacientes con anestesia mixta (Bloqueo peridural+ anestesia general) vs anestesia general balanceada.

## 6. Material y métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, comparativo, en el cual se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta para tratamiento de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se compararon dos grupos:

1. Anestesia Mixta
2. Anestesia General Balanceada

### Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata
- Tratamiento con prostatectomía radical abierta

### Criterios de exclusión

- Datos incompletos en el expediente u hoja de anestesia

### Variables evaluadas

Se evaluaron en ambos grupos edad, IMC, estado físico de ASA, técnica anestésica utilizada, uso transoperatorio de catéter peridural, analgesia postoperatoria epidural, dosis de fentanil total intravenoso transoperatorio (mcg), pérdidas sanguíneas transoperatorias (ml), transfusión de hemoderivados en el transoperatorio, antígeno prostático específico (APE) inicial (ng/ml), clasificación de Gleason y estadio clínico del tumor, recurrencia bioquímica definida como  $APE \geq 0.4$  ng/ml un mes después de la cirugía, el tiempo de seguimiento y el tiempo libre de recurrencia (meses).

## Análisis estadístico

Se compararon medias ( $\pm$  Desviación Estándar) con T de Student para las variables continuas, y proporciones con Chi Cuadrada para las variables categóricas. El análisis de supervivencia libre de recurrencia se evaluó con método de Kaplan-Meier. Los resultados se concluyeron como estadísticamente significativos con  $p < 0.05$ .

Los datos se analizaron con el programa Statview para Windows (SAS Institute, Cary NC, EUA).

## 7. Resultados

Se revisaron 385 expedientes del archivo clínico, de los cuáles se excluyeron 37 expedientes por falta de información. Incluimos 348 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De los 348 pacientes, 61 (17.5%) recibieron anestesia general balanceada (Grupo 1) y 287 (82.4%) anestesia combinada (anestesia general balanceada y bloqueo peridural, Grupo 2). El promedio de edad en el grupo 1 fue  $65.5 \pm 7.2$  años, en el grupo 2  $63.8 \pm 6.4$  años, con una  $p=0.07$ , el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) promedio en el grupo 1 fue  $27.1 \pm 3.6$  y  $26.8 \pm 3.4$  en el grupo 2, con una  $p=0.57$ , siendo ambas variables homogéneas en ambos grupos. El estado físico de ASA, 5 se categorizaron como ASA I en el grupo 1, y 21 en el grupo 2, la mayoría de los pacientes fueron categorizados como ASA 2, 32 pacientes en el grupo 1, y 171 en el grupo 2, solo 24 pacientes en el grupo 1 y 92 en el grupo 2 fueron categorizados como ASA III. (Ver tabla 1).

El promedio de pérdidas sanguíneas en le transoperatorio fue de 1243.4 ml en el grupo uno, y 1206 ml en el grupo 2, con una  $p=0.76$ . En el grupo 1, el 33.9% de los paciente fueron transfundidos, en el grupo 2 el 40.2%, con una  $p=0.36$ , sin diferencias estadísticamente significativas.

De los pacientes que recibieron anestesia combinada, en el 84.9% se utilizó el catéter peridural durante el transoperatorio, y en el 88.4% para analgesia postoperatoria. La dosis promedio de fentanil intravenoso durante el transoperatorio fue de 548 mcg en el grupo 1, y 488 mcg en el grupo 2, con una  $p=0.27$ .

El APE preoperatorio ( $\text{ng}/\text{ml}$ ) promedio en el grupo 1 fue 11.5  $\text{ng}/\text{dl}$  y en el grupo 2 fue de 12.6  $\text{ng}/\text{dl}$ , con una  $p=0.49$ . La clasificación de Gleason preoperatorio fue  $\leq 6$  en el 65.5% de los pacientes del grupo 1, y 60.6% en el grupo 2, Gleason de 7 en 32.7% de los pacientes del grupo 1, y 26.% del grupo 2, y Gleason  $\geq 8$  en el 1.6% de los pacientes del grupo 1 y 11.8% del grupo 2, con una  $p=0.04$ , sin embargo los pacientes con Gleason  $\geq 8$  no se asociaron a mayor recurrencia bioquímica.



El estadio clínico por la clasificación de TNM, la mayoría de los pacientes se encontraron en estadio T1, con 88.5% de los pacientes del grupo 1, y 89.2% en el grupo 2. Ningún paciente se encontraba en estadio T3 en el grupo 1, y el 1% en el grupo 2. (Ver tabla 2).

El tiempo de seguimiento promedio en el grupo 1 fue de 66.1 meses, y 52.8 meses en el grupo 2. El 34.4% de los pacientes del grupo 1 de anestesia general balanceada presentaron recurrencia bioquímica comparado con 29.9% del grupo 2 con anestesia combinada, con una p estadísticamente no significativa (p=0.50). El tiempo libre de recurrencia para el grupo 1 fue de 40.6 meses versus 32.9 meses en el grupo 2, con una p=0.14 (Tabla 2). El tipo de anestesia no fue un predictor significativo de supervivencia libre de enfermedad sobre tiempo en los dos grupos (Figura 1). La prueba de Log-rank comparando ambos grupos, indicó que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre la población evaluada (p=0.95).

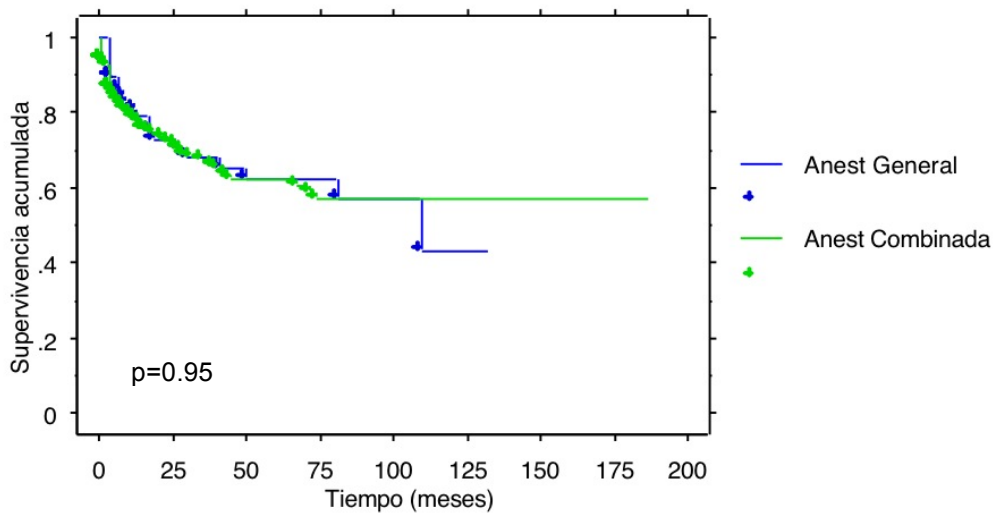
	Anestesia General Balanceada n=61	Anestesia combinada con bloqueo peridural n=287	Valor de P
Edad (años)*	65.5±7.2	63.8±6.4	0.07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	27.1±3.6	26.8±3.4	0.57
ASA			0.53
I	5	21	
II	32	171	
III	24	92	
Transfusión	33.9%	40.2%	0.36
Perdidas sanguíneas (ml)*	1243.4±830	1206±885	0.76
Fentanil transoperatorio (mcg)*	548.5±336.2	488.8±340	0.27
Uso transoperatorio	-----	84.9%	NA
Analgesia postoperatoria	-----	88.4%	NA

**Tabla 1. Características demográficas, estado físico de ASA, pérdidas sanguíneas, fentanil transoperatorio, uso de catéter peridural y analgesia postoperatoria.**

	Anestesia General Balanceada n=61	Anestesia combinada con bloqueo peridural n=287	Valor de P
APE preoperatorio (ng/mL)*	11.5±10.8	12.6±11.6	0.49
Gleason preoperatorio			0.04
≤6	65.5%	60.6%	
7	32.7%	26.4%	
≥8	1.6%	11.8%	
Estadio clínico			0.59
T1	88.5%	89.2%	
T2	11.4%	8.7%	
T3	0	1.0%	
Estadio patológico			0.97
T2	73.7%	69.6%	
T3a	8.1%	10.1%	
T3b	13.1%	13.2%	
N+	4.9%	5.2%	
Tiempo de seguimiento (meses)*	66.1±46.6	52.8±46.3	0.04
Recurrencia	34.4%	29.9%	0.50
Tiempo libre de recurrencia (meses)*	40.6±36.1	32.9±36.5	0.14

Tabla 2. APE preoperatorio, estadio clínico y patológico del tumor, clasificación de Gleason, tiempo de seguimiento, recurrencias y tiempo libre de recurrencias

Figura 1. Curvas de Kaplan- Meier de supervivencia libre de enfermedad de Grupo 1 y Grupo2.



## 8. Discusión

Evaluamos la incidencia de recurrencia bioquímica en los pacientes tratados con prostatectomía radical, comparando dos grupos según el tipo de anestesia: anestesia general balanceada (Grupo 1) y anestesia combinada (anestesia general y bloqueo epidural, Grupo 2). Las características de edad, IMC, estado físico de ASA fueron comparables entre ambos grupos. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en recurrencias bioquímicas (34.4% y 29.9% respectivamente,  $p=0.50$ ) y tampoco en el tiempo libre de recurrencia (40.6 meses Vs 32.9 meses,  $p=.14$ ). Estos resultados son similares a los encontrados por Tsui y colaboradores, en un estudio en el que se realizó un análisis secundario de pacientes que fueron aleatorizados para recibir anestesia general (grupo control  $n=50$ ) o anestesia combinada (grupo estudio  $n=49$ ), en 11 de los 49 pacientes del grupo estudio presentaron recurrencia bioquímica y en 17 de los 50 del grupo control, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (22).

Myles y colaboradores, en una evaluación secundaria al estudio MASTER (23) un ensayo clínico multicéntrico diseñado con el objetivo de probar la hipótesis de que la anestesia combinada con anestesia epidural disminuye la frecuencia de complicaciones mayores en el postoperatorio y la mortalidad comparado con anestesia general y analgesia con opioide intravenoso, en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor de diferentes etiologías. Los pacientes eran aleatorizados a recibir anestesia general con o sin bloqueo epidural. De los 915 pacientes del estudio MASTER, se evaluaron en total 445 pacientes del total, los cuales pertenecían al grupo de cirugía oncológica (Esofagogástrica, hepatobiliar, pancreática, colon, renal, próstata, vejiga y ovario), 230 en el grupo de epidural y 215 en el grupo de anestesia general sin epidural, solo 11 pacientes tenían diagnóstico de cáncer de próstata. Estos autores tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de recurrencia en ambos grupos. (24)

Nuestro estudio no demostró ningún efecto en las recurrencias asociado al uso de anestesia regional en los pacientes tratados con prostatectomía radical. La

prueba de Log-rank que utilizamos para comparar supervivencia libre de recurrencia sobre el tiempo entre ambos grupos no fue significativa con una  $p=0.95$ . Nosotros especulamos que la anestesia regional y la analgesia peridural postoperatoria ayudaría a preservar la función de la inmunidad celular al disminuir los requerimientos de opioides y de anestésicos intravenosos e inhalados. Nuestro objetivo primario era determinar si la técnica anestésica influye en el periodo libre de enfermedad y disminuye la presencia de recurrencia bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con prostatectomía radical, comparando la frecuencia de recurrencia bioquímica entre los grupos de anestesia general y anestesia combinada. Sin embargo nuestro análisis no fue concluyente con esta teoría ni con el objetivo primario del estudio.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, usualmente se utiliza anestesia combinada para prostatectomías radicales. Sin embargo en algunos pacientes el catéter peridural no es utilizado durante el transoperatorio por diferentes causas como sangrado transoperatorio, hipotensión o por preferencia del anesthesiólogo. A pesar de utilizar anestesia regional durante el transoperatorio, las dosis de fentanil intravenoso utilizado son muy altas, como pudimos observar en los resultados de este estudio (Tabla 1). Así mismo, en algunos pacientes se utiliza analgesia peridural en el postoperatorio aunado a rescates de tramadol, morfina, ketorolaco o paracetamol.

Una explicación de por qué nuestros resultados no son comparables con otros demostrados en la literatura como el estudio elaborado por Biki y colaboradores (14), es que para el mantenimiento de la anestesia, ellos no utilizan opioide intravenoso (fentanil), solo durante la inducción, y con dosis protocolizadas. En nuestra practica, no hay un consenso para el manejo anestésico en las prostatectomías radicales, y el uso de opioide intravenoso, a altas dosis, puede ser un factor que modificara nuestros resultados, ya que el beneficio de la anestesia regional al disminuir los requerimientos de opioides intravenosos no es aprovechado. Es muy difícil estipular la razón por la que se utilizan altas dosis de opioide intravenoso, y también es importante recalcar

que los fármacos y las dosis utilizadas por el catéter peridural no fueron evaluadas. Tampoco se evaluó la cantidad de anestésico inhalado en estos pacientes, ni el uso de analgesia postoperatoria diferente a la analgesia peridural. Como ya fue mencionado, tanto los opioides como los anestésicos inhalados suprimen la inmunidad celular, que es la principal línea de defensa contra el cáncer.

La limitante principal de nuestro estudio es el diseño, ya que es retrospectivo, comparativo y observacional, así como la pérdida de información durante la revisión de expedientes y hojas de anestesia. Sin embargo este estudio demuestra que para poder establecer una correlación significativa entre el uso de anestesia regional y la recurrencia en cáncer de próstata, es necesario realizar un ensayo clínico controlado.

## Bibliografia

1. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008 <http://globocan.iarc.fr/>
2. Timothy J, Roderick M, Indilis R et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Treatments for Clinically Localized Prostate Cancer, *Ann Intern Med.* 2008;148:435-448
3. Eschwège P, Dumas F et al. Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy, *Lancet* 1995;346:1528-30
4. Stephenson A, Kattan M, Eastham J et al. Defining Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Proposal for a Standardized Definition. *J Clin Oncol* 2006;24:3873-3978
5. Fidler I, The pathogenesis of cancer metastasis; the 'seed and soil' hypothesis revisited, *Nature Reviews Cancer* 2003;3:453-458
6. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis, *Surgery* 2003;133:547-55
7. Brittenden J, Heys S, Ross J, Eremin O. Natural Killer Cells and Cancer, *Cancer* 1996;77:1226-43
8. Cata J, Gottumukkala V, Sessler D. How regional analgesia might reduce postoperative cancer recurrence. *European Journal of Pain Supplements* 2011;5:345-355
9. Gottschalk A, Sharma S, Ford J et al. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery, *Anesth Analg* 2010;110:1636-4
10. Lutgedorf S, Cole S, Constanzo E. Stress- Related Mediators Stimulate Vascular Endothelial Growth Factor Secretion by Two Ovarian Cancer Cell Lines, *Clin Cancer Res* 2003;9:4514-4521
11. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006;26:99-114
12. Snyder L, Greenberg S, Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *BJA* 2010;105:105-115
13. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al. Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth. *Cancer Research* 2002;62:4491-4498
14. Beilin B, Shavit Y, Hart J et al. Effects of anesthesia bases on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82:492-7
15. Yaeger M, Colacchio T, Yu C, et al. Morphine Inhibits Spontaneous and Cytokine-enhanced Natural Killer Cell Cytotoxicity in Volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:500-508
16. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G et al. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halotane, but not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures. *Anesth Analg* 2003;97:1331-9
17. Biki B, Mascha E, Denis C et al. Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence. *Anesthesiology* 2008;109:180-187

18. Exadaktylos A, Donal J, Denis C et al. Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?. *Anesthesiology* 2006; 105:660-664
19. Wuethrich P, Hsu SF, Kessler T et al. Potencial Influence of the Anesthetic Technique Used during Open Radical Prostatectomy on Prostate Cancer-related Outcome. *Anesthesiology* 2010;113:570-6
20. Dong H, Zhang Y, Xi H. The Effects of Epidural Anaesthesia and Analgesia on Natural Killer Cell Cytotoxicity and Cytokine Response in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Radical Resection. *The Journal of International Medical Research* 2012;40:1822-1829
21. Wada H, Seki S, Takahashi T et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106:499-506
22. Tsui B, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anesth* 2010;57:107-112
23. Rigg J, Jamrozik K, Myles P, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-1282
24. Myles P, Peyton P, Silbert B, et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ* 2011;324:d1491