



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN
DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA**

EFFECTO DE OPIOIDES EN ANESTESIA-ANALGESIA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA.

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. BRISA SAMARA REYES NAVA

TUTOR

DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO

ASESOR

DRA. TERESA CHAVARRIA PÉREZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2019





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.



DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

Director



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA

Jefe del Departamento de Enseñanza e

Investigación Enseñanza



DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO

Profesos Titular



DRA. PAULA IVETTE FUENTES CASTRO

Tutor de Tesis



DRA. TERESA CHAVARRIA PEREZ

Asesor de Tesis



DRA. PATRICIA SEGURA MEDINA

Asesor Estadístico

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
RESULTADOS PRINCIPALES.....	14
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
ANEXOS.....	26

RESUMEN

Introducción. Recientemente, se han descrito efectos negativos de los opioides en modelos animales de cáncer y en células tumorales que han hecho repensar su uso en analgesia y anestesia de pacientes con cáncer.

Objetivo. Revisar sistemáticamente las evidencias clínicas y preclínicas del uso de opioides en anestesia y analgesia en pacientes con cáncer.

Metodología. Se realizó una búsqueda en PubMed sin restricciones de idioma, fecha de publicación ni tipo de estudio, con los siguientes términos: (opioid OR morphine OR fentanyl OR naloxone OR hydrocodone OR oxycodone OR hydromorphone) tumor growth angiogenesis. Se identificaron un total de 48 registros los cuales se revisaron para identificar estudios originales pre-clínicos y clínicos que evaluaran el efecto de opioides (agonistas y antagonistas de receptores de opioides) sobre angiogénesis y crecimiento del tumor en modelos animales de cáncer, cultivos celulares de células tumorales y pacientes con cáncer. Se utilizaron los criterios PRISMA para revisiones sistemáticas y metanálisis.

Resultados. De los 48 registros identificados se seleccionaron 40 por tener información de interés y se descargaron a texto completo; tras su revisión se incluyeron en el análisis final 25 estudios (21 preclínicos y 4 clínicos) con información relevante. La calidad de los estudios realizados en humano fue buena. Los estudios preclínicos apoyan un efecto dual de los opioides agonistas: por un lado, estimulan la angiogénesis, crecimiento tumoral, metástasis, linfangiogénesis y por otro lado, los opioides inhiben la proliferación de células endoteliales, la angiogénesis y su capacidad metastásica. En humanos, las evidencias son también opuestas: unos estudios indican que aumentan la sobrevida y disminuyen la liberación de VEGF-C por el tumor (principalmente ensayos clínicos) y otros que disminuye de sobrevida libre de enfermedad, y aumenta las recaídas y metástasis (estudios observacionales principalmente).

Conclusiones. La evidencia actual indica que los opioides tienen un efecto dual sobre el tumor y efectos tanto positivos como negativos en pacientes con cáncer. Hasta que no exista evidencia mas sólida de los efectos negativos de opiodes en cáncer, se recomienda el uso de opiodes para analgesia y anestesia en el paciente oncológico, pero estar pendientes de la actualizaciones sobre este tópico.

Palabras clave: opioides, crecimiento de tumor, sobrevida.

ABSTRACT

Introduction. Recently, negative effects of opioids have been described in animal models of cancer and in tumor cells that have made rethink their use in analgesia and anesthesia of cancer patients.

Objective. To systematically review the clinical and preclinical evidences on the use of opioids in anesthesia and analgesia in cancer patients.

Methodology. A PubMed search was carried out without restrictions of language, publication date or type of study, with the following terms: (opioid OR morphine OR fentanyl OR naloxone OR hydrocodone OR oxycodone OR hydromorphone) tumor growth angiogenesis. A total of 48 records were identified which were reviewed to identify original pre-clinical and clinical studies that evaluated the effect of opioids (opioid receptor agonists and antagonists) on angiogenesis and tumor growth in animal models of cancer, cell cultures of tumor cells and cancer patients. The PRISMA criteria were used for systematic reviews and meta-analyzes.

Results. Of the 48 records identified, 40 were selected because they had information of interest and were downloaded in full text; After its review, 25 studies (21 preclinical and 4 clinical) with relevant information were included in the final analysis. The quality of the studies conducted in humans was good. Preclinical studies support a dual effect of agonist opioids: they stimulate angiogenesis, tumor growth, metastasis, lymphangiogenesis and, on the other hand, the opioids inhibit endothelial cell proliferation, angiogenesis and their metastatic capacity. In humans, the evidence is also opposite: studies indicate that they increase survival and decrease the release of VEGF-C by the tumor (mainly clinical trials) and others that decrease disease-free survival, and increase relapse and metastasis (observational studies).

Conclusions. Current evidence indicates that opioids have a dual effect on the tumor and both positive and negative effects in patients with cancer. Until there is more solid evidence of the negative effects of opioids in cancer, the use of opioids for analgesia and anesthesia in cancer patients is recommended, but be aware of updates on this topic.

Keywords: opioids, tumor growth, survival.

INTRODUCCIÓN

Los opioides han revolucionado la medicina por sus efectos positivos para el manejo de disnea y dolor refractario en pacientes con cáncer.¹ Tras su unión a receptores de opioides (receptores de 7 dominios transmembrana), estos compuestos desencadenan sus efectos.² La mayoría de los opioides son agonistas que activan los receptores μ_1 , μ_2 , Kappa o Delta, pero también existen antagonistas como la naloxona y la naltrexona (Tabla 1)^{3,4}.

Si bien, el uso de opioides en el manejo de dolor y en la anestesia de pacientes con cáncer es muy común,⁵ en los años recientes ha habido reportes sobre potenciales efectos deletéreos de estos compuestos sobre el tumor, las células tumorales y el paciente con cáncer⁶. Esto está llevando a replantear el papel de los opioides en la analgesia y anestesia en pacientes oncológicos; mientras que, algunos estudios han reportado que la morfina inhibe el crecimiento tumoral, otros indican que induce el crecimiento del tumor⁷. Hasta el momento, se ha postulado que tal modulación es resultado de la modulación de diversas vías de señalización por los opioides, que participan en distintos procesos de la tumorigénesis incluido el crecimiento de células tumorales, la apoptosis, metástasis, angiogénesis, inmunomodulación e inflamación⁸. Si bien, existen un poco más de evidencia preclínica (*in vivo e in vitro*), en humanos las evidencias sobre los efectos de opioides en cáncer parecen ser limitadas^{9,10}. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es revisar sistemáticamente las evidencias clínicas y preclínicas del uso de opioides en anestesia y analgesia en pacientes con cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se realizó una búsqueda en PubMed con los siguientes términos, sin límite de tiempo, tipo de estudio, ni idioma:

MESH terms: Query: ("analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR "analgesics, opioid"[MeSH Terms] OR ("analgesics"[All Fields] AND "opioid"[All Fields]) OR "opioid analgesics"[All Fields] OR "opioid"[All Fields]) OR ("morphine"[MeSH Terms] OR "morphine"[All Fields]) OR ("fentanyl"[MeSH Terms] OR "fentanyl"[All Fields]) OR ("naloxone"[MeSH Terms] OR "naloxone"[All Fields]) OR ("hydrocodone"[MeSH Terms] OR "hydrocodone"[All Fields]) OR ("oxycodone"[MeSH Terms] OR "oxycodone"[All Fields]) OR ("hydromorphone"[MeSH Terms] OR "hydromorphone"[All Fields]) AND (("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) AND ("growth and development"[Subheading] OR ("growth"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "growth and development"[All Fields] OR "growth"[All Fields] OR "growth"[MeSH Terms]) AND ("Angiogenesis"[Journal] OR "angiogenesis"[All Fields])).

Manualmente se buscaron en publicaciones relevantes estudios adicionales que fueran potencialmente relevantes.

Criterios de inclusión de artículos

Se buscaron artículos originales preclínicos acerca del efecto de opioides (agonistas y antagonistas) sobre crecimiento de tumores, células tumorales y modelos animales de cáncer. También se buscaron artículos de estudios en humanos tanto ensayos clínicos como estudios observacionales que evaluaran el efecto de los opioides sobre desenlaces, sobrevida y resultados de tratamiento en pacientes con cáncer ó el efecto de opioides sobre la liberación de moléculas moduladores del crecimiento tumoral, angiogénesis ó metástasis por parte del tumor. Los estudios preclínicos deberían especificar el tipo de estudio (*in vitro* o *in vivo*), el opioide utilizado, el diseño experimental y explicar claramente los resultados principales. Los estudios clínicos deberían reportar el tipo de estudio, el opioide utilizado, los grupos de estudio, la n por grupo, los desenlaces a medir, el diseño experimental, los resultados principales y conclusiones.

Selección de estudios y extracción de datos

Se utilizaron en el presente estudio los criterios PRISMA para revisiones sistemáticas, que incluyen la identificación de registros relevantes, la selección o tamizaje de estos, la elegibilidad de los que cumplen criterios de selección y contienen la información requerida, así como el total de estudios incluidos al final.

11,12

En la etapa de selección o tamizaje, todos los resúmenes del tema de interés fueron evaluados por dos evaluadores independientes y en caso de discrepancia en la selección, un tercer investigador decidió de forma independiente y ciega la inclusión o no del estudio.

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión se revisaron a texto completo para identificar los que reportaban los resultados de interés.

La siguiente información fue extraída de las publicaciones originales preclínicas: autor, año de publicación, país tipo de estudio, opioide utilizado, diseño experimental y resultados principales. Para el caso de los estudios clínicos se seleccionó la siguiente información: autor, año de publicación, país, tipo de estudio, opioide utilizado, grupos de estudio, tipo de cáncer, tamaño de muestra por grupo, desenlaces a medir, diseño experimental, resultados principales y conclusiones.

Evaluación del sesgo de los estudios incluidos

Dos revisores evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios observacionales seleccionados con la escala de Newcastle-Ottawa para estudios de casos y controles. Cada estudio se evaluó en tres dimensiones: la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición. Se dio una estrella por cada pregunta de señalización entre cada dimensión. Para un total de 9 estrellas posibles, los estudios con 7 o más estrellas se consideraron de alta calidad.¹³ Para el caso de los ensayos clínicos se utilizó el

software RevMan de la Colaboración Cochrane, para ello dos investigadores extrajeron información de forma independiente sobre aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento, desgaste, selectividad de información y otros sesgos para cada estudio incluido. En caso de discordancias, un tercero contribuyó para resolverlas.^{14,15}

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Selección de estudios

Con los criterios de búsqueda establecidos se identificaron un total de 48 registros. No hubo estudios duplicados, por lo tanto, cada uno de los 48 resúmenes fueron cribados. De estos, se seleccionaron 40 artículos originales con base en la revisión del resumen para identificar estudios con información relevante, los cuales se descargaron a texto completo. Un total de 25 estudios de los 40 revisados a texto completo se incluyeron en el análisis final dado que contenían la información que se requería para el estudio (Figura 1).¹⁶⁻⁴⁷ Tres estudios fueron excluidos por analizar el efecto de factores que modifican la expresión de los receptores de opiodes, pero no eran agonistas o antagonistas.^{19,24,29,34,43}

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo del único estudio observacional encontrado, se realizó con la escala Newcastle-Ottawa, otorgando en la selección de casos dos de tres estrellas de calidad, dado que las definiciones de casos y controles fueron apropiadas; también se otorgó la máxima puntuación en el resto de los criterios

resultando en una calificación final de 9 estrellas que indican alta calidad del estudio (Tabla 2).

Características de los estudios incluidos

De los 25 estudios incluidos, 21 fueron preclínicos y 4 clínicos. Entre los estudios pre-clínicos, 9 estudios fueron hechos *in vivo* en especies de ratas Wistar y ratones BALB/c; mientras que 6 estudios fueron realizados *in vitro*, y 6 estudios tanto *in vitro*, como *in vivo* o *ex vivo*.¹⁶⁻⁴³ En un total de 13 estudios se evaluaron efectos de morfina sobre tumores o células tumorales, en 7 estudios se evaluó el efecto de naloxona, naltrexona o metil-naltrexona (que son antagonistas de receptores de opioides) sobre tumores, en 3 estudios se evaluó el efecto de otros opioides sobre tumores o células tumorales.¹⁶⁻⁴³

En el caso de los estudios clínicos, uno fue observacional en el que se recabó información de expedientes, dividiéndose los casos en 4 grupos para determinar si dosis bajas o altas de opioide con intensidades distintas de dolor tenían un efecto sobre dolor, requerimiento de opioides y sobrevida global en pacientes con cáncer de células no pequeñas de pulmón en etapas III o IV.⁴⁴ Los tres estudios restantes fueron ensayos clínicos experimentales, aleatorizados controlados realizados en pacientes con cáncer de mama o pulmón⁴⁵⁻⁴⁷.

Resultados principales

Evidencias preclínicas del efecto de agonistas y antagonistas de opiodes

En el análisis del efecto de opiodes sobre células tumorales, se utilizaron células de cáncer de mama en 7 estudios, células endoteliales en 6 estudios, macrófagos en 2 estudios, en estudio células de páncreas, colón, cabeza y cuello, en un estudio células de cáncer de pulmón y en otras células de cáncer de ovario. El único agonista de receptores Mu utilizado fue la morfina, también se utilizaron cuatro agonistas de receptores Kappa. Como antagonistas se utilizaron la naltrexona, naloxona y metilnaltrexona (Tabla 3).

En dos estudios *in vitro*, la morfina inhibió la proliferación de células endoteliales, disminuyó la interacción de macrófagos con células tumorales de cáncer de mama y disminuyó la invasividad de células tumorales.^{21,22} Pero en 4 estudios *in vitro*, tuvo un efecto opuesto inhibiendo la apoptosis, aumentando la proliferación de células tumorales y la angiogénesis mediante las vías MAPK, PKB/Akt y Ciclina D1 (Tabla 3 y 4).^{23,30,38,41}

En los estudios *in vivo*, la morfina y otros agonistas la morfina aumentan la angiogénesis en retina, potencia la neoangiogénesis, la progresión del cáncer de mama, el crecimiento tumoral, no induce en el inicio de tumores, pero un vez que está presente aumenta la angiogénesis, linfangiogénesis, activación de mastocitos, citocinas y sustancia P.^{17,23,35} También, activa señales de supervivencia celular, inhibe la apoptosis y promueve el ciclo celular con lo que promueve la neovascularización tumoral *in vivo* (Tabla 3 y 4).⁴¹

Por el contrario, en otros estudios *in vivo*, se encontró que las dosis analgésicas de morfina no afectan el crecimiento del tumor mamario, la angiogénesis y la composición de las células inmunitarias infiltrantes de tumores; además no facilita la diseminación metastásica *de novo* ni promueve el crecimiento de enfermedad residual mínima después de cirugía; tampoco inicia el desarrollo de los tumores.^{24,26} En otros estudios *in vivo* la morfina disminuyó la angiogénesis y el reclutamiento de leucocitos infiltrantes de tumores mediante la supresión de la vía MAPK y este efecto fue abolido cuando se co-administró su antagonista naltrexona o metilnaltrexona; de hecho los ensayos con antagonistas indican que estos inhiben la angiogénesis, tumorigénesis, la proliferación y migración de células tumorales y endoteliales (Tabla 3 y 4).^{16,18,27,31,32,33,36,40,42}

Por lo tanto, si bien existe mucha evidencia sobre efectos negativos de la morfina en células tumorales y modelos animales de cáncer, un número similar de estudios han demostrado que las dosis analgésicas no favorecen la angiogénesis, el crecimiento de tumores mamarios ni su infiltración ni promueve el avance de la enfermedad mínima.²⁴

Además, al ser muchos de estos estudios modelos no humanos, en los que no se especificó si la dosis empleada es analgésica o muy superior, es de suma importancia considerar la dosis de opioides a emplear con la finalidad de no generalizar que el uso de opioides es deletéreo.¹⁶⁻⁴³

Evidencias clínicas del efecto de opioide

Zylla y cols. Realizaron un estudio observacional en pacientes con carcinoma de células no pequeñas de pulmón estadios IIIB y IV con la finalidad de evaluar el efecto del dolor, el requerimiento de opioides y variables pronósticas conocidas sobre la

Sobrevida global de los pacientes. Encontraron que, el dolor intenso antes de la quimioterapia se asoció con supervivencia más corta. Así mismo, encontraron que la magnitud del dolor y el mayor requerimiento de opiodes a 90 días de inicio de la quimioterapia predijeron una supervivencia más corta. De hecho, los pacientes de dolor leve o poco uso de opiodes tuvieron 12 meses mayor supervivencia (Tabla 5).⁴⁴

En el primero de tres estudios experimentales, Yan y cols. compararon el efecto del remifentanilo como parte de anestesia total intravenosa (TIVA) sobre la liberación de VEGF-C y TGF-beta (dos moléculas que promueven la angiogénesis) en comparación con anestesia general en pacientes sometidas a cirugía de cáncer de mama, así mismo determinaron la tasa de sobrevida libre de recurrencia. Encontraron que, fueron mayores los niveles de VEGF-C en los pacientes tratados con anestesia general que en los tratados con TIVA y remifentanilo. Pero no hubo diferencias en los niveles de TGF-beta entre grupos. En relación con la sobrevida, la sobrevida de pacientes sometidos a TIVA con remifentanilo fue de 95% en comparación con 78% en el siguiente grupo. Por lo que, demostraron que la TIVA con opiodes inhibe la liberación de VEGF-C por el tumor y mejora la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama (Tabla 5).⁴⁵

Por su parte, Looney y cols. en otro estudio experimental aleatorizado compararon el efecto de anestesia general (AG) *versus* propofol paravertebral sobre los niveles de VEGF-C y TGF-beta y el dolor, moléculas que como se mencionó previamente promueven la angiogénesis. Encontraron que, los pacientes que recibieron propofol paravertebral tuvieron menos dolor a las 2 horas, pero los pacientes que recibieron AG tuvieron un aumento significativamente mayor de VEGF-C. Mientras que, los

niveles de TGF-beta disminuyeron. Por lo tanto, concluyeron que la técnica anestésica influye en las concentraciones séricas de moléculas pro-angiogénicas en Cirugía primaria de cáncer de mama, pero no pueden atribuirse estos efectos al mayor uso de morfina de rescate en pacientes que recibieron AG (Tabla 5).⁴⁶

O'Riain y cols. compararon el efecto de morfina + AG sobre las concentraciones séricas post-operatorias de VEGF y PGE2 encontrando que la anestesia general con opioides, a pesar de inhibir la respuesta al estrés quirúrgico, no tuvo ningún efecto sobre los niveles séricos de factores en pacientes angiogénicos en pacientes con cáncer de mama.⁴⁷

De esta manera, con base en los estudios realizados en humanos, los agonistas de receptores de opiodes (el remifentanilo y opiodes no especificados) que actúan sobre receptores μ_1 tienen un efecto inhibitor de la secreción de factores angiogénicos como VEGF y ello podría condicionar mayor sobrevida, aunque ello debe confirmarse en estudios posteriores de mayor tamaño de muestra y con otros tipos de cáncer (Tabla 5).⁴⁴⁻⁴⁷

Sin embargo, otros estudios no encontrados inicialmente mediante la búsqueda sistemática pero encontrados durante el análisis de este artículo reportaron un aumento de 4 veces en recaída local y metástasis en pacientes con cáncer de mama que se sometieron a una mastectomía bajo anestesia general complementada con analgesia de morfina postoperatoria.⁴⁸ De manera similar, Biki y cols. observaron una disminución de 2 veces en la supervivencia sin recurrencia, definida por un aumento postoperatorio en antígeno prostático específico en pacientes con cáncer de próstata que recibieron analgesia postoperatoria con morfina en comparación con la anestesia locorregional después de una prostatectomía radical.⁴⁹ Lo que, levanta de nuevo

sospechas sobre los efectos deletéreos de los opiodes en pacientes con cáncer. Aunque, tampoco se puede afirmar de forma contundente ya que se trata de estudios retrospectivos con menor fuerza de evidencia que los ensayos clínicos, que además no fueron diseñados para probar el efecto de los opioides sobre el crecimiento, invasión, metástasis y recurrencia del tumor.

Perspectivas

Sería de utilidad probar en modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer distintos al de mama y de pulmón puesto que las células tumorales de ambos tipos de cáncer expresan receptores de opiodes que se acompaña de la expresión y activación de Akt y mTOR, así como de proliferación, activación y extravasación de células tumorales, lo que sugiere que la activación de receptores de opiodes y sus vías de señalización promueve la progresión de cáncer pulmonar.⁵⁰⁻⁵² Sin embargo, se ignora si todas las células tumorales expresan receptores de opioides y por lo tanto, si el efecto anti-angiogénico o pro-angiogénico es el mismo en otras neoplasias malignas. Incluso, es importante evaluar si en realidad existen efectos negativos de los opiodes a dosis analgésicas dado lo demostrado por Doornebal y cols. quienes sugieren que a dosis analgésicas no efecto negativo de los opioides.²⁴

El gran inconveniente para poder resolver la contrastante evidencia sobre el efecto dual de los opioides en cancer, es la falta de un mayor número de ensayos clínicos, ya que los pocos disponibles tipo ensayo clínico de buena calidad apoyan un efecto benéfico potencial de morfina, remifentanilo y opioides en general, pero muchos estudios preclínicos y algunos observacionales en humano sugieren un efecto deletereos.

Ahora bien, estos ensayos clínicos prospectivos que se requieren deberán estar diseñados para probar en la medida posible una asociación causa-efecto entre el uso del opioide y desenlaces específicos como crecimiento tumoral, recurrencia, metástasis, recaídas y sobrevida entre otros, posiblemente utilizando 3 grupos de comparación en uno de los cuales se utilice algún antagonista de opioides.

Hasta que no exista evidencia clínica nueva disponible y de buena calidad no se recomienda suspender del uso de opioides en pacientes con cáncer para analgesia y anestesia, pero es fundamental que el anesthesiólogo informado y monitorizando las nuevas publicaciones sobre este tópico para que tome siempre decisiones con base en la evidencia.

Conclusiones

Evidencia preclínica sobre el uso de opioides sugiere que estos facilitan el crecimiento tumoral, la angiogénesis y su progresión, pero la misma cantidad de evidencias preclínicas y evidencias clínicas disponibles hasta ahora, apoyan un efecto benéfico disminuyendo factores pro-angiogénicos y facilitando un mayor sobrevida (Figura 4). Hasta que no existan mayores evidencias, se recomienda el uso de opioides para analgesia y anestesia en pacientes con cáncer, pero estar pendientes de la publicación de nuevos estudios sobre este tópico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nakatani T. Opioid Therapy and Management of Side Effects Associated with Opioids. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2017;44(4):294-297.
2. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953-90.
3. Zhao J, Xin X, Xie GX, Palmer PP, Huang YG. Molecular and cellular mechanisms of the age-dependency of opioid analgesia and tolerance. *Mol Pain*. 2012;8:38. doi: 10.1186/1744-8069-8-38.
4. Wang D, Sun X, Sadee W. Different effects of opioid antagonists on μ -, δ -, and κ -opioid receptors with and without agonist pretreatment. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321(2):544-52.
5. Wickham RJ. Cancer Pain Management: Opioid Analgesics, Part 2. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(6):588-607.
6. Bennett M, Paice JA, Wallace M. Pain and Opioids in Cancer Care: Benefits, Risks, and Alternatives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:705-713.
7. Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30(2):225-38.
8. Zhang XY, Liang YX, Yan Y, Dai Z, Chu HC. Morphine: double-faced roles in the regulation of tumor development. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(7):808-814. doi: 10.1007/s12094-017-1796-x.
9. Tuerxun H, Cui J. The dual effect of morphine on tumor development. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(6):695-701.
10. Gach K, Wyrębska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;384(3):221-30.

11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, P Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6(7): e1000097.
12. Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A. Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev-* 2014; 3: 54.
13. Higgins J, Altman DG, Sterne J, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins J, Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. V. 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
14. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-5.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
16. Bimonte S, Barbieri A, Cascella M, Rea D, Palma G, Luciano A, et al. Naloxone Counteracts the Promoting Tumor Growth Effects Induced by Morphine in an Animal Model of Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo.* 2019;33(3):821–5.
17. Gupta K, Chen C, Luty GA, Hebbel RP. Morphine promotes neovascularizing retinopathy in sickle transgenic mice. *Blood Adv.* 2019 Apr;3(7):1073–83.
18. Bimonte S, Barbieri A, Cascella M, Rea D, Palma G, Del Vecchio V, et al. The effects of naloxone on human breast cancer progression: in vitro and in vivo studies on MDA.MB231 cells. *Onco Targets Ther.* 2018;11:185–91.
19. He K, Gao J-L. Protopine inhibits heterotypic cell adhesion in MDA-MB-231 cells through down-regulation of multi-adhesive factors. *African J Tradit Complement Altern Med AJTCAM.* 2014;11(2):415–24.
20. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model. *Pain Physician.* 2017 Feb;20(2S):SE11–21.

21. Khabbazi S, Nassar ZD, Goumon Y, Parat M-O. Morphine decreases the pro-angiogenic interaction between breast cancer cells and macrophages in vitro. *Sci Rep.* 2016 Aug;6:31572.
22. Khabbazi S, Goumon Y, Parat M-O. Morphine Modulates Interleukin-4- or Breast Cancer Cell-induced Pro-metastatic Activation of Macrophages. *Sci Rep.* 2015 Jun;5:11389.
23. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, et al. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *Biomed Res Int.* 2015;2015:161508.
24. Birney E, Stamatoyannopoulos J a, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature.* 2007;447(7146):799–816.
25. Doornebal CW, Vrijland K, Hau C-S, Coffelt SB, Ciampricotti M, Jonkers J, et al. Morphine does not facilitate breast cancer progression in two preclinical mouse models for human invasive lobular and HER2(+) breast cancer. *Pain.* 2015 Aug;156(8):1424–32.
26. Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113 Suppl 1:i4-13.
27. Koodie L, Yuan H, Pumper JA, Yu H, Charboneau R, Ramkrishnan S, et al. Morphine inhibits migration of tumor-infiltrating leukocytes and suppresses angiogenesis associated with tumor growth in mice. *Am J Pathol.* 2014 Apr;184(4):1073–84.
28. Yamamizu K, Furuta S, Hamada Y, Yamashita A, Kuzumaki N, Narita M, et al. small ka, Cyrillic Opioids inhibit tumor angiogenesis by suppressing VEGF signaling. *Sci Rep.* 2013 Nov;3:3213.
29. Ajeawung NF, Mononen L, Thorn A, Pin A-L, Joshi HC, Huot J, et al. In-Vitro and Ex-Vivo Investigations of the Microtubule Binding Drug Targetin on Angiogenesis. *J Pediatr Oncol.* 2013;1:41–7.
30. Luk K, Boatman S, Johnson KN, Dudek OA, Ristau N, Vang D, et al. Influence of morphine on pericyte-endothelial interaction: implications for antiangiogenic therapy. *J Oncol.* 2012;2012:458385.

31. Donahue RN, McLaughlin PJ, Zagon IS. Low-dose naltrexone suppresses ovarian cancer and exhibits enhanced inhibition in combination with cisplatin. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2011 Jul;236(7):883–95.
32. Donahue RN, McLaughlin PJ, Zagon IS. The opioid growth factor (OGF) and low dose naltrexone (LDN) suppress human ovarian cancer progression in mice. *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):382–8.
33. Koodie L, Ramakrishnan S, Roy S. Morphine suppresses tumor angiogenesis through a HIF-1 α /p38MAPK pathway. *Am J Pathol*. 2010 Aug;177(2):984–97.
34. Cheng F, McLaughlin PJ, Banks WA, Zagon IS. Internalization of the opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, is dependent on clathrin-mediated endocytosis for downregulation of cell proliferation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Sep;299(3):R774-85.
35. Ustun F, Durmus-Altun G, Altaner S, Tuncbilek N, Uzal C, Berkarda S. Evaluation of morphine effect on tumour angiogenesis in mouse breast tumour model, EATC. *Med Oncol*. 2011 Dec;28(4):1264–72.
36. Singleton PA, Mambetsariev N, Lennon FE, Mathew B, Siegler JH, Moreno-Vinasco L, et al. Methylnaltrexone potentiates the anti-angiogenic effects of mTOR inhibitors. *J Angiogenesis Res*. 2010 Feb;2(1):5.
37. Rabbani ZN, Spasojevic I, Zhang X, Moeller BJ, Haberle S, Vasquez-Vivar J, et al. Antiangiogenic action of redox-modulating Mn(III) meso-tetrakis(N-ethylpyridinium-2-yl)porphyrin, MnTE-2-PyP(5+), via suppression of oxidative stress in a mouse model of breast tumor. *Free Radic Biol Med*. 2009 Oct;47(7):992–1004.
38. Leo S, Nuydens R, Meert TF. Opioid-induced proliferation of vascular endothelial cells. *J Pain Res*. 2009;2:59–66.
39. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer*. 2007 Dec;97(11):1523–31.
40. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JGN, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res*. 2006;72(1–2):3–11.

41. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law P-Y, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002 Aug;62(15):4491–8.
42. Zagon IS, Roesener CD, Verderame MF, Ohlsson-Wilhelm BM, Levin RJ, McLaughlin PJ. Opioid growth factor regulates the cell cycle of human neoplasias. *Int J Oncol.* 2000 Nov;17(5):1053–61.
43. Zagon IS, Verderame MF, Allen SS, McLaughlin PJ. Cloning, sequencing, chromosomal location, and function of cDNAs encoding an opioid growth factor receptor (OGFr) in humans. *Brain Res.* 2000 Feb;856(1–2):75–83.
44. Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Anaesth.* 2014;113(Suppl 1):i109-i116.
45. Yan T, Zhang GH, Wang BN, Sun L, Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):131. doi: 10.1186/s12871-018-0588-3.
46. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor β in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1118-25.
47. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E₂. *Anesth Analg.* 2005;100(1):244-9.
48. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660–4.
49. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180–7.
50. Schoos A, Gabriel C, Knab VM, Fux DA. Activation of HIF-1 α by δ -opioid receptors induces COX-2 expression in breast cancer cells and leads to

paracrine activation of vascular endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019. pii: jpet.119.257501. doi: 10.1124/jpet.119.257501.

51. Singleton PA, Mirzapioazova T, Hasina R, Salgia R, Moss J. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:103-8.
52. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology.* 2012;116(4):857-67.

Tabla 1. Tipos de receptores de opiodes, sus ligandos (fármacos) y sus efectos²⁻⁴

Receptor	Efectos	Ligandos-fármacos*
Mu ₁	Analgesia supraespinal, confusión, mareo, náusea, adicción	Morfina, fentanilo, sufentanilo, DAMGO; naloxona*, naltrexona*
Mu ₂	Depresión respiratoria, miosis, retención urinaria, efectos cardiovasculares y gastrointestinales	Deltortina, encefalina, DPDPE
Kappa	Analgesia espinal, disforia, efecto psicomimético, depresión respiratoria	Deltortina, encefalina, DPDPE
Delta	Analgesia espinal, depresión cardiovascular, disminución de consumo de oxígeno cerebral y miocárdico	Buprenorfina, pentazocina, etilketociclocina

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos con el método Newcastle-Ottawa

Estudio		Selección			Comparabilidad		Exposición			Estrellas
Autor	Año	Es adecuada la definición de casos?	Representatividad de casos	Definición de controles	Se controla para el desenlace principal	Se controla para desenlaces adicionales	Seguridad de verificación de casos	Mismo método de verificación de casos y controles	Tasa de no respuesta	
Zylla	2014	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Tabla 3. Principales efectos de la morfina, otros agonistas y antagonistas en estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*.

Autor	Año	Tipo de estudio	Opioide utilizado	Diseño experimental	Resultados principales
Bimonte	2019	<i>In vivo</i>	Naloxona	Inyectaron células MDA-MB-231 subcutáneamente a ratones. También se inyectó naloxona o morfina a dos distintos grupos por 4 semanas en dos dosis distintas. Evaluaron la formación de microvasos.	La naloxona contrarrestó el crecimiento del tumor inducido por morfina, pero no hubo efecto sobre la formación de microvasos.
Gupta	2019	<i>In vivo</i>	Morfina	Trataron ratones falciformes con NY1DD de 10 a 15 meses con morfina y los compararon con ratones falciformes tratados con solución salina y ratones salvajes tratados con morfina.	En los ratones con NY1DD desarrollaron retinopatía neovascularizante en mayor medida debido a la angiogénesis.
Bimonte	2018	<i>In vitro</i> e <i>In vivo</i>	Naloxona	In vitro: realizado en células de carcinoma de mama humano con estrógeno negativo (MDA.MB231) y las trataron con naloxona. In vivo: en ratones con cáncer de mama triple negativo humano generado (MDA.MB231) inyectado por vía subcutáneo y se inyectó naloxona intraperitoneal durante 2 semanas. Se midió la formación de microvasos.	Los resultados in vitro mostraron que la proliferación del cáncer fue inhibida por naloxona y aumentó la muerte celular. Los resultados in vivo demostraron que los tumores de los ratones tratados eran más pequeños. No hubo efecto sobre la formación de microvasos.
Karaman	2017	<i>In vivo</i>	Morfina, codeína y tramadol	Se realizó el estudio en la membrana corioalantoica de huevos de gallina fertilizados y evaluaron la eficacia de los opioides en la angiogénesis.	La morfina y codeína (en altas concentraciones) mostraron fuertes efectos antiangiogénicos; el tramadol y la

					codeína en bajas concentraciones solo tuvieron efectos débiles.
Khabbazi	2016	<i>In vitro</i>	Morfina	Cultivaron células de cáncer de mama con macrófagos y hubo proliferación de células endoteliales y la formación de tubos (en presencia o no de morfina). Identificaron en un co-cultivo, factores reguladores de la angiogénesis expresados diferencialmente en el medio de células con y sin morfina.	La morfina inhibió la proliferación de células endoteliales. El co-cultivo indujo VEGF en ambos tipos de células y esto se evitó con la morfina de manera no reversible con naloxona. La morfina es un modulador de VEGF y la interacción proangiogénica entre macrófagos y células cancerígenas.
Khabbazi	2015	<i>In vitro</i>	Morfina	Probaron si la morfina modula la activación de los macrófagos inducidos por IL-4, citocinas inductoras de polarización M2 o co-cultivo con células de cáncer de mama.	La morfina previno el aumento inducido por IL-4 en MMP-9 de forma reversible con naloxona y metilnaltrexona; también previno la activación alternativa provocada por IL-4 de los macrófagos RAW264.7. La expresión de MMP-9 y arginasa-1 se incrementó cuando RAW264.7 se sometió a activación paracrina por células 4T1, y esto se evitó con morfina. Además, la morfina disminuyó aún más la invasión de células de cáncer de mama 4T1 provocada por el co-cultivo con RAW264.7
Bimonte	2015	<i>In vitro e In vivo</i>	Morfina	Realizaron un cultivo in vitro de células de cáncer de mama humano ER-negativo, MDA.MB231 y estudios in vivo de un modelo de ratón heterotópico de cáncer de mama triple negativo humano. En ambos estudios se incluyó la morfina como tratamiento.	La morfina in vitro mejoró la proliferación e inhibió la apoptosis de las células MDA.MB231. In vivo, los tumores de los ratones con xenoinjerto de TNBC tratados con morfina eran más grandes. La morfina potenció la neoangiogénesis y la progresión del cáncer de mama.

Doornebal	2015	<i>In vivo</i>	Morfina	Usaron modelos de ratón preclínicos para el cáncer de mama metastásico invasivo lobular y HER2 y evaluaron el impacto de la morfina en la progresión del cáncer, la diseminación metastásica y el crecimiento de la enfermedad residual mínima.	Las dosis analgésicas de morfina no afectan el crecimiento del tumor mamario, la angiogénesis y la composición de las células inmunitarias infiltrantes de tumores; además no facilita la diseminación metastásica de <i>novus</i> ni promueve el crecimiento de enfermedad residual mínima después de cirugía.
Nguyen	2014	<i>In vivo</i>	Morfina	En ratones transgénicos que desarrollaron cáncer de mama ductal infiltrante humano, se trataron con dosis clínicamente relevantes de morfina o solución salina para determinar el efecto sobre el desarrollo y la progresión del tumor y la supervivencia. Se determinaron la angiogénesis, receptor micro-opioide, linfangiogénesis, activación de mastocitos, citocina y sustancia P.	La morfina no influyó en el inicio del desarrollo del tumor pero si en su progresión cuando ya existe; además redujo la supervivencia. La morfina aumentó la angiogénesis, linfangiogénesis, activación de mastocitos, citocinas y sustancia P.
Koodie	2014	<i>In vivo</i>	Morfina	Investigaron los efectos de la morfina sobre la migración de leucocitos y el reclutamiento en medios condicionados derivados de cultivos a largo plazo de células de carcinoma de pulmón de Lewis de ratón.	El tratamiento con morfina redujo la migración y el reclutamiento de leucocitos infiltrantes de tumores en tapones de matrigel y esponjas de alcohol polivinílico con medios de cultivo, en comparación con placebo. Hubo un aumento recíproco en leucocitos de sangre periférica en el momento de la eliminación de la esponja o el tapón en ratones tratados con morfina. Se disminuyó la angiogénesis.

Yamamizu	2013	<i>In vitro e In vivo</i>	Agonistas del receptor opioide kappa (KOR)	Tratamiento con agonistas KOR, U50, 488H, TRK820 en ratones con carcinoma de pulmón de Lewis o el melanoma B16 injertado por <i>knockout</i>	El tratamiento con estos agonistas inhibió la migración de células endoteliales de la vena umbilical humana y la formación de tubos al suprimir la expresión VEGFR2. El tratamiento con agonista de receptor opioide-micro o gamma no previno la angiogénesis. El carcinoma de pulmón de Lewis o el melanoma mejoró la proliferación y angiogénesis tumoral. El TRK820 inhibió el crecimiento del tumor al suprimir la angiogénesis.
Luk	2012	<i>In vitro</i>	Morfina	En un modelo de ratones transgénicos con cáncer de mama se trataron con una dosis de morfina usada clínicamente y examinaron si la morfina influye en la interacción endotelial-pericito, los factores PDGF-BB y PDGF-beta, la MAPK/ERK en la fosforilación de los pericitos.	La morfina promovió la angiogénesis; aumentó la inmunoreactividad asociada a PDGFR-beta en pericitos de tumores y potencializa la interacción endotelio-pericito.
Donahue	2011	<i>In vitro e In vivo</i>	Naltrexona (antagonista de opioides)	Se administró naltrexona sola o en combinación con terapias estándar de tratamiento (taxol, paclitaxel o cisplatina) y a distintas dosis y periodos de administración, al cultivo de células de cáncer de ovario y a ratones con tumores ováricos establecidos.	La NTX durante 6 h cada 2 d pero no de forma continua redujo la síntesis de ADN y la replicación celular. La exposición breve de NTX con taxol o cisplatina tuvo acción anticancerígena. La dosis baja NTX reprimen la progresión tumoral de forma no tóxica al reducir la síntesis de ADN y angiogénesis. La dosis baja con cisplatina inhibió la tumorigénesis, la angiogénesis y la síntesis de ADN; además aumentó la

					expresión del factor de crecimiento opiode.
Donahue	2011	<i>In vivo</i>	Naltrexona (antagonista de opioides)	Se trasplantó cáncer de ovario humano SKOV-3 a ratones y se trataron diario con factor de crecimiento de opioides y dosis bajas de naltrexona o solución salina. La carga tumoral, síntesis de ADN, apoptosis y angiogénesis se evaluaron a los 40 días de tratamiento.	Tanto el factor de crecimiento de opioides como la naltrexona redujeron la carga tumoral ovárica, mediante la inhibición de la proliferación de células tumorales y la angiogénesis pero no se observaron cambios en la supervivencia celular.
Koodie	2010	<i>In vivo</i>	Morfina	Se administró continuamente morfina de liberación lenta para evaluar la angiogénesis inducida por células tumorales y el crecimiento tumoral subcutáneo en ratones utilizando células de carcinoma de pulmón de Lewis	La morfina a dosis de 250-400 ng/ml redujo la angiogénesis inducida por células tumorales y el crecimiento tumoral; además redujo la densidad de los vasos sanguíneos, su ramificación y longitud. El efecto de la morfina fue abolido cuando se administró conjuntamente con naltrexona. El efecto de inhibición de la morfina está mediado a través de la supresión de la vía MAPK.
Ustun	2011	<i>In vivo</i>	Morfina	Se administró en un modelo de cáncer de mama de ratón, dosis analgésicas de morfina para evaluar si afectan la angiogénesis tumoral, la correlación entre la densidad y microvasos, la ecografía Doppler y la captación de tetrofosmina. Los ratones se dividieron en tratamiento con sulfato de morfina y sin morfina.	La morfina incrementó la densidad de microvasos en dosis clínicamente relevantes como resultado de un aumento en la angiogénesis.

Singleton	2010	<i>In vivo</i>	Metilnaltrexona (antagonista de opioides)	La metilnaltrexona en combinación con los inhibidores rapamicina se evaluó para la inhibición de la proliferación y migración de células endoteliales microvasculares pulmonares humanas inducidas por VEGF, así como también angiogénesis in vivo en un ensayo de tapón de Matrigel de ratón.	La metilnaltrexona inhibió la proliferación y migración de células endoteliales inducidas por VEGF; además se incrementó la actividad de fosfato de tirosina asociada a la membrana plasmática de células endoteliales. La metilnaltrexona ejerce un efecto sinérgico con la rapamicina en la inhibición de la proliferación y migración de las células endoteliales humanas inducidas por VEGF y la angiogénesis.
Rabbani	2009	<i>In vivo</i>	Mn(III) meso-tetrakis (metilpiridina-2-yl)porfirina (MnTE-2-PyP(5+))	Implantaron células tumorales en los flancos de ratón Balb/C y se trataron con PBS (control) y MnTE-2-PyP(5+) (2 y 15 mg) vía subcutánea dos veces al día comenzando cuando los tumores promediaron 200 mm (hasta que alcanzaron 5 veces su volumen inicial) y se evaluaron hipoxia intratumoral, HIF-1alfa, VEGF, índice capilar de proliferación, densidad de microvasos, nitración de proteínas, oxidación del ADN, NADPH oxidasa, apoptosis, infiltración de macrófagos y niveles de fármaco en tumor.	Con MnTE-2-PyP(5+) se observó un retraso del crecimiento tumoral a mayor dosis. El aumento de 7.5 veces en la dosis estuvo acompañado por un aumento similar en los niveles de fármaco tumoral. El estrés oxidativo se atenuó y se disminuyó el daño en el ADN, la proteína 3-nitrotirosina, la infiltración de macrófagos y la NADPH oxidasa. También se redujo la hipoxia, los niveles de HIF-1alfa, VEGF, la densidad de microvasos y la proliferación de células endoteliales, así como la angiogénesis.
Leo	2009	<i>In vitro</i>	Morfina	Usaron un cultivo de células endoteliales de la arteria umbilical. Investigaron el efecto de la morfina en la proliferación de células endoteliales conocidas para expresar el receptor opioide micro 3 y	La morfina es capaz de estimular la proliferación de células endoteliales vasculares y esta mediado por la actividad de MAPK, ya que el tratamiento previo con PD98059 inhibe esta proliferación

				evaluar la angiogénesis, comparando con VEGF. También se investigó el papel del óxido nítrico en la proliferación de células endoteliales	Excesiva. Con respecto al óxido nítrico, no se confirmó la proliferación de células endoteliales.
Farooqui	2007	<i>In vivo</i>	Celecoxib/ Morfina	Se evaluó el efecto del tratamiento por dos semanas con celecoxib por sonda y/o morfina por vía subcutánea o PBS en un modelo de cáncer de mama altamente invasivo en ratones. Se analizó la prostaglandina E, COX-2, angiogénesis, crecimiento tumoral, metástasis, comportamiento del dolor y supervivencia.	La morfina estimula la COX-2, la prostaglandina E, la angiogénesis, aumenta el peso del tumor, metástasis y reducción de la supervivencia. La morfina con celecoxib previene estos efectos y proporcionan mejor analgesia. Celecoxib evita la estimulación de COX-2, prostaglandina E, angiogénesis y el crecimiento tumoral.
Singleton	2006	<i>In vitro</i>	Metilnaltrexona	Usaron un cultivo de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas y evaluaron la morfina y la migración inducida por VEGF y la proliferación con el tratamiento previo con metilnaltrexona.	El metabolito morfina-3-glucurónido no afectó la migración de la células endoteliales. La metilnaltrexona inhibe los mecanismos opioides, angiogénesis inducida por VEGF. También se inhibió la proliferación y migración de células endoteliales inducidas por opioides ya que la metilnaltrexona inhibió la fosforilación/transactivación del receptor de VEGF.
Gupta	2002	<i>In vitro e In vivo</i>	Morfina	Se aislaron y cultivaron células endoteliales de arteria umbilical y células de cáncer de mama humano, así como células de hamster de ovario chino como control negativo para el ensayo in vitro y ratones hembras en ensayo matrigel para el ensayo in vivo. Se realizaron	La morfina estimula la proliferación de células endoteliales microvasculares humanas y la angiogénesis, mediante la activación de MAPK y la señalización extracelular de la quinasa regulada a través de receptores de proteína G acoplados in vitro e in vivo. También

				ensayos de proliferación con morfina, naloxona, agonistas de opioides o VEGF. Se valuó la apoptosis y ciclo celular, la formación de microtubos, la angiogénesis, el crecimiento del tumor y la neovascularización.	incluye la activación de la señal de supervivencia PKB/Akt, la inhibición de la apoptosis y la promoción de la progresión del ciclo celular al aumentar la ciclina D1 por lo que promueve la neovascularización tumoral in vivo.
Zagon	2000	<i>In vitro</i>	Naltrexona (antagonista de opioides)	Examinaron los efectos del exceso de factor de crecimiento opioide y la privación de la interacción de este factor con su receptor mediante el uso de naltrexona en 3 líneas celulares de cáncer (páncreas, colón y cabeza y cuello).	La exposición al factor de crecimiento opioide disminuyó el crecimiento, la síntesis de ADN y la mitosis, y aumentó el tiempo de duplicación de los niveles de control; además, aumentó las células en fase G0 y G1 y redujo aquellas en fase S y G2. El bloqueo del receptor aumentó la tasa de crecimiento, la duración de la síntesis de ADN y las fases mitóticas, y disminuyó el tiempo de duplicación de los valores de control; además, aumentó las células en fase S y G2 y disminuyó aquellas en fase G0 y G1.

Tabla 4. Principales efectos de la morfina (que actúa sobre receptores Mu) y otros agonistas (que actúan sobre receptores Kappa) *in vitro* e *in vivo*.

Morfina y otros agonistas (codeína y tramadol)

Efectos positivos

- Inhibe la proliferación de células endoteliales
- Modula la interacción de macrófagos con células tumorales de cáncer de mama con un efecto potencial de disminución de la agresividad del tumor
- Disminuye la invasión de células de cáncer de mama

Efectos negativos

- Induce neoangiogénesis, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer de mama.
- Aumenta la linfangiogénesis, activa señales de supervivencia celular, inhibe la apoptosis y promueve el ciclo celular

Antagonistas de receptores de opioides

- Inhiben la angiogénesis, tumorigénesis, la proliferación y migración de células tumorales y endoteliales
- Inhiben la fosforilación/transactivación del receptor de VEGF en diversos modelos *in vitro* e *in vivo*

Tabla 5. Estudios clínicos sobre efectos del uso de opioides en cáncer (Parte 1)

Autor	Año	Tipo de estudio	Opioide utilizado y dosis*	Grupos de estudio	Tipo de cirugía-cáncer	n por grupo
Zylla	2014	Observacional retrospectivo	Opioides en general	Cuatro grupos 1. Dolor leve + poco opioide 2. Dolor severo + poco opioide 3. Dolor leve + mucho opioide 4. Dolor severo + mucho opioide.	Carcinoma de células no pequeñas de pulmón	Total n=209
Yan	2018	Experimental, aleatorizado, controlado	Remifentanilo	Dos grupos: 1.Propofol+ remifentanilo (TIVA) <i>versus</i> sevoflurano (anestesia general)	Cáncer de mama	40 y 40
Looney	2010	Experimental, aleatorizado	Morfina (0.1 mg/Kg)	Dos grupos 1. Anestesia general + morfina post-operatorio 2.Propofol paravertebral	Cáncer de mama	20 y 20
O´Riain	2005	Experimetal, prospectivo, aleatorizado	Morfina (0.1 mg/Kg en bolo)	Dos grupos: 1. AG y morfina a 0.1 mg/kg por infusión controlada vs AG+ analgesia paravertebral por infusión durante 72	Cáncer de mama	15 y 15

Tabla 5. Estudios clínicos sobre efectos del uso de opioides en cáncer (Parte 2)

Autor	Año	Desenlaces o variable dependiente	Diseño experimental	Resultados	Conclusiones	n por grupo
Zylla	2014	Efectos sobre dolor, requerimiento de opioides y variables pronósticas de supervivencia general	Se estudiaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados con etapa IIIB o IV de cáncer, tratados con quimioterapia; esto para determinar el dolor crónico, el requerimiento de opioides o ambos, en su asociación con la supervivencia. Las dosis de opioides se convirtieron en equivalentes de morfina oral promedio y se midieron 90 días antes de la quimioterapia, 90 días después y hasta su último seguimiento.	El dolor intenso antes de la quimioterapia se asoció con supervivencia más corta. La magnitud del dolor y requerimiento de opioides a los 90 días de la quimioterapia predijeron una supervivencia más corta (los pacientes de dolor leve o poco uso de opioides tuvieron 12 meses más de supervivencia).	La gravedad del dolor relacionado con el cáncer o el mayor requerimiento de opioides se asocia con una supervivencia más corta en pacientes con cáncer avanzado	n Total=209
Yan	2018	Liberación de VEGF-C; TGF-beta; y pronóstico	Antes y 24 h después de la cirugía se midieron niveles séricos de VEGF-C y TGF-beta. También midieron la tasa de sobrevida libre de recurrencia.	Los niveles de VEGF-C fueron mayores en los pacientes tratados con sevoflurano que en los tratados con TIVA. No hubo diferencias en los niveles de TGF-beta. La sobrevida fue de 95% en el grupo TIVA	La TIVA con opioides inhibe la liberación de VEGF-C por el tumor y es benéfica en cuanto a la sobrevida.	40 y 40

				mas opioide y de 78% en los tratados con sevoflurano.		
Looney	2010	Cambio preoperatorio vs postoperatorio en el factor de crecimiento endotelial vascular C y las concentraciones del factor de crecimiento transformante beta.	40 mujeres con cáncer de mama primario se sometieron a escisión quirúrgica y se dividieron en los dos grupos. Se tomaron muestras de sangre venosa antes y 24 h después de la cirugía, se analizó el suero.	Los pacientes con PPA tuvieron menos dolor a las 2 h. El cambio postoperatorio medio en las concentraciones del factor C de crecimiento endotelial vascular entre los pacientes con GA y PPA fue de 733 vs 27 pg/ml respectivamente. Las concentraciones de factor de crecimiento placentario y factor de crecimiento de fibroblastos, tanto ácidos como básicos, no fueron detectables en el suero.	La técnica anestésica influye en las concentraciones séricas de factores asociados con la angiogénesis en la cirugía primaria del cáncer de mama. Específicamente la AG se asocia con mayor incremento de VEGF y disminución de TGF-beta	20 y 20
O'Riain	2005	Niveles séricos de VEGF y PGE2	Se incluyeron 30 mujeres sometidas a mastectomía y se aleatorizaron entre los 3 grupos. Todas recibieron diclofenaco rectal. Se tomaron muestras de sangre venosa antes de la operación y a las 4 y 24 h después para determinar la glucosa sérica, cortisol, proteína C reactiva, VEGF y PGE2.	Anestesia paravertebral inhibió la respuesta al estrés quirúrgico (menor elevación de glucosa en plasma, cortisol y proteína C reactiva). Los valores de VEGF y PGE2 no difirieron. El cambio porcentual medio en VEGF a las 4 y 24 h, respectivamente, fue de 3% vs 9% y 5%vs -10% para los pacientes con PVAA y GA solo, respectivamente. El cambio porcentual medio en la PGE2 postoperatoria a las 4 y 24 h, respectivamente,	A pesar de inhibir la respuesta al estrés quirúrgico, bloqueo paravertebral no tuvo ningún efecto sobre los niveles séricos de factores angiogénicos de cáncer de mama, VEGF y PGE2; tampoco el uso de opioides.	15 y 15

				fue de 10% vs 11% y 34% vs 47%.		
--	--	--	--	---------------------------------	--	--



Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios con el método PRISMA.¹⁵

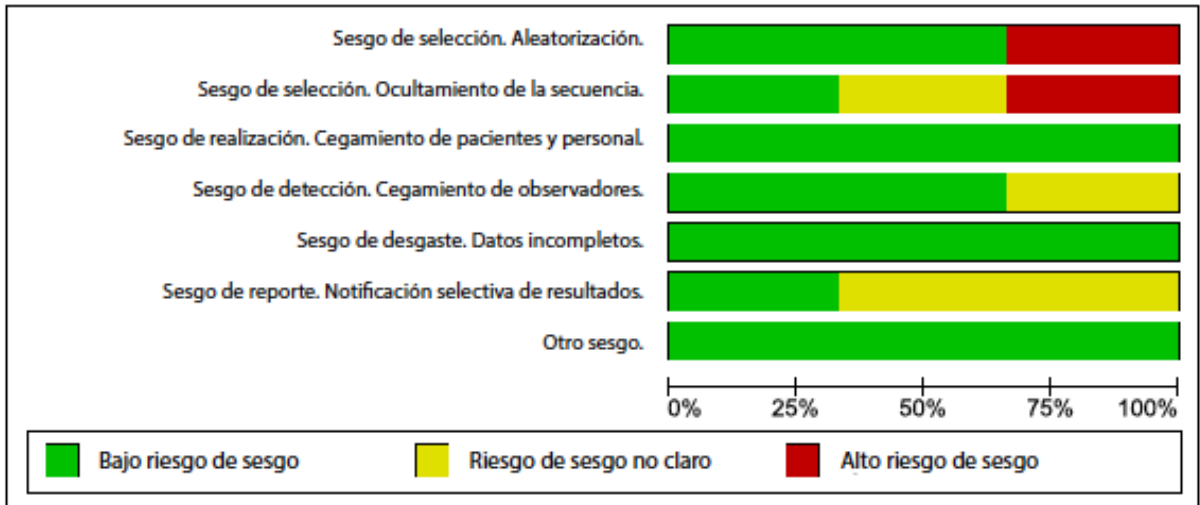
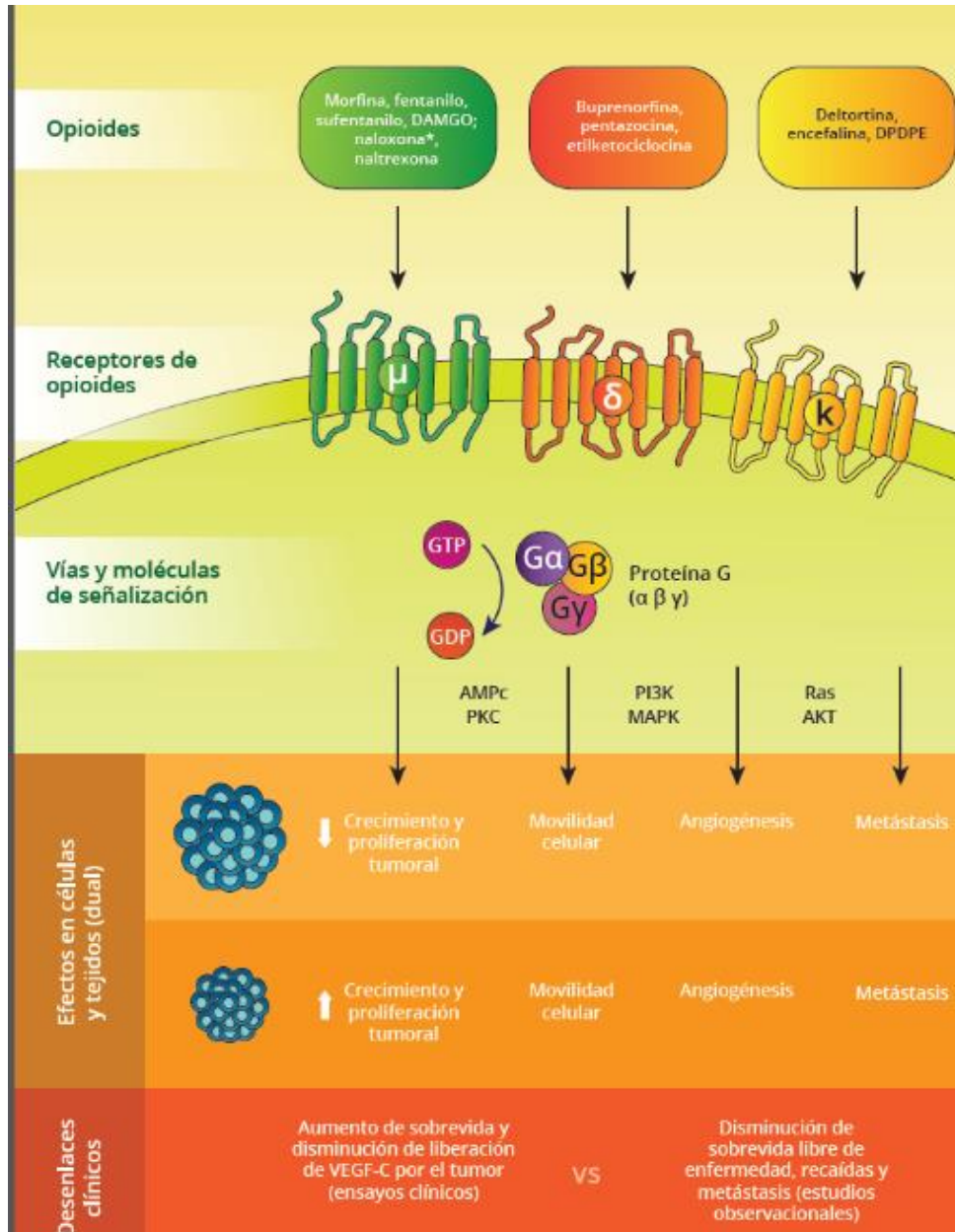


Figura 2. Evaluación del sesgo de los ensayos clínicos incluidos con RevMan.^{14,15}

	Sesgo de selección. Aleatorización.	Sesgo de selección. Ocultamiento de la secuencia.	Sesgo de realización. Cegamiento de pacientes y personal.	Sesgo de detección. Cegamiento de observadores.	Sesgo de desgaste. Datos incompletos.	Sesgo de reporte. Notificación selectiva de resultados.	Otro sesgo.
Looney 2010	+	?	+	+	+	+	+
O'Riain 2005	-	-	+	?	+	?	+
Yan 2018	+	+	+	+	+	?	+

Figura 3. Resumen del sesgo de los ensayos clínicos incluidos con RevMa

Figura 4.



Resumen de los efectos y mecanismos de acción de los opiodes sobre tumores y células neoplásicas. Hasta ahora se han reportado efectos duales de los opiodes agonistas que actúan sobre receptores Mu y Kappa. Por un lado, se ha reportado que estimulan el crecimiento, proliferación tumoral, la movilidad celular, angiogénesis y metástasis, pero otro número similar de reportes sugiere que tienen el efecto opuesto. Por su parte, se ha demostrado que los antagonistas inhiben el efecto de los agonistas. Se señalan las vías de señalización que son activadas por opiodes en células tumorales y los efectos resultantes. Los resultados clínicos del uso de opiodes también son duales; mientras que algunos estudios indican que la sobrevida se aumenta otros han encontrado lo opuesto. **Fuente:** esta imagen fue diseñada por la autora integrando toda la información consultada en esta revisión sistemática

