

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular



TESIS DOCTORAL

**Impacto de la técnica quirúrgica y anestésica sobre la
respuesta inflamatoria y angiogénica en cirugía de tumor
colorrectal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Patricia Duque González

Directores

Elena Vara Ameigeiras
Ignacio Garutti Martínez

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular



**IMPACTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA Y ANESTÉSICA
SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA Y ANGIOGÉNICA
EN CIRUGÍA DE TUMOR COLORRECTAL**

TESIS DOCTORAL

Patricia Duque González

Directores:

Dra. Elena Vara Ameigeiras

Dr. Ignacio Garutti Martínez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. Respuesta inflamatoria
2. Respuesta neuroendocrina
3. Respuesta angiogénica
 - 3.1 Factores de progresión tumoral
 - 3.2 Marcadores plasmáticos angiogénicos
4. Cáncer de colon y recto
5. Cirugía laparoscópica en cáncer de colon y recto
 - 5.1 Respuesta inflamatoria
 - 5.1.1 Respuesta inflamatoria a nivel peritoneal
 - 5.1.2 Respuesta inflamatoria sistémica
 - a. Respuesta de reactantes de fase aguda
 - b. Respuesta celular
 - 5.2 Respuesta angiogénica
6. Anestesia epidural torácica en cáncer de colon y recto
 - 6.1 Efectos analgésicos de la anestesia epidural torácica
 - 6.2 Efectos no analgésicos de la anestesia epidural torácica
 - 6.2.1 Simpatectomía torácica transitoria
 - 6.2.2 Absorción sistémica de anestésicos locales
 - 6.3 Efectos adversos, contraindicaciones y limitaciones de la técnica
 - 6.4 La anestesia epidural en el programa de recuperación precoz tras cirugía de colon y recto
 - 6.5 Anestesia epidural y recurrencia tumoral

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Material

2. Métodos

2.1 Diseño del estudio

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

2.3 Procedimientos

2.4 Definición de variables

2.5 Recogida y procesamiento de muestras

2.6 Análisis estadístico

RESULTADOS

1. Evolución clínica

2. Evolución de los marcadores plasmáticos

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

1. Respuesta inflamatoria

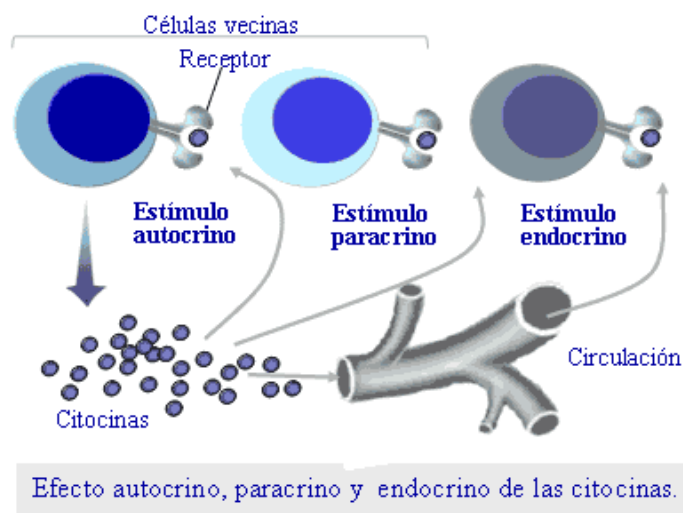
El organismo humano posee un sistema inmune complejo que puede dividirse en tres barreras: física, inmunidad innata y adquirida. La reacción inflamatoria está orquestada fundamentalmente por la inmunidad innata a través de la secreción de citoquinas (Tsimogiannis 2011). Por otra parte, la disfunción de dicha inmunidad innata puede favorecer la progresión tumoral.

La inmunidad innata no es específica, reconoce a un patógeno de forma genérica, es rápida pero no tiene memoria por lo que no confiere una inmunidad duradera. Ocurre tras cualquier tipo de insulto sea accidental o controlado; así aparece tras traumatismos, infecciones, fracturas óseas, crecimiento tumoral y cirugías urgentes o programadas. El objetivo de esta respuesta es mantener la homeostasis interna corporal a través de una serie de reacciones metabólicas, hormonales e inflamatorias. Se producen cambios en el metabolismo proteico, lipídico y de carbohidratos y se favorece la cicatrización de la herida en el lugar de la lesión. Presenta una barrera humoral donde interviene el sistema complemento y la reacción inflamatoria y una barrera celular, los leucocitos polimorfonucleares que incluyen fagocitos (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), mastocitos, eosinófilos, basófilos y células asesinas. La disminución en la actividad de dichas células asesinas puede favorecer la progresión tumoral (Ben-Eliyahu 99). Macrófagos, monocitos, células mesoteliales peritoneales, fibroblastos y leucocitos son todos ellos capaces de sintetizar proteína C reactiva (PCR) y citoquinas proinflamatorias como interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) de las que luego hablaremos con más detalle.

La inmunidad adaptativa o adquirida es más lenta pero presenta memoria inmunológica, donde cada patógeno es recordado por un antígeno característico. La respuesta inmune adaptativa es específica y requiere el reconocimiento de dichos antígenos extraños (que no pertenecen al huésped) durante el proceso llamado presentación de antígenos. Se produce fundamentalmente por los linfocitos T. Se originan en la médula ósea y su actividad y producción está regulada principalmente por citoquinas. Desde la descripción inicial de Mosmann, los linfocitos T diferencian en dos tipos: respuestas tipo 1 que procuran inmunidad celular y respuestas tipo 2 que apoyan las funciones de las células B y proveen la inmunidad humoral. La exposición de determinados antígenos a las células Th nativas provoca que estas células asuman uno de estos dos fenotipos. Las células Th1 producen predominantemente interferon- γ (INF- γ) e interleuquina-2 (IL-2) mientras que las células Th2 secretan fundamentalmente interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-10 (IL-10). Existe una relación inversa entre la inmunidad celular y humoral, de forma que cuando predomina la celular (Th1), la humoral (Th2) está deprimida y viceversa. De ahí, el ratio Th1/Th2 que se usa en situación de infección y/o inflamación crónica.

El test de hipersensibilidad retardada se usa para examinar la función de los linfocitos T. Consta de tres fases, cognitiva, de activación y efectora. Se mide calculando el área de induración tras inoculación de un antígeno. A mayor área de induración, mayor respuesta inmune. La inmunosupresión postoperatoria afecta a la última fase, la efectora. La ausencia de esta respuesta se ha relacionado con peor pronóstico postoperatorio, es decir, pacientes anérgicos preoperatoriamente tienen mayor incidencia de sepsis y de mortalidad postoperatoria.

Las citoquinas son proteínas que regulan la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana y modulan la proliferación y diferenciación celular, la quimiotaxis y la secreción de inmunoglobulinas. Su acción principal es la regulación del mecanismo de la inflamación. Son producidas por linfocitos (se llaman linfocinas) y macrófagos (monocinas) activados, aunque también las pueden producir las células hematopoyéticas (interleuquinas). Las citoquinas se caracterizan por su redundancia, muchas citoquinas distintas comparten funciones similares. Las citocinas ejercen un efecto autocrino cuando se unen a receptores presentes en la propia célula productora. También pueden tener un efecto paracrino, actuando sobre diferentes tipos celulares que se encuentran en su vecindad. En algunos casos pueden liberarse a la circulación sanguínea o linfática, ejerciendo su efecto en otros órganos y tejidos, actuando así como las hormonas, de forma endocrina.



Las citoquinas se pueden dividir en cuatro grupos funcionales de acuerdo con la fase específica de la respuesta inmune en la que actúan:

Citoquinas proinflamatorias: Actúan en la respuesta inmune innata ó inflamación propiamente dicha. Son la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la interleuquina-8 (IL-8), interleuquina-12 (IL-12), interleuquina-16 (IL-16) y el interferon.

Citoquinas que favorecen la inmunidad celular a través de los linfocitos Th1: INF γ e interleuquina-2 (IL-2).

Citoquinas que favorecen la inmunidad humoral a través de los linfocitos Th2 y los linfocitos B: Interleuquina-4 (IL-4), interleuquina-5 (IL-5), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-10 (IL-10) e interleuquina13 (IL-13).

Citoquinas antiinflamatorias, producidas por los linfocitos Th2: Interleuquina-10 (IL-10), 13,24 y 42.

En la siguiente tabla se detallan las características principales de las citoquinas que hemos medido en nuestro estudio

Tabla 1. Características principales de las citoquinas usadas en nuestro estudio

Citoquina	Acción	Síntesis	Inductor	Acciones
IL-1	Proinflamatoria	Monocitos	Patógenos Inflamación	Pirógeno Hiperalgnesia y alodinia
IL-2	Antiinflamatoria	Linfocitos Th	Patógenos Inflamación	Estimula proliferación de linfocitos T Activa las células NK
IL-4	Antiinflamatoria	Linfocitos Th, mastocitos y basófilos	Linfocitos B	Bloquea síntesis de citoquinas
IL-6	Proinflamatoria	Monocitos,	IL-1,	Pirógeno

		macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	endotoxinas	Síntesis de inmunoglobulinas Síntesis proteínas fase aguda Hiperalgnesia y alodinia
IL-8	Proinflamatoria	Monocitos, macrófagos, cel. endoteliales y fibroblastos	IL-1, endotoxinas y TNF-alfa	Factor quimiotáctico y activador de neutrófilos y monocitos Hiperalgnesia
IL-12	Proinflamatoria	Macrófagos, monocitos		Activa linfocitos CD8 y Th1 y cel. NK Estimula producción de IFN γ
TNF-alfa	Proinflamatoria	Leucocitos, cel. endoteliales y fibroblastos	Patógenos Inflamación	Activa la producción de IL-1, IL-6, PCR y NO Estimula la CRH Pirógeno Activación plaquetaria
Óxido nítrico	Proinflamatoria	Cel. Endoteliales, macrófagos	Infección	Vasodilatación Broncodilatación Destrucción de patógenos fagocitados por macrófagos Promoción motilidad intestinal
Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)	Proinflamatoria	Monocitos, cel. endoteliales, osteoblastos	IL-1, endotoxinas y TNF-alfa	Reclutamiento de monocitos

El estímulo quirúrgico provoca inflamación e inmunosupresión. Cualquier trauma, accidental o programado, genera una reacción fisiológica que es una respuesta de fase aguda, metabólica e inflamatoria que previene el daño tisular y activa los mecanismos de reparación. Dicha reacción fisiológica consiste en un estado inflamatorio caracterizado por la liberación de proteínas de fase aguda, hormonas de stress y citoquinas proinflamatorias junto a una disminución en la respuesta inmunitaria celular manifestada por alteración en el reclutamiento, activación y función de los linfocitos circulantes y monocitos sumado a una disminución de su capacidad quimiotáctica, fagocítica y menor producción de anión superóxido. Todo ello conlleva una mayor propensión al desarrollo de complicaciones postoperatorias (Kawasaki 2007). La magnitud del trauma es crítica para el grado y la duración del deterioro de la función inmune postoperatoria. De hecho, la respuesta se inicia con la cirugía y se desarrolla paralelamente a la resolución del mismo o por el contrario al desarrollo de complicaciones. Una de las formas de medir la amplitud dicha respuesta inflamatoria es analizar la concentración de citoquinas en plasma.

Una respuesta excesiva o una respuesta en una zona no afectada (los llamados segundos insultos) puede ser dañina. De hecho, la respuesta inflamatoria exagerada juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome isquemia-reperfusión, el dolor, la hipercoagulación o síndromes inflamatorios que cursan con lesión endotelial como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Las citoquinas más tóxicas son la IL-1 y el TNF ya que regulan la respuesta inflamatoria generalizada que aparece en el shock séptico y el síndrome de disfunción multiorgánica. Como esta respuesta se inicia en el intraoperatorio, medidas tomadas en este momento pueden potencialmente modular su intensidad.

Por otra parte la respuesta inflamatoria se asocia a una situación de hipercoagulabilidad. Los leucocitos activan la cascada de la coagulación al unirse al factor tisular y quedar su membrana recubierta por plaquetas, tras ello, se adhieren al endotelio y liberan mediadores proinflamatorios.

2. Respuesta neuroendocrina

La activación del eje hipotálamo-hipofisario es la respuesta neuroendocrina clásica tras un trauma, también denominada respuesta al estrés quirúrgico. Se inicia con el inicio de la cirugía y se mantiene hasta el tercer o cuarto día postoperatorio.

Ante una cirugía, se producen diversos estímulos que desencadenan esta respuesta. El primero de ellos es la ansiedad del paciente frente al trauma quirúrgico, al que siguen la aplicación de fármacos y técnicas anestésicas así como la cirugía en sí misma. Estos estímulos nociceptivos se transmiten a través de las fibras amielínicas C y mielínicas de pequeño tamaño A delta a través del haz espinotalámico lateral hasta los núcleos ventral y posterior del tálamo. Así se estimula el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que aumenta la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en hipotálamo, y ésta a su vez de hormona adenocorticotropa (ACTH) en la hipófisis. La ACTH estimula la glándula suprarrenal produciendo cortisol en la corteza y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en la médula. Ya en 1979, Hume y Egdhal demostraron que la desaferentización neuronal en ratas suprimía esta secreción endocrina.

Esta respuesta metabólica es directamente proporcional a la agresión. Es decir, cuanto más cruenta es la cirugía, más estimulación nerviosa y mayor secreción corticoidea y

catecolaminérgica. Actúan como factores amplificadores de la misma, la hipoxia, acidosis, hipotermia, hemorragia intraoperatoria o condicionamientos psicológicos. El resultado final es una situación eminentemente catabólica, que se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina, aumento del glucagón, retención de sodio y agua, balance nitrogenado negativo y aumento de la lipólisis, cuyo fin es la movilización de sustratos energéticos y el mantenimiento de la volemia intracelular. Así mismo se acompaña de disminución de los valores plasmáticos de insulina y hormonas tiroideas. Es decir, consiste en movilizar recursos fisiológicos para afrontar un aumento de demandas externa. A su vez las catecolaminas suponen un estímulo simpático con aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca.

El ayuno perioperatorio juega un papel fundamental en las consecuencias de esta respuesta. Durante los periodos de ayuno fisiológicos, la producción y consumo de glucosa en los tejidos periféricos se igualan y se alcanza una situación de equilibrio. Sin embargo durante el postoperatorio aumentan las necesidades calóricas. El sustrato energético en estas situaciones proviene de tres fuentes:

- La glucogenólisis, favorecida por el tono adrenérgico de las primeras horas postoperatorias. Aporta aproximadamente un 70% de dicho sustrato.
- La conversión en glucosa de sustancias no hidrocarbonadas por oxidación intrahepática, fundamentalmente aminoácidos y glicerol. Constituyen un 7%. El aumento de la producción de cortisol al escindir las proteínas musculares, estimula la liberación de aminoácidos de cadena corta que se convierten en alanina y glutamina; son captadas por el hígado para posteriormente ser

convertidas en glucosa. Por su parte el glicerol proviene de la lipolisis secundaria al aumento de catecolaminas.

- El aporte restante depende de los ciclos del lactato (ciclo de Cori) y de la glucosa-alanina que no producen glucosa pero sí aportan la energía necesaria para la oxidación hepática de los ácidos grasos liberados por lipolisis.

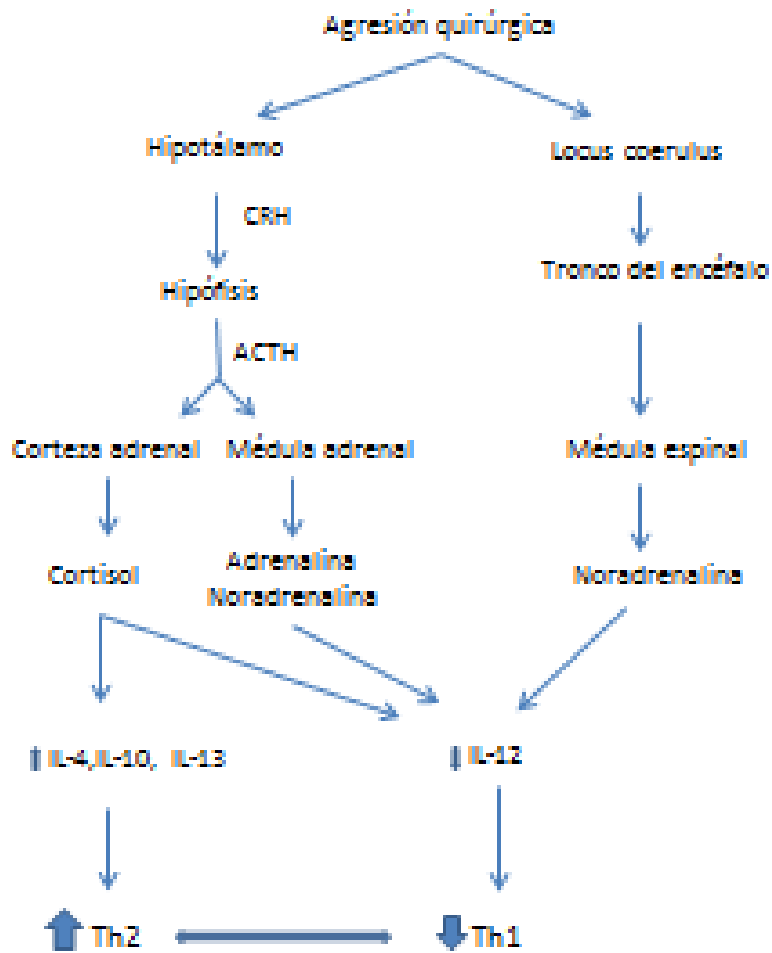
Durante el postoperatorio o en periodos de ayuno prolongado, las reservas de glucógeno se acaban en 1 o 2 días. Se produce por tanto un aumento de la lipolisis y de la proteólisis. Esto se agrava en el postoperatorio de una cirugía mayor, pues la herida quirúrgica y la posterior cicatrización de la misma provocan un aumento de la demanda calórica ya que los mecanismos celulares implicados son glucosa-dependientes. Por otra parte, los aminoácidos esenciales son imprescindibles para la formación de glucógeno y la producción de proteínas plasmáticas y reactantes de fase aguda. Por lo tanto la capacidad del organismo para afrontar estas exigencias definirá una potencial situación de desequilibrio. Generalmente una respuesta aguda no suele tener efectos deletéreos, de hecho, de manera autolimitada, es necesaria y beneficiosa para la reparación tisular. Sin embargo, una respuesta neuroendocrina mantenida puede ser perjudicial, dando lugar a morbilidad cardiovascular, especialmente en pacientes predispuestos, inmunosupresión, hipercoagulabilidad e inhibición de la actividad fibrinolítica.

Hemos visto que la activación del eje hipotálamo-hipofisario estimula el sistema nervioso autónomo simpático. También promueve la secreción de acetilcolina por el parasimpático y estimula el llamado sistema peptidérgico que se localiza fundamentalmente en el tracto gastrointestinal y cuyos principales neurotransmisores

son el péptido intestinal vasoactivo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Todos ellos son importantes vasodilatadores que incrementan la permeabilidad vascular. Es más, la sustancia P y el cortisol colaboran en la degranulación de mastocitos y por tanto, favorecen el reclutamiento de células inflamatorias al foco. Por otra parte, la estimulación parasimpática se ha postulado como una de las causas de íleo tras cirugía abdominal al inhibir la motilidad intestinal (Kalff 2003).

Los sistemas nervioso e inmunitario se regulan recíprocamente (figura 1). El sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, inerva órganos implicados en la respuesta inmune como el timo, bazo, hígado, médula ósea, nódulos linfáticos, piel y sistemas digestivo y respiratorio. La lesión nerviosa periférica activa las células gliales, dicha activación provoca un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias por parte del SNC como IL-1 e IL-6 que aumentan la producción de sustancia P y factor de crecimiento neural lo que contribuye a la neuroinflamación e hipersensibilización. Si se mantiene en el tiempo puede ocasionar dolor neuropático (Beilin 2003). Por su parte, el sistema inmune regula la función neurológica a través de la secreción de citoquinas, interferón y óxido nítrico. Así, la secreción de catecolaminas y cortisol que se produce tras la agresión quirúrgica puede modificar el equilibrio existente entre la respuesta inmunitaria Th1/Th2 favoreciendo la respuesta Th2 (figura 1) lo que predispone a una situación de inmunodepresión. Además la adrenalina moviliza a los linfocitos desde las células endoteliales hacia la sangre y después el cortisol estimula la migración linfocitaria desde la sangre hacia dichos órganos inmunes (Ahlers 2008).

Figura1. Interrelación entre el sistema nervioso y el inmunitario



Por lo tanto, aunque la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es necesario para la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico, un incremento excesivo de glucocorticoides puede retrasar la cicatrización e inhibir el sistema inmune.

3. Respuesta angiogénica

3.1 Factores relacionados con la progresión tumoral

La existencia de enfermedad tumoral residual microscópica provoca progresión tumoral clínicamente evidente en función del equilibrio que se establezca entre la actividad inmune antimetastásica del organismo y la capacidad del tumor para proliferar, vascularizar y colonizar un sitio nuevo (Deegan 2010). En un paciente sometido a cirugía existen al menos siete factores que promueven la progresión tumoral:

1. La cirugía per sé produce inmunosupresión celular durante varios días secundaria a la intensa respuesta neuroendocrina e inflamatoria. Los glucocorticoides endógenos inducen apoptosis de los timocitos y reducción de la actividad de las células asesinas (Tsuchiya 2003). La cirugía también incrementa las concentraciones de factores proangiogénicos e inhibe la actividad de (1) las células asesinas, (2) citoquinas que favorecen la inmunidad celular como IL-2, IL-12 e INF- γ y (3) factores anti-angiogénicos como angiostatina y endostatina. La inmunidad humoral permanece relativamente inalterada.
2. Los anestésicos generales pueden provocar disfunción inmunitaria. En la siguiente tabla (tabla 5) detallamos los anestésicos usados en nuestro estudio. El propofol es el único anestésico que no promueve la inmunosupresión perioperatoria (Looney 2011).

3. El dolor en sí mismo suprime la inmunidad celular al inhibir la actividad de las células asesinas y favorece la progresión tumoral. De hecho, existe evidencia experimental de que el control analgésico eficaz puede atenuar la inmunosupresión postoperatoria (O'Riain 2005).
4. Los opioides inhiben tanto la inmunidad humoral como la celular en humanos e incrementan la angiogénesis en condiciones basales. In vivo pueden mejorar la resistencia tumoral cuando coexisten con un dolor postoperatorio agudo. En modelos animales se ha demostrado que los opioides inhiben la inmunidad si se administran vía sistémica pero no cuando la absorción es intratecal (Beilin 2003).
5. La aparición de hipotermia exagera los efectos inmunosupresores de la cirugía fundamentalmente sobre la inmunidad celular inhibiendo la actividad de las células asesinas, probablemente mediada por una respuesta endocrina y metabólica (O'Riain 2005).
6. La necesidad de transfusión sanguínea se asocia a una reducción de los linfocitos Th y células NK. Un meta-análisis en 2006 demostró que la transfusión sanguínea perioperatoria es un factor de riesgo independiente para la recurrencia de cáncer de colon y recto con una odds ratio de 1.42 (Amato 2006).
7. El grado de ansiedad asociada a la cirugía se relaciona con la inmunosupresión postoperatoria.

Tabla 5. Efecto de los anestésicos generales sobre la inmunidad

Anestésico	Efecto sobre la inmunidad
Propofol	Inhibe las células cancerígenas
Sevofluorano	Reduce el número de células asesinas en modelos humanos Inhibe IFN- γ en modelos animales
Fentanilo	Inhibe la actividad de células asesinas en modelos humanos
Morfina	Inhibe la inmunidad celular Inhibe la actividad de células asesinas en modelos humanos
AINEs	Inhibe la síntesis de prostaglandinas por las células tumorales Propiedades antitumorales y antiangiogénicas

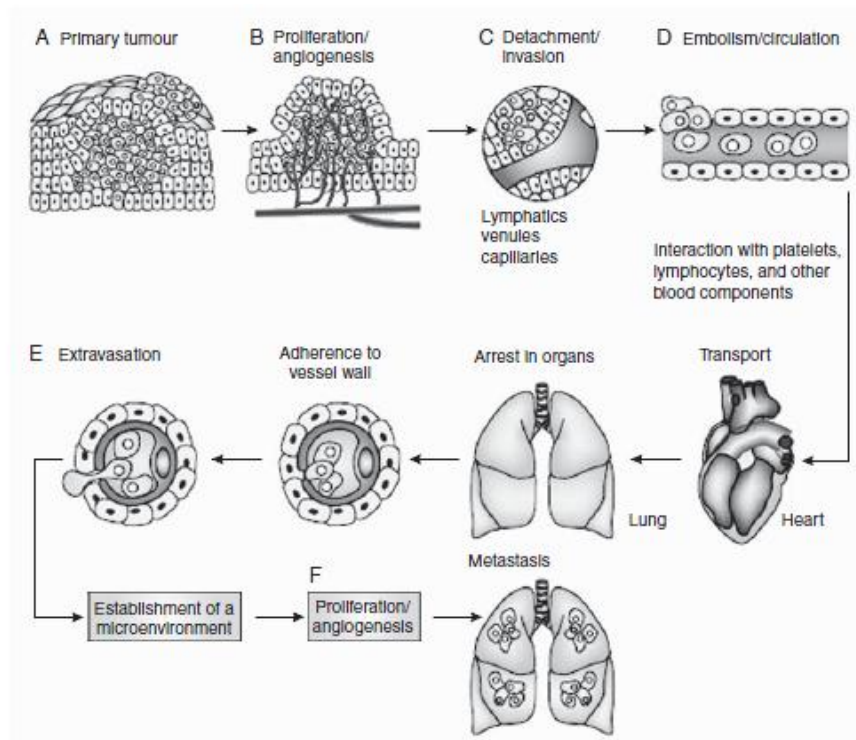
Una de las principales características de un tumor maligno es su capacidad para invadir tejidos sanos y generar metástasis a distancia. Esto se consigue gracias a la formación de neovasos o angiogénesis y a la degradación de diferentes componentes de la matriz extracelular por enzimas proteolíticas (Mignatti 93) que deja paso a células que constituyen yemas vasculares y forman nuevos entramados capilares. Si bien la angiogénesis es necesaria para la cicatrización tisular, también es fundamental para el crecimiento tumoral ya que no sólo permite el transporte de células tumorales a otros tejidos (metástasis) sino que supone el soporte nutricional del tumor (figura 2). Tumores mayores de 2 milímetros de diámetro no pueden sobrevivir sin angiogénesis (Looney 2010). Por otro lado, los pacientes con tumores más vascularizados, presentan menor supervivencia. Es más, el tumor en sí mismo puede ser un foco de células angiogénicas y sus transcritores. Por ello, debemos tener en cuenta el perfil angiogénico previo a la cirugía, el efecto de la resección de la masa tumoral que

incluye células proangiogénicas y el proceso de cicatrización posterior estimulado por la respuesta inflamatoria postoperatoria (Bonno 2010).

Por tanto, en el postoperatorio inmediato se produce una respuesta angiogénica con el fin de favorecer la cicatrización tisular que, en pacientes con cáncer, puede promover el crecimiento tumoral ya que se genera un microambiente temporal donde existe liberación de células tumorales, aumento de la angiogénesis, alteración del equilibrio entre factores de crecimiento y factores inhibidores y supresión de la inmunidad celular típica del postoperatorio (Evans 2009). Un sistema inmune intacto se defiende gracias a las células asesinas que son activadas por la IL-2 y el interferón gamma (IFN- γ). Estudios animales han demostrado que el crecimiento tumoral postquirúrgico es directamente proporcional al grado del trauma (Evans 2009, Tsuchiya 2009). Tsuchiya demostró que la producción de metástasis pulmonares de carcinoma de colon primario incrementa a mayor grado de estrés quirúrgico y que dicho incremento está mediado por un aumento en la expresión mRNA de proteinasas, entre ellas, MMP-9. Por tanto, se evidencia una nueva interrelación, esta vez entre la respuesta angiogénica y la inflamatoria. De hecho, en el entorno inflamatorio se produce un continuo aporte de citoquinas, enzimas y factores de crecimiento que provocan inmunosupresión, remodelación y pérdida de la arquitectura tisular lo que favorece la progresión tumoral y las metástasis (Deegan 2010). Así, la IL-1 β estimula el crecimiento tumoral por efectos proliferativos directos y por activar la cascada proinflamatoria y proangiogénica en las células del huésped (Deegan 2010) mientras que la IL-10, citoquina antiinflamatoria, presenta efectos antiproliferativos en contra del desarrollo de metástasis (Fujii 2001).

Por otro lado, la terapia adyuvante estándar no se suele iniciar hasta 4-6 semanas después de la cirugía. De ahí que en la actualidad se esté probando la utilidad y seguridad de medicación antiangiogénica en el postoperatorio inmediato. Para algunos autores (Prabhudesai 2007) sería más apropiado el uso de una terapia antiangiogénica neoadyuvante. De hecho, el estudio FOXTROT que se está llevando a cabo en la actualidad en Inglaterra pretende valorar el papel de dicha terapia en pacientes con cáncer de colon.

Figura 2. Los pasos principales en la formación de metástasis



3.2 Marcadores plasmáticos proangiogénicos

a. Factor de crecimiento endotelial vascular

Es la citoquina con más potencial angiogénico (Pascual 2010) y el único mitógeno que actúa especialmente sobre células endoteliales, induciendo directamente su

proliferación y migración (Wu 2003). Es también un importante vasodilatador e incrementa la permeabilidad vascular además de un potente agente protumoral.

Los vasos tumorales se originan a partir de capilares y vénulas del tejido invadido que aumenta el número de células endoteliales al incrementar su actividad de síntesis estimulado por el factor de crecimiento endotelial vascular (en inglés vascular endothelial growth factor, VEGF). Promueve así la angiogénesis y la supervivencia de los vasos sanguíneos inmaduros al unirse y activar dos receptores de membrana tirosin-kinasa (VEGFR-1 y VEGFR-2) expresados por las células endoteliales de la pared vascular. Tiene también efectos sobre otros tipos celulares: estimula la migración de monocitos y macrófagos. Sus receptores han sido identificados en la superficie de numerosos tipos de células tumorales entre ellas colónicas (Shanta 2010). In vitro, ha demostrado estimular la división y migración de células endoteliales.

Pacientes con cáncer de colon y recto presentan niveles preoperatorios mayores de VEGF que pacientes con patologías benignas (Belizon 2006). Además un incremento en sus niveles se ha relacionado con disminución del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia global (Pascual 2010). Por otra parte la disminución de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular puede favorecer la unión de sus proteínas a células endoteliales y como consecuencia favorecer la angiogénesis. Así parece a día de hoy que la situación más beneficiosa en el postoperatorio sería aquella en la que disminuye no sólo el factor de crecimiento endotelial vascular sino también sus receptores (Bonno 2010).

Se ha visto un incremento en la expresión RNA del factor de crecimiento endotelial vascular potenciado por la interleukina-6 en diferentes líneas celulares de carcinoma

(Pascual 2010). Ello sugiere que una respuesta inflamatoria acentuada puede definir un microambiente propicio para la angiogénesis, donde células tumorales viables microscópicas puedan sobrevivir y un tumor que se creía reseco pueda progresar a enfermedad local avanzada o incluso metastásica (Pascual 2010).

Curiosamente, de forma similar a la interleukina-6, se ha demostrado un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular proporcional a la intensidad del trauma quirúrgico.

b. Metaloproteasas de la matriz

Las metaloproteasas de la matriz son un grupo de veinticuatro enzimas que regulan importantes funciones celulares en un tejido normal, fundamentalmente la remodelación del tejido conectivo (Woessner 1991). También median la degradación proteolítica de la matriz extracelular y membrana basal durante los estadios primarios del origen del tumor contribuyendo a la progresión tumoral. En estadios tardíos son activas al promover la angiogénesis y la producción de metástasis mediante la activación de factores de crecimiento que inducen directamente la proliferación de la célula tumoral como el factor de crecimiento transformante β y el factor de crecimiento vascular endotelial (Egeblad 2002).

La principal fuente de metaloproteasas son las células inflamatorias, neutrófilos y granulocitos. De hecho sus niveles están aumentados en periodos de actividad inflamatoria intensa (Kirman 2006) y en varios tipos tumorales. Se relacionan con enfermedad avanzada y peor pronóstico (Deegan 2010).

La actividad proteolítica de las metaloproteasas está regulada a tres niveles: transcripción, activación de la proenzima e inhibición. Esta regulación depende de células normales; sin embargo, las células tumorales pueden evitar dichos mecanismos reguladores. Además existen numerosas señales de regulación que activan a las metaloproteasas. De hecho, la principal fuente de activación es el microambiente del huésped en respuesta a las señales emitidas por las células tumorales. Por lo tanto, los factores que modifican la inmunidad del huésped pueden potencialmente determinar el comportamiento tumoral de un individuo concreto (Deegan 2010). Por otra parte, su elevación en el postoperatorio se ha relacionado con un incremento en el riesgo de dehiscencia de las anastomosis por alteraciones en la integridad de las proteínas de la matriz extracelular (Kirman 2006).

Las metaloproteasas de la matriz están siendo actualmente objeto de intenso estudio para diseñar un inhibidor de las mismas como terapia antitumoral.

Vamos a comentar específicamente aquellas metaloproteasas que hemos medido en nuestro estudio:

MMP-3:

Degrada el colágeno tipo II, III, IV, IX y X, proteoglicanos, fibronectina, laminina y elastina. Además activa la producción de pro-enzimas de otras metaloproteasas de la matriz como la MMP-1, MMP-7 y MMP-9 lo que la convierte en una enzima crucial para la remodelación del tejido conectivo y se considera que está implicada en la cicatrización tisular, la progresión de aterosclerosis y el inicio del proceso neoplásico.

MMP-9:

Es una gelatinasa, secretada por los neutrófilos, induce la proliferación de macrófagos. Tiene la capacidad de degradar colágeno IV, V, VII, X, XI y XIV, fibronectina, gelatina y elastina y además modula la actividad de diversas citoquinas.

Los genes tanto de MMP-3 como de MMP-9 poseen una caja TATA, una secuencia de DNA en la región promotora que es un sitio de unión de factores de transcripción. Dicha secuencia hace que estas metalopeptidasas puedan ser estimuladas por citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 y TNF- α (Tsuchiya 2003).

4 Cáncer de colon y recto

Se trata de la tercera neoplasia más frecuente tanto en hombres como en mujeres. Si consideramos la incidencia global en ambos sexos, es la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. Es más, su incidencia está aumentando en algunas zonas.

Sus manifestaciones clínicas en estadios iniciales son escasas e insidiosas (malestar general, cambio en los hábitos intestinales, cansancio, pérdida de peso, ocasionalmente sangre en heces). Por ello todavía en algunos casos se diagnostica cuando la enfermedad ya está avanzada o incluso debutan como una urgencia quirúrgica, por obstrucción intestinal, hecho que empeora claramente el pronóstico. Sin embargo, gracias al avance en los métodos diagnósticos y terapéuticos, la mortalidad ha disminuido en los últimos veinte años.

Dentro de la evaluación clínica se debe prestar especial atención a aquellos pacientes considerados de alto riesgo:

- Edad mayor de 50 años con un pico de incidencia en la década de los 70
- Dietas ricas en grasas, sedentarismo y obesidad
- Poliposis familiar hereditaria
- Existencia de pólipos en colon y/o recto fundamentalmente adenomatosos
- Enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa y en menor grado, enfermedad de Crohn
- Antecedente de ureterosigmoidostomía previa. El abocamiento de los uréteres en el sigma tras cirugía vesical incrementa la posibilidad de aparición de cáncer en recto y sigma.
- Cáncer colorrectal previo. La aparición de una segunda neoplasia se denomina carcinoma metacrónico.
- Carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis. Son tres síndromes: carcinoma colorrectal hereditario de localización específica o síndrome de Lynch I, síndrome de cáncer familiar o Lynch II y síndrome del adenoma plano hereditario.

Este subgrupo de pacientes de alto riesgo precisa un seguimiento más cercano y la aplicación de técnicas diagnósticas de despistaje desde edades más tempranas comparado con la población general.

En cuanto a la valoración pronóstica, se estima la supervivencia de un paciente dado en función de dos factores: de grado y de estadio. Esta estimación es crucial pues en

base a ella se elaboran los protocolos de radio y quimioterapia así como la actitud quirúrgica. En algunos casos incluso se puede modular positivamente la evolución.

El grado mide el potencial de agresividad. Entre los factores de grado se encuentran: el tipo y subtipo histológicos (adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células pequeñas o carcinoma indiferenciado), el grado de diferenciación (tabla 2), la existencia de necrosis y/o ulceración. El adenocarcinoma es el tipo más frecuente de cáncer colorrectal. Para analizar el grado histológico es imprescindible la realización de una biopsia por colonoscopia preoperatoria.

El estadio tumoral analiza la extensión del tumor en el momento del diagnóstico. La unión internacional contra el cáncer (UICC) ha elaborado un método de estadificación que considera parámetros clínicos, radiológicos y de anatomía patológica, basado en el concepto TNM al igual que en tumores de otras localizaciones. Así, T se refiere a la extensión del tumor propiamente dicho, N a la infiltración o no de ganglios regionales y M, a la existencia o no de metástasis a distancia. La última actualización de esta organización es del 2010 y es la que detallamos en las tablas 3 y 4.

Tabla 2. Grado de diferenciación

G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobrementemente diferenciado
G4	Las células son indiferenciadas

Tabla 3. Estadiaje tumoral

Estadio tumoral	TNM
I	T1N0M0 o T2N0M0
II	T3N0M0 o T4N0M0
III	cualquier T, N1M0 o cualquier T, N2M0
IV	cualquier T, cualquier N, M1

Tabla 4. Significado de T, N y M

T1	Invasión hasta la submucosa
T2	Invasión de la muscular propia
T3	Invasión a través de la muscular propia de tejidos pericolónicos.
T4	Invade el peritoneo visceral o está adherido a estructuras adyacentes
N1	1- 3 ganglios positivos
N2	≥4 ganglios positivos
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (hígado, peritoneo, pulmón, cerebro, huesos)

T1 se refiere a un tumor que invade hasta la submucosa. Los tumores cuya invasión afecta únicamente a la mucosa (incluida la lámina propia y la muscularis mucosa) no tienen potencial para metastatizar y por lo tanto no comprometen la vida del paciente. Por ello debería llamarse carcinoma sólo a la neoplasia que invade al menos submucosa. Aquellos otros tumores que afectan exclusivamente a la mucosa se

denominan carcinoma in situ (Tis) aunque algunos autores consideran más correcto el término de adenoma con displasia epitelial grave.

En líneas generales, los tumores que se diagnostican en un estadio precoz y localizado presentan una supervivencia global a los 5 años del 90%. Si ya afecta a órganos o ganglios linfáticos adyacentes disminuye al 70%. Si presenta metástasis a distancia, la supervivencia global a los cinco años es del 12%. Sin embargo, estas cifras son globales y no representan la supervivencia específica de un paciente concreto.

A pesar de los esfuerzos por realizar una evaluación pronóstica fiable, existe un pequeño grupo de pacientes que se suponen en estadios iniciales que sin embargo presentan una evolución más desfavorable de la prevista. Identificar este subgrupo de pacientes puede requerir estudios más sofisticados. Entre ellos se postulan el análisis del contenido del DNA del tumor primario (aneuploide versus diploide), cinética celular (ciclo celular, especialmente Fracción de Fase S e índice de proliferación celular) por citometría de flujo e inmunohistoquímica (Mib-1), antígeno carcinoembrionario, oncogenes k-ras, bcl 2, c-erbB 2 (Neu), gen supresor p 53, p21y p26, estudios de citogenética para detección de secuencias oncogénicas por PCR y factores relacionados con la progresión tumoral como el factor de crecimiento transformante, el factor de crecimiento endotelial vascular o determinadas metalopeptidasas de la matriz.

Cabe destacar también que la inmunidad innata del tracto gastrointestinal consta de tres mecanismos: la capa de células epiteliales que forman parte de la mucosa intestinal, la secreción de inmunoglobulinas y proteínas en la saliva y la flora microbiana intestinal (Tsimogiannis 2011).

5 Cirugía laparoscópica en cáncer de colon y recto

La cirugía para el tratamiento del cáncer de colon y recto es un procedimiento mayor, frecuente y que asocia una alta morbilidad y mortalidad. Se acompaña de una acusada respuesta endocrina, inflamatoria e inmune. Existen dos técnicas quirúrgicas fundamentales: la cirugía abierta y la laparoscopia.

Durante la pasada década, la técnica laparoscópica se ha popularizado para un amplio abanico de procedimientos intraabdominales a pesar de su complejidad técnica y un incremento inicial del tiempo quirúrgico y de los costes intrahospitalarios. Su ventaja principal frente a la técnica abierta es un mejor resultado clínico postoperatorio como se refleja en menor dolor postoperatorio, menor íleo paralítico, estancia hospitalaria, una recuperación más rápida a la vida habitual del individuo y mejores resultados estéticos (Braga 2005, Reza 2006, Fujii 2010). Estas ventajas se han visto constatadas por diversos estudios multicéntricos randomizados a corto plazo (COST, CLASSIC, COLOR) y por diversos meta-análisis (Abraham 2004, Schwenk 2008, Aly 2009, Ma 2010). Desde un punto de vista inflamatorio, al ser una técnica mínimamente invasiva causa menor trauma y como consecuencia menor respuesta inflamatoria y neuroendocrina.

Por otro lado, la cirugía estimula el crecimiento tumoral, probablemente debido a la manipulación del tumor durante la cirugía y a la inmunosupresión postoperatoria. La mayoría de los estudios muestran una mejor preservación de la función inmune tras cirugía laparoscópica comparada con abierta. Así el mayor estrés quirúrgico se asocia al desarrollo de metástasis en un modelo animal (Snyder 2010) y el aumento de catecolaminas perioperatoria presenta un efecto pro-tumoral al incrementar la

producción del factor de crecimiento endotelial vascular en células de cáncer de colon. Esto lleva a pensar que la técnica laparoscópica pudiera estar asociada a mayores índices de supervivencia ya que una mejor preservación de la función inmune es crucial en pacientes tratados por patología tumoral. Sin embargo, al contrario que con los efectos a corto plazo, los estudios multicéntricos realizados a nivel internacional no han confirmado una superioridad de la cirugía laparoscópica frente a la abierta en cáncer de colon y recto en cuanto a tiempo libre de enfermedad, incidencia de metástasis y supervivencia a cinco años (Kuhry 2008, Sambasivan 2010). Sólo el estudio de Lacy (02) encuentra una mayor supervivencia y una menor tasa de recurrencias en un grupo de pacientes seleccionados (estadio III) de cáncer colorrectal intervenidos mediante cirugía laparoscópica.

Aquí nos centraremos en la respuesta inflamatoria y angiogénica que se produce tras una cirugía abdominal y las diferencias encontradas entre ambas técnicas.

5.1 Respuesta inflamatoria

El acceso a la cavidad abdominal produce una respuesta inflamatoria tanto a nivel peritoneal como sistémico.

5.1.1 Respuesta inflamatoria a nivel peritoneal

El foco de inicio de dicha respuesta inflamatoria se origina en el peritoneo. La membrana peritoneal juega un papel fundamental en la respuesta inmunológica. Promueve la proliferación y diferenciación de células contenidas en la cavidad peritoneal tales como monocitos, macrófagos, células asesinas y linfocitos T a través de la producción local de citoquinas. El peritoneo, tras una cirugía abdominal,

comienza a producir citoquinas que son secuencialmente liberadas al líquido peritoneal y posteriormente a nivel sistémico. Por lo tanto, la concentración de factores humorales es mucho mayor en peritoneo; así cuando se han comparado niveles en sangre y en peritoneo de diversas citoquinas, mientras los primeros al cabo de horas se vuelven indetectables, en peritoneo se mantienen muy elevados durante días. Además, en los estudios de Tsukada, las concentraciones de TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-8 en el fluido peritoneal se correlacionaban con la duración de la cirugía. Por otro lado, niveles elevados de TNF e IL-1 β a nivel peritoneal preceden a ciertas complicaciones intraabdominales.

Los macrófagos peritoneales son las células predominantes en el líquido peritoneal y suponen una primera línea de defensa contra organismos invasores. Son un elemento imprescindible de la inmunidad innata, fagocitan patógenos no opsonizados y los destruyen a través de intermediarios de oxígeno reactivo (ROIs). Por tanto, su actividad antimicrobiana depende en gran medida del burst respiratorio. Además de ser un elemento imprescindible de la inmunidad innata, los macrófagos también son células presentadoras de antígenos y provocan respuestas antígeno-específicas de las células T CD4 a través de la expresión de HLA-DR (complejo de histocompatibilidad clase II). Por su parte, los neutrófilos peritoneales fagocitan bacterias opsonizadas.

Factores locales, independientes del trauma quirúrgico, regulan a nivel peritoneal la respuesta que se produce tras una cirugía laparoscópica. Entre dichos factores destacamos los siguientes:

- Factores mecánicos como la mayor distensión abdominal y el aumento de presión por el gas insuflado (Ozmen 2009).

- El tipo de gas de insuflación durante el neumoperitoneo (CO₂, helio o aire). El CO₂ es el gas usado por excelencia ya que presenta varias ventajas: es transparente, no inflamable y presenta un buen cociente de solubilidad en sangre. Se excreta rápidamente por metabolismo pulmonar. Sin embargo, también presenta inconvenientes: produce acidosis respiratoria, translocación bacteriana y alteraciones inmunológicas.

Se producen dos cambios significativos en los macrófagos peritoneales tras la laparoscopia probablemente debidos a la aplicación de neumoperitoneo con CO₂, cambios con resultados controvertidos en la literatura:

1) Alteración de la capacidad fagocítica de los macrófagos peritoneales.

Según la mayoría de autores se produce una reducción de la fagocitosis, por una disminución en la producción de ROI y de TNF secundario a la acidificación del medio, lo que podría conducir a una deficiente depuración de células viables o bacterias liberadas durante la cirugía laparoscópica (Bachman 2004, Sammour 2010). Sin embargo, algunos autores han observado que la capacidad peritoneal de eliminar una bacteria inoculada es mayor tras cirugía laparoscópica que abierta, sugiriendo que la inmunidad peritoneal está mejor preservada en la primera (Hanly 2003, Lee 2003) y precisamente lo atribuyen a la acidificación del peritoneo (Hanly 2007).

2) Alteración en la producción de citoquinas peritoneales.

En el peritoneo se produce IL-1, IL-6, IL-8, G-CSF y MCP-I durante las primeras horas después de una cirugía abdominal. Algunos autores han observado niveles significativamente mayores de IL-6, IL-8 y G-CSF tras laparoscopia comparada con

cirugía abierta, sugiriendo que la primera provoca mayor estrés a nivel peritoneal que la técnica abierta. Mientras que otros autores no han encontrado diferencias significativas (tabla 6).

Un estudio reciente (Jiang 2010) usando una técnica de laparoscopia que no precisa neumoperitoneo ya que la creación de la cámara de trabajo se realiza de manera mecánica ha demostrado ofrecer las mismas ventajas que la técnica epidural en cuanto a respuesta sistémica y recuperación clínica más precoz pero obviando las complicaciones asociadas a la aplicación de CO₂.

5.1.2 Respuesta inflamatoria a nivel sistémico

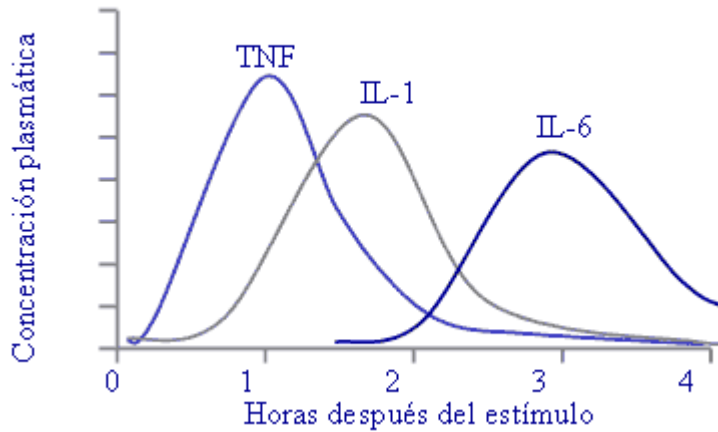
La respuesta inflamatoria sistémica se ha estudiado más extensamente que la afectación a nivel peritoneal. Existe mayor consenso en los resultados de los diferentes estudios, concluyendo en su gran mayoría que la cirugía abierta tiene un mayor impacto a nivel sistémico (Gupta 2001, Buunen 2004).

Tras el daño tisular que supone la cirugía se produce dos grandes cambios. Primero, se inicia la respuesta de reactantes de fase aguda con liberación de citoquinas, y posteriormente, se produce una supresión gradual del sistema inmune sistémico caracterizado por un descenso en la cifra de linfocitos en sangre periférica cuyo grado depende de la magnitud del insulto inicial.

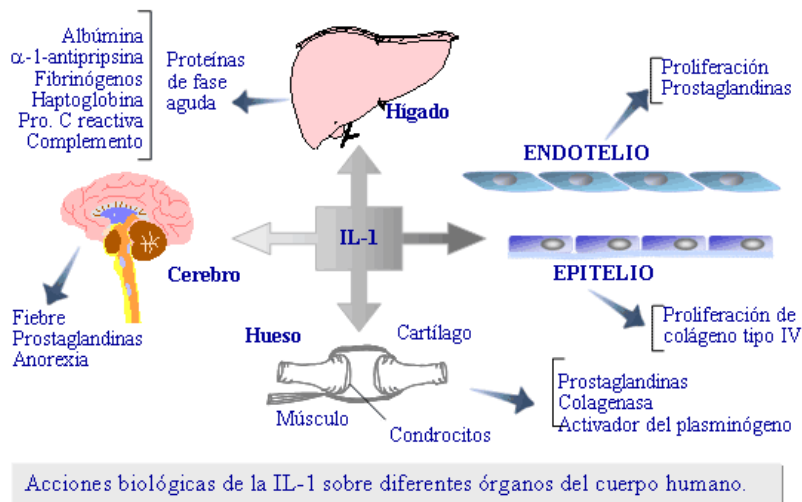
a. Respuesta de reactantes de fase aguda

Es una reacción inflamatoria caracterizada por permeabilidad vascular aumentada y reclutamiento de células inflamatorias al foco. Los mayores mediadores de esta respuesta son el TNF- α , IL-1 e IL-6. Por lo tanto, las concentraciones séricas de dichas

citoquinas predicen el grado de estrés quirúrgico (Tabuchi 2011). La liberación de dichas citoquinas es secuencial.



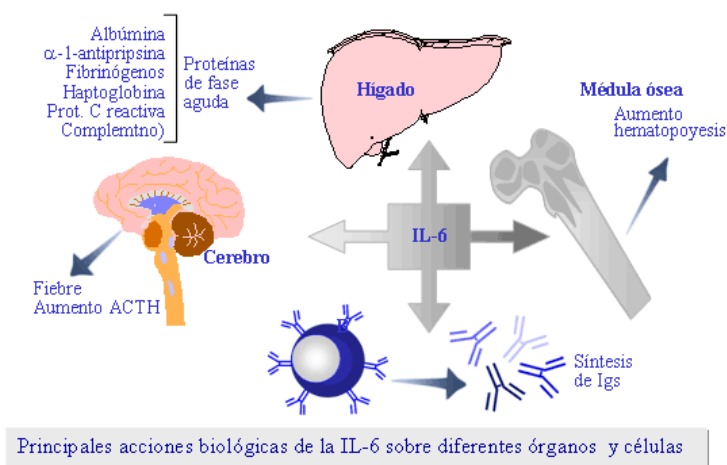
La IL-1, una de las primeras citoquinas en elevarse tras cirugía siendo más precoz que la IL-6. La IL-1 estimula la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, ambos mediadores altamente inflamatorios. Además IL-1 facilita la entrada de neutrófilos, macrófagos y linfocitos en el tejido.



TNF- α se produce localmente en los tejidos lesionados y activa neutrófilos, linfocitos, monocitos/macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. Es uno de los más potentes mediadores de la respuesta inflamatoria y estimula la producción y liberación de IL-6.

IL-1 y TNF-alfa regulan las manifestaciones no hepáticas: fiebre, leucocitosis y taquicardia.

La citoquina liberada por excelencia es la IL-6, que estimula síntesis hepática de proteínas reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), lactoferrina y amiloide y promueve la proliferación de neutrófilos inmaduros en la circulación así como la liberación de anión superóxido por los neutrófilos maduros con lo que contribuye al daño tisular mediado por radicales libres de oxígeno (Tabuchi 2011). Las concentraciones sistémicas de IL-6 se incrementan entre 1-3 horas después de la laparotomía, muestran un pico a las 4-24 horas y se mantienen elevadas durante 48-72 horas. Estos niveles se relacionan con la magnitud del trauma quirúrgico, la complejidad y duración de la técnica. La interleukina-6 se ha relacionado con la longitud de la incisión cutánea, el grado de agresión quirúrgica y el tiempo de estancia hospitalaria (Pascual 2010).



La proteína C reactiva (PCR) es el reactante de fase aguda más extensamente estudiado. Sus niveles aumentan generalmente entre 4 y 12 horas después de la cirugía con un pico a las 24-72 horas, permaneciendo elevados durante aproximadamente 2 semanas.

La IL-8 es un potente reclutador de neutrófilos. Los niveles peritoneales de IL-8 se elevan a las 12-24 horas tras una cirugía electiva abdominal y se asocian a un incremento de la actividad de la enzima elastasa de granulocitos, un indicador de actividad de neutrófilos. Esta citoquina es también un factor de crecimiento angiogénico.

En cuanto a la MCP-1, Palframan demostró que era la principal citoquina responsable del reclutamiento y adhesión de monocitos en el endotelio. Media la estimulación del receptor de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) que se expresa en el endotelio activado. Esto a su vez estimula la secreción de IL-4 por las células T e incluso se postula que la MCP-1 tenga una acción directa sobre el desarrollo de los linfocitos Th2. Es más, la expresión de MCP-1 en células tumorales se correlaciona de manera significativa con la extensión de la infiltración tumoral por macrófagos, la angiogénesis y con una menor supervivencia. En modelos experimentales se ha demostrado que los antagonistas de MCP-1 pueden bloquear enfermedades autoinmunes. Por lo tanto, la MCP-1 está implicada en los primeros pasos de la cascada inflamatoria, juega un papel fundamental en la inmunomodulación y si cabe más importante, su incremento está asociado con un aumento en la mortalidad postoperatoria¹⁸. De hecho, se ha correlacionado el aumento de MCP-1 con inmunosupresión y es un marcador de la

respuesta inflamatoria. Es decir, la magnitud de su secreción se relaciona con la intensidad de la respuesta inflamatoria postoperatoria.

Como hemos visto estas citoquinas son cruciales en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Por ello, la mayoría de los estudios se centran en el análisis de citoquinas en sangre que, aunque no nos indican un estado inmune específico, sí reflejan el grado de activación del mismo y la magnitud del estrés quirúrgico. Es más, la sobreproducción de mediadores inflamatorios potencialmente tóxicos puede estar relacionado con complicaciones postoperatorias y contribuir a la disfunción multiorgánica que ocurre a veces tras cirugía mayor. Por tanto, las técnicas quirúrgicas que asocian menor componente inflamatorio son más beneficiosas para el periodo postoperatorio.

Globalmente la mayoría de los estudios clínicos (tabla 6) y experimentales (tabla 7) muestran una reducción en la activación de IL-1, IL-6 y PCR tras cirugía laparoscópica comparada con cirugía abierta. Sin embargo, estos resultados no son consistentes a lo largo de la literatura. El hecho de no encontrar diferencias significativas en algunos estudios se ha atribuido al diseño de los mismos (muestras pequeñas, no randomizados, inclusión de patologías benignas o heterogeneidad en el momento en cuál se obtienen las muestras sanguíneas). Por otro lado, en cirugía laparoscópica de resección colorrectal, la vía de acceso depende en gran medida del hábito corporal del paciente, del tamaño de la pieza y del propio cirujano. Los músculos abdominales que intervienen en la incisión pueden alterar el grado de la agresión quirúrgica. De hecho, la incisión requerida incluso en cirugía laparoscópica de cáncer colorrectal es mayor que en otros procedimientos por laparoscopia (colecistectomía, cirugía de reflujo

gastroesofágico) así como la duración y la manipulación de la propia cirugía, mientras que la disección visceral es similar con ambas técnicas, por lo tanto las diferencias pueden no ser tan notables. A veces incluso no existe acuerdo entre qué se considera cirugía asistida por laparoscopia y reconversión propiamente dicha. Por lo tanto, este grupo de pacientes es más heterogéneo a la hora de evaluar el impacto de la técnica laparoscópica sobre la respuesta inmune.

En cuanto a la respuesta endocrina, hasta la fecha no se han demostrado diferencias significativas en la respuesta endocrina clásica (cortisol, catecolaminas) ni tampoco en la respuesta metabólica (glucosa) al comparar cirugía abierta y laparoscópica. Parece que a pesar de que ésta última produce menor respuesta inflamatoria, la acidificación del medio peritoneal provocada por la insuflación de CO₂ activa el eje adrenérgico-simpático y por tanto provoca una respuesta metabólico-endocrina que minimiza las posibles diferencias.

b. Respuesta celular

La respuesta a la cirugía a nivel celular se manifiesta como un incremento cuantitativo en la cifra de leucocitos totales y PMN, junto a un descenso en el número de linfocitos-T (se produce leucocitosis con neutrofilia y linfopenia). Cualitativamente supone una reducción en la interacción entre linfocitos y macrófagos, una disminución de la activación de las células asesinas y de la quimiotaxis de los neutrófilos unido a una reducción de la hipersensibilidad retardada (Tabuchi 2011).

Fruto de dicha leucocitosis con neutrofilia y linfopenia, un estudio prospectivo reciente (Tabuchi 2011) demostraba que el ratio granulocitos/linfocitos se incrementaba a las 24 horas de la cirugía para disminuir después coincidiendo con el descenso del estrés

quirúrgico. Los niveles de granulocitos presentaron una correlación positiva con la IL-6 mientras que los linfocitos mostraban una correlación negativa con la misma. Evans (Evans 2009) demostró que dicho ratio se recuperaba más precozmente tras cirugía laparoscópica que abierta.

Con respecto a los PMN, aunque su número total esté aumentado, su actividad fagocítica y quimiotáctica está reducida tras el trauma quirúrgico. La disfunción de estos macrófagos y monocitos se asocia con un incremento en el riesgo de infecciones. El descenso en la capacidad fagocítica de los PMN durante una semana en el postoperatorio de cirugía colorrectal se ha atribuido a un decremento en la opsoninas circulatorias (sistema complemento y las IgG). Por lo tanto, parece que la alteración en la fagocitosis se debe más a un déficit de opsonización que a un defecto celular intrínseco de los neutrófilos (Sido 04). Cabe destacar también que la apoptosis de neutrófilos es un determinante crítico de la funcionalidad postoperatoria de los mismos y por tanto, de la resolución de la inflamación (Kuhry 2004).

Se han encontrado diferencias significativas entre cirugía abierta y laparoscópica, tanto en el número de leucocitos como en la producción de radicales libres por parte de los PMN con un mayor aumento de ambas tras la cirugía abierta. También se ha observado como la citotoxicidad mediada por monocitos fue suprimida tras cirugía abierta pero no tras cirugía mínimamente invasiva (Tabuchi 2011). Esto sugiere menor inmunosupresión tras cirugía laparoscópica y podría correlacionarse con menor incidencia de infección postoperatoria (Ordemann 2001).

En cuanto a los linfocitos, se ha observado mayor linfopenia tras cirugía abierta que tras laparoscopia lo que sugiere mayor grado de inmunosupresión con la primera y

mejor respuesta inmune antitumoral tras cirugía laparoscópica (Evans 2009). Por otro lado, el porcentaje de linfocitos apoptóticos está significativamente aumentado tras cirugía abierta y se correlaciona inversamente con el recuento de linfocitos un día después de la resección colorrectal (Fanning 1999).

Tras cirugía abdominal mayor, los linfocitos T-helper CD4 están disminuidos en comparación con los CD8 citotóxicos, lo que favorece la respuesta humoral en detrimento de la respuesta celular inmune. Disminuye, por tanto, el ratio CD4/CD8. También se ha demostrado un ratio mayor o una normalización más precoz del ratio CD4/CD8 tras cirugía laparoscópica, con cambios significativos en el día 1 postoperatorio (Sylla 2005).

Algunos autores han encontrado una disminución en la expresión de HLA-DR de los monocitos tras cirugía abierta pero no tras laparoscopia y otros una disminución similar en la expresión de HLA-DR entre ambos grupos aunque con una recuperación más precoz tras cirugía laparoscópica (Whelan 2003, Bolla 2003). Parece que la pauta de recuperación de la expresión de HLA-DR, no la extensión de la depresión de HLA-DR, está relacionada significativamente con el desarrollo de complicaciones infecciosas tras cirugía de resección abdominal.

A pesar de algunos resultados contradictorios entre los diversos estudios, la impresión global es que la disfunción inmune es mayor tras cirugía abierta (tabla 6).

Tabla 6. Estudios clínicos comparando la respuesta inflamatoria entre cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto

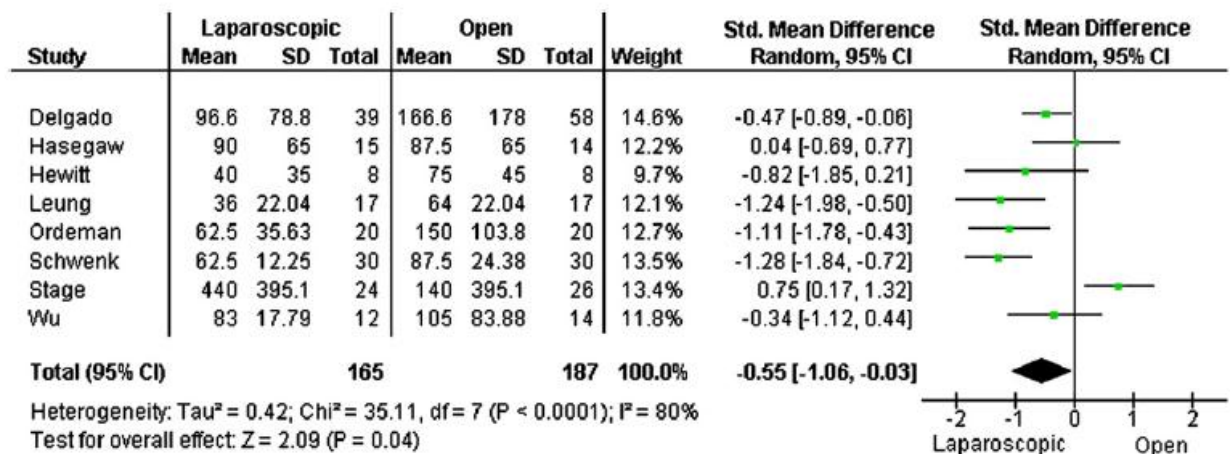
Primer autor	Diseño	Muestra (lpc vs abierto)	Resultados de cirugía laparoscópica
Fukushima 1996	Prospectivo	8 vs 6	No diferencias en IL-6, PCR y glucagón
Stage 1997	RCT	15 vs 14	Aumento IL6 y PCR
Hewitt 1998	RCT	8 vs 8	No diferencias en IL-6, PMN, linfocitos, céls NK, CD4/CD8, HLA-DR En líquido peritoneal: no diferencias en IL-6
Schwenk 2000	RCT	30 vs 30	Menor secreción de PCR e IL-6. No diferencias en IL1Ra e IL-10
Leung 2000	RCT	17 vs 17	Menor secreción de PCR, IL-6 e IL-1 β No diferencias en TNF- α
Nishiguchi 2001	Prospectivo	15 vs 12	Menor secreción de PCR e IL-6 Mayor recuento linfocitario
Mehigan 2001	Prospectivo	13 vs 10	No diferencias en PCR ni IL-6 ni linfocitos T
Delgado 2001	RCT	39 vs 58	Menor secreción de PCR e IL6
Tang 2001	RCT	80 vs 81	No diferencias en ratio CD4/CD8, linfocitos T y B, fagocitosis, IgG/IgM/IgA, C3 ni C4
Ordemann 2001	RCT	20 vs 20	Menor secreción de IL-6, TNF y leucocitos No diferencias en CD4 y CD8 Aumenta IL6 y TNF tras estimulación con lipopolisacárida
Liang 2002	RCT	18 vs 21	Menor secreción de PCR Aumento de CD4/CD8 y linfocitos Mejor oxigenación intestinal
Braga 2002	RCT	40 vs 39	Menor secreción de PCR y linfopenia Aumento de ratio CD4/CD8 y mejor preservación de la inmunidad celular Th1

Braga 2002	RCT	136 vs 133	Mejor preservación de la proliferación linfocitaria Mejor oxigenación de la mucosa intestinal durante el intraoperatorio
Hasegawa 2003	RCT	24 vs 26	Menor secreción de PCR en plasma. En líquido peritoneal: mayor secreción de IL-8, no diferencias en IL-6. No diferencias en IL-6, recuento leucocitario ni actividad de las células NK
Wu 2003	RCT	12 vs 14	Menor secreción de IL-6 e IL-8 No diferencias en PCR, recuento leuco y linfocitario ni ratio CD4/CD8. Niveles indetectables de TNF- α en ambos grupos
Leung 2003	RCT	20 vs 20	Menor supresión de los linfocitos T CD8 y de la activación de las células T No diferencias en citotoxicidad de NK, recuento leucocitario y linfocitario
Whelan 2003	Prospectivo	18 vs 17	Se mantiene una respuesta DTH similar a la preoperatoria mientras en cirugía abierta dicha respuesta disminuye
Kirman 2003	Prospectivo	24 vs 27	Mantenimiento de las células CD3 ⁺ CD31 ⁺ en los valores preoperatorios mientras que en cirugía abierta disminuyen
Mao 2006	Prospectivo	25 vs 26	Menor secreción de PCR e IL-10 y menor recuento leucocitario
Evans 2009	Prospectivo	20 vs 30	Menor secreción de IL-6 Recuperación más precoz de la linfopenia y del ratio CD4/CD8 Mayor producción citoquinas Th1 (IFN- γ , TNF- α e IL-2) por las células mononucleares
Han 2010	Prospectivo	35 vs 39	Recuperación más precoz de HLA-DR
Tsimogiannis 2011	RCT	20 vs 20	Menor secreción de IL-6, PCR de alta sensibilidad, α -defensina y receptores toll-like 2 y 4 No diferencias en TNF- α

La puntuación Jadad mide la calidad de los estudios (Sammour 2010). Depende de tres puntos (randomización, doble ciego y exclusión de potenciales pérdidas de información) y se gradúa de 0 a 5 puntos, siendo una puntuación ≤ 2 de baja calidad y ≥ 3 de alta calidad. Usando dicha puntuación sólo los estudios publicados por Stage y Wu se consideran de alta calidad. Por otro lado, la mayoría son estudios heterogéneos en cuanto a los marcadores plasmáticos analizados y el método de análisis.

Con respecto a la respuesta inflamatoria, la citoquina que ha sido medida con más frecuencia es la IL-6. Un meta-análisis sobre estos estudios (Sammour 2010) encontró que los niveles de IL-6 en el primer día postoperatorio tras cirugía abierta eran significativamente mayores que tras cirugía laparoscópica (figura 3) lo que conlleva un menor grado de trauma quirúrgico en el grupo laparoscópico.

Figura3. Meta-análisis de los estudios publicados comparando IL-6 entre cirugía abierta y laparoscópica



El resto de citoquinas no se han medido en suficientes estudios como para poder hacer un meta-análisis. Así cuatro estudios han medido TNF- α y en uno de ellos los niveles han sido indetectables. El TNF- α no se incrementa significativamente tras cirugía abdominal si el curso postoperatorio no muestra incidencias en la gran mayoría de los

estudios. Sólo un estudio ha medido IL-1 β , dos han analizado IL-10 y uno IL-8. En cuanto a la respuesta inflamatoria a nivel local, únicamente dos estudios han analizado citoquinas en el líquido peritoneal.

Tabla 7. Estudios animales publicados comparando la respuesta inflamatoria-inmune entre cirugía abierta y laparoscópica en cáncer de colon y recto

Primer Autor	Muestra	Resultados
Redmond 1992	160 ratas	Alteración de la función de presentación de antígenos de los macrófagos con laparotomía
Allendorf 1996	120 ratas	Mayor respuesta DTH
Kuntz 1998	40 ratas	Menor elevación de cortisol e IL-1 β No incremento de neopterinina al contrario que en cirugía abierta
Hanly 2003	60 ratas	Disminución expresión hepática del gen α 2-macroglobulina y β -fibrinógeno y aumento de leucocitos en LPC. La laparoscopia con CO2 atenúa la respuesta inflamatoria aguda asociada a sepsis perioperatoria
Lee 2003	75 ratas	La cirugía laparoscópica se asocia a mejor preservación de los valores determinados
Hanly 2007	42 ratas	La acidificación de la cavidad peritoneal provoca aumento de IL-10 y disminución de TNF tras estimulación con LPS. El pneumoperitoneo provocado con CO2 genera inmunoprotección en cirugía laparoscópica

Por otro lado, la respuesta inflamatoria tanto sistémica como peritoneal puede alterar la integridad de la anastomosis y favorecer el mantenimiento del íleo postquirúrgico:

- **Influencia de la respuesta inflamatoria sobre la dehiscencia de anastomosis**

Citoquinas y factores de crecimiento están implicados en la cicatrización de anastomosis tras cirugía de resección intestinal. Sin embargo, la superproducción de mediadores inflamatorios tiene efectos deletéreos en la cicatrización de la anastomosis y por tanto favorece la aparición de dehiscencias anastomóticas. En concreto, el TNF inhibe la expresión de colágeno- α 1 y TGF- β durante la cicatrización con lo que suprime la síntesis de colágeno en los fibroblastos colónicos. Acerca de la IL-6 no se han obtenido resultados concluyentes sobre su impacto en la cicatrización tras cirugía colorrectal.

- **Influencia de la respuesta inflamatoria sobre el íleo paralítico**

La manipulación quirúrgica del intestino, no la laparotomía per sé, provoca una cascada inflamatoria que se inicia en la muscularis intestinal con activación de los macrófagos residentes y una prolongada infiltración de neutrófilos, monocitos y células mastoides. Entonces, la inflamación local inicia cambios morfológicos progresivos en la pared intestinal, desciende la actividad contráctil del músculo circular y se relaciona con un retraso marcado del tránsito intestinal, por lo tanto contribuyendo al íleo postquirúrgico. Por tanto, a mayor manipulación, mayor íleo.

En resumen, la respuesta inflamatoria local y sistémica es menos pronunciada y las funciones inmunes celulares están mejor preservadas tras cirugía laparoscópica que abierta aunque puede que los resultados encontrados globalmente no se puedan extrapolar al medio peritoneal.

5.2 Respuesta angiogénica

El cáncer de colon y recto presenta una tasa de recurrencia alta. Aproximadamente un tercio de los pacientes tendrán una recidiva tumoral en los siguientes cinco años tras la cirugía. Sin embargo, los tumores colorrectales no pueden crecer más de 2 o 3 milímetros sin desarrollo de nuevos vasos. De ahí la tremenda importancia de la angiogénesis en este contexto. De hecho, los niveles preoperatorios de VEGF se relacionan con el estadio tumoral, la resecabilidad, la profundidad de la invasión y la mortalidad por cáncer (Belizon 2006).

En la mayoría de los estudios experimentales, la técnica laparoscópica se asocia a un menor crecimiento tumoral y formación de metástasis que la cirugía abierta o la laparotomía en blanco (Belizon 2006).

Los estudios clínicos muestran un incremento en los niveles de VEGF tras cirugía abdominal. Algunos autores han encontrado niveles significativamente mayores de VEGF en el postoperatorio de cirugía abierta de cáncer de colon y recto comparada con la laparoscopia. Las razones no son concluyentes pero se especula como posibles factores responsables de dicha diferencia la longitud de la incisión, la isquemia tisular, el pneumoperitoneo con CO₂ (Belizon 2006) y la extensión del trauma quirúrgico (Wu 2004). Sin embargo existen discrepancias en los resultados (tabla 7) ya que los niveles plasmáticos de VEGF varían de un paciente a otro y ni siquiera se elevan en todos (Belizon 08) sin que exista una explicación convincente para ello en el momento actual. Sin embargo, parece claro que:

1. Los niveles de VEGF son mayores en pacientes con cáncer que con patologías benignas (Kwon 2010).

2. La cirugía estimula el crecimiento tumoral por la inmunosupresión postoperatoria y al promover una situación pro-angiogénica.

Aunque la cirugía abierta parece asociarse más intensamente a los factores de estimulación tumoral que la laparoscopia, para la mayoría de los autores es más importante el impacto de la cirugía sobre la respuesta angiogénica que las diferencias entre las técnicas abiertas y cerradas (Belizon 2008) ya que mientras la mayoría de las respuestas que se producen en el postoperatorio inmediato (inflamatoria, neuroendocrina) se resuelven en 2-7 días, los niveles de VEGF se mantienen elevados durante más de tres semanas tras la cirugía (Belizon 2008). Esto puede potencialmente favorecer el crecimiento de micro-metástasis residuales. De hecho, en cáncer de colon y recto estadio IV, la administración intravenosa de bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF, reduce el tamaño tumoral y prolonga la supervivencia usado en combinación con otros regímenes de quimioterapia.

Otros factores relacionados con el crecimiento tumoral son el aumento de las metalopeptidasas de la matriz, factor transformante- β , angiopoetina 1 y 2, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, angiostatina, endostatina y la disminución de la proteína ligada al factor de crecimiento insulina like y del factor de crecimiento epidermoide (Shanta Kumara 10). En estudios animales, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de VEGF y de MMP-9. Así la activación del VEGFR1 a través de la MMP-9 estimula la capacidad metastásica de ciertos tumores (Shanta 2010). Por otra parte, la IL-6 aumenta la expresión de VEGF. De nuevo se postula una posible interrelación entre respuesta inflamatoria y estimulación tumoral.

En cirugía laparoscópica se ha objetivado un aumento del receptor 1 y disminución del receptor 2 de VEGF con un aumento del VEGF como resultado neto. El mismo grupo ha encontrado un aumento del factor de crecimiento placentario, que estimula la neovascularización a través de VEGF, durante 3 semanas tras cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de colon (Shanta 2011).

En el pasado se ha disminuido la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes gracias al perfeccionamiento de la técnica quirúrgica. Sin embargo, en la actualidad la cirugía está claramente protocolizada y difícilmente vamos a conseguir grandes mejorías. Por ello, según la mayoría de los autores, el siguiente objetivo debe ser analizar la capacidad que tiene la composición del plasma en el pre y postoperatorio para estimular la proliferación de células endoteliales y la invasión in vitro con el fin de determinar el impacto neto que la cirugía tiene sobre la angiogénesis y la progresión tumoral (Swanstrom 2008).

Tabla 8. Estudios clínicos publicados comparando la angiogénesis entre cirugía abierta y laparoscópica en cáncer colon y recto

Primer autor	Diseño	Muestra (lap vs abierto)	Resultados
Wu 2004	RCT	12 vs 14	No diferencias en VEGF en plasma. Mayor aumento de VEGF en líquido peritoneal en grupo laparoscópico al 4º día postoperatorio.
Svendsen 2005	RCT	19 vs 23 (cáncer) 4 vs 7 (benigna)	No diferencias en VEGF. Mayor aumento en pacientes con cáncer. Correlación positiva entre VEGF y la administración de fluidos intraoperatorios.
Belizon 2006	RCT	70 vs 69 (cáncer)	Mayor aumento en cirugía abierta.

		28 vs 20 (benigna)	Mayor aumento en pacientes con cáncer. Correlación positiva entre VEGF y la longitud de la incisión.
Kirman 2006	Prospectivo	54 vs 34	Aumento de la MMP-9 en cirugía abierta el 1º día postop. No cambios en MMP-2
Bonno 2010	Prospectivo	13 vs 11	Aumento de células endoteliales apoptoicas y viables tras cirugía abierta. Disminución de las copias RNA de varios genes angiogénicos tras laparoscopia.
Pascual 2011	RCT	60 vs 60	Disminución de IL-6 y VEGF tras laparoscopia. Correlación positiva entre los niveles de IL-6 y VEGF. Respuesta angiogénica similar in vitro
Kim 2011	RCT	38 vs 19	No diferencias en VEGF, IL-6, PCR y proteína ligada al factor de crecimiento insulina like

Tabla 9. Estudios experimentales publicados sobre en angiogénesis y cirugía en cáncer de colon y recto

Primer autor	Muestra	Resultados
Kirman 2002	Plasma de pacientes tras cirugía abierta	Mayor disminución de la proteína ligada al factor de crecimiento insulina like-3 in vitro
Ridway 2002	Células de adenocarcinoma de colon humano	La laparoscopia incrementa la capacidad invasiva de las células tumorales por estimulación de MMP
Paraskeva 2005	Células de adenocarcinoma de colon humano	La laparoscopia incrementa la producción de MMP-2 y MMP-9 probablemente por hipoxia
Shanta Kumara 2009	Plasma de pacientes tras laparoscopia	Estimulación in vitro de crecimiento, invasión y migración de células endoteliales.

6 Anestesia epidural torácica en cáncer de colon y recto

La administración de anestésicos locales vía epidural se ha considerado tradicionalmente una técnica analgésica y/o anestésica. De hecho, la llamada anestesia combinada (general + epidural torácica) se usa habitualmente en cirugías mayores que afectan a la mitad superior del cuerpo: cirugías cardíaca, torácica y abdominal. Sin embargo, numerosos estudios a nivel clínico y experimental han demostrado que la anestesia epidural torácica (AET) posee beneficios más allá de la pura analgesia. Puede disminuir la respuesta neuroendocrina al estrés y como consecuencia, el número de complicaciones postoperatorias (Moraca 2003). Es más, parece tener efectos protectores cardíacos, gastrointestinales y pulmonares así como propiedades beneficiosas a nivel inmunológico y de la coagulación: son los denominados efectos no analgésicos de la AET (Kozian 2005). Así podríamos decir que la AET presenta efectos analgésicos y no analgésicos.

6.1. Efectos analgésicos de la anestesia epidural torácica

Los efectos analgésicos se deben a que la administración epidural de anestésicos locales inhibe la secreción de neurotransmisores por las fibras sensitivas aferentes e interrumpe la transmisión de información neural dolorosa desde el asta dorsal de la médula espinal al penetrar en la membrana axonal e inhibir los canales de sodio por lo que reduce la despolarización y la propagación del estímulo nervioso (Fotiadis 2004). Cabe destacar que proporciona mejor analgesia que los opioides sistémicos independientemente del régimen de administración, el lugar de colocación del catéter y el tipo de cirugía (Harris 2007). La analgesia efectiva tiene efectos beneficiosos como permitir la movilización y el retorno a las actividades habituales más precozmente. Por

otro lado, el dolor no controlado tras cirugía se asocia con liberación de citoquinas proinflamatorias, hipercoagulabilidad y activación del sistema neuroendocrino (Suttner 2005). En pacientes predispuestos estos cambios pueden suponer una alteración del equilibrio demanda/aporte de oxígeno y predisponer el desarrollo de síndrome coronario agudo. De hecho, la AET durante las primeras 24 horas post-cirugía se ha asociado a una reducción de IAM postoperatorio del 40% (Suttner 2005) y de trombosis venosa profunda del 44% (Waurick 2005).

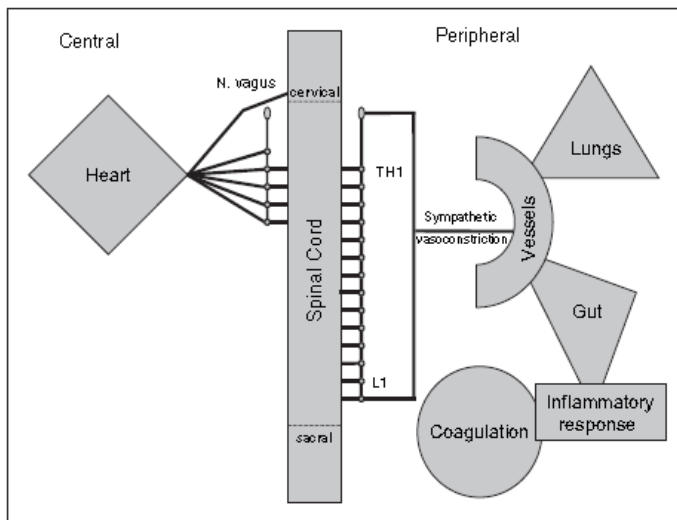
6.2. Efectos no analgésicos de la anestesia epidural torácica

En la producción de los efectos no analgésicos caben dos mecanismos de acción: la simpatectomía torácica transitoria y la absorción sistémica de anestésicos locales administrados vía epidural:

6.2.1 Simpatectomía torácica transitoria

El tronco simpático recibe sus fibras pre-ganglionares de los segmentos T1-L2 (figura 3). Así los órganos situados en cuello y tórax y los miembros superiores reciben su inervación simpática de la médula espinal alta (C1-T2), mientras que los órganos abdominales y los miembros inferiores la reciben de la médula espinal baja (T5-S3). La AET produce bloqueo simpático *regional*, es decir en la zona metamérica afectada por el bloqueo sensitivo y analgésico. Por lo tanto, los efectos de la AET dependerán de la zona bloqueada (tabla 10). La anestesia epidural provoca un incremento de la capacitancia venosa y una relajación de las arteriolas precapilares como consecuencia del bloqueo simpático.

Figura 4. Bases fisiológicas de la anestesia epidural torácica



En el sistema cardiovascular, la AET provoca dilatación de las arterias coronarias, mejorando el aporte de oxígeno y por otra parte disminuye el trabajo ventricular izquierdo y las demandas tisulares miocárdicas, equilibrando en definitiva el balance aporte/demanda de oxígeno. También redistribuye el flujo coronario hacia las zonas de isquemia miocárdica.

La cirugía mayor abdominal se asocia a morbilidad pulmonar por la producción de atelectasias en zonas basales, incremento del shunt intrapulmonar y disfunción diafragmática. Se produce una disminución de la capacidad vital, de la capacidad residual funcional, del volumen espiratorio forzado al primer segundo, de los flujos espiratorios pico y de la saturación arterial de oxígeno. La AET al permitir una mecánica ventilatoria eficaz mejora la movilización de secreciones y el intercambio gaseoso.

Sobre la función gastrointestinal conviene destacar que la mucosa intestinal es especialmente sensible al déficit de perfusión debido a su particular arquitectura vascular con complejos intercambios de oxígeno y extensos requerimientos

nutricionales por su alta funcionalidad. La hipoxia de la mucosa intestinal incrementa su permeabilidad y puede por tanto favorecer la translocación bacteriana y ser un motor para la sepsis. Es más, la reperfusión posterior provoca un daño estructural y funcional de la mucosa y edema intestinal (Bedirli 2011). Por tanto, la hipoperfusión gastrointestinal se asocia con un incremento de la morbi-mortalidad por endotoxemia y disfunción multiorgánica.

A nivel gastrointestinal, la AET provoca una disminución de más del 35% en la resistencia de la arteria mesentérica superior dando lugar a vasodilatación regional sin que exista una redistribución del flujo sistémico ya que no se produce ningún cambio en la fracción de volumen sistólico que se deriva hacia el intestino (Vagts 2003). Por lo tanto, el bloqueo simpático a nivel esplácnico (de T5 a T10) provoca vasodilatación en dicho territorio y tiene efectos beneficiosos sobre la perfusión intestinal: incrementa la perfusión intestinal en condiciones basales (Daudel 2007) mientras retrasa la acidosis intestinal en situación de hipoxia (Daudel 2007), peritonitis (Daudel 2007) e hipotensión marcada (Adolphs 2003), disminuye la gravedad del daño isquemia-reperfusión tras isquemia intestinal al inhibir la peroxidación lipídica (Bedirli 2011) y preserva la perfusión capilar al mantener una presión tisular de oxígeno adecuada en situaciones críticas (hipovolemia, ansiedad, dolor) donde es precisa mayor perfusión para mantener la función inmune (Kabon 2003). Esto se debe a que nuestra primera línea defensiva es el mecanismo oxidativo de los neutrófilos que precisan una determinada presión tisular de oxígeno. Estos efectos reflejan una mejor microcirculación como se ha demostrado por un incremento in vitro de la densidad de las redes capilares de la mucosa intestinal al usar AET, mejoría que fue independiente de la optimización hemodinámica a nivel sistémico (Daudel 2007). Este concepto no es

nuevo, ya en 1964 se demostró en un modelo animal que la denervación esplácnica previa a la inducción de shock endotóxico disminuía la mortalidad del 80 al 20% (Vagts 2003).

Además de su efecto sobre la perfusión intestinal, estudios animales (Adolphs 2003) han objetivado una inhibición de la adhesión leucocitaria por la AET. De esta forma, al prevenir el primer paso de la reacción inflamatoria, atenúa el daño por re-perfusión y disminuye las complicaciones infecciosas postoperatorias.

Sin embargo los pacientes sometidos a cirugía de colon y recto programada no suelen presentar hipoperfusión de la mucosa intestinal (Sielenkamper 2003) salvo que se añada una complicación con componente infeccioso (dehiscencia anastomótica con shock séptico por ejemplo). Por lo tanto, estos efectos beneficiosos probablemente tengan mínima relevancia en pacientes que no están ante una situación de estrés quirúrgico (Trechan 2003). Cabe destacar que dichos efectos no se pueden conseguir con la anestesia epidural a nivel lumbar ya que no bloquea las raíces simpáticas del territorio esplácnico.

El íleo postquirúrgico se asocia a un incremento de la actividad simpática y del estímulo nociceptivo. Por ello la AET disminuye su incidencia sin que esa mayor motilidad intestinal se haya asociado a un incremento de fuga anastomótica (Hahnenkamp 2004).

La anestesia epidural presenta un efecto directo sobre la agregación plaquetaria disminuyendo la hipercoagulabilidad plaquetaria.

En cuanto a la respuesta al estrés quirúrgico, los resultados son controvertidos. Así para la mayoría de autores, la anestesia epidural torácica puede ser protectora y atenúa la respuesta endocrina y metabólica tras cirugía mayor (Kozian 2005, Kaba 2007, Marret 2007, Masaka 2004), pero para otros este efecto sólo se produce bloqueando las fibras simpáticas hasta C3-C4 responsables de la inervación frénica del diafragma y por lo tanto, bloquear hasta T4, lo correspondiente a la inervación sensitiva del hemiabdomen superior, no es suficiente para suprimir dicha respuesta. Lo que sí parece claro es que el bloqueo nociceptivo provocado por la AET suprime la vasoconstricción y la respuesta adrenérgica causada por la cirugía e incrementa la presión tisular de oxígeno (Waurick 2008).

Por otro lado la anestesia epidural se ha asociado con mejor calidad de vida a las 3 y 6 semanas tras la cirugía, probablemente debido al mejor control analgésico y a la movilización y nutrición más precoces (Waurick 2008).

Tabla 10. Efectos de la anestesia epidural torácica en los diferentes sistemas

Sistema	Efectos
Cardiaco	Bradicardia y reducción del trabajo ventricular izquierdo Mejoría de la función ventricular izquierda Reducción de la morbilidad cardiaca Se ha utilizado como tratamiento de la angina refractaria
Respiratorio	Mejoría de la función pulmonar y diafragmática Disminución de la incidencia de atelectasias Disminución de las infecciones pulmonares Disminución de la morbilidad pulmonar tras cirugía mayor

Gastrointestinal	Protección frente a la hipoperfusión esplácnica Recuperación más precoz de la función gastrointestinal tras cirugía abdominal sin aumentar el riesgo anastomótico
Hematológico	Anti-trombótico Estimula la actividad antifibrinolítica
Hepático	Mejora la perfusión microvascular hepática Atenúa la adhesión leucocitaria intrahepática en sepsis
Endocrino	Facilita la liberación de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina optimizando la energía necesaria para suplir las necesidades catabólicas de la cirugía
Genitourinario	No produce retención urinaria al no bloquear las raíces lumbosacras
Locomotor	Permite la movilización precoz al no bloquear las raíces lumbosacras

6.2.2 Absorción sistémica de anestésicos locales administrados vía epidural

La AET puede atenuar la respuesta neuroendocrina y metabólica al estrés quirúrgico.

La absorción sistémica de anestésico local que se produce tras administración vía epidural, por una vía alternativa al bloqueo de los canales de sodio todavía no bien descrita, presenta propiedades antiinflamatorias y puede por tanto modular una respuesta inflamatoria excesiva, disminuir el daño tisular y proteger la integridad microvascular (Xu 2008, Daudel 2007).

Así los anestésicos locales afectan directamente a la función de los polimorfonucleares, macrófagos y monolitos. Reducen su capacidad para migrar al foco inflamatorio e inhiben su estimulación, lo que evita una respuesta inflamatoria excesiva e incontrolada sin disminuir la respuesta inmune defensiva del huésped. Se ha

visto además que disminuyen la secreción in vitro de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 e IL-8 y la permeabilidad microvascular (Hahnenkamp 2004).

De hecho, estudios tras cirugía de colon y recto usando lidocaína intravenosa versus analgesia intravenosa (Kaba 2007, Herroeder 2007) han encontrado resultados clínicos similares al uso de AET con anestésicos locales: menos dolor en reposo y a la movilización, una recuperación más precoz de la función gastrointestinal y una menor estancia hospitalaria. Sin embargo no han podido reproducir el efecto sobre la inhibición de la respuesta al estrés quirúrgico medido por la secreción plasmática de cortisol, catecolaminas y proteína C reactiva. Por otro lado, Herroeder sí que ha demostrado una atenuación en la secreción postoperatoria de citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8), complemento (C3a) y formación de agregados plaquetarios administrando lidocaína intravenosa. En ninguno de los estudios los pacientes experimentaron efectos adversos secundarios. Por lo tanto, la administración sistémica de anestésicos locales puede ser una alternativa válida en pacientes en los que la AET esté contraindicada.

Como conclusión podríamos decir que los anestésicos locales reducen la respuesta inflamatoria por dos vías de actuación: bloqueando la transmisión neural en el lugar del daño tisular y por sus propiedades antiinflamatorias sistémicas.

Tabla 11. Estudios publicados sobre la respuesta endocrina e inflamatoria tras anestesia general versus anestesia combinada en cirugía abdominal

Autor	Diseño	Muestra (AET vs AG)	Nivel bloqueo	Resultados en pacientes con AET
Beilin 2003	RCT	35 vs 70	NA	Menor supresión de la respuesta linfoproliferativa postoperatoria y menor incremento de IL-1 β e IL-6 No diferencias en IL-2 ni citotoxicidad de NK
Wu 2004	RCT	20 vs 20	T2-T8	Menor secreción de IL-1RA, IL-6 e IL-8 No diferencias en IL-1 y TNF- α
Suttner 2005	Prospectivo	14 vs 14	T2-T7	Menor secreción plasmática de BNP y epinefrina
	RCT	15 vs 15	C3-L2	Menor secreción de catecolaminas No diferencias en cortisol, PCR, IL-1 β , IL-6 e IL-10
Kuo 2006	RCT	20 vs 20	T2-T9	Menor secreción de IL-1RA IL-6 e IL-8
Kawasaki 2007	RCT	10 vs 10	T4	No diferencias en cortisol ni en inhibición de la fagocitosis
Malenkovik 2008	RCT	8 vs 8	NA	Menor incremento de cortisol en plasma
Hong 2008	RCT	20 vs 20	T9-L2	Menor incremento de IL-6 Retorno más precoz de IL-2 a sus valores basales
Ahlers 2008	RCT	27 vs 27	T2-T10	Menor secreción de cortisol y epinefrina Mayor ratio IFN- γ /IL-10 y linfocitos Th
Dermitzaki 2009	RCT	17 vs 18	T4	No diferencias en IL-6 ni TNF- α
Yu 2011	RCT	40 vs 40	NA	Menor secreción de IL-6, IL-8 y TNF- α

6.3. Efectos adversos, contraindicaciones y limitaciones de la técnica

Los efectos adversos graves provocados por la AET son principalmente lesión nerviosa, hematoma epidural e infección del sistema nervioso central. Son infrecuentes (<1/10.000 pacientes). La punción dural que provoca cefalea y fotofobia es la complicación reversible más frecuente (1,3% de pacientes). Debemos asimismo recordar que la administración de anestésico local vía epidural generalmente se asocia a hipotensión secundaria al bloqueo simpático y suele precisar fluidoterapia y/o agentes vasoconstrictores.

Sus contraindicaciones absolutas son el rechazo del paciente, la existencia de coagulopatía, alergia a anestésicos locales e infección en la zona de punción.

Las contraindicaciones relativas son bacteriemia, hipertensión intracraneal, inestabilidad hemodinámica, cirugía previa en la zona de punción y ciertas enfermedades neurológicas.

Además debemos tener en cuenta que es una técnica cara, requiere un aprendizaje concreto y seguimiento de su buen funcionamiento en planta por parte de enfermería.

6.4. La anestesia epidural en el programa de recuperación precoz tras cirugía de colon y recto

Un estudio publicado en 2002 (Kozian 2005) demostraba que la AET en cirugía mayor se asociaba a una disminución de la morbilidad aunque no de la mortalidad, probablemente secundaria a mejor control analgésico, menos complicaciones respiratorias, extubación más precoz y recuperación de la función gastrointestinal más rápida. Liu (Liu 2007) publicó una revisión sobre 18 meta-análisis, 10 revisiones

sistemáticas y 8 estudios randomizados controlados sobre el uso de AET en diferentes cirugías y concluyeron que existe poca evidencia de que la anestesia epidural torácica disminuya la mortalidad. Por otro lado una revisión sistemática publicada en 2007 sobre 16 estudios randomizados controlados usando AET vs opioides para cirugía colorrectal (Marret 2007), encontraba que la AET no acortaba la estancia hospitalaria a pesar de mejorar la analgesia y disminuir el íleo postoperatorio. Dicha estancia sí era menor si se llevaba a cabo un programa de rehabilitación precoz. Como consecuencia, dados sus escasos efectos adversos y sus potenciales beneficios, la AET se recomienda como parte integral de programas multidisciplinarios de recuperación precoz tras cirugía colorrectal con protocolos estandarizados en múltiples centros anglosajones (tabla 10).

El objetivo final de dichos programas es conseguir una cirugía libre de estrés y de dolor, con menor incidencia de disfunción orgánica y morbilidad y por tanto, con una recuperación más precoz (Kehlet 2008). Un ejemplo de ello es el grupo ERAS (acrónimo en inglés de Enhanced Recovery after Surgery) que usando los principios de anestesia epidural, nutrición enteral precoz y evitando la preparación preoperatoria del colon y el uso de drenajes han demostrado disminuir la morbilidad y la estancia hospitalaria (Skipworth 2009). Existen así mismo múltiples estudios randomizados controlados que apoyan el uso de este tipo de programas (Kehlet 2008, Gatt 2005). Cabe destacar que en cirugía colorrectal abierta, la AET ha sido el factor más efectivo para atenuar la respuesta metabólica que origina disfunción orgánica (Kehlet 2008). Por otra parte, otro de los objetivos es la realización siempre que sea factible de cirugía laparoscópica (Harris 2007) donde la aplicación de este protocolo disminuye aún más la respuesta sistémica (King 2005).

Sin embargo, a pesar de la implementación de dichas estrategias, la cirugía de colon y recto en pacientes de alto riesgo sigue presentando una morbilidad perioperatoria a los 30 días del 20-30% (Skipworth 2009) fundamentalmente en aquellos pacientes con importantes comorbilidades de base. En base a ello, un estudio publicado en el 2009 trataba un pequeño grupo de pacientes de alto riesgo con TEA más anestesia intradural lumbar sin la aplicación de anestesia general. Los autores encontraron una recuperación postoperatoria precoz, analgesia eficaz y una disminución clara de la morbilidad y mortalidad (Skipworth 2009).

Tabla 12. Métodos y resultados de los programas de recuperación precoz tras cirugía de colon y recto comparados con un abordaje tradicional

Métodos basados en la evidencia	Resultados
Anestesia/analgesia epidural	Menor duración de íleo postquirúrgico
Evitar la sobre-hidratación y la hipotermia intraoperatorias	Mayor capacidad funcional
No preparación de colon previa	Menor morbilidad cardiopulmonar
No uso rutinario de drenajes	Menor estancia hospitalaria
No uso rutinario de sonda nasogástrica	No aumento de reingresos
Nutrición y movilización precoz	Menor convalencia postoperatoria
Criterios de alta bien definidos	Menores costes sanitarios

6.5. Anestesia epidural y recurrencia tumoral

Existen tres razones por las que potencialmente la anestesia epidural podría disminuir la recurrencia tumoral (Snyder 2010):

- 1) El bloqueo simpático atenúa la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico y como consecuencia puede disminuir los efectos inmunosupresores de la cirugía.
- 2) Al usar AET, se reducen las necesidades de anestésicos generales y opioides que como hemos visto tienen efecto inmunosupresor.
- 3) Los anestésicos locales empleados pueden tener efecto antitumoral. Así la lidocaína inhibe in vitro la proliferación de células tumorales de osteosarcoma (Snyder 2010) y cáncer de lengua (Sakaguchi 2006) mientras que la ropivacaina suprime el crecimiento in vitro de células tumorales en pacientes con colitis ulcerosa (Snyder 2010).

En dos modelos animales, la anestesia espinal ha demostrado disminuir el crecimiento tumoral y la incidencia de metástasis pulmonares y hepáticas respectivamente (Snyder 2010).

Se han publicado varios estudios retrospectivos con la hipótesis de que la técnica anestésica puede potencialmente reducir la incidencia de metástasis. En cirugía de melanoma (Schlagenhauff 2000), la resección bajo anestesia general se asoció a una disminución en la supervivencia (riesgo relativo 1,46) comparada con resección bajo anestesia local. En pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta, los pacientes con anestesia epidural presentaban una reducción en la incidencia de recurrencia bioquímica (niveles de antígeno prostático) del 57% comparado con pacientes con analgesia intravenosa. Exadaktylos demostró una disminución en la incidencia de metástasis cuatro veces mayor en pacientes que recibieron anestesia-analgesia paravertebral para resección de tumor primario de mama comparada con mujeres

analgesiadas con morfina intravenosa. En cuanto a la supervivencia a largo plazo en cáncer colorrectal, Christopherson (2008) encontró que la anestesia epidural incrementaba la supervivencia a los 1.46 años en pacientes sin metástasis mientras que no tenía ningún efecto sobre los pacientes con metástasis en el momento de la cirugía. Por su parte, Gottschalk (2010) no encontró ninguna asociación entre anestesia epidural y menor recurrencia tumoral.

Se han publicado pocos estudios prospectivos (tabla 13). En la actualidad se están realizando tres estudios prospectivos sobre la influencia de la anestesia epidural en la recurrencia tumoral en cirugía de colon y recto (NCT00684229) mama (NCT00418457) y pulmón (NCT01179308).

Tabla 13. Estudios publicados sobre la respuesta angiogénica tras anestesia general versus anestesia combinada

Autor	Diseño	Muestra (AE vs AG)	Nivel bloqueo	Resultados en pacientes con AET
O'Riain 2005	RCT	15 vs 15	T3-T4	No diferencias en VEGF ni PGE ₂ Menor secreción de cortisol y PCR
Looney 2010	RCT	20 vs 20	T2-T3	Menor secreción de VEGF Mayor secreción de TFG-β
Deegan 2010	RCT	15 vs 17	T2-T3	Menor secreción de IL-1β, MMP-3 y MMP-9 y mayor secreción de IL-10

Dos publicaciones recientes sugieren que la AET incrementa la secreción de VEGF a través de la expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible (i-NOS) lo que contribuye a la mejor permeabilidad vascular y disminución del daño isquemia-reperusión que se atribuye a la anestesia epidural (Onan 2011, Gonca 2007).

HIPÓTESIS

La cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica) y la anestesia epidural torácica pueden atenuar las respuestas inflamatoria y neuroendocrina secundarias a la cirugía. Por lo tanto nuestra hipótesis es que en cirugía de tumor de colon y recto, la técnica laparoscópica y la anestesia epidural torácica disminuyen la inflamación y secreción neuroendocrina postoperatorias comparados con el abordaje tradicional: cirugía abierta bajo anestesia general convencional.

Por otra parte, se ha demostrado una interrelación entre inflamación y angiogénesis. En esta línea de pensamiento, la utilización de técnicas regionales con anestésicos locales y la cirugía mínimamente invasiva parecen proteger la respuesta inmune antimetastásica del organismo. Así también postulamos que el mayor grado inflamatorio asociado a la cirugía abierta bajo anestesia convencional se relacionará con un mayor grado de angiogénesis y progresión tumoral.

Este es el primer estudio publicado que permite la comparación simultánea entre cirugía laparoscópica y anestesia epidural torácica en una misma muestra de pacientes en términos de atenuación de la respuesta inflamatoria, neuroendocrina y angiogénesis.

La importancia de nuestra hipótesis es que la atenuación de dichas respuestas inflamatoria y neuroendocrina puede disminuir la morbilidad y mortalidad a corto plazo fundamentalmente en pacientes de alto riesgo. Por su parte, la disminución de la angiogénesis puede potencialmente disminuir la recidiva tumoral y las metástasis, y como consecuencia, incrementar la supervivencia a largo plazo.

OBJETIVOS

- Comparar la respuesta inflamatoria, neuroendocrina y angiogénica en el postoperatorio inmediato entre dos tipos de tratamiento quirúrgico (abierto versus laparoscópico) para el carcinoma colorrectal.
- Estudiar la influencia de la anestesia epidural sobre la respuesta inflamatoria y angiogénica en cirugía abierta colorrectal.
- Establecer una comparación entre la cirugía laparoscópica y la anestesia epidural en términos de atenuación de la respuesta inflamatoria, neuroendocrina y angiogénica.
- Comparar los parámetros de morbilidad y mortalidad de estos pacientes dependiendo del tipo de cirugía y anestesia empleada.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

En este estudio se incluyeron pacientes programados para cirugía colorrectal consecutivamente desde junio de 2007 a mayo de 2009 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Para demostrar nuestra hipótesis, hemos diseñado una muestra con 3 grupos:

- Grupo control: Pacientes sometidos a cirugía colon y recto abierta bajo anestesia general convencional.
- Grupo epidural: Pacientes sometidos a cirugía colon y recto abierta bajo anestesia combinada (general más epidural torácica).
- Grupo laparoscópico: Pacientes sometidos a cirugía colon y recto laparoscópica bajo anestesia general convencional.

2. MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico, longitudinal y prospectivo. En nuestro hospital existen dos equipos quirúrgicos con ratio cirujanos/presión asistencial y características organizativas semejantes. En el periodo en que se llevó a cabo el estudio, uno estaba especialmente entrenado en cirugía laparoscópica mientras que el otro realizaba tradicionalmente cirugía abierta. En los últimos años se han ampliado las indicaciones de cirugía laparoscópica siendo en el momento actual la técnica más empleada en ambos servicios, sin embargo hasta mayo de 2009 cuando finalizó la recogida de

pacientes la tendencia se mantenía como hemos descrito anteriormente. Ambos equipos quirúrgicos reciben pacientes aleatoriamente del área geográfica correspondiente a nuestro hospital. Para minimizar los posibles sesgos, los pacientes se reclutaron para una u otra cirugía según un diseño basado en la experiencia de cada equipo quirúrgico, es decir el paciente aleatoriamente se incluye en un servicio de cirugía y este servicio decide el procedimiento quirúrgico (Walter 2008). Se realizó así debido a la dificultad práctica de realizar un estudio randomizado clásico no sesgado por las preferencias del cirujano y/o el paciente y por la imposibilidad de realizar un doble ciego sobre la técnica quirúrgica.

Los pacientes que se programaban para cirugía abierta, eran randomizados según el programa informático SPSS para recibir una de las dos técnicas anestésicas: combinada versus anestesia general convencional. Tampoco se realizó un estudio doble ciego en este punto ya que, debido a las complicaciones asociadas a la técnica, se consideró que no era ético realizar una punción epidural que no se iba a utilizar en el grupo de analgesia sistémica. El equipo responsable del procesamiento de las muestras y análisis de los resultados no conocía a qué grupo pertenecía cada paciente ya que recibían un tubo de análisis con un número de serie como única identificación.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en Mayo de 2007 (código 82/07). Todos los pacientes fueron informados exhaustivamente sobre el estudio, la necesidad de toma adicional de muestras sanguíneas y las repercusiones de su participación. Todos aquellos que aceptaron participar, firmaron un consentimiento informado específico para este estudio. El anonimato de cada paciente estaba cuidadosamente protegido de

manera que en la hoja de recogida de datos eran identificados únicamente con un número de registro mientras que la equivalencia entre dicho número y la identidad del paciente se encontraba en otra base de datos separada y sólo en posesión de uno de los autores. Este estudio se ha realizado de acuerdo con los estándares éticos firmados en la Declaración de Helsinki de 1975 para la realización de estudios clínicos en humanos.

Marcadores plasmáticos

Hemos utilizado como biomarcador principal de la respuesta inflamatoria, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) ya que es la principal citoquina responsable del reclutamiento de monocitos en el endotelio activado. Por lo tanto, está implicada en los primeros pasos de la cascada inflamatoria y supone un indicador sensible y precoz de la misma. Junto al análisis de esta citoquina, también hemos realizado la medición de otros marcadores inflamatorios: interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), proteína C reactiva (PCR) y recuento leuco y linfocitario.

Hemos medido interleukina-4 (IL-4) para valorar el grado de respuesta anti-inflamatoria, óxido nítrico (NO) como índice de motilidad intestinal, procalcitonina (PCT) de translocación bacteriana y lactato como marcador de perfusión tisular periférica.

Para valorar la respuesta neuroendocrina se han analizado los valores plasmáticos de cortisol y aldosterona. Como marcadores de respuesta angiogénica y progresión tumoral hemos usado el factor de crecimiento endotelial vascular y metaloproteasas de la matriz 3 y 9.

Tipo de cirugía

Hemos elegido la cirugía de colon y recto ya que se trata de una entidad frecuente con un alto grado de respuesta inflamatoria postoperatoria y que asocia una morbilidad elevada. En el colon reside una extensa flora bacteriana y cualquier manipulación sobre el mismo puede comprometer la integridad de la barrera intestinal e iniciar la respuesta inmune del organismo (Tsimogiannis 2011,1)

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes programados para cirugía colorrectal en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre Junio de 2007 y Mayo de 2009.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años de edad
- Cirugía urgente o urgente diferida. Este estudio está diseñado para pacientes programados para cirugía electiva.
- Presencia de obstrucción intestinal ya que no es posible protocolizar la técnica quirúrgica en este caso.
- Carcinoma in situ ya que como hemos visto que para algunos autores no deben considerarse tumores sino adenomas con displasia epitelial grave.
- Existencia de cualquier contraindicación para el posicionamiento del catéter epidural: coagulopatía, infección en la zona de punción o rechazo del paciente.
- Toma reciente de antiinflamatorios no esteroideos o corticoides ya que pueden alterar la respuesta inflamatoria y neuroendocrina postquirúrgica.

- Existencia de enfermedad autoinmune, porque estos pacientes pueden presentar una respuesta inflamatoria alterada basalmente.
- Presencia de enfermedad infecciosa documentada en el momento del estudio, ya que elevaría por sí misma varios de los marcadores que hemos medido y por tanto no se podría atribuir dicho aumento a la técnica quirúrgica y/o anestésica exclusivamente.

Los procedimientos anestésico y quirúrgico que detallamos a continuación se han realizado de una manera estándar para todos los pacientes incluidos en el estudio.

2.3 Procedimientos

Procedimiento anestésico

El día previo a la cirugía, se informaba a los pacientes del funcionamiento de los sistemas de perfusión controlada por el paciente tanto intravenosa como epidural.

La mañana de la cirugía, los pacientes eran premedicados con 1.5 miligramos (mg) de clonazepam vía oral (v.o.) una hora antes de su entrada en quirófano.

Una vez en la sala operatoria y tras la monitorización básica de electrocardiograma con dos derivaciones (II y V5), presión arterial no invasiva y saturación periférica de oxígeno, se procedía a la inducción anestésica con propofol a 2-3 miligramos por kilogramo de peso (mg/kg), fentanilo a 3 microgramos por kilogramo de peso ($\mu\text{gr}/\text{kg}$) y rocuronio a 0.6 mg/kg. Posteriormente, se lleva a cabo la intubación endotraqueal y la conexión a ventilación mecánica que se programa para mantener al paciente normocápnico (presión de carbónico al final de la espiración de 35 ± 3 milímetros de

mercurio (mmHg)) con un volumen corriente de 6-7 mililitros por kilogramo de peso ideal.

El mantenimiento de la anestesia se realiza con una mezcla de oxígeno-aire al 50% y sevoflurano al 1-2% para mantener un índice bispectral (registro de la profundidad anestésica basado en la actividad eléctrica cerebral) entre 40 y 50. Usamos bolos de mantenimiento de rocuronio a 0.1-0.15 mg/kg según la monitorización obtenida de un neuroestimulador periférico colocado en el nervio cubital. Para el mantenimiento de un nivel analgésico adecuado en los grupos control y laparoscópico, se administraron bolos de fentanilo de 50 a 150 µgr según las necesidades analgésicas estimadas y la respuesta catecolaminérgica. En el grupo epidural, se colocó un catéter epidural previo a la inducción anestésica. Con el paciente en sedestación, se realizó punción en línea media entre los espacios torácicos 7 y 10 mediante jeringa específica de baja resistencia. El catéter se introdujo 4 cm cranealmente en el espacio epidural. Se administró una dosis de prueba de 4 mililitros (mL) de lidocaína al 1% con adrenalina para comprobar que no se había realizado una punción vascular o intraneural inadvertida. Si todo era correcto, se procedía a tunelización subcutánea y fijación del catéter. Se colocaba al paciente en decúbito supino y se procedía a la inducción anestésica antes descrita. Tras ella y antes de la incisión quirúrgica, se administraba un bolo de 8 a 12 mL de bupivacaina al 0.5% según las metámeras necesarias para anestesiar la zona de irradiación de la cirugía. Tras dicho bolo, se iniciaba una perfusión continua de bupivacaina al 0.5% de 7 a 10 mililitros por hora (mL/h) por el catéter epidural.

Para la monitorización hemodinámica, utilizamos el sistema Vigileo™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) conectado a un catéter situado en la arteria radial, el sensor FlotTrac™. Dicho sistema además de permitir la medición invasiva de la presión arterial y la obtención de muestras sanguíneas, se basa en el análisis de la curva de presión arterial para monitorizar (1) el volumen sistólico y por tanto, el gasto cardiaco (volumen sistólico x frecuencia cardiaca) y (2) la variación de volumen sistólico (VVS), predictor dinámico de la respuesta a la administración de volumen. Se canalizó una vía central en función de las necesidades del paciente según criterio del anestesiólogo responsable del caso en quirófano, fundamentalmente si el paciente presentaba cardiopatía isquémica, valvulopatía grave o previsiblemente precisaría nutrición parenteral total en el postoperatorio.

La temperatura intraoperatoria se monitorizó en todos los pacientes mediante una sonda vesical con sensor térmico. Se mantuvo por encima de 36°C gracias al uso de sistema de infusión y calentamiento de fluidos y de mantas térmicas. Se evitaron así las consecuencias que produce la hipotermia intraoperatoria entre ellas la alteración de la respuesta inmune (disfunción de neutrófilos y macrófagos) así como el aumento de incidencia de infección de la herida quirúrgica.

En cuanto a la reposición de fluidos, en todos los pacientes se realizó una infusión de mantenimiento con suero salino isotónico de 5 a 6 mililitros por kilogramo de peso ideal por hora. Si la VVS medida por el sistema Vigileo™ era mayor del 12%, lo que indica que el paciente está hipovolémico y predice una respuesta adecuada a la administración de volumen, se asociaba una infusión de 250 mL de una solución coloidal que se repetía hasta conseguir una VVS menor del 12%. Si a pesar de la

corrección de la VVS, el paciente presentaba una hipotensión mayor del 20% de su presión arterial basal, se consideraba que el paciente no estaba hipotenso por hipovolemia sino por vasodilatación y disminución de las resistencias sistémicas periféricas y por tanto se administraban bolos de efedrina de 10 mg si el paciente estaba bradicárdico o de fenilefrina de 0.1 mg si por el contrario se encontraba taquicárdico, hasta el mantenimiento de una presión arterial igual a la basal \pm 20%. Se realizó transfusión de hemoderivados para mantener una hemoglobina mayor o igual a 8 gramos por decilitro (gr/dL).

Intraoperatoriamente, se realizaron análisis periódicos de gasometría arterial, electrolitos séricos (sodio, potasio, calcio iónico), hemograma y glucemia y todos ellos se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

Tras la cirugía el paciente era extubado si cumplía los criterios adecuados para ello:

- Respiratorios: ventilación espontánea que consigue una saturación periférica de oxígeno mayor del 95% con una FiO₂ menor del 50% gracias a volúmenes corrientes mayores de 5 a 8 mL/kg y una frecuencia respiratoria de 12 a 25 respiraciones por minuto.
- Decurarización completa
- Adecuado nivel de conciencia con respuesta a órdenes sencillas
- Estabilidad hemodinámica: presión arterial y frecuencia cardíaca \pm 20% de su basal sin fármacos vasoactivos
- Normotermia (temperatura central mayor de 36°C)
- Control del dolor
- Ausencia de complicaciones quirúrgica

Si el paciente no cumplía alguno de dichos criterios, era trasladado intubado a la Unidad de Recuperación Postanestésica.

Procedimiento quirúrgico

Previo a la cirugía todos los pacientes se habían sometido a un estudio de extensión mediante tomografía axial computerizada y a una colonoscopia reglada.

En nuestro hospital en el momento de realizar el estudio, en todos los pacientes programados para cirugía colorrectal electiva se realizaba preparación mecánica del colon y recto para disminuir el riesgo de contaminación abdominal. Dicha preparación consistía en dieta líquida, un enema de limpieza cada 12 horas y dos antibióticos (neomicina 500 mg y tetraciclina 250 mg ambos cada 6 horas vía oral) desde 48 horas antes de la cirugía.

Las técnicas quirúrgicas consistieron en resección de colon derecho e izquierdo y resección anterior baja de recto.

Las cirugías abiertas se llevaron a cabo con el paciente en decúbito supino. La incisión quirúrgica fue una laparotomía media ya que proporciona una buena exposición del lecho quirúrgico y permite la realización de un estoma no previsto inicialmente. Se realiza exploración cuidadosa de la extensión de la enfermedad con palpación y visualización de las superficies hepática y peritoneal así como exploración del drenaje linfático del tumor hasta el área para-aórtica. La resección ha incluido la liberación de adherencias que incluso en el caso de ser inflamatorias han provocado la resección en bloque de toda la pieza para evitar una transección tumoral que podría provocar una diseminación de células neoplásicas. En el caso de tumores localizados desde ciego

hasta la parte proximal del colon transverso, se realizó hemicolectomía derecha con sección ileal a unos 10-15 cm de la válvula ileocecal y sección cólica a nivel de la mitad del mesocolon transverso y el epiplón. Los tumores localizados en zona medial del colon transverso y ángulo esplénico se trataron con una hemicolectomía derecha ampliada. La anastomosis ileocólica se realizó con sutura mecánica. Los tumores de colon descendente y sigma se trataron mediante hemicolectomía izquierda y reconstrucción mediante anastomosis mecánica colorrectal con la grapadora circular introducida por vía anal (técnica de doble grapado). Se realizó resección asociada a colostomía en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. En los tumores de recto, la sección proximal se realizó en la unión entre colon sigmoide y colon izquierdo y la sección distal al menos a 1 cm del margen macroscópico del tumor. En los tumores de tercio medio e inferior del recto, se realizó una resección completa del mesorrecto. La anastomosis colorrectal baja se realizó de manera mecánica con endograpadora.

En las cirugías laparoscópicas, el neumoperitoneo se consiguió a través de una punción umbilical con una aguja de Veress. Se mantuvo una presión intraabdominal entre 12 y 14 mmHg. Tras ello, se procedió a la colocación de tres o cuatro trócares con una incisión de 10 a 12 mm cada uno. En el caso de hemicolectomía derecha, el paciente se posicionaba en decúbito lateral izquierdo. Se han utilizado tres trócares, en hipocondrio derecho, línea media infraumbilical y fosa iliaca derecha. La resección de la pieza y la anastomosis se realizaron de manera extracorpórea a través de una incisión transversa de 4 a 5 cm sin disección muscular en el cuadrante inferior derecho. En el caso de hemicolectomía izquierda, el paciente se colocaba en decúbito lateral derecho y Trendelenburg forzado. Se han usado tres trócares, en fosa iliaca derecha e izquierda y flanco derecho. Cuando se ha precisado movilizar el ángulo esplénico se ha

utilizado un cuatro trocar en epigastrio. En casos de tumores altos con anastomosis colo-colónica, la resección de la pieza y la anastomosis se realizaron de manera extracorpórea a través de una incisión transversa de 4 a 5 cm sin disección muscular en el cuadrante inferior izquierdo. En el caso de tumores que tras su resección hayan precisado anastomosis colorrectal, la resección de la pieza se realizó extracorpóreamente y la anastomosis por vía laparoscópica tras cerrar la minilaparotomía necesaria para dicha resección. Se restablece el neumoperitoneo y la posición de Trendelenburg y se realiza una anastomosis colorrectal mecánica con técnica de doble grapado como hemos descrito en la cirugía abierta. En los tumores de recto, la técnica y posición empleadas han sido las mismas que para la hemicolectomía izquierda, con los cuatro trócares descritos y generalmente un quinto trocar suprapúbico. En este caso la disección pélvica, el grapado y sección del recto se han realizado de manera extracorpórea.

En ambos grupos, la resección quirúrgica fue realizada según los principios de resección oncológica: márgenes amplios, ligadura de los vasos mesentéricos en su origen, mínima manipulación del tumor y excisión de los nódulos linfáticos regionales si estaban presentes.

La profilaxis antibiótica consistió en 240 mg de gentamicina y 500 mg de metronidazol treinta minutos antes de la incisión quirúrgica. Se colocó una sonda nasogástrica en todos los pacientes que fue retirada al final de la cirugía.

Actitud postoperatoria

Tras la cirugía el paciente es trasladado a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), donde se mantiene la monitorización empleada en quirófano:

electrocardiograma con dos derivaciones (II y V5), presión arterial invasiva y saturación periférica de oxígeno. Si el paciente ha sido extubado en quirófano, se coloca un soporte de oxígeno consistente en mascarilla facial u oxitubo para conseguir una saturación periférica de oxígeno superior al 94-95%. Si el paciente ingresa intubado en URPA se procede a desconexión progresiva de la ventilación mecánica hasta la extubación lo más precozmente posible.

Para el control analgésico en los grupos control y laparoscópico se administra una dosis inicial de morfina de 4 a 7 mg seguido de una perfusión también de morfina controlada por el paciente consistente en un ritmo continuo a 0.5 mg/h más bolos de rescate de 1.5 mg hasta un máximo de 3 bolos por hora. En el grupo epidural se inicia una perfusión también controlada por el paciente de bupivacaina al 0.125% de 7 a 10 mL/h con bolos de rescate adicionales de 7 mL con un máximo de 2 bolos por hora por catéter epidural. Todos los pacientes recibieron además paracetamol 1 gramo cada 8 horas y desketoprofeno 50 mg cada 8 horas alternos siempre que el paciente no tuviera alergia a alguno de estos principios activos. El correcto control analgésico es evaluado por el médico de guardia en la Unidad.

Los criterios usados para dar el alta de la URPA fueron la presencia de estabilidad hemodinámica, ventilación eupneica, ausencia de signos externos de sangrado y adecuado control analgésico.

En el grupo epidural, a las 72 horas de la cirugía, se retira el catéter epidural así como la sonda urinaria en todos los pacientes. Se pauta heparina de bajo peso molecular a las 6 horas del fin de la cirugía. Se comienza tolerancia vía oral con líquidos a las 10

horas del fin de la cirugía. Se inicia la movilización del paciente el primer día de postoperatorio en planta.

Los criterios usados para el alta hospitalaria fueron la adecuada tolerancia a la ingesta oral, motilidad intestinal y movilidad.

Recogida de datos

Los antecedentes personales médicos y quirúrgicos de cada paciente, los datos intraoperatorios, progresión postoperatoria, tiempo de estancia en URPA y hospitalaria se recogieron en una base de datos en SPSS 15.0 (tabla 1) a la que sólo ha tenido acceso el equipo investigador.

Como hemos comentado, el tiempo de inclusión de pacientes en el estudio ha sido de 22 meses (de Junio de 2007 a Abril de 2009). El tiempo de recogida y análisis de los datos ha sido de 38 meses (de Junio de 2007 a Agosto de 2010).

Tabla 1. Datos recogidos de cada paciente

Preoperatorios	Intraoperatorios	Postoperatorios
Edad/Sexo	Tipo de incisión quirúrgica	Tiempo ventilación mecánica
Índice de masa corporal	Duración de la cirugía	Sobrecarga de volumen
Hipertensión arterial	Sobrecarga de volumen	Fármacos vasoactivos
Diabetes mellitus	Fármacos vasoactivos	Transfusión de hemoderivados
Insuficiencia respiratoria	Transfusión de hemoderivados	Re-intervención
Arritmias	Inestabilidad hemodinámica	Complicaciones quirúrgicas
Insuficiencia cardiaca	Diuresis media	Complicaciones respiratorias
Infarto agudo de miocardio	Complicaciones	Complicaciones infecciosas

Insuficiencia renal crónica	Reconversión	Complicaciones cardiológicas
Enfermedad hepatocelular	Extubación	Complicaciones renales
Nivel de hemoglobina		Nutrición parenteral total
ASA		Tiempo estancia en URPA
Tipo de resección		Tiempo estancia hospitalaria
Estadaje tumoral		Fallecimiento

Para la recogida de estas variables en todos los pacientes nos hemos ceñido a una definición concreta de cada una de ellas, que a continuación describimos.

2.4 Definición de variables

Definiciones de las variables preoperatorias

Índice de masa corporal (IMC): es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Se calcula mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso(kg)}}{\text{talla(m)}^2}$$

Hipertensión arterial (HTA): enfermedad crónica caracterizada por una presión sistólica sostenida por encima de 139 mmHg o una presión diastólica sostenida mayor de 89 mmHg asociada a la toma de al menos un fármaco antihipertensivo.

Diabetes mellitus: previamente diagnosticado con tratamiento (insulina o antidiabéticos orales) ó recién diagnosticada según los criterios de la OMS: Una glucosa en ayunas superior a 126 mg/dl (7 mmol/l) o la presencia de unos niveles de glucosa por encima de 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en un análisis de dos horas posterior a una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos

Insuficiencia respiratoria: Hemos definido como tal cualquiera de las siguientes:

- Tipo I ($P_aO_2=50\text{mmHg}$ con $F_iO_2=0,21$)
- Tipo II ($P_aCO_2=50\text{mmHg}$)
- Enfermedad restrictiva grave ($FEV_1<30\%$)
- Ingreso hospitalario en los últimos dos años por insuficiencia respiratoria aguda
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Se caracteriza por una limitación al flujo de aire (respiratorio) que puede o no ser completamente reversible. La limitación al flujo de aire (respiratorio) es por lo general progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anómala a partículas o gases tóxicos. Los sujetos con EPOC presentan una FEV_1 post-broncodilatador menor al 80% y una relación FEV_1/FVC menor a 0.70.

Arritmias: cualquier alteración del ritmo cardiaco documentada en un electrocardiograma y que requiera el uso de fármacos antiarrítmicos para su tratamiento.

Insuficiencia cardiaca congestiva: definida según los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Cardiología como la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca, disnea, edema y fatiga, en reposo o en ejercicio, más la evidencia de disfunción sistólica o diastólica (en reposo) mediante ecocardiografía y la aparición de mejoría con la implantación de tratamiento específico para la insuficiencia cardiaca. También puede ser diagnosticada según los criterios de Framingham (tabla 2) donde son necesarios dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.

Tabla 2. Criterios de Framingham para la insuficiencia cardiaca congestiva

Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en piernas
Ortopnea	Tos nocturna
Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo
Crepitantes	Hepatomegalia
Tercer tono	Derrame pleural
Cardiomegalia radiológica	Frecuencia cardiaca >120 lat/min
Edema agudo de pulmón radiológico	Pérdida >4.5 kg tras 5 días de tratamiento

Infarto de miocardio: debe cumplir al menos una de las siguientes características:

- Aparición en el electrocardiograma de ondas Q >1 mm y cómo mínimo 0.04 seg de duración o elevaciones del segmento ST mayores de 3 mm.
- Historia documentada en los dos años previos (dolor precordial típico de al menos 20 minutos de duración que cede con tratamiento específico).
- Aumento de enzimas miocárdicas

Insuficiencia renal crónica: Creatinina sérica >2 mEq/L

Enfermedad hepatocelular: Bilirrubina total >100 µmol/L o bilirrubina total

>40 µmol/L más albúmina < 3 gr/dl

Hemos querido tener en consideración el nivel de hemoglobina preoperatoria como índice de anemia ya que ello se relaciona no sólo con el estatus metabólico del

paciente (desnutrido o no) sino que incide en la presencia de inestabilidad hemodinámica intraoperatoria así como en la necesidad de transfusión de hemoderivados que por otra parte en pacientes oncológicos algunos autores han relacionado con el desarrollo de recidivas por la alteración inmunitaria que conlleva.

Clasificación del estado físico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), (tabla 3): establece el riesgo preoperatorio del paciente en función de sus patologías previas. Presenta una buena correlación con el índice de mortalidad perioperatoria.

Tabla 3. Clasificación ASA

Clasificación	Definición
I	Paciente sano
II	Paciente con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales
III	Paciente con enfermedad sistémica grave con cierta limitación funcional
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave incapacitante
V	Paciente moribundo que no se espera que sobreviva a la cirugía
VI	Paciente donante en muerte cerebral
+U	Se añade en caso de urgencia (por ejemplo:2U)

Tipo de resección: Hemos diferenciado entre cáncer de colon y recto ya que esta distinción está globalmente admitida y se aplica tanto para el estudio de extensión tumoral preoperatoria como para la técnica quirúrgica y el esquema de quimioterapia postoperatorio. Así, en el preoperatorio de un tumor de colon se realiza análisis de

antígeno carcinoembrionario y TC torácico y abdominal, mientras que si es un tumor de recto se debe añadir TC de pelvis y endosonografía rectal. Ya hemos comentado la técnica quirúrgica en función de la localización. Aquí también el tumor de recto presenta dos problemas añadidos, la dificultad anatómica (profundidad y estrecha relación con estructuras vecinas tales como vejiga, útero, ureteres, arterias ilíacas, plexos autonómicos etc.) y segundo, la relación del tumor con el esfínter anal que determinará el eventual sacrificio de éste último y subsecuente colostomía definitiva.

Estadaje tumoral: El método de estadificación más aceptado en la actualidad es el TNM descrito en la introducción. En este tipo de tumores, una adecuada estadificación nos permitirá definir conductas terapéuticas y determinar pronóstico.

Definiciones de las variables intraoperatorias

Tipo de incisión quirúrgica: Está demostrado que a mayor y más cruenta incisión quirúrgica, más respuesta inflamatoria. Por ello, hemos estandarizado la incisión quirúrgica en una laparotomía media longitudinal en el grupo de cirugía abierta y en la técnica laparoscópica se ha usado un número concreto de trócares con una incisión también estandarizada.

Duración de la cirugía: Se considera que cuánto más larga es una cirugía, más estímulo inflamatorio. Por ello hemos recogido este dato que puede tener una influencia determinante en la respuesta que queremos medir.

Inestabilidad hemodinámica: Hemos considerado como tal aquellas variaciones de la presión arterial mayores del 20% con respecto a la basal. Las variables de sobrecarga

de volumen, necesidad de fármacos vasoactivos y diuresis medias son también medidas indirectas de la aparición o no de inestabilidad hemodinámica.

Transfusión de hemoderivados: Como hemos comentado previamente, dicha transfusión se llevó a cabo para mantener una hemoglobina mayor o igual a 8 gramos por decilitro (gr/dL). La necesidad de transfundir hemoderivados puede ser un índice indirecto de inestabilidad hemodinámica secundaria a sangrado intraoperatorio.

Las complicaciones intraoperatorias que hemos recogido han sido:

- La presencia de sangrado quirúrgico, definido como todo sangrado que provoca inestabilidad hemodinámica y precisa transfusión de hemoderivados
- La presencia de hipoxia, definida como toda desaturación que impide la extubación del paciente en quirófano.

Se define la conversión de cirugía laparoscópica a abierta como la necesidad de realizar una incisión abdominal mayor de 7 cm. Dicha conversión supone la exclusión secundaria del paciente del estudio ya que no es posible calibrar qué efecto tiene cada una de las técnicas (primero laparoscópica y luego abierta) sobre la respuesta inflamatoria postoperatoria.

Definiciones de las variables postoperatorias

La necesidad de sobrecarga de volumen, uso de fármacos vasoactivos y/o transfusión de hemoderivados se ha recogido al igual que en el intraoperatorio como un índice de inestabilidad hemodinámica y por tanto una medida indirecta de complicaciones postoperatorias.

Re-intervención: La necesidad de practicar una cirugía de urgencia en el postoperatorio inmediato nos ha parecido especialmente interesante, no sólo porque indica la existencia de una complicación generalmente grave ya que no puede resolverse simplemente con tratamiento médico y/o conservador sino porque implica la existencia de un segundo estímulo quirúrgico y presuntamente, la amplificación de la respuesta inflamatoria (Tschoeke 07).

La morbilidad postoperatoria se dividió entre médica y quirúrgica. Las complicaciones quirúrgicas comprendieron las siguientes:

- Fuga anastomótica, documentada por un TAC con contraste oral o intravenoso. Dicha fuga puede ser asintomática o manifestarse a través de un absceso, peritonitis difusa y/o fístula enterocutánea o colocutánea.
- Sangrado quirúrgico, definido al igual que en el intraoperatorio, como todo sangrado que provoca hipotensión y precisa transfusión de hemoderivados.
- Perforación de intestino delgado con clínica infecciosa asociada y documentada por una prueba de imagen.
- Infección de sitio quirúrgico, definida como aquella infección de la piel, tejido celular subcutáneo y/o planos blandos profundos que asocia al menos una de las siguientes características:
 - Drenaje purulento proveniente de la incisión quirúrgica
 - Cultivo de exudado de la herida quirúrgica positivo
 - Presencia de signos y/o síntomas de infección: fiebre, dolor o hipersensibilidad local

- Dehiscencia de la incisión quirúrgica, definida como aquel defecto de cicatrización que sólo afecta a la piel y puede suturarse por segunda intención.
- Evisceración, definida como la salida de contenido abdominal a través de la herida quirúrgica que requiere cirugía urgente.

Aquellas complicaciones asociadas a una mayor mortalidad que la mortalidad media intrahospitalaria de la media se consideraron graves, mientras que aquellas cuya mortalidad es igual o menor a dicha mortalidad media intrahospitalaria se consideraron leves.

Las complicaciones médicas que se definen son respiratorias, infecciosas, cardíacas y renales.

Las complicaciones respiratorias comprenden:

- Neumonía, definida como la presencia de nuevos y persistentes infiltrados en la radiografía de tórax asociado a la presencia de fiebre, esputo purulento y leucocitosis.
- Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda debida a un edema pulmonar no cardiogénico, definido según los criterios del Colegio Americano de Neumólogos e Intensivistas según el cual debe presentar las siguientes cuatro características:
 - Presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax
 - Aparición de dichos infiltrados de forma aguda
 - Trastorno grave del intercambio gaseoso: cociente PaO_2/FiO_2 menor de 200

- Descartar causa cardiaca (presión de enclavamiento de la arteria pulmonar menor de 18 mmHg)

Las complicaciones infecciosas comprenden:

- Infecciones asintomáticas documentadas por la presencia de hemocultivos positivos más colecciones abdominales objetivadas con tomografía computerizada (TC) que requieren la utilización de antibioterapia de amplio espectro.
- Sepsis definida según los criterios del Colegio Americano de Neumólogos e Intensivistas: infección que cursa con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, entendiendo que esta infección supone la presencia de gérmenes patógenos en cualquier tejido o fluido muestral del organismo y no exclusiva ni necesariamente en la sangre.

Siendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ó SIRS, un conjunto de manifestaciones generales, comunes en la respuesta frente a agresiones diversas que suscitan inflamación (no necesariamente infecciones). Para diagnosticar un SRIS se deben reunir, al menos, dos de los siguientes criterios:

- Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia
- Taquipnea (>20 respiraciones por minutos) o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- Taquicardia (>90 latidos por minuto)
- Leucocitosis (>12000 leucocitos/cc) o leucopenia (<4000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica $> 10\%$)

Las complicaciones cardíacas comprenden arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto agudo de miocardio cuyas definiciones han sido descritas anteriormente.

Se considera insuficiencia renal adquirida como complicación durante el postoperatorio el aumento de la creatinina sérica en el momento del alta hospitalaria a más del doble con respecto al nivel preoperatorio.

La necesidad de nutrición parenteral total es un índice de gravedad y de curso postoperatorio complicado ya que tras la cirugía electiva segmentaria de colon y recto el paciente debería iniciar tolerancia oral en los primeros días postoperatorios.

Tiempo de estancia en URPA y hospitalaria: son índices fiables y concretos del curso postoperatorio. Obviamente a menor estancia, mejor evolución clínica. En cuanto a la estancia en URPA hemos elegido como límite 24 horas ya que es el tiempo estándar de estancia tras una cirugía electiva no complicada. De forma que un paciente que precise más de 24 horas podría indicar la existencia de una complicación grave que precise monitorización y tratamiento intensivos. Hemos recogido el tiempo de estancia hospitalaria en base a los criterios antes descritos (adecuada tolerancia a la ingesta oral, motilidad intestinal y movilidad) ya que puede haber pacientes que permanezcan más tiempo ingresados debido a motivos sociales sin implicación médica.

Fallecimiento, se han considerado aquellos pacientes que han fallecido en los primeros treinta días del postoperatorio

2.5 Recogida y procesamiento de muestras

Las muestras consistentes en 15 mL de suero sanguíneo fueron recogidas en cinco momentos:

1. Basal o T0: antes de la incisión quirúrgica.
2. T1: una hora después de la finalización de la cirugía.
3. T4: cuatro horas después de la finalización de la cirugía.
4. T24: veinticuatro horas después de la finalización de la cirugía.
5. T48: cuarenta y ocho horas después de la finalización de la cirugía.

Las muestras se procesaron en tubos de recogida con EDTA. Cinco mililitros se usaron para la medición intrahospitalaria de cortisol, hormona adrenocorticotropa (ACTH), glucosa, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y recuento leuco y linfocitario. Los diez mililitros restantes se centrifugaron inmediatamente a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos a 4°C. Tras dicho centrifugado, se pipeteó el plasma en un tubo de ensayo según técnica estéril y se almacenó a -80°C para posterior análisis de los siguientes marcadores inflamatorios: interleukina-1 (IL-1), interleukina-2 (IL-2), interleukina-4 (IL-4), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), óxido nítrico (NO) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y los siguientes marcadores de respuesta angiogénica: factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y metalopeptidasas de la matriz 3 y 9 (MMP-3 y MMP-9 respectivamente). Dicho análisis se llevó a cabo en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Para la medición de las concentraciones plasmáticas de cortisol y ACTH se utilizaron equipos comerciales de radioinmunoensayo (RIA). Los límites de sensibilidad fueron de 1 picogramo por mililitro (pg/mL) para la ACTH y de 0.1 0.1µgr/dL para el cortisol.

Las concentraciones plasmáticas de IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, MCP-1, NO y TNF α se midieron con equipos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los límites de sensibilidad fueron 1 pg/mL para IL-1 (con una variación inter-ensayo de 1.5%, n=8), 0.3 pg/mL para TNF α (con una variación inter-ensayo de 2%, n=8), 0.2 pg/mL para IL-4 (con una variación inter-ensayo de 2.5%, n=8), 0.7 pg/mL para IL-2 (con una variación inter-ensayo de 3%, n=8), 5 pg/mL para MCP-1 (con una variación inter-ensayo de 2%, n=8), 0.5 pg/mL para IL-6 (con una variación inter-ensayo de 3%, n=8), 0.4 pg/mL para IL-8 (con una variación inter-ensayo de 3.5%, n=8). Las concentraciones plasmáticas de VEGF se midieron con un equipos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas que detecta la isoforma más predominante, VEGF₁₆₅. Para la medición de MMP- 3 y MMP- 9 se usó un equipo de ensayo de metalopeptidasas de la matriz humana.

Las muestras y sus referencias se incubaron en placas recubiertas e incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras ello, se lavaron con tampón fosfato salino al 0.05% y se agregó el anticuerpo monoclonal correspondiente a cada marcador y se mantuvo la incubación por otras dos horas a temperatura ambiente. Tras lavarlas de nuevo con tampón fosfato salino al 0.05% se midió la absorbancia a 450 nm. Las muestras se midieron en duplicado, y la media de los dos valores es la medida que se usó para el análisis estadístico posterior.

2.6 Análisis estadístico

El primer objetivo es evaluar el efecto que las diferentes técnicas anestésicas (anestesia general versus general más epidural) y quirúrgicas (laparoscopia versus cirugía abierta) ejercen sobre los valores plasmáticos de MCP-1 a lo largo de todo el periodo de estudio.

El tamaño muestral se calculó para detectar una diferencia mayor del 15% entre grupos en los valores plasmáticos de MCP-1 en los cinco momentos analizados. Veinte pacientes por grupo son suficientes si asumimos una desviación estándar de 0.15, un error tipo α igual a 0.05 y un error tipo β igual a 0.2.

Hemos usado el test de Kolmogorov-Smirnov, una prueba no paramétrica para verificar la asunción de normalidad. Tras ello, hemos aplicado medidas repetidas del análisis de varianza (ANOVA) para evaluar las diferencias entre grupos de los valores plasmáticos de los biomarcadores descritos antes y un test post-hoc de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Para comparar la evolución de los marcadores en cada grupo de pacientes a lo largo del periodo de estudio (momento basal comparado con T1, T4, T24 y T48) hemos usado un test t de Student pareado.

Las variables categóricas se compararon con el test de Fisher.

Se ha considerado como diferencia significativa aquella p menor de 0,05. Todos los datos continuos están presentados como media y desviación estándar. Durante todo el análisis estadístico hemos utilizado el programa de software SPSS versión 15.0 para MS Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

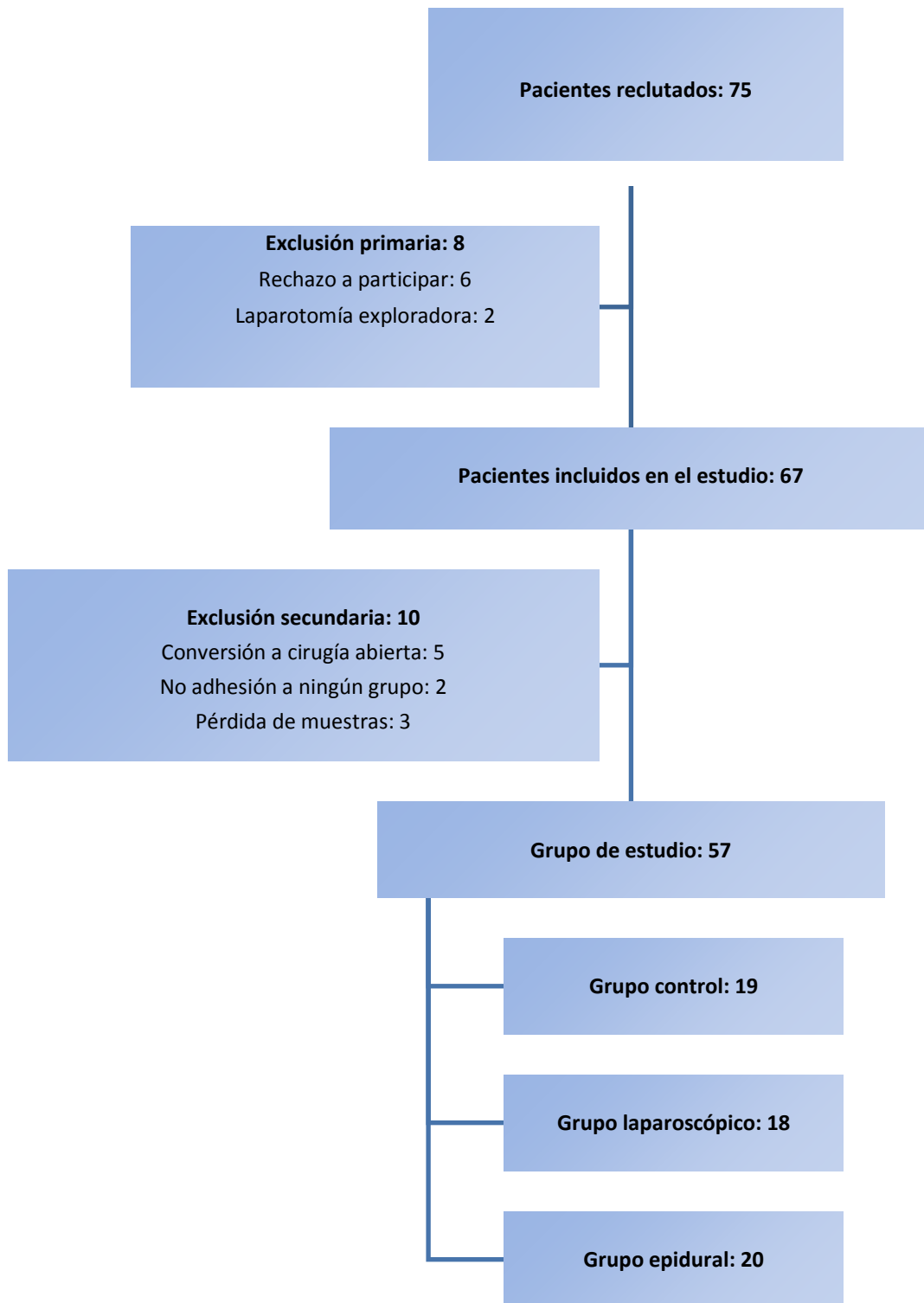
RESULTADOS

Setenta y cinco pacientes programados para cirugía electiva de colon y recto cumplieron nuestros criterios de inclusión y exclusión entre Junio de 2007 y Mayo de 2009. De los cuales, seis rechazaron participar en el estudio al informarles de la necesidad de toma adicional de muestras sanguíneas. En dos pacientes que sí aceptaron la inclusión, se realizó laparotomía exploradora de manera imprevista al encontrar intraoperatoriamente un tumor más extendido de lo diagnosticado por las pruebas de imagen y siendo por tanto, a juicio del cirujano responsable del caso, irreseccable. Por lo tanto ocho pacientes fueron excluidos en un primer momento.

Se incluyeron entonces sesenta y siete pacientes, de los cuales cinco sufrieron conversión intraoperatoria de cirugía laparoscópica a abierta por diferentes causas y como consecuencia fueron excluidos del estudio. En cuatro pacientes, el cirujano decidió cambiar la técnica quirúrgica por problemas técnicos y un paciente precisó cirugía abierta urgente por sangrado incontrolable por laparoscopia. Por tanto, la tasa de reconversiones en nuestro estudio es del 7.46%. En dos pacientes se realizó anestesia combinada (epidural torácica + general) a pesar de tratarse de una cirugía laparoscópica por lo que tampoco se incluyeron en el estudio ya que no pertenecían a ninguno de los grupos diseñados. Por otro lado, en tres pacientes no se pudieron obtener las cinco muestras requeridas por lo que también se excluyeron.

Así pues finalmente la muestra comprendió cincuenta y siete pacientes, diecinueve en el grupo control, dieciocho en el grupo laparoscópico y veinte en el grupo epidural. En el anagrama a continuación se detalla esta selección (figura 1).

Figura 1. Diagrama de estudio



1. Evolución clínica

Con respecto a los datos demográficos, antecedentes personales, enfermedades previas, puntuación de la Sociedad Americana de Anestesia, estatus oncológico y tipo de cirugía no se objetivaron diferencias significativas entre grupos (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas basales

Variable	CON (n=19)	LAP (n=18)	EPI (n=20)	p
Edad, (años)	76.0 (9)	75.1 (9)	70.1 (10)	NS
Varón/mujer	12/7	14/4	9/11	NS
IMC, (kg/m ²)	26.7 (3)	27.0 (3)	26.2 (3)	NS
Hipertensión (Sí/No)	11/8	13/5	9/11	NS
Diabetes mellitus (Sí/No)	5/14	2/16	5/15	NS
EPOC (Sí/No)	2/17	3/15	4/16	NS
Patología cardíaca (Sí/No)	9/10	8/10	7/13	NS
Hemoglobina preoperatoria, (gr/dL)	11.8 (1)	11.9 (1)	12.0 (1)	NS
Puntuación ASA (I/II/III/IV)	0/9/10/0	0/8/10/0	2/10/8/0	NS
Estadaje tumoral (I/II/III/IV)	4/8/4/3	5/9/3/1	4/9/4/3	NS
Cirugía (colon/recto)	15/4	14/4	17/3	NS

Los datos están expresados como media \pm desviación estándar. CON: Grupo control. LAP: Grupo laparoscópico. EPI: Grupo epidural. IMC: Índice de masa corporal. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ASA: Sociedad Americana de Anestesiología. NS: No significativo

La media de edad de los pacientes pertenecientes a la muestra está entre los 70 y 76 años. Llama la atención que el 49,12% de nuestros pacientes es ASA III (10 en los grupos control y laparoscópico y 8 en el grupo epidural) lo que indica una población de alto riesgo anestésico y quirúrgico.

En cuanto a las enfermedades previas cabe destacar como las más frecuentes la hipertensión al igual que en la población general así como la patología cardíaca que engloba la existencia de insuficiencia cardíaca documentada, un infarto agudo de miocardio previo y la presencia de arritmias preoperatorias. Sin desdeñar la presencia de diabetes mellitus que se considera por sí misma variable independiente de riesgo anestésico-quirúrgico.

En cuanto al estadiaje tumoral tampoco encontramos diferencias significativas entre grupos. El 68,42% de nuestra muestra se encontraba en estadios precoces I y II. Con respecto al tipo de resección, la inmensa mayoría (80,7% de la muestra) ha sido cirugía de colon. Tampoco aquí hemos detectado diferencias significativas entre grupos.

Como hemos comentado previamente el manejo anestésico y quirúrgico de los pacientes se ha estandarizado. No hemos encontrado prácticamente diferencias significativas entre grupos en los datos recogidos durante el intraoperatorio (tabla 2).

Tabla 2. Datos intraoperatorios

Variable	CON (n=19)	LAP (n=18)	EPI (n=20)	p
Duración de la cirugía (min)	190 (90)	188 (103)	183 (97)	NS
Sobrecarga de volumen (Sí/No)	3/16	6/12	4/16	NS
Transfusión sanguínea (Si/No)	0/19	1/17	3/17	NS
Necesidad de catecolaminas (Si/No)	1/18	2/16	13/7	0.000
Extubación en quirófano (Sí/No)	13/6	16/2	18/2	NS

Los datos están expresados como media \pm desviación estándar. CON: Grupo control. LAP: Grupo laparoscópico. EPI: Grupo epidural.

La duración media de la cirugía en todos los pacientes ha sido entre 183-190 minutos sin diferencias significativas entre grupos. El grupo epidural ha precisado más drogas vasoactivas de manera significativa ($p < 0.01$) comparado con los grupos control y laparoscópico. Ningún paciente ha requerido transfusión de plasma fresco congelado o plaquetas durante la cirugía. No hemos encontrado diferencias significativas entre grupos en cuanto a la necesidad de transfusión de hemoderivados. En cuanto a complicaciones intraoperatorias cabe destacar un paciente en el grupo epidural, diagnosticado de EPOC grave que durante el intraoperatorio presentó hipoxemia de difícil control y se trasladó a la URPA intubado.

El grupo control se asocia a una menor incidencia de extubación en quirófano. El 90% de los pacientes de los grupos laparoscópico y epidural, mientras que sólo el 68,4% de los pacientes del grupo control han sido extubados en quirófano al finalizar la cirugía, previo a su traslado a URPA; sin embargo dicha diferencia no es significativa.

En cuanto al postoperatorio, tampoco hemos encontrado diferencias significativas reseñables (tabla 3).

Tabla 3. Datos postoperatorios

Variable	CON (n=19)	LAP (n=18)	EPI (n=20)	p
Transfusión sanguínea (Sí/No)	6/13	3/15	7/13	NS
Fuga anastomótica (número de pacientes)	1	0	0	NS
Fístula enterocutánea (número de pacientes)	1	1	1	NS
Infección del sitio quirúrgico (número de pacientes)	0	0	2	NS
Complicaciones quirúrgicas (grave/moderada/ninguna)	1/1/17	0/1/17	0/3/17	NS
Complicaciones respiratorias (No/P/SDRA)	15/2/2	17/1/0	19/0/1	NS
Complicaciones infecciosas (No/IA/sepsis)	15/2/2	14/4/0	15/4/1	NS
Complicaciones cardíacas (Sí/No)	2/17	0/18	2/18	NS
Complicaciones renales (Sí/No)	1/18	0/18	1/19	NS
Estancia en URPA > 24h (Sí/No)	1/18	1/17	1/19	NS
Estancia hospitalaria (días)	15.7 (14)	11.3 (8)	13.4 (12)	NS
Fallecimientos a los 30 días de la cirugía (número de pacientes)	1	0	0	NS

Los datos están expresados como media \pm desviación estándar. CON: Grupo control. LAP: Grupo laparoscópico. EPI: Grupo epidural. URPA=Unidad de Recuperación PostAnestésica. P=Pneumonía. SDRA=Síndrome de distress respiratorio agudo. IA=Infección asintomática.

Sólo un paciente, en el grupo laparoscópico, precisó transfusión de plasma fresco congelado durante el postoperatorio. No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el postoperatorio.

Las complicaciones que precisaron re-intervención fueron dos eventraciones y una dehiscencia anastomótica. Tres pacientes, uno de cada grupo, presentaron fístula enterocutánea; todas ellas fueron tratadas satisfactoriamente de manera conservadora. No hubo diferencias significativas entre grupos. El porcentaje de complicaciones quirúrgicas en la totalidad de la muestra fue 10,52% (6/57), siendo de ellas un 1,74% graves (1/57) y el resto leves, infección del sitio quirúrgico y fístula enterocutánea.

En cuanto a las complicaciones médicas, los grupos epidural y laparoscópico se asociaron con menor disfunción respiratoria, cuatro pacientes en el grupo control (21,05%) presentaron neumonía (2) o SDRA (2) mientras que sólo un paciente en el grupo laparoscópico (5,55%) y uno en el grupo epidural (5%) desarrollaron complicaciones respiratorias. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Con respecto a las complicaciones infecciosas, cardíacas y renales no objetivamos diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre los grupos.

A pesar de que un número mayor de pacientes en el grupo control fueron trasladados intubados a la URPA tras finalizar la cirugía, ello no ha redundado en una mayor estancia en dicha unidad. Así no detectamos diferencias significativas entre el número de pacientes que han precisado una estancia prolongada (mayor de 24 horas) en la unidad de recuperación postanestésica. De hecho, la gran mayoría de los pacientes

han sido dados de alta en dicho margen de tiempo, un 94,73% (54/57). De lo que se deduce que las complicaciones descritas anteriormente se han presentado en el postoperatorio inmediato o una vez el paciente ha sido trasladado a planta.

Se puede apreciar una tendencia a una mayor estancia hospitalaria en el grupo control comparado con los otros dos grupos aunque de nuevo, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas.

Un paciente en el grupo control falleció durante el postoperatorio de su cirugía debido a shock séptico y fracaso multiorgánico secundario a fuga anastomótica. Por tanto la mortalidad media intrahospitalaria de nuestra muestra ha sido del 1.75%. La única complicación que se ha asociado a una mortalidad mayor que la media de la muestra ha sido claramente la fuga anastomótica por ello hemos considerado esta complicación grave y el resto leves.

2. Evolución de los marcadores plasmáticos

En este estudio hemos medido marcadores de respuesta neuroendocrina (cortisol y aldosterona), inflamatoria (proteína C reactiva, recuento leuco y linfocitario y citoquinas proinflamatorias (interleukinas 1, 2, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y proteína quimiotáctica de neutrófilos)), antiinflamatoria (interleukina-4), angiogénica (VEGF, MMP-3 y MMP-9), de translocación bacteriana (procalcitonina), motilidad intestinal (óxido nítrico) y perfusión tisular periférica (lactato).

Como se puede apreciar en la siguiente tabla en la que se detalla la evolución de los marcadores plasmáticos medidos (tabla 4), no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles basales de los mismos.

La cirugía de colon y recto ha provocado por sí misma un aumento en la secreción plasmática de dichos marcadores en alguno de los momentos medidos en función de la cinética de cada uno. Dicho aumento se ha producido en todos los grupos del estudio (control, laparoscópico, epidural); es decir, ha sido independiente de la técnica quirúrgica y/o anestésica. Sin embargo, existen algunas excepciones a este postulado que son las siguientes:

- En el grupo laparoscópico no se ha producido un aumento significativo (al menos $p < 0.05$) comparado con los valores basales en la secreción de procalcitonina, interleukinas 1 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y óxido nítrico.

- En el grupo epidural no se ha producido un aumento significativo (al menos $p < 0.05$) comparado con los valores basales en la secreción de factor de necrosis tumoral alfa.
- En el grupo control sí se ha producido un aumento significativo comparado con los valores basales en la secreción plasmática de todos los marcadores medidos.

Por otro lado cabe destacar que no hemos encontrado ninguna correlación positiva entre los diferentes marcadores plasmáticos medidos y la evolución clínica (transfusión sanguínea, duración de la cirugía o aparición de complicaciones médicas y/o quirúrgicas).

Tabla 4. Evolución de los marcadores plasmáticos

	T0	T1	T4	T24	T48
PCR (mg/dL)					
CON	1.7±0.4	1.6±0.3	2.9±0.8	13.4±1.1***	18.2±1.6***
EPI	1.0±0.5	0.5±0.1	1.0±0.1	12.4±0.9***	18.0±0.9***
LAP	0.6±0.1	0.6±0.1	1.0±0.2	9.8±1.4***	17.4±2.1***
Comparación entre grupos	NS	0.011	0.014	NS	NS
Total	1.1±0.2	0.9±0.1	1.6±0.3	12.0±0.7***	17.8±0.9***
Cortisol (µg/dL)					
CON	16.1±2.0	33.5±2.4***	33.9±3***	20.7±1.6	16.3±1.6

EPI	19.4±4.5	28.2±2.5	27.1±2**	19.9±1.6	18.1±0.9
LAP	13.4±2.5	29.2±3.8**	22.9±3.3*	16.7±1.1	19.6±3.1
Comparación entre grupos	NS	NS	0.029	NS	NS
Total	16.3±1.8	30.4±1.7***	28.1±1.7***	19.2±0.8	18.0±1.1
Aldosterona (ng/dL)					
CON	105.0±0.24	175.7±30*	166.1±31**	98.3±15	68.0±9
EPI	88.2±14	109.5±19	64.5±6	73.8±12	45.4±2*
LAP	103.4±36	120.1±19	113.9±28	59.0±10*	52.7±6*
Comparación entre grupos	NS	NS	0.029	NS	NS
Total	116.6±16	138.7±14	118.2±15	78.1±7*	55.7±4**
MCP-1 (pg/ml)					
CON	296±16	853±92***	832±93***	768±62***	615±39***
EPI	275±15	678±57***	778±68***	677±58***	612±57***
LAP	296±20	417±32**	454±37***	430±28***	448±49*
Comparación entre grupos	NS	0.000	0.002	0.002	0.032
Total	288±10	662±46***	702±48***	636±37***	565±30***
PCT (ng/mL)					

CON	0.17±0.0	0.20±0.0	0.68±0.3	3.95±2.4	2.02±0.6*
EPI	0.17±0.1	0.12±0.0	0.52±0.3	1.32±0.6	1.02±0.3*
LAP	0.26±0.1	0.12±0.0	0.17±0.0	0.40±0.1	0.41±0.1
Comparación entre grupos	NS	NS	NS	NS	0.051
Total	0.20±0.0	0.15±0.0	0.49±0.2	1.96±0.9*	1.24±0.3*
Interleukina-1 (pg/ml)					
CON	7.35±0.2	7.45±0.2	9.40±0.2***	9.83±0.2***	8.40±0.2*
EPI	7.22±0.1	8.25±0.2**	8.83±0.3***	8.69±0.2**	7.94±0.1*
LAP	7.92±0.2	8.30±0.1	8.29±0.1	7.82±0.2	7.80±0.3
Comparación entre grupos	NS	NS	0.049	0.001	NS
Total	7.53±0.1	8.07±0.1**	8.86±0.1***	8.69±0.1***	8.11±0.1*
Interleukina-2 (pg/ml)					
CON	3.0±0.3	13.3±0.8***	14.7±1.2***	13.8±1.6***	10.7±0.7***
EPI	3.7±0.2	6.6±1.0**	10.8±0.9***	6.2±0.6**	4.6±0.5
LAP	3.0±0.3	4.7±0.3**	4.5±0.6**	4.9±0.3**	3.4±0.3
Comparación entre grupos	NS	0.000	0.000	0.000	0.000

Total	3.26±0.1	8.32±0.7***	10.32±0.8***	8.43±0.8***	6.38±0.6***
Interleukina-4 (pg/ml)					
CON	0.34±0.0	0.38±0.0	0.37±0.0	0.46±0.1	0.56±0.0***
EPI	0.34±0.0	0.65±0.1**	0.72±0.1**	0.83±0.1**	0.72±0.1**
LAP	0.32±0.0	0.36±0.0*	0.38±0.0*	0.30±0.0	0.35±0.0
Comparación entre grupos	NS	0.002	0.001	0.000	0.000
Total	0.34±0.03	0.47±0.0**	0.50±0.0**	0.54±0.1**	0.55±0.0***
Interleukina-6 (pg/ml)					
CON	2.9±0.1	96.1±8***	102.3±10***	71.5±7***	45.8±9***
EPI	2.8±0.1	83.5±4***	79.0±8***	38.8±5***	15.8±3***
LAP	3.0±0.1	49.7±6***	54.5±7***	43.9±7**	34.2±8**
Comparación entre grupos	NS	0.000	0.003	0.004	0.008
Total	2.90±0.1	78.1±4***	79.8±6***	51.5±5***	31.4±4***
Interleukina-8 (pg/ml)					
CON	1.24±0.2	73.1±11***	21.9±6.4**	5.1±3	5.05±2.4
EPI	0.88±0.1	6.48±5.4	9.18±2.3**	2.09±0.4**	2.16±0.8

LAP	0.64±0.05	0.63±0.03	0.69±0.1	0.68±0.04	0.71±0.05
Comparación entre grupos	NS	0.000	0.004	0.038	0.041
Total	0.93±0.1	27.0±6***	11.0±2***	2.7±1	2.7±1*
Factor de necrosis tumoral α (pg/ml)					
CON	0.69±0.0	0.74±0.1	0.80±0.1	0.93±0.1***	0.88±0.0**
EPI	0.87±0.1	0.81±0.1	0.84±0.1	0.84±0.1	0.66±0.1
LAP	0.67±0.1	0.69±0.0	0.64±0.1	0.76±0.1	0.65±0.1
Comparación entre grupos	NS	NS	NS	NS	0.017
Total	0.76±0.0	0.75±0.0	0.77±0.0	0.85±0.0*	0.73±0.0
Óxido nítrico (nmol/ml)					
CON	19.4±1.2	11.7±1.0***	11.9±0.7***	12.4±1.0***	12.5±0.7***
EPI	21.9±1.6	14.8±1.4**	15.0±0.9**	14.9±0.7**	16.1±0.7**
LAP	20.1±1.4	20.2±2.0	19.0±1.8	20.2±1.7	20.4±1.8
Comparación entre grupos	NS	0.001	0.000	0.000	0.000
Total	20.5±0.8	15.2±1.0***	15.0±0.8***	15.5±0.8***	16.0±0.8***

Los valores están expresados como media ± desviación estándar. T0: valores basales. T1, T4, T24, T48:

valores a la primera, cuarta, venticuatro y cuarenta y ocho horas respectivamente. *, **, *** p<0.05,

p<0.01 and p<0.001 respectivamente comparados con los valores basales ó TO. CON: grupo control. LAP: grupo laparoscópico. EPI: grupo epidural. PCR: Proteína C reactiva. MCP-1: Proteína quimiotáctica de neutrófilos. PCT:Procalcitonina.

	TO	T24	T48
Leucocitos (/μL)			
CON	8286±737	11700±959***	11432±932***
EPI	7876±501	11325±900***	10242±835**
LAP	6855±415	8860±464***	9037±552***
Comparación entre grupos	NS	0.034	NS
Total	7695±337	10646±488***	10237±466***
Linfocitos (/μL)			
CON	1589±125	903±78***	1011±91***
EPI	1462±142	1035±87**	977±85**
LAP	1646±137	950±95***	951±81***
Comparación entre grupos	NS	NS	NS
Total	1566±77	960±50***	979±49***
Lactato (mmol/L)			
CON	1.00±0.1	1.97±0.3*	1.66±0.3*
EPI	1.23±0.2	1.39±0.1*	1.33±0.1*

LAP	1.04±0.1	1.78±0.3*	1.86±0.2**
Comparación entre grupos	NS	NS	NS
Total	1.09±0.1	1.71±0.1**	1.62±0.1**

Los valores están expresados como media \pm desviación estándar. T0: valores basales. T24, T48: valores a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas respectivamente. *,**,*** p<0.05, p<0.01 and p<0.001 respectivamente comparados con los valores basales ó T0.

A continuación detallaremos la cinética de cada uno de ellos en los cinco momentos de medida y las diferencias entre grupos.

I. Proteína C reactiva (PCR)

Como hemos comentado previamente, la cirugía colorrectal provocó un incremento significativo en los niveles de PCR postoperatorios en todos los grupos, cuyo valor máximo ha sido registrado al segundo día tras la cirugía. Sin embargo, los valores de PCR han sido significativamente menores en los grupos laparoscópico y epidural comparados con el control a la primera y cuarta (p<0.05) postoperatorias (figura 2).

II. Cortisol y aldosterona

Los niveles plasmáticos de cortisol aumentaron en todos los pacientes postoperatoriamente. En los grupos epidural y laparoscópico, el pico de mayor aumento fue a la primera hora del postoperatorio mientras que en el grupo control el ascenso continuó hasta registrar su máximo a la cuarta hora tras la cirugía (figura 3). Los niveles plasmáticos de cortisol en el grupo laparoscópico fueron significativamente menores que en el grupo control a las cuatro y veinticuatro horas tras la cirugía

($p < 0.05$). A pesar de que los niveles en sangre de cortisol en el grupo epidural fueron persistentemente menores que en el grupo control, la diferencia registrada no ha sido estadísticamente significativa.

III. Recuento leucocitario

Todos los pacientes del estudio presentaron incremento leucocitario. En el grupo laparoscópico dicho aumento en el número de leucocitos fue mucho más moderado. De hecho, los niveles de leucocitos en sangre en este grupo a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas postoperatorias fueron significativamente menores comparados con el grupo control y epidural ($p < 0.05$). Por su parte, los linfocitos disminuyeron en todos los pacientes sin registrarse diferencias significativas entre grupos.

IV. Factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF)

Los niveles plasmáticos de α -TNF aumentaron tras la cirugía en todos los pacientes aunque sólo de manera significativa en el grupo control (figura 4). Sin embargo, en los grupos laparoscópico y epidural sufrieron un descenso claro al segundo día postoperatorio mientras que en el grupo control se mantuvieron en niveles altos, significativamente mayores que en los otros dos grupos ($p < 0.05$).

V. Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)

Los niveles plasmáticos de MCP-1 sufrieron un aumento muy marcado en el grupo control en la primera hora tras la cirugía para disminuir paulatinamente en el curso postoperatorio (figura 5). En el grupo epidural, siguieron una cinética similar. Sorprendentemente, en el grupo laparoscópico, dicho incremento en la secreción de MCP-1 fue mucho menor durante todo el postoperatorio. El análisis post-hoc muestra

que los niveles séricos de MCP-1 son significativamente menores que en el grupo control y epidural a la primera, cuarta, veinticuatro ($p < 0.01$) y cuarenta y ocho horas postoperatorias ($p < 0.05$).

VI. Interleukina-1

Los niveles postoperatorios de interleukina-1 (IL-1) aumentaron en los pacientes de los grupos control y epidural mientras que en el grupo laparoscópico prácticamente no se modificaron (figura 6). Como consecuencia, los niveles de IL-1 en el grupo control fueron significativamente mayores que en el grupo laparoscópico a las cuatro ($p < 0.05$) y veinticuatro ($p < 0.01$) horas. En el grupo epidural dibujaron un patrón intermedio, sin encontrar diferencias significativas con los otros dos grupos del estudio.

VII. Interleukina-2

De manera similar a los niveles de MCP-1, los valores plasmáticos de interleukina-2 (IL-2) en los pacientes del grupo control aumentaron drásticamente a la primera hora postoperatoria con un pico máximo a las cuatro horas para después comenzar a disminuir levemente, siendo aun claramente superiores a los niveles preoperatorios a los dos días de la cirugía. En el grupo epidural, los valores de IL-2 de nuevo dibujan una curva intermedia cuyo pico también se registra a las cuatro horas postoperatorias mientras que en el grupo laparoscópico, los valores postoperatorios de IL-2 sufre un aumento muy leve (figura 7). Como consecuencia, los niveles de IL-2 fueron en el grupo control fueron significativamente mayores que en el grupo laparoscópico en todos los momentos postoperatorios medidos ($p < 0.01$). En cuanto al grupo epidural, los niveles de IL-2 en la cuarta hora postoperatoria también fueron significativamente mayores que en el grupo laparoscópico ($p < 0.01$) y aunque fueron menores que en el

grupo control en todas las medidas registradas, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

VIII. Interleukina-4

Los niveles postoperatorios de interleukina-4 (IL-4) incrementaron significativamente en el grupo epidural con un pico máximo en el primer día postoperatorio. En el grupo control los valores de IL-4 en el postoperatorio aumentaron de manera más leve mientras que en el grupo laparoscópico la modificación de dichos niveles en el postoperatorio fue muy tenue (figura 8). Así pues, los valores de IL-4 en el grupo epidural fueron significativamente mayores que en el grupo laparoscópico en todos los momentos postoperatorios medidos ($p < 0.01$) y que en el grupo control a la primera, cuarta y veinticuatro horas ($p < 0.01$) postoperatorias.

IX. Interleukina-6

En el grupo control, los niveles postoperatorios de interleukina-6 (IL-6) sufrieron un incremento claro con un pico máximo a la cuarta hora postoperatoria. En el grupo epidural, los valores en plasma de IL-6 aumentaron aunque de manera mucho más leve que en el grupo control, dibujando una vez más, un patrón intermedio ya que en los pacientes del grupo laparoscópico el incremento de los niveles de IL-6 fue el menor de los tres (figura 9). Por lo tanto, en el grupo control los valores de IL-6 fueron significativamente mayores que en el grupo laparoscópico en todos los momentos postoperatorios ($p < 0.01$) y que en el grupo epidural a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas postoperatorias ($p < 0.01$).

X. Interleukina-8

En los valores plasmáticos de interleukina-8 (IL-8) de los pacientes del grupo control se produjo un incremento drástico tremendamente llamativo en la primera hora postoperatoria, significativamente mayor que en los otros dos grupos ($p < 0.01$) y mayor que los niveles de IL-8 del grupo laparoscópico registrados a la cuarta ($p < 0.01$), venticuatro y cuarenta y ocho horas postoperatorias ($p < 0.05$). En el grupo epidural, se objetivó un aumento leve en los valores postoperatorios de IL-8 mientras que en el grupo laparoscópico no sufrieron ninguna modificación estadísticamente significativa. Tampoco encontramos diferencias significativas en los niveles de IL-8 entre los grupos epidural y laparoscópico.

XI. Óxido nítrico

Los niveles de óxido nítrico en los grupos epidural y control sufrieron un descenso en todos los momentos postoperatorios medidos mientras que en el grupo laparoscópico no se produjo ninguna modificación que fuera estadísticamente significativa con respecto al nivel preoperatorio (figura 11). El análisis post-hoc revela que los niveles de óxido nítrico en dicho grupo laparoscópico fueron significativamente mayores que en los otros dos grupos del estudio a la primera, cuarta, venticuatro y cuarenta y ocho horas postoperatorias ($p < 0.01$).

XII. Procalcitonina

No encontramos diferencias significativas en los niveles postoperatorios de procalcitonina entre los tres grupos del estudio (figura 12). Sin embargo a los días tras la cirugía, los niveles plasmáticos en el grupo laparoscópico fueron menores que en los

otros dos con una diferencia que prácticamente alcanzó significación estadística ($p=0.051$).

XIII. Lactato

Se produjo un incremento postoperatorio en todos los pacientes sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Figura 2. Evolución de los niveles de PCR en los tres grupos de estudio

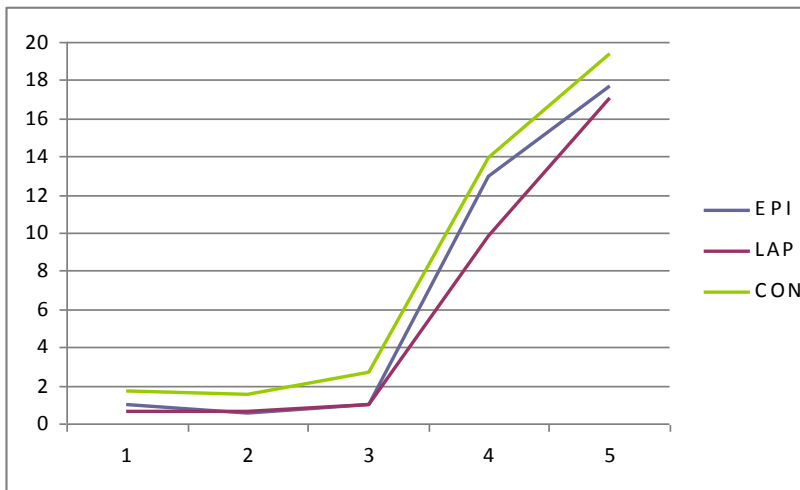


Figura 3. Evolución de los niveles de cortisol en los tres grupos de estudio

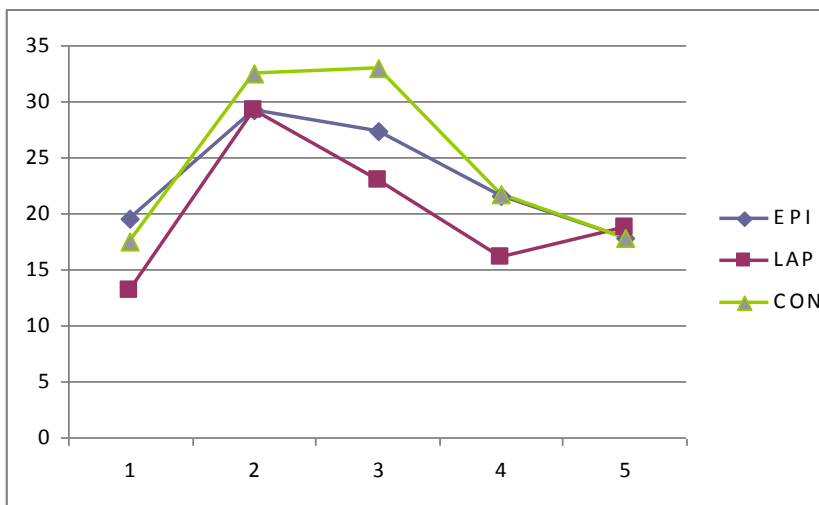


Figura 4. Evolución de los niveles de α -TNF en los tres grupos de estudio

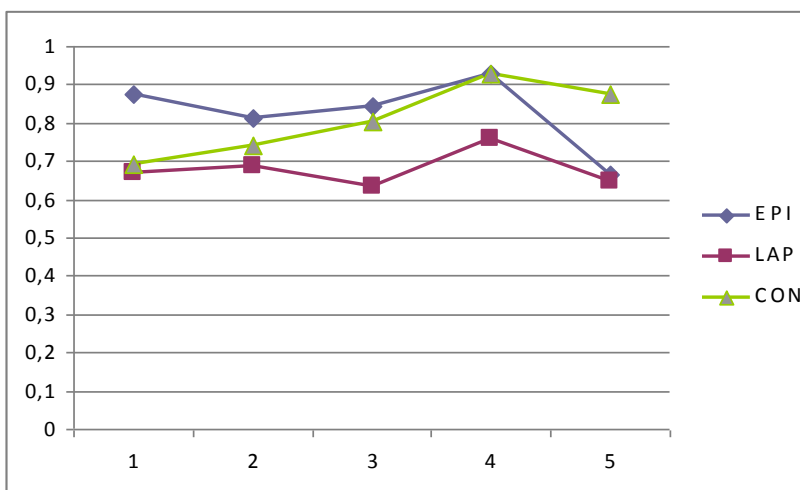


Figura 5. Evolución de los niveles de MCP-1 en los tres grupos de estudio

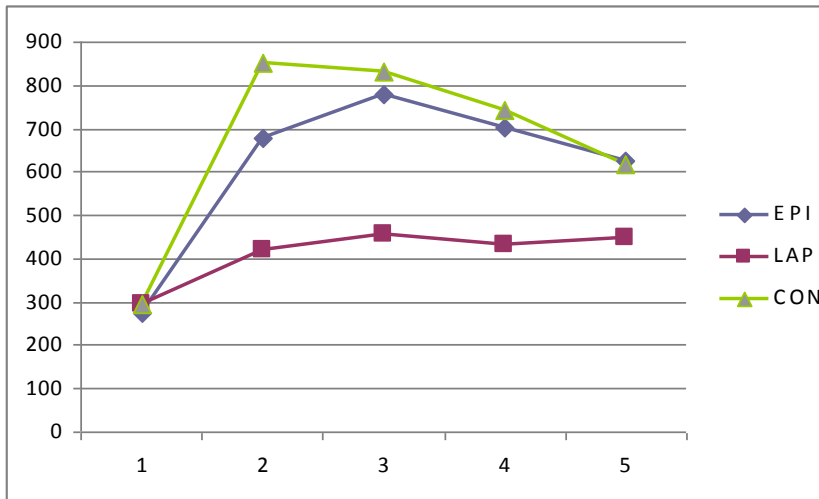


Figura 6. Evolución de los niveles de IL-1 en los tres grupos de estudio

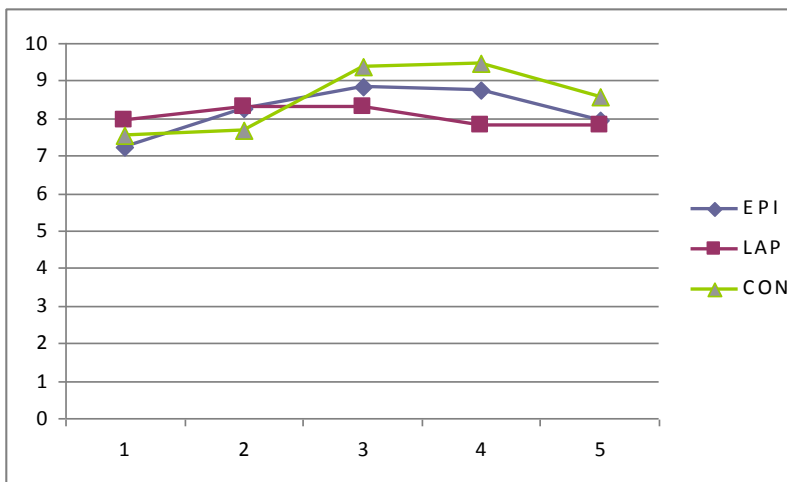


Figura 7. Evolución de los niveles de IL-2 en los tres grupos de estudio

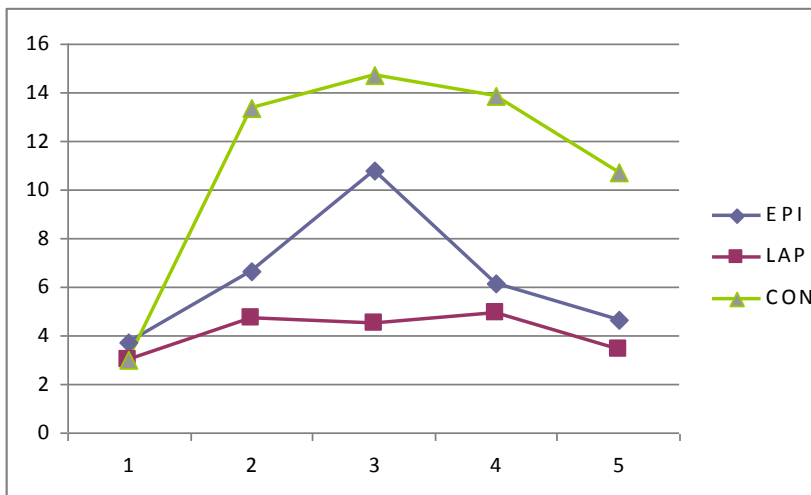


Figura 8. Evolución de los niveles de IL-4 en los tres grupos de estudio

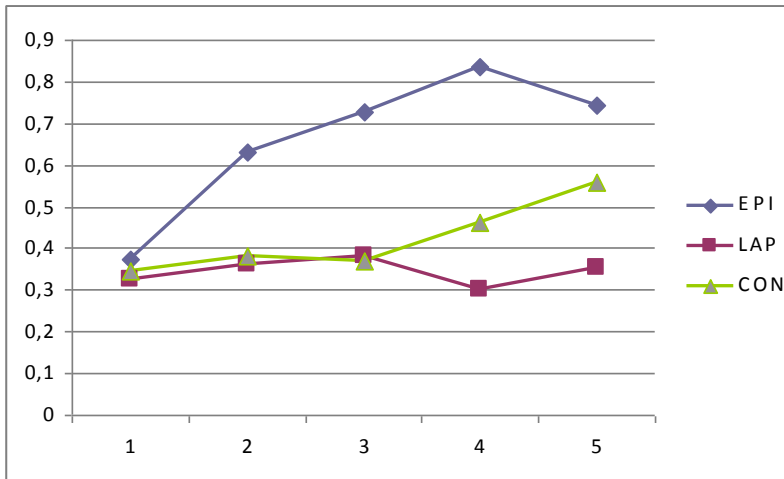


Figura 9. Evolución de los niveles de IL-6 en los tres grupos de estudio

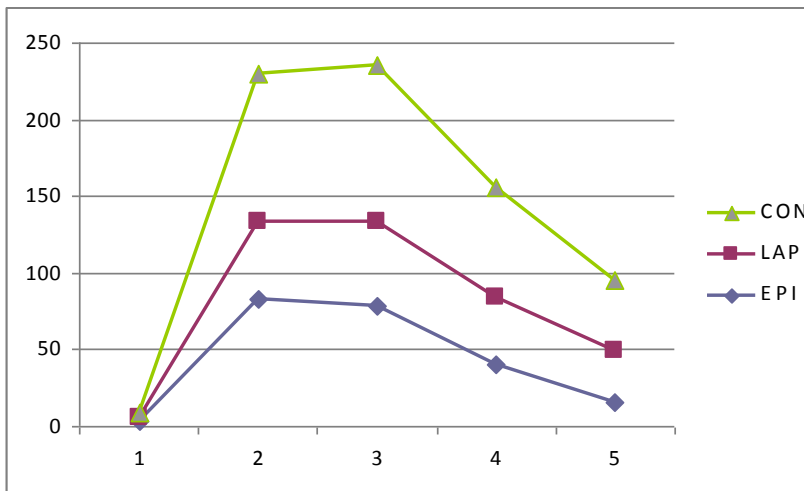


Figura 10. Evolución de los niveles de IL-8 en los tres grupos de estudio

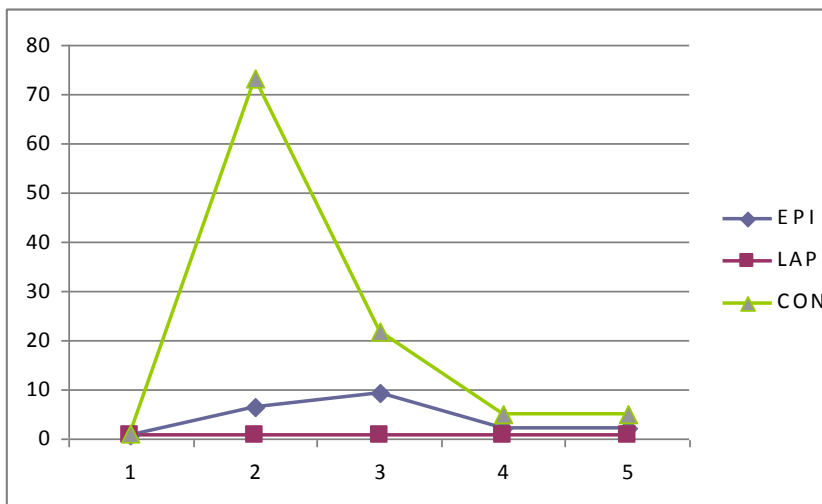


Figura 11. Evolución de los niveles de óxido nítrico en los tres grupos de estudio

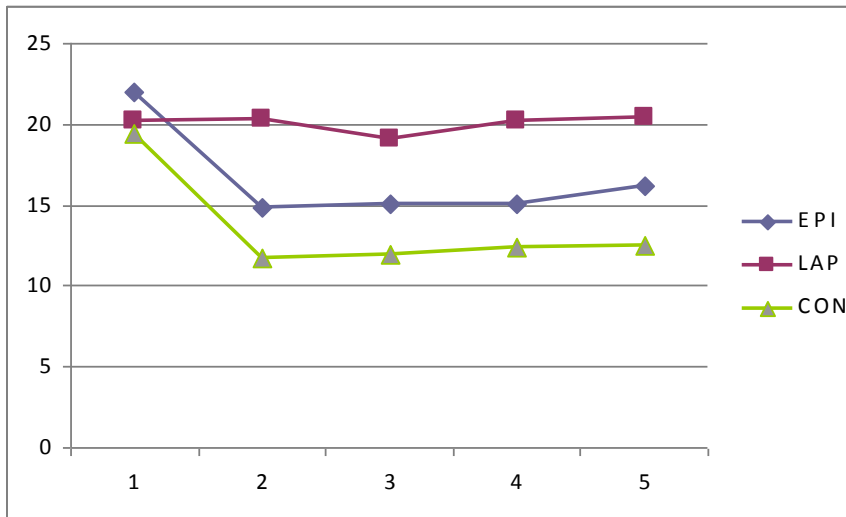
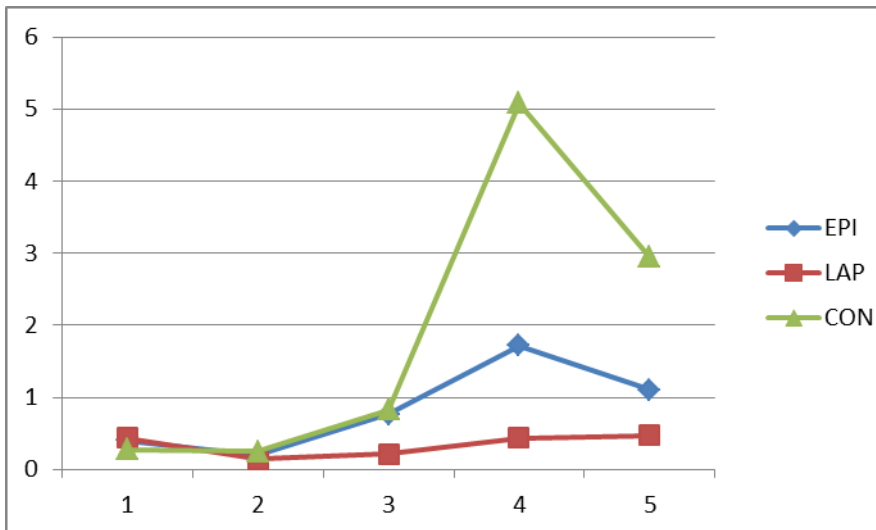


Figura 12. Evolución de los niveles de procalcitonina en los tres grupos de estudio



DISCUSIÓN

La cirugía de cáncer de colon y recto se ha asociado a una elevación notable de los marcadores inflamatorios medidos en este estudio. Tanto la anestesia epidural como la técnica laparoscópica han atenuado la liberación de citoquinas y consecuentemente, la respuesta inflamatoria. Este es el primer estudio hasta la fecha que permite comparar simultáneamente el efecto potencialmente protector de la cirugía laparoscópica y de la anestesia epidural torácica sobre la respuesta inflamatoria provocada por la cirugía de cáncer de colon y recto.

Tanto la cirugía laparoscópica como la anestesia epidural torácica son componentes indispensables de los programas de recuperación precoz tras cirugía colorrectal. El objetivo final de dichos programas es conseguir una cirugía libre de estrés y de dolor, con menor incidencia de disfunción orgánica y morbilidad y por tanto, con una recuperación más precoz (Kehlet 2008). De hecho, este tipo de protocolos se asocian a menor duración de íleo postquirúrgico, mayor capacidad funcional, menor morbilidad cardiopulmonar, menor estancia hospitalaria y convalecencia postoperatoria siendo incluso más eficaces en sistemas sanitarios con estancias hospitalarias largas como suelen ser los sistemas latinos donde las condiciones sociales pueden prevalecer sobre el criterio clínico. La técnica laparoscópica y epidural, aunque por diferentes mecanismos, atenúan la respuesta inflamatoria y neuroendocrina, favoreciendo así una cirugía libre de estrés como proponía Kehlet. Por tanto, éste puede ser el sustrato fisiopatológico sobre el que podemos explicar los mejores resultados objetivados a nivel clínico, o dicho desde una perspectiva translacional, es la traducción biológica de un fenómeno clínico.

Sabemos que la respuesta sistémica al trauma quirúrgico está regulada por el sistema neuroendocrino e inmune que activan mecanismos tanto celulares como humorales. Es decir, estas respuestas están controladas por la secreción de citoquinas inflamatorias, hormonas de estrés y mediadores humorales que convergen para activar el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Tabuchi 2011). Por tanto, el análisis de biomarcadores en plasma puede ser un índice del grado de estrés quirúrgico y probablemente del curso clínico postoperatorio.

En el periodo postoperatorio precoz, los niveles de cortisol en plasma aumentan en respuesta al estrés quirúrgico. Los pacientes en el grupo laparoscópico y en menor medida, en el grupo epidural presentan niveles significativamente menores de cortisol sérico que los pacientes del grupo control (cirugía abierta bajo anestesia general convencional). Esto puede reflejar una homeostasis mantenida en el sistema neuroendocrino en los grupos de estudio, epidural y laparoscópico. Por su parte, la respuesta neuroendocrina está directamente vinculada con la respuesta inmune. El mantenimiento de la homeostasis a nivel del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal está en concordancia con una mejor preservación del sistema inmune tras cirugía mínimamente invasiva o anestesia epidural torácica, hecho documentado de manera reiterada en diversas publicaciones.

Basándonos en los niveles plasmáticos de citoquinas, hemos objetivado que la intensidad de la respuesta al estímulo quirúrgico es menor tras cirugía laparoscópica y anestesia epidural torácica comparadas ambas con el grupo control. Esto ha sido también publicado por otros autores con anterioridad. Es más, en nuestro estudio hemos encontrado un resultado consistente. La cirugía laparoscópica y la anestesia

epidural torácica no sólo presentan una atenuación en la secreción plasmática postoperatoria de PCR, α -TNF, MCP-1, IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8 comparadas con el grupo control sino que dicha disminución es persistentemente más acentuada con la técnica laparoscópica que con la anestésica.

En nuestra muestra, los niveles postoperatorios de MCP-1 son muy diferentes entre los tres grupos. Hemos encontrado una atenuación muy evidente de la secreción de esta citoquina en el grupo laparoscópico. Por el contrario, hemos objetivado un incremento claro en los grupos control y epidural, algo menor en éste último. Shibasaki (2006) también encontró una correlación directa entre los niveles de MCP-1 y la gravedad del estrés quirúrgico. Este autor midió MCP-1 tras esofagectomía con toracotomía, cirugía gástrica y colorrectal, demostrando que a más cruenta la cirugía, mayores niveles plasmáticos de MCP-1. No hemos encontrado ningún estudio que correlacione los niveles plasmáticos de MCP-1 tras cirugía bajo anestesia epidural por lo tanto no podemos establecer comparaciones con literatura previa en este punto.

Palframan demostró que la MCP-1 es la principal citoquina responsable de reclutar los monocitos al foco inflamatorio. Además promueve la adhesión de dichas células inflamatorias al endotelio al estimular la producción de molécula de adhesión celular-1 (MAC-1), receptor que se expresa en el endotelio activado. Por lo tanto esta citoquina interviene en los pasos más precoces de la cascada inflamatoria.

En el grupo laparoscópico los niveles de MCP-1 en todos los momentos postoperatorios han sufrido un aumento mucho menor significativamente que en los otros dos grupos. En base a esto, podríamos deducir que el grado de estrés quirúrgico que supone la cirugía laparoscópica es mucho menor al desencadenar una respuesta

atenuada ya desde el principio de la cascada inflamatoria. Por su parte, la anestesia epidural presenta una respuesta intermedia entre los otros dos grupos, siendo mayor que en el grupo laparoscópico y algo menor que en el control lo que se correlacionaría con una respuesta inflamatoria intermedia; más cercana en intensidad a la provocada por el grupo control, lo que parece lógico al tratarse de una cirugía abierta.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se secreta por los macrófagos. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios publicados observan que el pneumoperitoneo creado con dióxido de carbono provoca disfunción de los macrófagos peritoneales.

En nuestro estudio ni en el grupo laparoscópico ni en el epidural se ha producido un aumento significativo en la secreción de TNF- α durante el postoperatorio mientras que en el grupo control sí han aumentado dichos valores tras la cirugía. Sin embargo sólo hemos encontrado niveles significativamente mayores de TNF- α en el grupo control comparados con los otros dos a las 48 horas. Este resultado está en consonancia con publicaciones previas (Lee 2003). Es probable, que dos días después de la intervención quirúrgica, la alteración en la función de los macrófagos peritoneales haya concluido y por lo tanto la ausencia de aumento de los valores plasmáticos de TNF- α que observamos a las 48 horas en los grupos laparoscópico y epidural revele una atenuación de la respuesta inflamatoria en estos dos grupos comparados con el control, al igual que ocurre con el resto de las citoquinas proinflamatorias. En consonancia con esta hipótesis, Baker demostró que tras cirugía abierta colorrectal electiva, los niveles de TNF- α sufren un aumento desde el primer día postoperatorio y se mantiene hasta el séptimo día, al contrario que otras citoquinas que muestran un patrón más precoz de elevación y descenso.

Cuatro estudios hasta ahora han medido TNF- α (Leung 2000, Ordemann 2001, Wu 2003, Tsimogiannis 2011) y en uno de ellos (Wu 2003) los niveles han sido indetectables. En la mayoría de los estudios, el TNF- α no se incrementa significativamente tras cirugía abdominal si el curso postoperatorio no muestra incidencias. En cuanto a la anestesia epidural, los resultados con TNF- α son controvertidos pues no hay una observación consistente en la literatura. Mientras Wu (2004) no encuentra diferencias significativas al comparar anestesia general versus combinada, Yu (2011) observa una disminución de la secreción de TNF- α con la anestesia epidural torácica.

La cirugía colorectal se asocia con mayor secreción de IL-6 que otras cirugías. La IL-6 junto con la IL-1 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda. Un meta-análisis de los estudios publicados sobre los niveles de IL-6 en cirugía abierta versus laparoscópica (Sammour 2010) encontró que los valores de IL-6 en el primer día postoperatorio tras cirugía abierta eran significativamente mayores que tras cirugía laparoscópica. En nuestro estudio, en consonancia con las publicaciones previas, los niveles séricos de IL-6 fueron mayores tras cirugía abierta que laparoscópica en todos los momentos de medida. Una vez más, el grupo epidural presentó una cinética intermedia. Al igual que nosotros, la mayoría de los autores también ha encontrado una menor secreción de IL-6 tras anestesia combinada que tras anestesia general convencional (Beilin 2003, Wu 2004, Kuo 2006, Hong 2008 y Yu 2011). Existe en la actualidad suficiente evidencia para afirmar que la secreción de IL-6 es directamente proporcional al grado de estrés quirúrgico. Una vez más podemos afirmar que el daño quirúrgico es mayor tras cirugía abierta bajo anestesia convencional, menor tras cirugía abierta con anestesia combinada y mínimo con cirugía laparoscópica.

Por lo tanto, los resultados encontrados con IL-6 confirman una vez más nuestro principal resultado, tanto la técnica laparoscópica como la epidural atenúan la respuesta inflamatoria siendo dicha respuesta más leve tras la primera.

De forma similar a la MCP-1 y la IL-6, los valores plasmáticos de PCR e IL-1 son mayores en el grupo control, menores en el laparoscópico e intermedios en el epidural.

La IL-1 es una citoquina pro-inflamatoria. Induce la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación. Además es el principal pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas, y promueve la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos, entre ellas PCR. Por lo tanto es lógico que la secreción de IL-1 y PCR hayan sido paralelas en nuestro estudio. Otros autores han publicado resultados similares tanto en cirugía laparoscópica (Leung 2000, Schwenk 2000, Nishiguchi 2001, Delgado 2001, Liang 2002, Braga 2002, Hasegawa 2003, Mao 2006 y Tsimogiannis 2011) como con anestesia epidural torácica (Beilin 2003). Cabe destacar que en nuestro estudio los niveles postoperatorios de IL-1 en el grupo laparoscópico no mostraron diferencias significativas con los valores preoperatorios, es decir la cirugía laparoscópica no provocó un estímulo mensurable en una de las principales citoquinas proinflamatorias lo que probablemente vuelve a indicar el menor estímulo quirúrgico que ha supuesto la técnica laparoscópica comparada con la cirugía abierta.

Las citoquinas de las que hemos hablado hasta ahora (IL-1, IL-6, TNF- α , MCP-1 y PCR) participan de la respuesta inmune innata que como hemos visto es la principal implicada en la respuesta inflamatoria postoperatoria. Sin embargo la IL-2 regula la respuesta inmune adaptativa. De hecho esta citoquina controla la proliferación de los

linfocitos T. Con respecto a la secreción en suero de esta citoquina en nuestro estudio se mantiene la tendencia descrita hasta el momento. La cirugía abierta convencional provoca unos niveles significativamente mayores que la laparoscópica en todos los momentos medidos mientras que la anestesia epidural genera unos valores significativamente menores que el grupo control pero mayores que el laparoscópico. Por tanto la respuesta generada a nivel inflamatorio se mantiene a nivel celular representada por los niveles de IL-2. En esta línea todos los grupos presentan leucocitosis con linfopenia siendo este aumento significativamente menor tras cirugía laparoscópica, al igual que lo expuesto por otros autores (Ordemann 2001, Braga 2002, Liang 2002, Evans 2009). A diferencia de Beilin (2003) nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en el recuento leucocitario entre anestesia general convencional y combinada con epidural torácica.

Los mecanismos que provocan inflamación local se mantienen activos durante un periodo de tiempo corto, aproximadamente unas cuatro horas. En esta reacción están implicados monocitos y macrófagos activados así como células endoteliales y plaquetas. Esto significa que existe un incremento muy precoz en la actividad monocitaria tras el trauma tisular manifestada por un aumento de la proliferación de células periféricas mononucleares. En nuestro estudio es probable que el aumento en la secreción de MCP-1 sea un indicador de dicha reacción monocitaria. En este periodo tan precoz también se produce una reacción linfocitaria por parte del sistema inmune. En el estudio de Evans (2009) los cambios proliferativos de las células mononucleares se correlacionaban con un aumento en la expresión de IL-2, como hemos dicho, el principal regulador de la proliferación de linfocitos T. De forma que los monocitos inducen un aumento de las células presentadoras de antígeno tras el insulto

quirúrgico. Nosotros hemos objetivado mayores niveles de MCP-1 e IL-2 en el grupo control lo que probablemente esté en relación con una respuesta monocitaria-linfocitaria más acentuada en estos pacientes.

En nuestro estudio, los niveles de IL-8 en el grupo control sufren un incremento muy llamativo, mucho mayor que en los otros dos grupos en la primera hora postoperatoria, disminuyendo después y sin mostrar diferencias significativas en el primer y segundo día postoperatorios. La diferencia en la primera hora es tan significativa que no se puede explicar por ningún sesgo potencial. Este resultado cobra especial importancia si tenemos en cuenta que estudios recientes señalan a la IL-8 como un factor angiogénico implicado en la progresión tumoral del cáncer de colon y recto. Los niveles de IL-8 postoperatorios en el grupo laparoscópico no sufren un cambio significativo con respecto a los basales. Por lo tanto podríamos decir que la cirugía laparoscópica es el abordaje menos proangiogénico de los tres estudiados. Este dato es potencialmente relevante en el tratamiento de patología oncológica. Otros autores han publicado resultados similares con respecto a la atenuación de la IL-8 tras cirugía laparoscópica (Wu 2003) y anestesia epidural (Wu 2004, Kuo 2006).

La interleukina-4 es otra de las citoquinas implicadas en la respuesta inmune adaptativa. Mantiene el equilibrio entre las respuesta Th1 y Th2 y se relaciona con la respuesta inmune celular. Presenta asimismo efectos inhibitorios en la expresión y liberación de citoquinas proinflamatorias. Induce la producción de IL-1Ra, que bloquea la acción de la IL-1. Más importante, provoca una reducción dosis dependiente de la proliferación de células de cáncer de colon y recto.

Los niveles plasmáticos de IL-4 en el grupo epidural fueron significativamente mayores que en los otros dos grupos en todos los momentos de medida postoperatorios. Este dato es llamativo si tenemos en cuenta que es la única citoquina que hemos medido que es estrictamente antiinflamatoria y la única que muestra este patrón de comportamiento, niveles mayores en el grupo epidural que en los otros dos grupos. Esto puede reflejar las propiedades antiinflamatorias que se atribuyen a la anestesia epidural torácica ya sea por el bloqueo simpático aferente o por la absorción sistémica de anestésicos locales vía epidural. No hemos encontrado ningún estudio publicado que relacionen los niveles de IL-4 con el uso de anestesia epidural torácica o técnica laparoscópica tras cirugía colorrectal. Por lo tanto no podemos establecer correlaciones entre nuestros resultados y la literatura previa.

Como hemos comentado previamente, la cirugía laparoscópica colorrectal se asocia a menor íleo postoperatorio y una recuperación más precoz de la función gastrointestinal. Entre las razones que se han esgrimido para ello destacan una analgesia más efectiva y una movilización más precoz pero también aquí podemos encontrar un sustrato biológico. El óxido nítrico se relaciona con el íleo postoperatorio ya que es una de los reguladores más importantes de la motilidad intestinal, de hecho, su liberación controlada por el sistema nervioso entérico produce patrones programados de motilidad (Kalff 2003).

En nuestro estudio no hemos medido el tiempo de íleo en el periodo postoperatorio. Sin embargo, hemos objetivado que en el grupo laparoscópico los niveles de óxido nítrico postoperatorios se han mantenido en los niveles basales preoperatorios mientras que en los grupo control y epidural dichos niveles han sufrido una reducción

clara tras la cirugía, siendo más acentuada en el grupo control. Por tanto, podríamos inferir que el mantenimiento de los niveles de óxido nítrico tras cirugía laparoscópica es un índice de motilidad intestinal preservada mientras que su disminución en el postoperatorio de cirugía abierta puede estar en relación con una disfunción de la motilidad intestinal y como consecuencia clínica, redundar en el íleo paralítico más prolongado que se ha observado reiteradamente en diversos estudios clínicos. En este escenario, la técnica epidural mejoraría la motilidad intestinal en cirugía abierta pues los niveles de óxido nítrico en este grupo disminuyen menos que en el control.

Por otra parte, un factor que contribuye claramente a la mejor motilidad intestinal en los grupos laparoscópico y epidural es la menor respuesta inflamatoria. La cirugía abdominal promueve la activación de los macrófagos residentes en la muscularis mucosa que secretan citoquinas proinflamatorias e inhiben la contractilidad del músculo liso yeyunal (Kalff 2003).

La procalcitonina se considera un marcador de infección bacteriana y como tal, se usa para el diagnóstico y como guía terapéutica en sepsis (Svoboda 2007). En nuestro estudio, los niveles de procalcitonina sufrieron un incremento claro sólo en un paciente que presentó una fuga anastomótica y falleció a consecuencia de un shock séptico. Este resultado está en consonancia con observaciones previas. De hecho, los pacientes sometidos a cirugía de colon y recto programada no suelen presentar hipoperfusión de la mucosa intestinal (Sielenkamper 2003) y translocación bacteriana subsecuente salvo que se añada una complicación con componente infeccioso (dehiscencia anastomótica con shock séptico por ejemplo).

Sin embargo y a pesar de no encontrar niveles altos de procalcitonina en el resto de los pacientes de nuestro estudio, hemos encontrado una diferencia prácticamente significativa ($p=0,051$) entre los grupos siguiendo la misma tendencia que con las citoquinas proinflamatorias; mayor incremento postoperatorio en el grupo control, más moderado en el epidural y el menor ascenso de todos en el grupo laparoscópico. Mokart (2005) encontró que tanto la procalcitonina como la IL-6 son predictores precoces de mal pronóstico postoperatorio. En nuestra muestra es probable que los valores más altos del grupo control se asocien con la peor evolución clínica que hemos encontrado en este grupo, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas ni en los valores plasmáticos de procalcitonina ni en la morbilidad postoperatoria.

Clínicamente, dado el pequeño tamaño de la muestra, no podemos hacer conclusiones a este nivel. Hemos objetivado que los pacientes de los grupos epidural y laparoscópico han presentado menor disfunción respiratoria así como menor estancia hospitalaria aunque dichos resultados no son estadísticamente significativos. Sólo un paciente de la muestra falleció. Se trata de un paciente perteneciente al grupo control que murió por shock séptico secundario a fuga anastomótica. El porcentaje de complicaciones de nuestra muestra fue de un 10,52% (6/57), dentro de los estándares habituales publicados para esta cirugía. De dichas complicaciones, un 1,74% han sido graves (1/57), una dehiscencia anastomótica, y el resto leves, infección del sitio quirúrgico y fístula enterocutánea. La tasa de reconversiones (7,46%) también está dentro de la media publicada y es mejor que la descrita en los estudios COST (25.4%) y MRC-CLASSIC (29%). Sin embargo, nuestra muestra tiene características dignas de mención. La media de edad de los pacientes está entre los 70 y 76 años mientras la

mayoría de los casos de cáncer de colon y recto ocurren entre los 60 y 70 años siendo infrecuente por debajo de los 50 años. Nuestro hospital es centro de referencia para pacientes de alto riesgo. Esto podría explicar una media de edad más alto de lo esperado en nuestros pacientes dado que la incidencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias aumenta con la edad y que dichas patologías son las que más incrementan el riesgo quirúrgico (Marusch 2005). De hecho, el 49.12% de nuestros pacientes es ASA III (10 en los grupos control y laparoscópico y 8 en el grupo epidural) lo que indica una población de alto riesgo anestésico y quirúrgico (Ragg 2009).

Como hemos comentado previamente, este es el primer estudio hasta la fecha que permite comparar simultáneamente el efecto potencialmente protector de la cirugía laparoscópica y de la anestesia epidural torácica sobre la respuesta inflamatoria provocada por la cirugía de cáncer de colon y recto. Este diseño es importante por varias razones:

- Algunos estudios comparando cirugía abierta bajo anestesia combinada versus cirugía laparoscópica no han encontrado diferencias mensurables entre ambas técnicas o incluso han documentado patrones de respuesta sistémica que favorecen a la cirugía abierta (Wu 2010, Sammour 2010). En estos casos se ha postulado que los resultados podían estar enmascarados por el efecto que la epidural ejerce sobre la respuesta inflamatoria. Con este diseño es posible discernir este punto.

- Es probable que al aplicar un programa de recuperación precoz en cirugía abierta los resultados tanto biológicos, sobre la respuesta inflamatoria, como clínicos, recuperación precoz de la función intestinal, menor morbilidad y convalecencia

postoperatoria, sean similares a los obtenidos por cirugía laparoscópica. De hecho, el único estudio ciego publicado con estas características demostraba una recuperación funcional idéntica entre ambas técnicas mientras que Svendsen (2005) utilizó un programa de recuperación precoz en su estudio randomizado sobre cirugía laparoscópica versus abierta y no encontró diferencias en la respuesta sistémica. De cualquier forma, está siendo analizado en un estudio actualmente en elaboración, el estudio TAPAS (Reurings 2010).

En nuestra muestra no hemos aplicado de manera protocolizada un programa de recuperación precoz aunque sí uno de sus componentes: anestesia epidural en el grupo epidural. Con esta única medida hemos objetivado una atenuación de la respuesta inflamatoria con respecto a la cirugía abierta convencional. Por tanto es plausible pensar que al usar un programa protocolizado completo dicha atenuación sea aún mayor. Es más, en base a estos resultados, se debería recomendar la realización de anestesia combinada a ser posible en el marco de un protocolo de recuperación precoz en aquellos pacientes en que esté indicada la cirugía colorrectal abierta.

- Al comparar directamente estos dos abordajes, hemos podido reconocer diferentes mecanismos de atenuación de la respuesta inflamatoria.

Así en el caso de la técnica laparoscópica, el grado de insulto quirúrgico es menor. Es decir el estímulo inicial que desencadena la cascada inflamatoria es de menor intensidad como hemos podido comprobar por la menor secreción sérica de IL-1, MCP-1 e IL-6. Este menor trauma quirúrgico probablemente se deba a la menor cantidad de tejido lesionado al tratarse de una incisión cutánea y manipulación intestinal menores.

Como hemos visto otros autores también han encontrado menor secreción de citoquinas pro-inflamatorias tras cirugía laparoscópica comparada con abierta.

En el caso de la anestesia epidural torácica, la menor respuesta inflamatoria probablemente se deba a que, dado el mismo estímulo quirúrgico, cirugía abierta, se desencadena una respuesta más atenuada. Es decir, aquí la atenuación no se debe a menor estímulo inicial (los niveles de MCP-1 e IL-1, las citoquinas más precoces, son menores pero sin diferencias significativas con los del grupo control) sino a una estimulación potente de los mecanismos antiinflamatorios del organismo, como hemos podido comprobar por la mayor secreción de IL-4. El resultado a nivel biológico probablemente sea una respuesta atenuada aunque más tardía que con la cirugía laparoscópica, hecho objetivado por la secreción sérica de IL-6, donde los niveles en el grupo epidural fueron significativamente menores que en el control pero sólo a las 24 y 48 horas de la cirugía.

Muy probablemente la absorción sistémica de anestésicos locales tenga un papel determinante en la atenuación de la respuesta postoperatoria en el grupo epidural ya que pueden influir en la respuesta a citoquinas. Sin embargo, en nuestro estudio hemos usado bupivacaina y la absorción sistémica de este anestésico local administrado vía epidural es mucho menor que la de lidocaína. No está claro si las pequeñas dosis sistémicas resultantes pueden modificar la respuesta inflamatoria. Además ningún estudio hasta hoy ha determinado la potencia antiinflamatoria de bupivacaina en comparación con lidocaína (Bedirli 2011).

Por otra parte, la cirugía laparoscópica y las técnicas anestésicas regionales se han propuesto como un método para detener o al menos enlentecer la progresión tumoral

del cáncer de colon y recto en modelos experimentales y clínicos. El grado de respuesta inflamatoria se correlaciona con el grado de respuesta angiogénica, de hecho, estudios animales han demostrado que el crecimiento tumoral postquirúrgico es directamente proporcional a la intensidad del trauma (Evans 2009, Tsuchiya 2009). Por lo tanto, técnicas que atenúen la respuesta inflamatoria y mantengan la homeostasis del sistema inmune pueden potencialmente ser beneficiosas para prevenir la progresión tumoral.

Hasta la fecha actual, sólo un estudio elaborado por Lacy ha conseguido demostrar mejores índices de supervivencia tras cirugía laparoscópica colorrectal en un grupo concreto de pacientes (estadio III). Sin embargo estos resultados no han sido refrendados por un meta-análisis reciente. Con respecto a la anestesia epidural torácica, tres estudios se han publicado evaluando este concepto obteniendo resultados controvertidos. Gottschalk y Myles no han encontrado diferencias en cuanto a recurrencia tumoral al utilizar anestesia epidural mientras que Cristopherson demostró menor desarrollo metastásico en pacientes sometidos a anestesia combinada frente a aquellos bajo anestesia general convencional. Por otra parte, Brozek objetivó una correlación estadísticamente significativa entre niveles altos de IL-6 y lesiones indiferenciadas de cáncer de colon y recto. Una revisión reciente señala que la IL-6 puede actuar como una citoquina estimulante de la progresión tumoral en cáncer de colon y recto.

No hemos diseñado este estudio para evaluar la progresión tumoral pero de nuestros resultados se podría afirmar que en los grupos epidural y laparoscópico existe una disminución de los niveles plasmáticos de los mediadores proinflamatorios, que están

probablemente implicados en la progresión tumoral. Es particularmente interesante la gran diferencia objetivada en los niveles postoperatorios de IL-8, considerado un factor pro-angiogénico.

Además, el dolor en sí mismo suprime la inmunidad celular e inhibe la actividad de las células asesinas. Minutos después de la lesión quirúrgica, las células gliales del sistema nervioso central incrementan la producción de citoquinas proinflamatorias (Beilin 2003) mientras que la analgesia preventiva evita dicha activación glial (Hong 2008). Existe evidencia experimental de que el control analgésico eficaz puede atenuar la inmunosupresión postoperatoria (O'Riain 2005). Por lo tanto, la cirugía laparoscópica, menos dolorosa que la abierta y la técnica epidural, cuyo control analgésico es más eficaz, pueden disminuir el efecto nocivo del dolor sobre la progresión tumoral.

Además disminuyen también el grado de inmunosupresión típica del postoperatorio por otras vías al preservar la inmunidad celular Th1 (Braga 2002), provocar menos linfopenia y mantener la respuesta DTH (Whelan 2003).

Por tanto la cirugía laparoscópica y la anestesia epidural disminuyen la tendencia protumoral objetivada en el postoperatorio inmediato al afectar a los dos platillos de la balanza (estímulo tumoral-inmunidad del huésped). Por su parte la anestesia epidural estimula las citoquinas antiinflamatorias, implicadas en la respuesta inmune adaptativa (IL-4). En conclusión, en nuestra muestra, la cirugía laparoscópica y la anestesia epidural inhiben aquellos factores considerados protumorales mientras que la epidural además promueve los factores antitumorales.

Hemos visto previamente que la agresión quirúrgica genera una reacción local orquestada por los monocitos, muy precoz y de corta duración. Sin embargo, las

características fisiopatológicas de la respuesta inflamatoria no se producen hasta 24-48 horas después (Evans 09,27). Esto significa que los pacientes pueden experimentar reacciones de estrés que no son evidentes con una monitorización convencional clínica (presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura) y/o analítica (PCR, recuento leucocitario). Por lo tanto técnicas que atenúen dicha respuesta inflamatoria y sus consecuencias, estímulo angiogénico, hipercoagulabilidad e inmunosupresión, son especialmente importantes en un escenario donde la manifestación clínica es tardía.

Una de las limitaciones de este estudio es el diseño del mismo, no randomizado en la técnica quirúrgica y no doble ciego. En la vida real es muy difícil evitar que un cirujano opte por la técnica con la que tiene más experiencia y se siente más cómodo. Por ello el diseño basado en la experiencia se ha elaborado como una alternativa factible a la randomización clásica (Walter 2008). Los pacientes se distribuyen aleatoriamente entre los diferentes equipos de cirugía quienes posteriormente deciden la técnica a realizar. Los autores consideran que la forma más rigurosa de confirmar estos resultados sería la realización de un estudio randomizado controlado. Sin embargo, esta posibilidad parece cada vez más poco probable debido a la gran popularidad y extensión de la técnica laparoscópica en la actualidad.

En referencia al doble ciego con respecto a la técnica epidural, no nos ha parecido ético realizar una punción que asocia riesgo de hematoma epidural y lesión nerviosa sabiendo a priori que no iba a ser utilizada, especialmente en un estudio cuyo objetivo fundamental es encontrar diferencias entre grupos a nivel biológico y no clínico. Sin embargo, sí se ha realizado un simple ciego ya que el equipo responsable del procesamiento de las muestras y análisis de los resultados no conocía a qué grupo

pertenecía cada paciente ya que recibían un tubo de análisis con un número de serie como única identificación.

De cualquier forma, en nuestra muestra los pacientes no presentaban diferencias significativas en sus características clínicas basales ni en los valores preoperatorios de los marcadores plasmáticos medidos lo que aporta autenticidad a las diferencias postoperatorias encontradas entre grupos.

Otra limitación es el tamaño de la muestra. El tamaño muestral se ha calculado para medir los parámetros biológicos, marcadores de respuesta inflamatoria, neuroendocrina y angiogénica. Para poder elaborar conclusiones clínicas sería necesario un estudio con mucho mayor tamaño muestral. Sin embargo, otros autores previamente han encontrado una asociación clara entre niveles altos de citoquinas proinflamatorias y la aparición de complicaciones clínicas en el postoperatorio (McMillan 03, D'Journo 10).

También queremos destacar que no hemos encontrado niveles detectables en suero ni de interleukina (IL-10) ni de factor de crecimiento transformante- β (TGF- β).

La atenuación que hemos encontrado en nuestros pacientes sometidos a cirugía laparoscópica o cirugía abierta bajo anestesia epidural abre la puerta a una nueva hipótesis a evaluar en futuros estudios: el impacto que la combinación de anestesia epidural torácica y cirugía laparoscópica pueda tener sobre la respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES

La anestesia epidural torácica y la cirugía laparoscópica atenúan la respuesta inflamatoria en pacientes sometidos a cirugía de cáncer de colon y recto por diferentes mecanismos.

La cirugía laparoscópica suprime la respuesta inflamatoria desde los estadios más precoces de la cascada inflamatoria mientras que la anestesia epidural torácica tiene un efecto eminentemente antiinflamatorio, ambas comparadas con la cirugía abierta bajo anestesia general convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1111-24
2. Adolphs J, Schmidt K, Mousa SA et al. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage-induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anesthesiology* 2003;99:685-92
3. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J et al. Intraoperative thoracic epidural anesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anesth* 2008;101(6):781-7
4. Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL et al. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996;39(10):S67-S72
5. Allendorf JD, Bessler M, Horvath KD et al. Increased tumour establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 1999; 13:233-5
6. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD005033
7. Aly EH. Laparoscopic colorectal surgery: summary of the current evidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:541-4
8. Bachman SL, Hanly EJ, Nwanko JI et al. The effect of timing of pneumoperitoneum on the inflammatory response. *Surg Endosc* 2004;18:1640-4
9. Baker EA, El-Gaddal S, Williams L et al. Profiles of inflammatory cytokines following colorectal surgery: relationship with wound healing and outcome. *Wound Repair Regen* 2006;14(5):566-72
10. Bedirli N, Akyürek N, Kurtipek O et al. Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinal lipid peroxidation, oxidative injury, and mucosal apoptosis induced by mesenteric ischemia/reperfusion. *Anesth Analg* 2011;113(5):1226-32
11. Beilin B, Bessler H, Mayburd E et al. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98:151-5
12. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97:822-7
13. Belizon A, Balik E, Horst P et al. Persistent elevation of plasma vascular endothelial growth factor levels during the first month after minimally invasive colorectal resection. *Surg Endosc* 2008;22:287-97
14. Belizon A, Balik E, Feingold DL et al. Major abdominal surgery increases plasma levels of vascular endothelial growth factor. Open more so than minimally invasive methods. *Ann Surg* 2006;244(5):792-8
15. Bolla G, Tuzzato G. Immunologic postoperative competence after laparoscopic vs laparotomy. *Surg Endosc* 2003;17:1247-50

16. Bono A, Bianchi PP, Locatelli A et al. Angiogenic cells, macroparticles and RNA transcripts in laparoscopic vs. open surgery for colorectal cancer *Cancer Biol Therapy* 2010;10(7):1-5
17. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel J et al. Laparoscopic surgery is associated with less tumour growth stimulation than conventional surgery: an experimental study. *Br J Surg* 1997; 84:358-61
18. Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery. A randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;36(6):759-67
19. Braga M, Vignali A, Zuliane W et al. Metabolic and functional results after laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2002;45(8):1070-7
20. Braga M, Frasson M, Vignali A et al. Laparoscopic vs open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life and survival. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2217-23
21. Brozek W, Bises G, Fabjani G et al. Clone-specific expression, transcriptional regulation and action of interleukin-6 in human colon carcinoma cells. *BMC Cancer* 2008;8:13
22. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R et al. Stress response to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004;18:1022-28
23. Christopherson R, James KE, Tableman M et al. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107:325-32
24. Cui G, Yuan A, Goll R et al. Dynamic changes of interleukin-8 network along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(11):1897-905
25. Daudel J, Freise H, Westphal M et al. Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock* 2007;28(5):610-4
26. Deegan CA, Murray D, Doran P et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(6):490-95
27. Delgado S, Lacy AM, Filella X et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(5):638-46
28. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29:313-26
29. D'Journo XB, Michelet P, Marin V et al. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2010;37:1144-51
30. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Rev Cancer* 2002;2:163-175
31. Evans C, Galustian C, Kumar D et al. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *The American Journal of Surgery* 2009;197:238-45
32. Fanning N, Porter J, Shorten G et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after elective surgery. *Surgery* 1999;126(3):527-34
33. Fotiadis RJ, Badvie S, Westson MD et al. Epidural analgesia in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2004;91:828-41

34. Fujii S, Shimizu K, Shimizu T, Lotze MT. Interleukin-10 promotes the maintenance of antitumor CD8(+) T-cell effector function in situ. *Blood* 2001; 98:2143-51
35. Fujii S, Ota M, Ichikawa Y et al. Comparison of short, long-term surgical outcomes and mid-term health-related quality of life after laparoscopic and open resection for colorectal cancer: a case-matched control study. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1311-23
36. Fukushima R, Kawamura YJ, Saito H et al. Interleukin-6 and stress hormone responses after uncomplicated gasless laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy. *Dis Colon Rectum* 1996;39(10 Suppl):S29-34
37. Gatt M, Anderson ADG, Reddy BS et al. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 2005;92:1354-62
38. Gendall KA, Kennedy RR, Watson AJ. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;9(7):584-600
39. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27-34
40. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26
41. Gupta A, Watson KI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001;88:1296-306
42. Hahnenkamp K. Regional anesthesia, local anesthetics and the surgical stress response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(3):509-27
43. Han SA, Lee WY, Park CM et al. Comparison of immunologic outcomes of laparoscopic versus open approaches in clinical stage III colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:631-8
44. Hanly EJ, Aurora AA, Shih SP et al. Peritoneal acidosis mediates immunoprotection in laparoscopic surgery. *Surgery* 2007;142(3):357-64
45. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K et al. CO₂ pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Annals of Surgery* 2003;237(3):343-50
46. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M et al. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17:636-40
47. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246(2):192-200
48. Hewitt PM, Kwok SP, Somers SS et al. Surgery for colorectal cancer. Comparative effects of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998;41(7):901-9
49. Jayne DG, Guillow PJ, Thorpe H et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASSIC trial group. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3061-8
50. Jiang JK, Chen WS, Wang SJ et al. A novel lifting system for minimally accessed surgery: a prospective comparison between "Laparo-V" gasless and CO₂ pneumoperitoneum laparoscopic colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:997-1004

51. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S et al. Epidural local anesthetics versus opioid-based-analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001893
52. Kaba A, Stanislas RL, Detroz BJ et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11-8
53. Kabon B, Fleischmann E, Treschan T et al. Thoracic epidural anesthesia increases tissue oxygenation during major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1812-7
54. Kalff JC, Turler A, Schwarz NT et al. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy. *Ann Surg* 2003;273(3):301-15
55. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C et al. Effects of epidural anesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anesth* 2007;98(2):196-203
56. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371(9615):791-3
57. Kehlet H. Epidural analgesia and postoperative outcome. *Lancet* 2008;372(9656):2109
58. King PM, Blazeby JM, Ewings P et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 2006;93:300-8
59. Kim J, Hur HH, Min BS et al. Inflammatory and tumor stimulating responses after laparoscopic sigmoidectomy. *Jonsei Med* 2011;52(4):635-42
60. Kirman I, Cekic V, Poltaratskaia N et al. The percentage of CD31⁺ T cells decreases after open but not laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2003;17:754-7
61. Kirman I, Jain S, Cekic V et al. Altered plasma matrix metalloproteinase9/tissue metalloproteinase-1 concentration during the early postoperative period in patients with colorectal cancer. *Surg Endosc* 2006;20:482-6
62. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I et al. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38(11):2229-41
63. Kozian A, Schilling T and Hachenberg T. Non-analgetic effects of thoracic epidural anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2005;18:29-34
64. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD003432
65. Kuhry E, Jeekel J, Boner HJ. Effect of laparoscopy on the immune system. *Semin Laparosc Surg.* 2004;11(1):37-44
66. Kuntz C, Wunsch A, Bay F et al. Prospective randomized study of stress and immune response after laparoscopic versus conventional colonic resection. *Surg Endosc* 1998;12:963-7
67. Kwon KA, Kim SH, Oh SY et al. Clinical significance of preoperative serum vascular endothelial growth factor, interleukin-6 and C-reactive protein level in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010;10:203
68. Landi S, Bottari F, Gemignani F. Interleukin-4 and interleukin-4 receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Eur J Cancer* 2007;43(4):762-8

69. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. Laparoscopy - assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2224-9
70. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008; 248:1-7
71. Lee SW, Feingold DL, Carter JJ et al. Peritoneal macrophage and blood monocyte functions after open and laparoscopic-assisted cecectomy in rats. *Surg Endosc* 2003;17:1996-2002
72. Leung KL, Tsang KS, Ng MHL et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell cytotoxicity after laparoscopically assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Surg Endosc* 2003;17:1305-10
73. Leung KL, Lai PBS, Ho RLK et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Annals of surgery* 2000;231(4):506-11
74. Liang JT, Shieh MJ, Chen CN et al. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy versus laparotomy with resection for management of complex polyps of the sigmoid colon. *World J Surg* 2002;26:377-83
75. Liu SS, Wu CL. Effects of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007;104(3):689-702
76. Looney M, Doran P, Buggy DJ et al. 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
77. Ma Y, Yang Z, Qin H et al. A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer. *Med Oncol* 2011;28(4):925-33
78. Malenkovic V, Baricevic I, Jones DR et al. Enhanced suppression of hormonal and metabolic responses to stress by application of combined spinal-epidural and general anaesthesia compared with combined spinal general anesthesia during colorectal surgery. *Chirurgia* 2008;103:205-10
79. Marret E, Remy C, Bonnet F et al. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94:665-73
80. Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. The impact of the risk factor "age" on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management. *World J Surg* 2005;29:1013-22
81. McMillan DC, Canna K and McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:215-9
82. Mehigan BJ, Hartley JE, Drew PJ et al. Changes in T cell subsets, interleukin-6 and C-reactive protein after laparoscopic and open colorectal resection for malignancy. *Surg Endosc* 2001;15:1289-93
83. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev* 1993;73:161-95
84. Mokart D, Merlin M, Sannini A et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anesth* 2005;94(6):767-73

85. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC et al. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Annals of Surgery* 2003;228(5):663-73
86. Myles PS, Peyton P, Silbert B et al; for the ANZCA Trials Group Investigators. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ* 2011 Mar 29; 342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491
87. Nishiguchi K, Okuda J, Toyoda M et al. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopic and open surgeries for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):223-30
88. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ et al. Inhibition of stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E₂. *Anesth Analg* 2005;100:244-9
89. Onan IS, Onan B, Korkmaz AA et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on flow and endothelium of internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(6):1063-70
90. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W et al. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surg Endosc* 2001;15:600-8
91. Ozmen M, Zulfikaroglu B, Col C et al. Effect of increased abdominal pressure on cytokines (IL1 β , IL6, TNF α), C-reactive protein (CRP), free radicals (NO, MDA) and histology. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(2):142-7
92. Palframan RT, Jung S, Cheng G et al. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues. *J Exp Med* 2001;194:1361-73
93. Paraskeva PA, Ridway PF, Jones T et al. Laparoscopic environmental changes during surgery enhance the invasive potential of tumours. *Tumor Biol* 2005;26:94-102
94. Pascual M, Alonso S, Parés D et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg* 2011;98:50-9
95. Prabhudesai SG, Leong J, Ziprin P. Major abdominal surgery increases plasma levels of vascular endothelial growth factor: open more so than minimally invasive methods. *Ann Surg* 2007;246(1):160
96. Ragg JL, Watters DA, Guest GD. Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52(7):1296-303
97. Reurings JC, Spanjersberg WR, Oostvogel HJM et al. A prospective cohort study to investigate cost-minimisation, of traditional open, open fast track recovery and laparoscopic fast track multimodal management for surgical patients with colon carcinomas (TAPAS study). *BMC Surgery* 2010;10(18):1-5
98. Reza MM, Blasco JA, Andradas E et al. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:921-8
99. Sambasivan CN, Deveny KE, Morris KT et al. Oncologic outcomes after resection of rectal cancer: laparoscopic versus open approach. *The American Journal of Surgery* 2010;199:599-603
100. Sammour T, Kahokehr A, Chan S et al. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res* 2010;164:28-37

101. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6
102. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U et al. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections-results of a prospective randomized trial. *Langebeck's Arch Surg* 2000;385:2-9
103. Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:1-81
104. Shanta Kumara HMC, Grieco MJ, Yan X et al. Minimally invasive colorectal resection for cancer is associated with a short-lived decrease in soluble Tie-2 receptor levels with may transiently inhibit VEGF-mediated angiogenesis (via altered blood levels of free Ang-1 and Ang-2). *Surg Endosc* 2010;24:2581-7
105. Shanta Kumara HMC, Cabot J, Hoffman A et al. Minimally invasive colon resection for malignant colonic conditions is associated with transient early increase in plasma sVEGFR1 and a decrease in sVEGFR2 levels after surgery. *Surg Endosc* 2010;24:283-9
106. Shibasaki H, Furukawa K, Yamamori H. The post-operative level of serum monocyte chemoattractant protein-1 and its correlation with the severity of surgical stress. *J Surg Res* 2006 Dec;136(2):314-9
107. Sido B, Teklote J-R, Hartel M et al. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18(3):439-54
108. Sielenkämper AW, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia, more than just anesthesia/analgesia. *Anesthesiology* 2003;99(3):523-5
109. Skipworth J, Srilekha A, Raptis D et al. Combined lumbar spinal and thoracic high-epidural regional anesthesia as an alternative to general anesthesia for high-risk patients undergoing gastrointestinal and colorectal surgery. *World J Surg* 2009;33:1809-14
110. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anesth* 2010;105(2):106-15
111. Stage JC, Schulze S, Møller P et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84:391-6
112. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* 2004;5(6):575-81.
113. Suttner S, Lang K, Piper SN et al. Continuous intra- and postoperative thoracic epidural analgesia attenuates brain natriuretic peptide release after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2005;101:896-903
114. Svendsen MN, Werther K, Christensen IJ et al. Influence of open versus laparoscopically assisted colectomy on soluble vascular endothelial growth factor (sVEGF) and its soluble receptor 1 (sVEGFR1). *Inflamm Res* 2005;54:458-63
115. Svoboda P, Kantorova I, Scheer P et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepato-Gastroenterology* 2007;54:359-63
116. Sylla P, Kirman I, Whelan R. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *Surgical Clinics of North America* 2005;85:1-18

117. Tabuchi T, Shimazaki J, Satani T et al. The perioperative granulocyte/lymphocyte ratio is a clinically relevant marker of surgical stress in patients with colorectal cancer. *Cytokine* 2011;53:243-8
118. Tang CL, Eu KW, Tai BC et al. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:801-7
119. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9
120. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84
121. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *The Lancet* 2009;10:44-52
122. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A et al. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma* 2007;62:1396-404
123. Tsimogiannis KE, Tellis CC, Tselepis AD et al. Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2011; Sep 5. [Epub ahead of print]
124. Tsuchiya Y, Saswada S, Yoshioka I et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery* 2003;133(5):547-55
125. Vagts DA, Iber T, Szabo B et al. Effects of epidural anesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br J Anesth* 2003;90(2):212-20
126. Walter SD, Ismaila AS, Devereaux PJ. Statistical issues in the design and analysis of expertise-based randomized clinical trials. *Stat Med* 2008;27(30):6583-96
127. Waurick R, Van Aken H. Update in thoracic epidural anesthesia. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2005;19(2):201-13
128. Welden B, Gates G, Mallari R et al. Effects of anesthetics and analgesics on natural killer activity. *AANA J* 2009;77(4):287-92
129. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003;17:972-8
130. Woessner JF Jr.. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEBJ* 1991;5:2145-2154
131. Wu FPK, Sietes C, von Blomberg BME et al. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2003;46(2):147-55
132. Wu FPK, Hoekman K, Sietes C et al. Systemic and peritoneal angiogenic response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2004;47(10):1670-3

133. Xu Y, Tan Z, Chen J et al. Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery. *Can J Anesth* 2008;55(7):414-22
134. Yeager MP, Rosenkranz KM. Cancer recurrence after surgery. A role for regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(6):483-4