

Artículo de revisión

Importancia de la respuesta inflamatoria en el perioperatorio y su modulación farmacológica

Importance of the inflammatory response in the perioperative period and its pharmacological modulation

Katia Velázquez González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7558-992X>

Maité Cleger Cobas¹ <https://orcid.org/0000-0001-7327-1221>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: anestesia@hha-sld.cu

RESUMEN

Introducción: Durante el proceso quirúrgico del paciente oncológico se genera una respuesta inflamatoria en ocasiones descontrolada. Ello podría modificar el resultado posoperatorio.

Objetivo: Determinar la influencia de la respuesta inflamatoria en el resultado posoperatorio y los marcadores de mayor valor, así como la influencia de los medicamentos anestésicos en su modulación farmacológica.

Métodos: Se realizó la búsqueda de la bibliografía disponible de los últimos 10 años sobre el tema, a través de Medline, Clinical Key, Pubmed y Scopus. Se emplearon de inicio los filtros para revisar metaanálisis, revisiones sistemáticas y otros estudios de revisión.

Desarrollo: En el paciente con cáncer coinciden varios factores que desencadenan una respuesta inflamatoria. Esta ocasiona incremento de complicaciones posoperatorias y de recidiva tumoral. Existen varios marcadores que predicen esta respuesta; sin embargo, el índice neutrófilo/linfocito es el más factible y se le atribuye un elevado valor pronóstico cuando se eleva por encima de 5. Los fármacos anestésicos como la

lidocaína intravenosa y algunas técnicas locorreregionales permiten modular la respuesta inflamatoria.

Conclusiones: Los pacientes con índice neutrófilo/linfocito por encima de 5 tienen peores resultados posoperatorios y ello puede ser modulado con lidocaína intravenosa y el empleo siempre que sea posible de técnicas ahorradoras de opioides.

Palabras clave: índice neutrófilo/linfocito; modulación farmacológica con lidocaína intravenosa.

ABSTRACT

Introduction: During the surgical process of the cancer patient, an inflammatory response is generated, sometimes uncontrolled. This could modify the postoperative result.

Objective: To determine the influence of the inflammatory response in the postoperative result and the markers of greater value; as well as the influence of anesthetic drugs in its pharmacological modulation.

Methods: The available bibliography of the last 10 years was searched through Medline, Clinical Key, Pubmed, Scopus. Filters were initially used to review meta-analyses, systematic reviews, and other review studies.

Development: In cancer patients, several factors that trigger an inflammatory response coincide. This causes an increase in postoperative complications and tumor recurrence. There are several markers that predict this response; however, the neutrophil/lymphocyte ratio is the most feasible to perform and is attributed a high prognostic value when it rises above 5. Anesthetic drugs allow modulation of the inflammatory response, a notable effect for intravenous lidocaine and locoregional techniques.

Conclusions: Patients with a neutrophil/lymphocyte ratio above 5 have worse postoperative results and this can be modulated with intravenous lidocaine and the use of opioid-sparing techniques whenever possible.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio; pharmacological modulation with intravenous lidocaine.

Recibido: 18/02/2022

Aceptado: 09/03/2022

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En el 2015, se calculó que provocó 8,8 millones de defunciones, y se identificaron cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones), cáncer hepático (788 000), cáncer colorrectal (774 000), cáncer gástrico (754 000) y el de mama (571 000 muertes).^(1,2)

En América Latina la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer publicó que había en la región 14,1 millones de casos nuevos, 8,2 millones de muertes y 32,6 millones de pacientes oncológicos. De ellos, el 57 % representan casos nuevos y el 65 % las muertes. Por su parte, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoció que el cáncer provocó 1,3 millones de muertes en América y de estas un 47 % ocurren en América Latina y el Caribe.^(2,3) Se estima que la mortalidad por cáncer en América se incremente a 2,1 millones para el 2030. Mientras que en América Central la prevalencia fue de 176 000 nuevos casos al año y ocurren alrededor de 108 000 muertes.^(3,4)

En Cuba se diagnosticaron un total de 1118 pacientes con cáncer de vejiga en el año 2012, y al cierre del 2015 representó la sexta causa de muerte por cáncer en hombres y la décima en mujeres. El Anuario Estadístico de Salud, en su edición 2018, durante el 2017 registró un total de 1060 casos positivos de cáncer cervicouterino.⁽⁵⁾

Se define que la inflamación asociada al cáncer representa un factor determinante en la progresión y supervivencia del paciente oncológico. Según la literatura, la respuesta inflamatoria sistémica fue descrita por *Virchow* en 1876, quien fue el primero en observar leucocitos en el tejido tumoral y planteó la hipótesis de que la inflamación tiene un papel importante en el desarrollo de tumores malignos. También se postuló que, desde el microambiente inflamatorio tumoral y la respuesta inflamatoria del

huésped inducida por el tejido tumoral, los neutrófilos son la fuente primaria del factor de crecimiento endotelial al que se atribuye el papel fundamental en la angiogénesis, proceso que aumenta la capacidad del tumor para diseminarse.^(6,7)

La inflamación promueve la mielopoyesis y al ser los neutrófilos los más abundantes, la utilidad pronóstica y predictiva de los neutrófilos circulantes es aparente. Los neutrófilos comprenden el 50-70 % de los glóbulos blancos y por lo general se consideran citotóxicos para las células tumorales, pero bajo ciertas circunstancias promueven la adhesión tumoral y migración transendotelial, regulado por integrinas y selectinas de adhesión y modulada por IL-8.^(7,8)

Los marcadores de la respuesta de fase aguda, en particular la proteína C reactiva y la albúmina, son sensibles y fiables en la evaluación de la inflamación sistémica en el paciente oncológico; incluso forman parte de la puntuación pronóstica de Glasgow, que emplea proteínas de fase aguda para proporcionar información objetiva y un pronóstico fiable para cáncer tanto operables como inoperables. La puntuación pronóstica asociada con la supervivencia específica del cáncer combina los componentes índice o relación neutrófilos/linfocitos (INL), índice plaquetas/linfocitos (PLR), pronóstico índice (PI) y pronóstico de índice nutricional (PNI).^(7,8)

Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (INL) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias también conocido como índice de Zahorec. En condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos/linfocitos se considera normal cuando es inferior a 5. De la misma manera, los valores de neutrófilos son inferiores a 75 % y los recuentos relativos de los linfocitos son superiores al 15 %, por lo tanto, la relación de neutrófilos y linfocitos es $75:15 = 5$.^(8,9,10)

Dada las condiciones que anteceden el conocimiento sobre el cáncer, la adecuada estratificación y la posterior asignación a tratamientos oncológicos quirúrgicos y paliativos es un desafío. Se reconoce que los resultados están determinados no solo por las características del tumor, sino también por los factores relacionados con el paciente como el estado nutricional, funcional e inmunitario.^(8,9)

Muchos pacientes con cáncer requieren de tratamiento quirúrgico y conocer la probabilidad de posibles complicaciones a partir de la respuesta inflamatoria generada,

así como la influencia de factores del perioperatorio y de los medicamentos empleados en este contexto pudiera ser útil para modularla.

Por tanto, nos propusimos con esta revisión determinar la influencia de la respuesta inflamatoria en el resultado posoperatorio y los marcadores de mayor valor, así como la influencia de los medicamentos anestésicos en su modulación farmacológica.

Métodos

Se realizó la búsqueda de la bibliografía disponible sobre este tema de los últimos 10 años. Se emplearon las palabras clave `respuesta inflamatoria en el paciente con cáncer`, `factores perioperatorios de respuesta inflamatoria`, `valor pronóstico del índice neutrófilo linfocito` y `modulación farmacológica`. Se emplearon buscadores y sitios como Medline, Clinical Key, Pubmed, Scopus. Se usaron de inicio los filtros para revisar metaanálisis, revisiones sistemáticas y otros estudios de revisión, en inglés, español y portugués. Los artículos fueron sometidos a análisis por los autores y evaluada la coincidencia con la intención de búsqueda. De manera que se analizaron 79 artículos científicos y se emplearon para este trabajo 51.

Desarrollo

Walsh y otros⁽⁹⁾ estudiaron el valor pronóstico del $INL > 5$ en el cáncer colorrectal y lo identificaron como un marcador de sobrevida. *Halazun*⁽¹⁰⁾ explicó que un INL elevado fue predictor de recurrencia y peor sobrevida en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Ambas investigaciones determinaron que la relación de INL tiene un valor pronóstico independiente y establecen un valor de corte en 5.^(9,10)

En un estudio realizado en el Instituto del Cáncer de Bratislava, se analizaron 90 pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Oncológicos y se observó una disminución del recuento de neutrófilos y aumento en el de linfocitos desde el primer día posoperatorio. Los resultados preliminares mostraron la correlación entre la gravedad de la evolución clínica y el grado de neutrofilia y linfocitopenia. Asimismo

concluyeron que la relación de INL es un parámetro fácil y medible que puede expresar la gravedad de la afección.⁽¹¹⁾

Los pacientes con cáncer muestran funciones inmunitarias deprimidas antes de la intervención quirúrgica, además de presentar múltiples factores perioperatorios que afectan la inmunomodulación. El estrés quirúrgico, el propio procedimiento o técnica anestésica y otras implicaciones asociadas como dolor, transfusión sanguínea, hipoxia, hipotermia, hipotensión e hiperglucemia perioperatorias alteran los mecanismos de la respuesta inmunitaria del paciente oncológico.⁽¹²⁾

También se ha identificado que en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante seguida de intervención quirúrgica, el INL predice la recurrencia y supervivencia global. De manera semejante en pacientes con enfermedad inoperable, el INL pronostica peor supervivencia. Además, el INL tiene valor pronóstico independiente del estadio tumoral pretratamiento y postratamiento como predictor de recurrencia y supervivencia global. Por tanto, la normalización del INL después del tratamiento se considera un factor de mejoría y supervivencia.^(12,13)

Según la literatura,^(14,15) la asociación de la inflamación es un factor determinante en la progresión y la supervivencia del cáncer. Esto se debe a la inducción de citocinas y quimiocinas que desempeñan un papel importante en la promoción de la angiogénesis y las metástasis, además de alterar la inmunidad adaptativa. La relación de neutrófilos/linfocitos puede reflejar el estado inflamatorio e inmunitario en pacientes con cáncer, además de predecir la supervivencia de pacientes con diferentes tipos de cáncer.^(16,17)

Li y otros⁽¹⁸⁾ analizaron a 149 pacientes con cáncer colorrectal avanzado a los que se les realizó resección quirúrgica y posterior quimioterapia adyuvante. Realizaron el cálculo del INL, antes de la operación y antes de la quimioterapia. Los resultados evidenciaron que la supervivencia sin recurrencia a los 5 años de pacientes con INL preoperatorio alto fue peor que la de aquellos con INL preoperatorio bajo, mientras que la supervivencia sin recurrencia a 5 años fue del 79,5 % en pacientes con INL preoperatorio bajo.

Jankova y otros⁽¹⁹⁾ estudiaron a 322 pacientes en los que observaron que el aumento del INL se relacionó de forma independiente y débil con la disminución de la

supervivencia global, con una pobre sensibilidad (55 %), especificidad (66 %) y un valor predictivo del 56 %. Además, concluyeron que los pacientes con tumor en estadio C presentaron un vínculo débil con la mortalidad global, debido a que los pacientes con estadio inflamatorio elevado antes de la operación progresaron a una muerte más temprana; sin embargo, esto no necesariamente se debe al cáncer.

En un estudio de tipo retrospectivo⁽²⁰⁾ en pacientes con cáncer colorrectal metastásico evaluaron si la relación INL > 5 se asoció con un pronóstico precario, así como con la presencia de 20 citocinas divididas en citocinas inflamatorias, angiogénicas y ligadas del crecimiento epidérmico. Concluyeron que en el cáncer colorrectal metastásico, la estratificación basada en el puntaje de citocinas e INL proporcionaron un mejor pronóstico.

Dupré y otros⁽²¹⁾ investigaron dos categorías para monitorizar la respuesta inflamatoria sistémica: la medición de proteínas basadas en la puntuación pronóstica de Glasgow modificada (la combinación de la proteína C reactiva y albúmina) y las basadas en leucocitos. Demostraron que el INL alto da la impresión de estar asociado a una disminución de la supervivencia.

La anestesiología se encuentra en evolución constante. Parte de este desarrollo se debe a los avances en la inmunología, por lo que la evaluación del INL en el preoperatorio se corresponde con la evolución de la sobrevida. En la actualidad los hallazgos referentes a la respuesta inflamatoria sistémica intentan buscar técnicas anestésicas con mínimas consecuencias negativas asociadas a la inmunosupresión perioperatoria a través de la evasión de los opioides y la disminución de la respuesta al estrés quirúrgico con la consiguiente mejora de los efectos asociados a la inmunidad del huésped. Del mismo modo, se estudia la reducción de los requerimientos de anestésicos volátiles intraoperatorios, la optimización analgésica y los potenciales efectos anticancerígenos de los anestésicos locales.^(22,23)

La respuesta de estrés y los esteroides adrenales pueden modular la distribución y función de los leucocitos y afectar la homeostasis inmunológica.^(24,25) En este contexto, los anestésicos pueden modificar la función inmunitaria, tanto al reducir la respuesta de estrés, como al ejercer efectos directos sobre las células inmunitarias.^(26,27,28,29,30,31,32,33)

Basado en ello deberían considerarse las propiedades antiinflamatorias de los anestésicos. Estudios recientes concluyen que los anestésicos intravenosos (TIVA) podrían resultar menos proinflamatorios que los anestésicos inhalados.⁽³¹⁾

La diversidad de los efectos de las drogas anestésicas sobre el sistema endocrino e inmunitario sugiere que la elección de la técnica anestésica influye en la típica respuesta hormonal a un estímulo estresor, así como también la respuesta de las citocinas, por acción directa o indirecta de las drogas y técnicas anestésicas sobre el sistema inmunitario.⁽³²⁾ Ambas tienen un impacto diferente y directo en el crecimiento celular y metastásico, además en la actividad del sistema inmunitario y antiinflamatorio.^(33,34) Sin embargo, algunos estudios prueban que los anestésicos inhalados atenúan y modulan la respuesta inmunitaria. Mientras que el uso del propofol se ha relacionado con la disminución de la proliferación celular y la supresión de la apoptosis.^(35,36)

Varias publicaciones indican que los opioides, algunos anestésicos intravenosos y los anestésicos volátiles en la anestesia general, dependientes de dosis y tiempo, constituyen los supresores de las células asesinas naturales (NK) y linfocitos T e incrementan la producción de citocinas, lo que produce un efecto inmunosupresor que apoya la proliferación de células tumorales. Mientras que el óxido nitroso deprime la quimiotaxis de los neutrófilos e inhibe la formación de células hematopoyéticas relevantes en la vigilancia del tumor.^(23,37)

El efecto del propofol en la función inmunitaria es menos clara; pero este anestésico tiene un parecido químico con el antioxidante α -tocoferol, por lo que puede poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que tienden a inhibir neutrófilos, monocitos y la actividad de los macrófagos.⁽³⁸⁾ Algunos investigadores⁽³⁹⁾ enfocan el interés en los conjugados de propofol para el tratamiento del cáncer, pues inhibe la adhesión celular y promueve la apoptosis de las células cancerígenas, en especial de mama. Del mismo modo^(40,41) se confirmó la asociación entre anestésicos locales y la disminución de enfermedad metastásica. *Groetelaers* y otros⁽⁴²⁾ demostraron que la recurrencia axilar tras la biopsia de ganglio centinela bajo anestesia local en el cáncer de mama estuvo disminuida.

Algunos anestésicos locales como la lidocaína tienen un efecto inhibitorio directo sobre la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico, objetivo en las terapias antiproliferación celular. Además, la lidocaína a concentraciones clínicas tiene la habilidad de inhibir la capacidad invasora de las células cancerígenas humanas y modula el EFG de unión a la heparina (HB-EGF), lo que demuestra que puede ser el anestésico ideal para la intervención quirúrgica oncológica.^(43,44)

Marret y otros⁽⁴⁵⁾ realizaron un metaanálisis donde encontraron que la lidocaína intravenosa en el cáncer de colon preservaba mejor la inmunidad, reducía el tiempo hasta la recuperación de la motilidad intestinal y el dolor posoperatorio. Además, la exposición a la lidocaína inhibe la proteína tirosina-cinasa en células neoplásicas, proteína implicada en la proliferación, la migración, la invasividad y la metástasis tumoral.⁽⁴⁶⁾

Fraser y otros⁽⁴⁷⁾ hallaron que el uso de anestésicos locales intra- y posquirúrgicos al bloquear los canales de sodio, reducen el poder metastásico de las células tumorales, su motilidad e invasividad. En consecuencia, esta acción pudo reducir el escape de células tumorales durante el perioperatorio y aumentar la supervivencia de los pacientes. En otro estudio⁽⁴⁸⁾ se encontró que la lidocaína tiene propiedades inductoras de apoptosis en cultivos de células tumorales de mama. Del mismo modo *Sekandarzad* y otros,⁽⁴⁹⁾ en un estudio retrospectivo con anestesia regional, indicaron los posibles efectos protectores de los anestésicos locales sobre la recurrencia tumoral.

La cirugía laparoscópica resulta un modelo útil para evaluar el efecto de diferentes métodos anestésicos. Las acciones recíprocas entre el sistema endocrino y el inmunitario sugieren que la elección del anestésico puede afectar la respuesta inmunitaria e inflamatoria tras modificar la respuesta perioperatoria de las hormonas típicas del estrés (cortisol y prolactina), que a su vez modularían diversos aspectos de la respuesta inmunitaria.^(50,51)

Aunque existe abundante literatura sobre el tema se impone la necesidad de ensayos clínicos que evalúen la influencia de determinados factores del perioperatorio y la modulación que ejercen algunos fármacos y técnicas anestésicas.

Además de la presente revisión, se diseñó un estudio de casos y control para comparar dos técnicas anestésicas en cuanto a modulación de la respuesta inflamatoria y el resultado posoperatorio.

Conclusiones

Los pacientes con índice neutrófilo/linfocito por encima de 5 tienen peores resultados posoperatorios y ello puede ser modulado con lidocaína intravenosa y el empleo siempre que sea posible de técnicas ahorradoras de opioides.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública, Cuba. Incidencia de cáncer según principales localizaciones. En: MINSAP. Anuario estadístico 2020. La Habana: MINSAP; 2021. Disponible en: <http://www.salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020>
2. World Health Organization. Cáncer. WHO; s.a. [Acceso 01/03/2022]. Disponible en: <http://www.who.int/acceso/centro de prensa/notas descriptivas/detail/>
3. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society; 2022 [Acceso 01/03/2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colore2020>
4. Lacy AM, Delgado S, García Valdecasas TC, Pera M, Visa J. Cirugía laparoscópica en el tratamiento del cáncer colorrectal. Invest Medicoquir 2011 [Acceso 26/02/2022]; 3(2):155-64. Disponible en: <http://www.revcimeq.sld.cu/index.php/img/article>
5. Ministerio de Salud Pública, Cuba. Anuario estadístico 2018. La Habana: MINSAP; 2019. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario/>
6. Scala A, Huang A, Dowson HM, Rockall TA. Laparoscopic colorectal surgery results from 200 pacientes. Colorectal Dis. 2007;9(8):701-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01198>
7. Proctor MJ, Morrison DS, Tallwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK, *et al.* An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent

- of tumor site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *British Journal of Cancer*. 2011;104:726-34.
8. Hall GM, Desborough JP. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. *B J Anaest.* 1992 [Acceso 26/02/2022];69:337-8. Disponible: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Kim HJ, Roychoudhury P, Lohia S, Kim JS, Kim HT, Ro YJ, *et al.* Comparison of General and Spinal Anaesthesia on Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Propensity Score Matching Analysis. *Medicina.* 2021 [Acceso 04/03/2022];57(11):1250. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
10. Grzelak S, Bérubé M, Gagnon MA, Côté C, Turcotte V, Pelet S, *et al.* Pain Management Strategies after Orthopaedic Trauma: A Mixed-Methods Study with a View to Optimizing Practices. *J Pain Res.* 2022 [Acceso 04/03/2022];9(15):385-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10927999/>
11. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, *et al.* The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):822-7. DOI: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000078586.82810.3B>
12. Seo YJ, Jeong JH, Choi JY, Moon IS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Dis Markers.* 2014 [Acceso 04/03/2022];2014:1-6.
13. López-González MA, Abrante-Jiménez A, Gómez-Torres A, Domínguez-Durán E, Esteban Ortega F. Implicaciones patogénicas de la reacción de fase aguda en sordera súbita idiopática. *Rev Portuguesa Otorrinolaringol.* 2012 [Acceso 04/04/2022];50(4). Disponible en: <http://www.journalsporl.com/index.php/porl/article>
14. Cassinello FP. Cancer surgery: How may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth.* 2015 [Acceso 04/04/2022];27:262-72.
15. Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2015;105:660-4.

16. Mammoto T, Higashiyama S, Mukai M, Mammoto A, Ayaki M, Mashimo T, *et al.* Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). *J Cell Physiol.* 2017;19(2):351-8.
17. O’Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg.* 2016;100:244-9.
18. Li J, Jia Y, Cai C, Guan X, Li P, Xie Y. Predicting value of dynamic alteration of blood neutrophil/lymphocyte ratio on recurrence-free survival in patients with advanced colon cancer after operation and chemotherapy. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012 [Acceso 05/06/2022];15(11):1171-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles>
19. Jankova L, Dent O, Chan C, Chapuis P, Clarke S. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node positive colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013 [Acceso 07/06/2022];(13):442. Disponible en: <http://www.bmccancer.biomedcentral.com/articles>
20. Chen Z, Raghav K, Lieu C, Jiang Z, Eng C, Vauthey J. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2017;112(6):1088-97.
21. Dupré A, Malik H. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(5):566-70.
22. Evans D, Fowler-Williams C. Is Volatile Anesthesia During Cancer Surgery Likely to Increase the Metastatic Risk? *Int Anesthesiol Clin.* 2016;54:92-107.
23. Izuo, M. Medical history: Seishu Hanaoka and his success in breast cancer surgery under general anesthesia two hundred years ago. *Breast Cancer.* 2017;11:319-24.
24. Xu J, Xu W, Zhu J. Propofol suppresses proliferation and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-218 expression. *Mol Med Rep.* 2017;12(4):4815-20.
25. Peng Z, Zhang Y. Propofol inhibits proliferation and accelerates apoptosis of human gastric cancer cells by regulation of microRNA-451 and MMP-2 expression. *Genet Mol Res.* 2016;1(5):90-7.

26. Xu YJ. Effects of anaesthesia on proliferation, invasion and apoptosis of LoVo colon cancer cells in vitro. *Anaesthesia*. 2016;71:147-54.
27. Pei L. Ultrasound-Assisted Thoracic Paravertebral Block Reduces Intraoperative Opioid Requirement and Improves Analgesia after Breast Cancer Surgery: A Randomized, Controlled, Single-Center Trial. *PLoS One*. 2015;10:142-249.
28. Gupta K, Kshirsagar S. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2017;62(15):4491-8.
29. Singleton PA. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Futur Oncol*. 2017;6(8):1237-42.
30. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: A new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2017;9(3):858-75.
31. Yanagi H, Sankawa H, Saito HI. Effect of lidocaine on histamine release and Ca²⁺ mobilization from mast cells and basophils. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;40(9):1138-44.
32. Rimback G, Cassuto J, Wallin G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology*. 2017;69(6):881-6.
33. Sakura SB. Local anesthetic neurotoxicity does not result from blockade of voltage-gated sodium channels. *Anesth Analg*. 2016;81(2):338-48.
34. Li K, Yang J, Han X. Lidocaine sensitizes the cytotoxicity of cisplatin in breast cancer cells via up-regulation of RARbeta2 and RASSF1A demethylation. *Int J Mol Sci*. 2014;15:23519-36.
35. Johnson ME, Uhl C. Mitochondrial injury and caspase activation by the local anesthetic lidocaine. *Anesthesiology*. 2016;10(1):1184-94.
36. World Medical Association. Declaración de Helsinki. World Medical Association. 2013 [Acceso 01/06/2022]. Disponible en: <http://www.wma.net/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki>
37. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clinical Anesthesia*. 2015 [Acceso 05/07/2022];27(3):262-72. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

38. Melamed R, Bar-Yosef S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumour metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2017;2(1):1331-9.
39. Cata JP, Gottumukkala V. How regional analgesia might reduce postoperative cancer recurrence. *Eur J Pain Suppl.* 2016;5:345-55.
40. Hiller J, Brodner G, Gottschalk A. Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;27:427-39.
41. Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous Lidocaine for Neuropathic Pain: A retrospective analysis of tolerability and efficacy. *Pain Medicine.* 2015 [Acceso 01/06/2022];16(3):531-6. Disponible en: https://oup.silverchaircdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/painmedicine/16/3/10.1111_pme.12642/2/16-3
42. Groetelaers RP, Berlo CL, Nijhuis PH, Schapers RF. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: A follow-up study after 5 years. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(2):159-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.07.017>
43. Le Cras AE, Gallery HF. Spinal but not general anaesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg.* 2018;87:1421-5.
44. Sakaguchi M, Kuroda YH. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg.* 2016;102(4):1103-7.
45. Marret E, Rolin M, Beaussier MB. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2016;95(11):1331-8.
46. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck Schimmer B, *et al.* Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: Inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology.* 2012;117(3):548-59. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182661977>

47. Fraser S, Foo I, Djamgoz M. Local anaesthetic use in cancer surgery and disease recurrence: Role of voltagegated sodium channels? *British J Anaesthesia*. 2014;113(6):899-902. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu221>
48. Chang Y, Liu CH, Chen M, Hsu Y, Chen S, Lin CH, *et al*. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. *Anesth Analg*. 2014;118:116-24.
49. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doonerbal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. *Anesth Analg*. 2017;124:1697-708.
50. Du W. Effect of neoadjuvant chemotherapy on sevoflurane MACBAR value of patients undergoing radical stomach carcinoma surgery. *Int J Clin Exp Med*. 2016;8:5649-57.
51. Hurmath FK, Mittal M, Ramaswamy P. Sevoflurane and thiopental preconditioning attenuates the migration and activity of MMP-2 in U87MG glioma cells. *Neurochem Int*. 2016;9(4):32-8.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que el presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico de las instituciones participantes. La investigación se realizó conforme a los principios de la ética médica y la Declaración de Helsinki. Se procedió según las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. En caso de que este manuscrito contenga imágenes o información personal de los pacientes, estos autorizaron la divulgación de esta información.

Declaración

Los resultados de la presente investigación y la opinión de sus autores no reflejan necesariamente la posición de la Sociedad Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias o del Grupo Nacional de la especialidad.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Katia Velázquez González.

Investigación: Katia Velázquez González, Maité Cleger Cobas.

Supervisión: Katia Velázquez González.

Redacción del borrador original: Maité Cleger Cobas.

Redacción, revisión y edición: Katia Velázquez González.