

Estudio Comparativo Propofol-Lidocaína Versus Sevoflurano-Remifentanilo en Pacientes Oncológicos

Comparative Study Propofol-Lidocaine Versus Sevoflurane-Remifentanil in Cancer Patients

Soto G^{1,2}, Urchipía C^{1,2}, Glavinovich I^{1,2}, Corones R^{1,2}, Harvey G^{2,3}

¹Servicio de Anestesiología, Hospital Escuela Eva Perón, Santa Fe, Argentina. ²Carrera de Posgrado en Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. ³Lic en Estadística.

Anestesia en México 2022; 34(1):

Fecha de recepción diciembre 2021

Fecha de revisión diciembre 2021

Fecha de publicación enero 2022

dr.germansoto@gmail.com

Resumen

Introducción: En pacientes con cáncer, el estrés anestésico-quirúrgico incrementa el potencial riesgo de metástasis y recidiva tumoral. El objetivo del estudio fue comparar si la administración de anestesia intravenosa mediante propofol-lidocaína modifica parámetros hemodinámicos, endócrinos y linfocitarios respecto a sevoflurano-remifentanilo, en pacientes sometidos a cirugía oncológica. **Materiales y métodos:** Estudio clínico, prospectivo y aleatorizado en diez pacientes, distribuidos en dos grupos uniformes, programados para cirugía oncológica. Fueron evaluadas respuesta hemodinámica intraoperatoria (TAS, TAD, FC), respuesta endócrina basal y 24 horas (Interleuquina 6), y respuesta leucocitaria basal y 24 horas (leucocitos, neutrófilos). Dos grupos:

grupo TIVA: propofol-lidocaína; grupo BAL: sevoflurano-remifentanilo. Resultados: sin diferencias significativas respecto a TAS, TAD y FC. IL-6, grupo BAL > 24 horas vs basal (178 pg/mL vs 9.5 pg/mL, p=0,031); Leucocitos, grupo BAL > 24 horas vs basal (15383 l/mm³ vs 7783 l/mm³, p=0,062); grupo TIVA > 24 horas vs basal (10050 l/mm³ vs 5125 l/mm³, p=0,126). Neutrófilos, grupo BAL > 24 horas vs basal (12548 l/mm³ vs 4993l/mm³, p=0,063); grupo TIVA > 24 hs vs basal (7665 l/mm³ vs 3265 l/mm³, p=0,124). **Conclusión:** ambas técnicas son efectivas para el control de parámetros hemodinámicos, endócrinos y leucocitarios en cirugía oncológica.

Palabras clave: Anestesia intravenosa, Anestesia Balanceada, Respuesta hemodinámica, Citoquinas, Respuesta leucocitaria.

Abstract

Introduction: In cancer patients, anesthetic-surgical stress increases the potential risk of metastasis and tumor recurrence. The objective of the study was to compare whether the administration of intravenous anesthesia using propofol-lidocaine modifies hemodynamic, endocrine and lymphocytic parameters with respect to sevoflurane-remifentanil, in patients undergoing cancer surgery. **Materials and Methods:** A prospective, randomized clinical study in 10 patients, distributed in two uniform groups, scheduled for oncological surgery. Intraoperative hemodynamic response (SAP, DAP, HR), baseline endocrine response and 24 hs (Interleukin 6), and baseline leukocyte response and 24 hs (leukocytes, neutrophils) were evaluated. Two groups: TIVA group: propofol-lidocaine; BAL group: sevoflurane-remifentanil. Results: no significant differences with respect to SAP, DAP and HR. Results: no significant differences with respect to SAT, TAD and HR. IL-6, BAL group > 24 hours vs baseline (178 pg / mL vs 9.5 pg / mL, $p = 0.031$); Leukocytes, BAL group > 24 hours vs baseline (15383 l / mm³ vs 7783 l / mm³, $p = 0.062$); TIVA group > 24 hours vs baseline (10050 l / mm³ vs 5125 l / mm³, $p = 0.126$). Neutrophils, BAL group > 24 hours vs baseline (12548 l / mm³ vs 4993 l / mm³, $p = 0.063$); TIVA group > 24 hours vs baseline (7665 l / mm³ vs 3265 l / mm³, $p = 0.124$). **Conclusion:** both techniques are effective for the control of hemodynamic, endocrine and leukocyte parameters in cancer surgery.

Keywords: Intravenous anesthesia - Balanced Anesthesia - Hemodynamic response - Cytokines - Leukocyte response

Introducción

La injuria tisular del trauma quirúrgico provoca cambios neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos, que colectivamente constituyen la respuesta al estrés (1-2). En este contexto, la cirugía y la anestesia estimulan el eje hipotálamo-hipofisario y el sistema nervioso simpático, cuya activación suprime la inmunidad celular, induciendo inmunosupresión perioperatoria (3). En pacientes con cáncer, la inmunosupresión se le ha relacionado con la posibilidad de metástasis y recidiva tumoral (4-5). Entre los mediadores liberados en el proceso inflamatorio se

encuentran Interleuquina 6 (IL-6), factores angiogénicos como factor vascular endotelial de crecimiento (VEGF), especies reactivas de oxígeno, factor inductor de hipoxia α y β (HIF1- α and HIF2- α) y factor NF-kB, implicados directa o indirectamente en la supervivencia de las células tumorales. De esta manera la cirugía oncológica incrementaría el potencial riesgo de metástasis, cuyo proceso complejo implica el desprendimiento de células cancerígenas del tumor primario, invasión local y diseminación a distancia (6-7). Mediante procesos de angiogénesis y linfogenénesis las células tumorales alcanzan el torrente circulatorio o linfático, transformándose en células circulantes tumorales (CCT), las cuales persisten en circulación hasta alcanzar tejidos distantes (8). Actualmente se reconoce que el aumento de la mortalidad en cáncer no estaría relacionado con el tumor primario, sino con la capacidad de la célula tumoral de realizar metástasis (9).

Desde el punto de vista de la anestesia, existen dos técnicas que se utilizan de acuerdo con la elección de drogas. La anestesia balanceada consiste en administrar anestésicos inhalatorios como sevoflurano, mediante vaporizadores termocompensados. En cambio, la anestesia intravenosa consiste en administrar drogas en forma intravenosa como propofol, mediante bombas infusoras. En cirugía oncológica, existe evidencia que los anestésicos inhalatorios podrían estar involucrados en inmunosupresión de células inmune (10-11). *In vitro* isoflurano y sevoflurano producen apoptosis de linfocitos y desvío de la activación linfocitaria hacia un perfil proinflamatorio. En contraste, propofol a concentraciones anestésicas no afectaría la tasa de apoptosis en linfocitos y células mononucleares (12-13).

Se plantea como hipótesis si la administración de propofol-lidocaína produce mejor control de respuestas hemodinámica, endócrina y leucocitaria, comparado a sevoflurano-remifentanilo, en pacientes sometidos a cirugía oncológica.

Material y método

Se trata de un estudio clínico, prospectivo y aleatorizado en el que se estudiaron diez pacientes, distribuidos en dos grupos uniformes, programados para cirugía oncológica. El trabajo fue realizado desde noviembre de

2019 hasta marzo de 2020. El protocolo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Escuela Eva Perón y el Comité de Bioética de la Provincia de Santa Fe (protocolo n°663-19-10-2017), obteniéndose Consentimiento Informado específico para investigación en cada paciente. Los pacientes fueron asignados a cada tratamiento en forma aleatoria empleando sobres cerrados por un operador quien programará la técnica anestésica, y un segundo operador quien realizará la anestesia y recolectará los datos, para asegurar la buena comparación entre grupos. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer digestivo o ginecológico, ambos sexos, edad entre 18 y 60 años. Los criterios de exclusión fueron negativa del paciente a participar del estudio, uso crónico de benzodiazepinas u opioides, antecedente de abusos de sustancias, hipersensibilidad a opioides o propofol/emulsión lipídica o enfermedad avanzada metastásica.

Métodos anestésicos: Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos mediante sobres cerrados:

- Grupo TIVA (Anestesia Intravenosa): administración de propofol-lidocaína
- Grupo BAL (Anestesia Balanceada): administración de sevoflurano-remifentanilo

Manejo anestésico: Al arribar al quirófano se insertó una cánula de teflón 18 G en vena antecubital del lado opuesto al manguito de presión, con doble llave de tres vías para cada una de las drogas a infundir. Todos los pacientes fueron monitorizados según normas FAAAAR (14), la cual consistió en registro continuo de electrocardiograma, temperatura, presión arterial no invasiva, concentración inspirada de oxígeno, saturación de oxígeno de la hemoglobina y concentración final de espiración de CO₂, mediante monitor *multiparámetro (Dräger Infinity Vista XL MS 18986, EE. UU.)* Se incluyó además monitorización cerebral con índice BIS (*Bispectral Index, BISTM, Covidien, Inc., Boulder, CO, USA*), colocando sensor de cuatro electrodos en la región frontotemporal.

Los pacientes recibieron 10 mL/kg de solución cloruro de sodio para compensar la pérdida nocturna de fluidos. Luego se mantuvo una infusión continua de la misma solución a 5 mL/kg-1 h-1. Para el control de la nocicepción,

todos los pacientes recibieron bloqueo epidural con bupivacaina 0.25% a 0.3 mg/kg-1 mediante punción en espacio L3-L4, con aguja Tuohy n16 y colocación de catéter epidural en dirección cefálica. Finalizado el bloqueo regional, los pacientes recibieron fentanilo 3 µg/kg-1. El grupo TIVA recibió inducción con TCI Propofol (*Modelo Schneider a sitio efector*) Ce 3 µg/mL-1 hasta alcanzar BIS de 60; el mantenimiento de la hipnosis se realizó con TCI propofol Ce 2 µg/mL-1 ajustándose a índice BIS entre 40 y 60 hasta finalizar cirugía. Como analgésico se realizó infusión de lidocaína 2 mg/kg-1.h-1, ajustándose a valores hemodinámicos entre 20 % de valores basales. El grupo BAL recibió inducción escalonada con sevoflurano 1 al 4 %, hasta alcanzar BIS de 60; el mantenimiento de la hipnosis se realizó con sevoflurano al 1-2 %, ajustándose a un índice BIS entre 40 y 60 hasta finalizar cirugía. Como analgésico se realizó infusión de remifentanilo 0.25-0.5 µg/kg-1.min-1, ajustándose a valores hemodinámicos entre 20 % de valores basales. Para facilitar la intubación endotraqueal se administró rocuronio a 0,6 mg/kg-1. Dosis adicionales de rocuronio 0,3 mg/kg-1 fueron administradas cada 40 minutos. Se realizó la maniobra de intubación tres minutos posteriores de iniciada la inducción anestésica.

Posteriormente los pacientes fueron ventilados con una mezcla de oxígeno y aire (FiO₂: 50 %; volumen corriente: 7-10 ml/kg-1; frecuencia respiratoria: 10-14 minuto-1) para obtener un valor de dióxido de carbono al final de la espiración entre 30-35 mm Hg. El bloqueo neuromuscular se evaluó mediante función neuromuscular con secuencia de cuatro estímulos (TOF). La normotermia intraoperatoria se mantuvo con mantas térmicas de calentamiento y aire forzado, colocadas las partes expuestas del cuerpo a 40°C. En todos los pacientes se colocaron en miembros inferiores fajas de autoinsuflado para profilaxis antitrombótica y recibieron profilaxis antiemética con ondansetron 8 mg.

Cuidados postoperatorios

Al finalizar la cirugía y previo a la extubación, se inició analgesia posoperatoria con morfina 0,1 mg/kg-1. Una vez extubados, los pacientes fueron trasladados a Sala de Recuperación Postanestésica (SRPA). Dosis rescate de morfina 0,03 mg/kg-1 fueron administradas si se hallara dolor según Escala Verbal Numérica (EVN) ≥ 4, a evaluarse

tanto en reposo como en movimiento. La transferencia de sala de recuperación anestésica (SRPA) hacia sala fue considerada segura cuando el paciente alcanzaba la puntuación de Alderete ≥ 9 .

Respuesta hemodinámica

Fueron registrados tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y frecuencia cardíaca (FC) con esfigmomanómetro automático y electrocardiograma (ECG) de monitor multiparámetro. (*Dräger Medical 8608214-00 Lübeck, Alemania*). El registro de TAS, TAD y FC se realizó en los siguientes momentos: Basal, post intubación, Post incisión, Fin de cirugía

Respuesta endócrina

Fueron tomadas muestras de sangre venosa del brazo contralateral a la línea IV, para el dosaje de IL-6 en los siguientes momentos: Basal, 24 horas finalizada cirugía

Respuesta leucocitaria

De las mismas muestras sanguíneas, se realizaron recuento de leucocitos y neutrófilos en los siguientes momentos: Basal, 24 horas finalizada cirugía.

Registro de efectos adversos

Se definió como: Hipotensión (TAS $< 20\%$ TAS basal), hipertensión (TAS $> 20\%$ TAS basal), Bradicardia (FC < 50 latidos /minutos con hipotensión o FC < 40 latidos /minutos), Taquicardia (FC > 100 latidos/minutos) y/o Rigidez del tórax (definida como la incapacidad de ventilar a presión positiva). Los episodios de hipotensión fueron corregidos con aumento de cristaloides y disminución de la infusión de lidocaína o remifentanilo al 50%; de persistir durante más de un minuto, se administró bolos iv, de 5 mg efedrina. En caso de bradicardia se administró bolo iv, 0,01 mg/kg-1 de atropina. Los eventos de taquicardia e hipertensión fueron tratados aumentando la perfusión de lidocaína o remifentanilo al 50 % del valor previo; de persistir durante más de un minuto, se aumentó la perfusión de propofol al 25 % del valor previo, o de sevoflurano a 0,5 CAM.

Marcadores bioquímicos endocrino-metabólicos

Para medición de Interleuquina 6 (pg/mL, valor normal de 0-7,0) se utilizó test inmunológico in vitro para

la determinación cuantitativa de fragmentos de IL-6 en suero plasma, mediante Inmunoensayo "ECLIA" (*electrochemiluminescence immunoassay*) de electro quimioluminiscencia para ser utilizado en cobas e.

Marcadores de la respuesta inmune

Leucocitos, Neutrófilos, Linfocitos y Monocitos.

Se constató en sangre periférica mediante hemograma con Instrumento: *Sysmex serie XT (XT-1800)*.

Fórmula leucocitaria según siguiente cuadro:

Leucocitos	N: 5000-9000
Neutrófilos en cayado 0-1	N: 55-65 % (2700-5850)

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra de cinco pacientes por grupo se consideró un nivel de significación del 5% y una potencia del test (bilateral) igual a 80% para detectar una diferencia entre el nivel de IL-6 medio de los pacientes en el grupo TIVA y en el grupo BAL. Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar para la descripción de las variables. En la comparación de las variables entre grupos se utilizó el *Test U de Mann-Whitney*, mientras que dentro de cada grupo la comparación entre mediciones (basal y a las 24 hs) se llevó adelante mediante el *Test de Wilcoxon*. Los resultados con una probabilidad asociada menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Para el procesamiento se utilizó *R Core Team (2019) (15)*.

Resultados

Los grupos analizados resultaron comparables en sus características demográficas en cuanto a edad, género, peso, talla, tiempo quirúrgico y tiempo anestésico (Tabla 1). En referencia a las condiciones hemodinámicas no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio de la TAS, TAD o FC entre los grupos comparados (Tabla 2).

Con respecto a IL-6, el grupo BAL mostró mayores valores plasmáticos a las 24 horas comparados con su medición basal (grupo BAL 178 ug/dL vs 9.5 ug/dL, $p=0,031$). En cambio, el grupo TIVA no se halló diferencia significativa a las 24 horas comparado a su medición basal (grupo TIVA

83.7 ug/dL vs 4.3 ug/dL, $p=0,125$) (Figura 1).

Respecto al recuento de leucocitos, tanto el grupo BAL como el grupo TIVA tuvieron mayores valores plasmáticos a las 24 horas comparados con su medición basal (grupo BAL 15383 l/mm³ vs 7783l/mm³, $p=0,062$; grupo TIVA 10050 l/mm³ vs 5125 l/mm³, $p=0,126$) (Figura 2). No se no se halló diferencia significativa entre grupos a las 24 horas.

En cuanto al recuento de neutrófilos, tanto el grupo BAL como el grupo TIVA tuvieron mayores valores plasmáticos a las 24 horas comparados con su medición basal (grupo BAL 12548 l/mm³ vs 4993l/mm³, $p=0,063$; grupo TIVA 7665 l/mm³ vs 3265 l/mm³, $p=0,124$) (Figura 3). No se no se halló diferencia significativa entre grupos a las 24 horas.

Tabla 1: Características generales de los pacientes.

	Grupo BAL (n=6)	Grupo TIVA (n=4)	p
Edad (años) a	42,0 (11,2)	42,3 (14,5)	0,748
Peso (kg) a	84,8 (23,8)	82,0 (27,5)	0,520
Talla (cm) a	167,7 (5,2)	168,3 (6,9)	0,999
Género (mujeres) b	5/6	3/4	0,999
Patología oncológica (Anexo histerectomía*) b	5/6	3/4	0,999
Tiempo quirúrgico (min) a	160,7 (21,2)	167,3 (9,6)	0,454
Tiempo anestésico (min) a	147,7 (21,0)	155,0 (7,8)	0,240

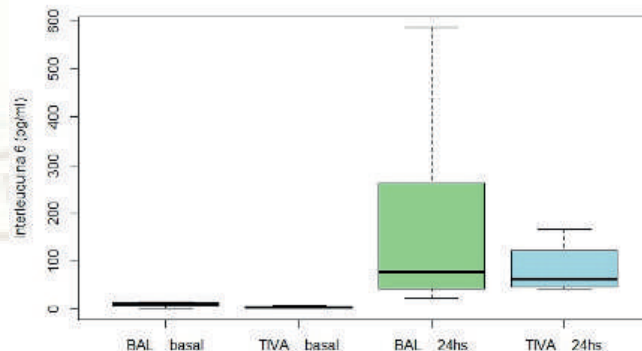
Los datos se presentan como: a promedio (desvío estándar) – p: Probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney; b casos/total – p: Probabilidad asociada al Test exacto de Fisher. * Los otros casos corresponden a hemicolectomía.

Tabla 2. Parámetros hemodinámicos en diferentes momentos quirúrgicos

	Grupo BAL (n=6)	Grupo TIVA (n=4)	p
TAS			
Basal	136,7 (13,0)	148,3 (23,4)	0,334
Postintubación	112,3 (13,1)	124,0 (26,7)	0,830
Posincisión	110,0 (11,6)	121,3 (27,7)	0,588
Fin de cirugía	116,3 (21,0)	110,8 (26,2)	0,666
TAD			
Basal	78,7 (5,0)	82,0 (14,4)	0,831
Postintubación	65,2 (17,3)	76,0 (10,6)	0,238
Posincisión	67,3 (11,4)	71,5 (11,5)	0,593
Fin de cirugía	68,8 (16,4)	67,5 (16,4)	0,915
FC			
Basal	75,2 (13,4)	88,0 (6,3)	0,087
Postintubación	72,0 (10,8)	67,5 (9,9)	0,454
Posincisión	70,2 (15,5)	62,5 (13,3)	0,593
Fin de cirugía	82,5 (12,6)	80,3 (10,8)	0,748

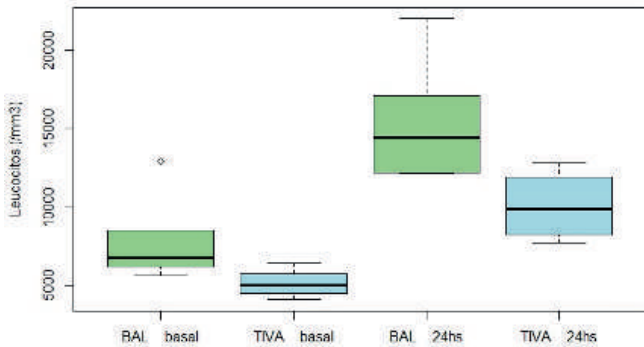
Los datos se presentan como: a promedio (desvío estándar) – p: Probabilidad asociada al Test U de Mann-Whitney.

Figura 1: Valor promedio de Interleuquina 6 (pg/mL) en cada uno de los tiempos quirúrgicos por grupo.



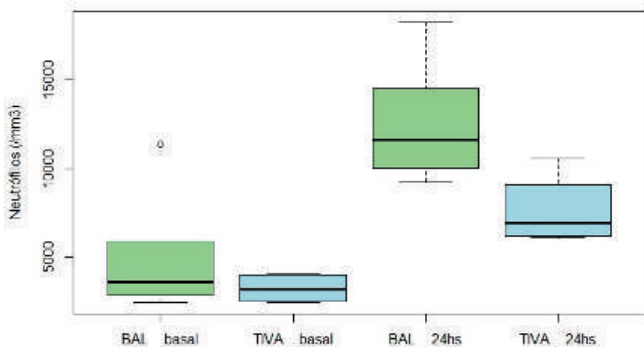
IL6: Diferencia entre basal y 24 horas: BAL $p=0,031$; TIVA ($p=0,125$). Diferencias entre grupos: Basal: ($p=0,042$); 24 horas ($p=0,670$).

Figura 2: Valor promedio de Leucocitos (Leucocitos/mm³) en cada uno de los tiempos quirúrgicos por grupo.



Leucocitos: Diferencia entre basal y 24 horas: BAL ($p=0,062$); TIVA ($p=0,126$)
 Diferencias entre grupos: basal ($p=0,042$); 24 horas ($p=0,055$).

Figura 3. Valor promedio de Neutrófilos (Neutrófilos/mm³) en cada uno de los tiempos quirúrgicos por grupo.



Neutrófilos: Diferencia entre basal y 24 horas: BAL ($p=0,063$);
 TIVA ($p=0,124$). Diferencias entre grupos: Basal ($p=0,336$); 24 horas ($p=0,055$).

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo comparar condiciones hemodinámicas, respuesta endócrina y leucocitaria, en dos técnicas anestésicas, anestesia intravenosa vs anestesia balanceada, en pacientes sometidos a cirugía oncológica. Respecto a las condiciones hemodinámicas, cuando se comparan los dos grupos, ambas técnicas son efectivas para el control de la respuesta autonómica en los distintos momentos de la cirugía. Younes et al (16), demostraron que el número de hipotensiones en intraoperatoria se relaciona con la posibilidad de recurrencia tumoral, siendo necesario el tratamiento inmediato con drogas vasopresoras. En este estudio el empleo de efedrina evito situaciones de hipotensión durante el intraoperatorio, otorgando adecuadas condiciones hemodinámicas en ambos grupos.

Con respecto al dosaje de IL-6, el grupo BAL presentó mayores valores a las 24 horas respecto a su medición basal, interpretándose como mayor inflamación con la técnica sevoflurano-remifentanilo. Evidencia actual demuestra fuerte asociación entre inflamación y cáncer, debido a altos niveles de IL-6, que promueven tumorigénesis mediante múltiples señales de proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis (17). IL-6 es la principal citoquina hallada en el microambiente tumoral, conociéndose múltiples mecanismos moleculares, que estarían involucrados en progresión celular (18-19). En este contexto, el grupo TIVA mostró menores niveles de IL-6, interpretándose como mejor control de la respuesta neuroinmunoendocrina producida por el estrés quirúrgico. Menores niveles de IL-6 hallados en grupo TIVA pueden adjudicarse a la infusión de lidocaína, cuyas propiedades analgésicas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, permiten reducir la respuesta inflamatoria (20). Estas acciones involucran el bloqueo de varios canales, entre ellos canales de sodio voltaje dependientes (CDSV), canales de K, canales de Ca, sistema glicinérgico, receptores acoplados a proteína G (RAPG) y receptores NMDA (21-23). Por otro lado, estudios actuales han demostrado que la lidocaína ejerce efectos directos sobre células tumorales (45). In vitro lidocaína bloquea los CSD situados en protrusiones invasivas de células cancerígenas, llamadas invadopodias (24-25). Nuevos mecanismos antiproliferativos han sido demostrados, entre ellos

inducción de apoptosis, inhibición de canales transitorios de calcio, y sobreexpresión de moléculas de micro ARN (26). Al respecto, *Fraser et al* (27) proponen que el uso de lidocaína podría reducir el poder metastásico tumoral, reduciendo su motilidad e invasividad. En consecuencia, esta acción podría reducir el escape de células tumorales durante el perioperatorio, aumentando la supervivencia de los pacientes.

Para complementar el estudio de la respuesta al estrés quirúrgico, distintas poblaciones leucocitarias fueron documentadas. Evidencia actual demuestra que el número y la proporción de leucocitos en la sangre proveen una importante representación del estado de activación del sistema inmune y del patrón de distribución de las células inmunes en el cuerpo (28). Con respecto a la respuesta leucocitaria, no se hallaron diferencias significativas entre grupos en los valores evaluados a las 24 horas, en los recuentos de leucocitos y neutrófilos. La respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico es orquestada por las citoquinas IL-6, IL-1 y TNF α , cuyas acciones sistémicas inducen la producción de proteínas de fase aguda, incremento de la temperatura corporal y neutrofilia (29). Si bien el grupo TIVA mostro mayores niveles de IL-6, no fueron suficientes para producir activación de las series blancas.

En pacientes sometidos a cirugía oncológica, estudios actuales demuestran la importancia del microambiente tumoral, y su relación con el estrés anestésico-quirúrgico. El sistema inmunológico reconoce y erradica células cancerígenas, mediante un fenómeno de escape, equilibrio y eliminación de células tumorales, conocido como Teoría de la Inmunoedición (30-31). Factores como la activación sostenida del sistema autónomo simpático (32), el eje hipotálamo-hipofisario situaciones de hipotensión, transfusiones (33), el uso de agentes inhalatorios (34-35) y opioides (36-37) favorecerían el escape de células malignas. En cambio, el adecuado manejo anestésico, el empleo de propofol y lidocaína intravenosa (38) favorecen al equilibrio y eliminación de dichas células.

Estos datos tomados en conjunto sugieren que ambas técnicas anestésicas efectivas en pacientes oncológicos, pudiéndose ser utilizadas sin problemas clínicos de

importancia, dado que no se observaron marcadas diferencias en la respuesta hemodinámica. Sin embargo, la anestesia intravenosa propofol-lidocaína produce mejor control de la respuesta endócrina, con adecuados niveles de IL-6, citoquina relacionada a inflamación y cáncer. Estudios experimentales in vitro e in vivo, sugieren efectos directos de la lidocaína sobre células tumorales, y efectos indirectos inmunomoduladores el estrés quirúrgico, pudiendo ser una opción terapéutica en la prevención de metástasis. Los hallazgos necesitan ser replicados en humanos en contexto de cirugía oncológica, cuyos objetivos primarios sean estandarizados (39) para elaborar futuras recomendaciones clínicas.

Finalmente debe señalarse que este estudio tuvo las siguientes limitaciones: 1- el número bajo de pacientes investigados; 2- la evaluación de una sola Interleuquina; 3- el dosaje endocrino y leucocitario en un solo tiempo, a las 24 horas. Actualmente y en progreso, el estudio VAPOR-C trial (40) (*Volatile Anaesthesia and Perioperative Outcomes Related to Cancer*) (NCT04074460) compara el efecto de TIVA versus sevoflurano en cáncer colorectal, y se esperan resultados para los próximos años. En otro estudio de similares características, GACARES trial (41). (*General Anesthetics in Cancer Resection Surgery*) (NCT03034096) compara TIVA (propofol) versus VOLATIL (isoflurano, sevoflurano, desflurano). Mientras se aguardan estudios prospectivos sobre anestesia y recurrencia de cáncer, la anestesia clínica tiene como objetivo minimizar las perturbaciones biológicas producidas por estrés quirúrgico y la inmunosupresión perioperatoria, con el fin de disminuir las posibles vías de activación de progresión del cáncer.

Conclusión: ambas técnicas son efectivas para el control de parámetros hemodinámicos, endócrinos y leucocitarios en cirugía oncológica.

Agradecimientos

A Juan Catá MD, Profesor Asociado MD Anderson *Cancer Center, The University of Texas*, Houston, USA, por sus valiosos aportes y revisión crítica del manuscrito.

Este trabajo fue realizado en el marco del Programa de Posdoctorado de la Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.



Referencias

- Scholl R, Bekker A, Babu R. Neuroendocrine and immune response to surgery. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2012; 30(3): 1-8.
- Sakic K, Zura M, Sakic L, Vrbanovic V, Bagatin D. Neuroimmunomodulation by regional and general anaesthesia. *PERIOD BIOL* 2009; 111(2): 209–214.
- Kim J. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med* 2018; 16:8 <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7>.
- Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Brit J Anaesth* 2012; 109: 17-28. doi: 10.1093 / bja / aes421.
- Lee BM, Cata JP. Impact of anesthesia on cancer recurrence. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015; 62(10):570-575. DOI: 10.1016 / j.redar.2015.04.003
- Missair A, Cata JP, Votta-Velis G, Johnson M, Borgeat, Tiouririne M, Gottumukkala V, Donal B, Vallejo R, et al. Impact of perioperative pain management on cancer recurrence: an ASRA/ESRA special article. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: 1: 13-28. DOI: 10.1136 / rapm-2018-000001
- Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? *J Clin Anesth* 2015; 27, 3:262-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.02.007.
- Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006; 127,679–695.doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001
- Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011; 147,992-1009. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.016
- Ihn CH, Joo JD, Kim DW et al. Comparison of stress hormone response, Interleukin-6 and anesthetic characteristics of two anesthetic techniques: Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia using sevoflurane versus Total Intravenous Anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Internat Med Res* 2009; 37: 1760-1771.
- Stollings L, Jia L, Tang P, Dou P, Lu B, Xu, Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 2016; 125(2):399-411. doi: 10.1097 / ALN.0000000000001195.
- Song H, Jeong D. The Effect of Propofol on Cytotoxicity and Apoptosis of Lipopolysaccharide-Treated Mononuclear Cells and Lymphocytes. *Anesth Analg* 2004; 98(6): 1724-1728. doi: 10.1213 / 01.ANE.0000112317.68730.B0.
- Wigmore T, Mohamed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery. A Retrospective Analysis. *Anesthesiology* 2016; 124: 69-79. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000936>
- [consultado 5 octubre de 2019] https://www.anestesia.org.ar/a/normas_de_vigilancia_transoperatoria/36.
- R Core Team (2019), R: A language and environment for statistical computing. R. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214(2): 107-113. DOI: 10.1097 / 00006558-199108000-00000
- Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol.* 2016 Sep;37(9):11553-11572. doi: 10.1007/s13277-016-5098-7. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27260630.
- Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cáncer Treat Rev.* 2012;38(7): 904–10. DOI: 10.1016 / j.ctrv.2012.04.007
- Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 6ª Edición. Edición del autor. Buenos Aires (2012).
- Soto G, Naranjo Gonzalez M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018; 65(5):269-74. DOI: 10.1016 / j.redar.2018.01.004
- Soto G, Calero F, Naranjo M. Lidocaine in oncological surgery: the role of blocking in voltage-gated sodium channels. A narrative review. *Rev Bras Anesthesiol* 2020; 70, 5:527-533. doi: 10.1016/j.bjan.2020.04.018. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32951865.
- Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, 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):548-559. DOI: 10.1097 / ALN.0b013e3182661977
- Ramirez MF, Tran P, Cata JP. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine



- on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40 (1):43-48. DOI: 10.1097 / AAP.0000000000000191
24. Fraser SP, Diss JK, Chioni AM, et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res.* 2005;11(15):5381-5399. DOI: 10.1158 / 1078-0432.CCR-05-0327
25. Chamaroux-Tran TN, Mathelin C, Aprahamian M, et al. Anti-tumor effects of lidocaine on human breast cancer cells: an in vitro and in vivo experimental trial. *Anticancer Res.* 2018;38(1):95-05. DOI: 10.21873 / anticancer.12196
26. Cata JP, Guerra C, Soto G, Ramírez MF. Anesthesia Options and the Recurrence of Cancer: What We Know so Far?. *Local Reg Anesth.* 2020;13:57-72. Published 2020 Jul 7. doi:10.2147/LRA.S240567
27. Fraser S, Foo I, Djamgoz M. Local anaesthetic use in cancer surgery and disease recurrence: role of voltage-gated sodium channels? *Br J Anaesth.* 2014;113(6):899-902.36. DOI: 10.1093 / bja / aeu221
28. Graziola E. Influencia del estrés anestésico-quirúrgico sobre la distribución y función de los leucocitos. *Rev. Arg. Anest* 2002; 60(6): 387-390.
29. Graziola E. Citoquinas mediadoras de la respuesta inmunitaria. Citoquinas en anestesia. *Rev. Arg. Anest* 2002; 60, 6: 379-386.
30. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21(2):137-148. DOI: 10.1016 / j.immuni.2004.07.017
31. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's role in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331(6024):1565-1570. DOI: 10.1126 / science.1203486
32. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6):883-899. DOI: 10.1016 / j.cell.2010.01.025
33. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013; 110, 5:690-701. doi: 10.1093/bja/aet068.
34. Zhao H, Iwasaki M, Yang J, et al. Hypoxia-inducible factor-1: A possible link between inhalational anesthetics and tumor progression? *Act Anaesth Taiwan.* 2014; 52(2):70-76. DOI: 10.1016 / j.aat.2014.05.008
35. Evans D, Fowler-Williams C, Ma D. Is volatile anesthesia during cancer surgery likely to increase the metastatic risk? *Int Anesth Clin.* 2016;54(4):92-107. DOI: 10.1097 / AIA.0000000000000115
36. Sherwin A, Buggy DJ. The effect of anaesthetic and analgesic technique on oncological outcomes. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018; 8:411. doi: 10.1016 / j.bja.2019.04.062
37. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):91-101. doi:10.1097 / SPC.0000000000000056.
38. Zhang H, Yang L, Zhu X, et al. Association between intraoperative intravenous lidocaine infusion and survival in patients undergoing pancreatotomy for pancreatic cancer: a retrospective study. *Br J Anaesth.* 2020. doi:10.1016/j.bja.2020.03.034
39. Buggy DJ, Freeman J, Johnson MZ, et al. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative cancer outcomes. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):38-44. DOI: 10.1016 / j.bja.2018.03.020
40. [consultado 3 marzo de 2021] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04316013>
41. [consultado 3 marzo de 2021] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03034096>