



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

“EFECTO DEL HIDROXIETIL ALMIDÓN 130/0.4 AL 6%
SOBRE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y EL ÍNDICE DE
NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS EN PACIENTES
POSTOPERADAS DE MASTECTOMÍA RADICAL
UNILATERAL.”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. FABIÁN RAMOS VÁZQUEZ

TUTOR:

DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ VERGARA
ANESTESIOLOGO, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

COORDINADOR:

DR. ERASMO FRANCISCO JAVIER YÁNEZ CORTES.
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MÉXICO D.F., JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

MARCO TEÓRICO -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19
JUSTIFICACIÓN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19
OBJETIVOS -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
METODOLOGÍA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20
RESULTADOS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23
DISCUSIÓN -	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29
CONCLUSIÓN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30
REFERENCIAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA.

Desde épocas remotas el cáncer ha acompañado a la humanidad; hacia el año 400 a.E. Hipócrates lo nombró karkinos que en griego significa cangrejo¹. La palabra cáncer se utiliza para denominar a un conjunto de neoplasias malignas de origen epitelial, mesenquimal (sarcomas) y hematológico. Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs, con el fin de conferirle un fenotipo maligno a un clon celular; es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país. En la actualidad, esta es una enfermedad genética multifactorial, considerada un problema de salud pública mundial².

En México, a partir de 1922 a 2001 la mortalidad creció exponencialmente de 0.60 a 13%, ocupando en la actualidad la tercera causa de muerte³.

La percepción de la población ante un diagnóstico de cáncer es la de una muerte inminente; sin embargo, los nuevos tratamientos permiten la sobrevivencia con la ayuda de médicos especialistas como oncólogos, algólogos, psicooncólogos y rehabilitadores.

Para que un tratamiento sea exitoso, se deben considerar los factores individuales, los del tumor y los institucionales. Entre los individuales destaca la importancia de reducir el tiempo que tarda una persona en buscar atención médica, síntomas, edad, sexo, estado inmunitario, psicológico, económico y su estado de salud general⁴.

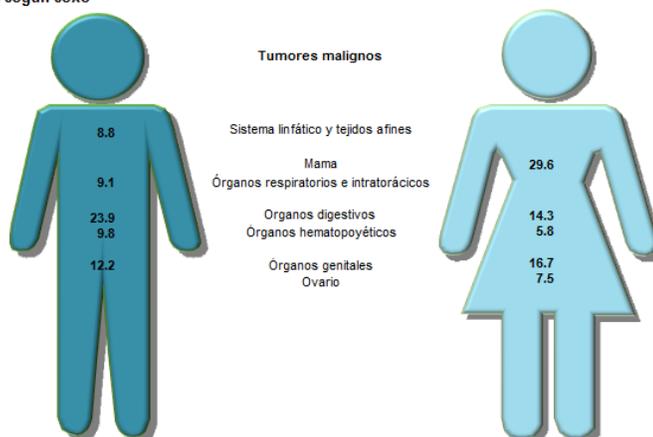
Tumores malignos en la población de 20 años y más

Morbilidad

Los tumores malignos que padece la población adulta son diferentes según el sexo. En 2011 para los hombres, la principal causa de morbilidad hospitalaria por cáncer se debe a las neoplasias en órganos digestivos (23.9%); le siguen los tumores en órganos genitales (12.2%), siendo el de próstata el más frecuente; y los de órganos hematopoyéticos (9.8 por ciento). En tanto en las mujeres, la principal causa de ingreso hospitalario por tumores malignos se deben al de cáncer de mama (29.6%); le siguen las neoplasias en órganos genitales (16.7%); y de los órganos digestivos (14.3 por ciento)⁴.

Figura 1.

Porcentaje de morbilidad hospitalaria de la población de 20 años y más, por principales tumores malignos según sexo 2011



Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CE-10), códigos: C00-C97.

Fuente: SSA (2012). Base de Egresos Hospitalarios 2011. Procesó INEGI.

Para las mujeres, el cáncer de mama es la primera causa de morbilidad hospitalaria, 57 de cada 100 casos se ubican en las mujeres de 40 a 59 años; situación similar se observa para el cáncer en órganos genitales, 48.8% ocurren en las féminas de 40 a 59 años; respecto al cáncer en órganos digestivos, son las mujeres de 50 a 59 años y de 65 a 74 años quienes lo presentan con mayor frecuencia (23.5 y 22.1%, respectivamente)⁴.

Tabla 1.

Distribución porcentual de morbilidad hospitalaria de la población de 20 años y más, por principales tumores malignos según grupo de edad y sexo 2011

Principales tumores malignos	Grupo de edad							
	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 a 79	80 y más
Hombres								
Órganos digestivos	3.1	6.0	13.2	22.3	14.1	24.1	8.9	8.3
Órganos genitales masculinos	1.1	1.4	4.6	12.7	12.6	35.0	14.7	17.9
Órganos hematopoyéticos	20.0	15.4	14.1	18.1	7.9	14.4	5.8	4.4
Órganos respiratorios e intratorácicos	2.8	3.4	9.0	18.3	13.4	30.7	11.9	10.5
Tejido linfático y afines	12.4	11.3	17.1	19.9	9.8	18.4	6.4	4.7
Mujeres								
Mama	1.9	10.7	28.0	29.2	11.6	13.4	3.0	2.2
Órganos genitales femeninos	4.1	16.6	25.2	23.6	10.0	13.7	3.7	3.1
Órganos digestivos	2.4	6.9	14.6	23.5	13.4	22.1	8.3	8.8
Ovario	7.1	13.2	24.1	26.2	10.3	13.2	3.6	2.2
Órganos hematopoyéticos	19.0	15.7	18.3	19.8	6.7	12.7	3.7	4.1

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), códigos: C15-C26, C30-C39, C50, C51-C58, C60, C61, C63, C81-C85, C88-C95, C96.

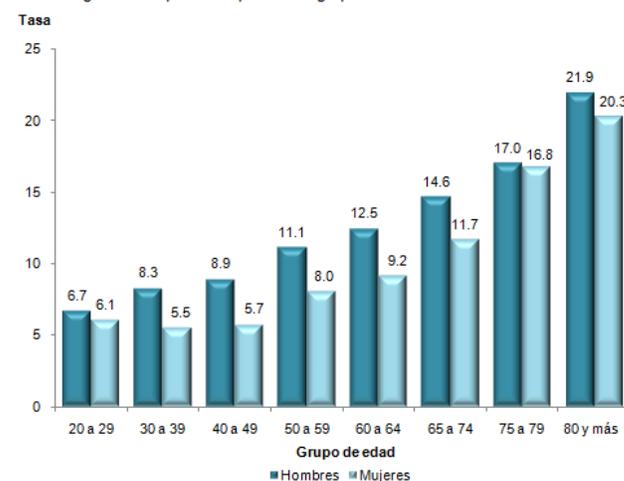
Fuente: SSA (2012). Base de Egresos Hospitalarios 2011. Procesó INEGI.

La tasa de letalidad hospitalaria por tumores malignos en población de 20 años y más se incrementa con la edad. para las mujeres, la tasa más baja se observa en la población de 30 a 39 años (5.5 de cada 100 egresos de mujeres), para después incrementarse hasta llegar a 20.3 de cada 100 de 80 años y más⁴.

Figura 2.

Tasa de letalidad hospitalaria de tumores malignos en población de 20 años y más, por grupo de edad según sexo 2011

Por 100 egresos hospitalarios para cada grupo de edad



Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10), códigos: C00-C97.

Fuente: SSA (2012). Base de Egresos Hospitalarios 2011. Procesó INEGI.

Mortalidad

En 2012, la principal causa de defunciones por tumores malignos es por el de órganos digestivos (33.18 por cada 100 mil habitantes de 20 años y más); seguida de las neoplasias en órganos genitales (15.08 por cada 100 mil); de órganos respiratorios e intratorácicos (10.72); y de mama (8.13 defunciones por cada 100 mil). Por sexo el comportamiento es diferente, ya que en las mujeres el cáncer de mama es la segunda causa de muerte, fallecen 15.38 de cada 100 mil⁴.

Tabla 2.

Tasa de mortalidad en población de 20 años y más, por principales tumores malignos según sexo

2012

Por 100 mil habitantes para cada sexo

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Órganos digestivos	33.18	35.04	31.49
Órganos genitales masculinos/femeninos	15.08	18.42	13.43
Órganos respiratorios e intratorácicos	10.72	15.16	6.68
Mama	8.13	0.15 ^a	15.38
Órganos hematopoyéticos	5.79	6.29	5.34 ^b
Vías urinarias	4.07	5.42	2.85 ^b
Ovario	5.43	NA	5.43

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), códigos: C15-C26, C30-C39, C50, C51-C58, C60, C61, C63, C64-C68, C88-C95.

^aPara los hombres, el cáncer de mama no es una de las principales causas de muerte, pero se incluye el dato para fines de comparación.

^bPara las mujeres, el cáncer en órganos hematopoyéticos y de vías urinarias no son de las principales causas de muerte, pero se incluye el dato para fines de comparación.

NA No aplicable.

Fuente: INEGI (2013). *Estadísticas de Mortalidad*. Base de datos; y CONAPO (2013). *Proyecciones de la Población de México 2010-2050*. Proceso INEGI.

Epidemiología del cáncer mamario en México.

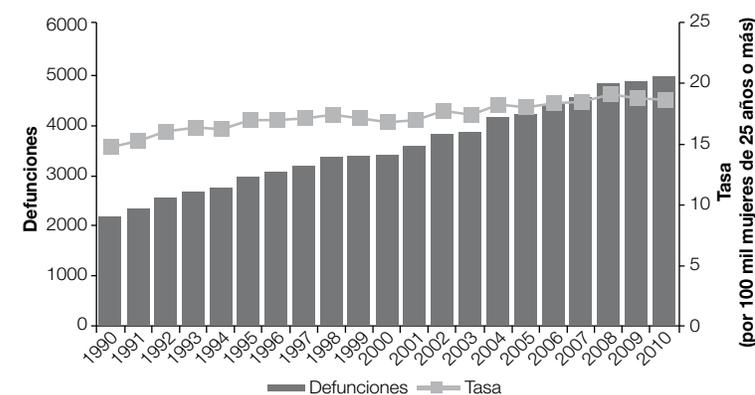
El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo⁵. Es una amenaza seria para la salud de la mujer y para el bienestar de sus familias, para los sistemas de salud y para la sociedad misma⁶.

El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.

El cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%.

En México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años⁷⁻⁹, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años (Figura 3)⁷.

Figura 3. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales 1990-2010

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sustanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. La edad media al momento de morir por cáncer de mama sólo se ha incrementado en 0.5% entre 1990 y 2010, pasando de 58.4 a 58.8 en el mismo periodo⁷.

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama (316 más que en el año anterior), la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, patrón similar al encontrado en 2002^{10,11}. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%.⁴ Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad; según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones⁷.

Clasificación TNM

La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010 (Tabla 3)¹².

Consideraciones finales

En la actualidad tener cáncer no implica una sentencia de muerte, ya que un porcentaje alto es curable con un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado; es primordial asegurar el tratamiento y trato humanitario para los pacientes en fase terminal por medio de cuidados paliativos como atención médica, fortalecimiento de redes de apoyo, así como tratamientos físicos, psicológicos e incluso de tipo espiritual, con la finalidad de dar una mejor calidad de vida a la población en la última fase de la enfermedad⁴.

En resumen, el cáncer de mama se ha convertido para México en un problema creciente de salud pública⁷. Los datos sobre detección, si bien subreportados, muestran 6 000 nuevos casos en 1990 y se estima un incremento cercano a 16 500 nuevos casos anuales para 2020¹³.

Tabla 3. Clasificación TNM

	Tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

N	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

pN	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.

pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).

pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

Metástasis a distancia

MX	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

RT-PCR: Transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa.

Estadificación.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Existen notorias barreras en la demanda y la oferta de detección y tratamiento del cáncer de mama.^{13,14} Datos integrales sobre disponibilidad y acceso a estos servicios no están disponibles todavía para México¹³.

Se realizan importantes medidas, como la modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, ahora NOM-041-SSA2-2011 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, que contempla la recomendación de realizar mastografías de tamizaje a las mujeres aparentemente sanas a partir de los 40 años y no sólo a aquellas que tengan dos o más factores de riesgo; o la inclusión de la vacuna contra el VPH en el Esquema Nacional de Vacunación para las niñas de quinto año de primaria u once años de edad⁴.

CONSIDERACIONES DEL PACIENTE CON CÁNCER .

La idea que el tratamiento quirúrgico promueve la recurrencia de cáncer y el desarrollo de metástasis no es nueva. Hace más de dos mil años, esta observación ya había sido documentada. Cornelius Celsus, autor de “De Medicina”, quien fue el primero en establecer una estadificación del cáncer, creía que solo *cacoethes* (el primer estadio de cáncer) debería de ser extirpado. Sin embargo, aún con los avances en las técnicas de tratamiento en cáncer, la recurrencia por metástasis continua siendo una causa de muerte¹⁴.

Varias teorías han tratado de explicar la frecuencia en la incidencia de recurrencia, las más notables son la enfermedad residual, diseminación del tumor dentro del tiempo quirúrgico y posiblemente la inactividad tumoral¹⁴⁻¹⁶. También, la cirugía crea un profundo estrés metabólico, neuroendocrino, inflamatorio e inmunológico. Esta respuesta de estrés quirúrgico incluye la liberación de mediadores químicos que han sido implicados directa o indirectamente en el crecimiento del cáncer. Estos, pueden causar una regulación al alza de las principales vías de malignización, lo que resulta en una perturbación de la homeostasis del tumor normal, promoviendo así la metástasis local y a distancia. Es importante destacar que, el tipo de anestesia puede jugar un papel en este proceso e indirectamente podría promover el desarrollo de células malignas¹⁴.

Los pacientes de cáncer están inmunosuprimidos como resultado de su propia enfermedad, la quimioterapia, la radioterapia, la malnutrición y el estrés psicológico, que induce apoptosis de las células inmunes¹⁷. Por lo tanto, los pacientes con cáncer muestran una función inmunitaria depletada. Junto con estos factores inmunosupresores que prevalecen antes de la cirugía, el proceso inflamatorio quirúrgico, el dolor, los agentes anestésicos, hipoxia, hipotensión hipotermia, hiperglucemia, las posibles transfusiones de hemoconcentrados, se produce una inmunomodulación predominantemente en los linfocitos T y las células asesinas naturales (NK), que son de las principales armas antitumorales¹⁸.

Estos factores perioperatorios inhiben la actividad de células NK, la función linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (CTL), y T cooperadores 1 (Th1) de la respuesta inmune. Por otra parte, inducen células inmunes supresoras tales como células CD4⁺ T reguladoras (Treg), los macrófagos asociados al tumor (TAM), y células supresoras de origen mieloide (MDSCs), que predisponen a todos los pacientes de cáncer a la recurrencia del tumor y la metástasis después de la cirugía¹⁷.

CONSIDERACIONES INMUNITARIAS EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Es relevante recordar sobre el sistema inmunitario, que tiene un origen embriológico en las células hematopoyéticas totipotenciales, de las cuales se general precusores linfoides y mieloides. Estos últimos dan origen a los neutrófilos, monocitos, basófilos y eosinófilos, tienen una vida media corta por lo que están en constante producción. Permanecen almacenados en la médula ósea en proceso de maduración y salen a la circulación sanguínea de acuerdo a las necesidades.

Respecto a los precusores linfoides, estos se diferencian en los Linfocitos T y B, este proceso se lleva a cabo en órganos linfoides primarios, el timo y la medula ósea. Los linfocitos maduros abandonan estos órganos para circular a través de la extensa red

linfoide, deteniéndose por periodos en los órganos linfoides secundarios para así entrar en contacto con los antígenos, completando así su proceso de maduración y se convierten o definen en células efectoras o de memoria.

Estas células participan en mecanismo inmunológicos específicos o inespecíficos. En la inmunidad específica o adquirida, los linfocitos determinan la especificidad de la respuesta. Estos interactúan con las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células de Langerhans, células dendríticas) y responden a señales provistas por el contacto con otras células, así como con distintos factores solubles, como lo son las citocinas y las quimiocinas las cuales son proteínas que se liberan durante la respuesta inflamatoria y en respuestas inmunitarias.

Las células involucradas provocan la secreción de citocinas proinflamatorias, lo que inicia un proceso inflamatorio. Es importante entonces mencionar la respuesta del sistema neuroendocrino al estrés y su repercusión sobre el sistema inmunitario. El núcleo paraventricular hipotalámico a través de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), regula positivamente al locus coeruleus y éste, a su vez, sistema nervioso autónomo que libera noradrenalina. La CRH estimula la secreción de ACTH por la glándula pituitaria, la cual estimula la producción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales.

Tanto la noradrenalina como los glucocorticoides son inmunosupresores. Otros mediadores influyen también en la regulación positiva o negativa de estas vías (la serotonina y acetilcolina en forma positiva y la hormona estimulante de la melatonina, los opioides y el ácido gammaaminobutírico, de forma negativa)¹⁹.

La IL-1 y la IL-6 estimulan directamente al núcleo hipotalámico, al locus coeruleus y a la glándula pituitaria. La respuesta inflamatoria inicia con la liberación de mediadores proinflamatorios en el sitio del traumatismo, como interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa, y la activación del complemento. La liberación de estos mediadores induce moléculas de adhesión en los leucocitos, células endoteliales y células epiteliales. Hay reclutamiento de células inflamatorias a través de quimiocinas, de manera principal la IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP). Las primeras células en acudir son los neutrófilos, seguidos de los monocitos, los macrófagos y los linfocitos. La remoción del agente dañino la realizan células fagocíticas que son activadas por la IL-8, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) y el interferón gamma. La reparación del daño causado por la inflamación excesiva se regula también por citosinas antiinflamatorias como lo son la IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta²⁰.

CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS EN EL PACIENTE CON CÁNCER.

La idea de que el sistema inmunitario reconoce las células cancerosas como "no propias" y por lo tanto las destruye fue establecida por primera vez por Paul Ehrlich hace un siglo y fue fomentado por Burnet y Thomas bajo la hipótesis de inmunovigilancia. Sugirieron que el sistema inmune podría eliminar las células cancerosas antes de que sean clínicamente detectables. Estaba claro, sin embargo, que el sistema inmune es incapaz de destruir las células de cáncer completamente, como lo demuestra la persistencia de tumor a pesar de un sistema inmune competente. Posteriormente, el concepto de inmuoedición nació. Según esta teoría, se cree que el sistema inmunológico tiene la capacidad de eliminar "inadvertidamente" las células tumorales^{17,21}.

El proceso de inmuoedición se divide en 3 pasos. El primero representa la "fase de eliminación", donde las células del sistema inmune innato y adaptativo reconocen y destruyen las células tumorales. El segundo paso es la "fase de equilibrio", donde se postula que el sistema inmune impide que las células cancerosas estén bajo control durante un período de tiempo variable. El tercer paso es llamado "escape" por el cual las células tumorales evaden la inmunidad y se convierten en tumores manifiestos. Los mecanismos que subyacen a estos eventos no se comprenden del todo, e incluyen alteración en la presentación de antígenos, la secreción de agentes inmunosupresores, y la estimulación de las vías inhibitorias. Por lo tanto, los efectos inmunosupresores de la cirugía a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias podrían moldear el viaje de enfermedad mínima residual hacia la evasión inmune y el crecimiento^{17,21}.

LA RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO Y CÁNCER.

Aunque la función principal de la respuesta al estrés después de la cirugía es aumentar el proceso de curación, paradójicamente, pueden conducir a consecuencias negativas. Por ejemplo, la respuesta al estrés quirúrgico puede proporcionar las condiciones óptimas para la persistencia de la enfermedad maligna residual. La cirugía se ha sugerido para acelerar el desarrollo de micrometástasis preexistentes y para promover la creación de nuevas metástasis. Se cree que el período postoperatorio es el período más vulnerable para el potencial de metástasis después de la cirugía. Esta vulnerabilidad se atribuye principalmente a la supresión de la inmunidad mediada por células, el mecanismo de defensa de primera línea contra el cáncer²². La depresión del sistema inmune se produce dentro de horas de la cirugía, tiene una duración de varios días, y es proporcional a la extensión del trauma quirúrgico. Por ejemplo, los pacientes con niveles bajos de células asesinas naturales (NK) sometidos a cirugía de cáncer primario se ha demostrado que tienen una mayor tasa de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer. Esta asociación se ha demostrado en pacientes con cáncer colorrectal, gástrico, de pulmón, así como cáncer de cabeza y cuello. Los datos existentes sugieren fuertemente un papel para el sistema neuroendocrino, el sistema inflamatorio y el eje HPA (hipotálamo-hipófisis-suprarrenal).

Entre las células inmunitarias, las células NK, CD4⁺ Th1, y CD8⁺ CTL son las principales células efectoras antitumoral, mientras que las células T cooperadoras 2 (Th2), células de TAM o MDSC, y Treg son las células predominantes en la promoción de establecimiento tumoral, crecimiento, y progreso mediante la inhibición de las respuestas inmunes contra el cáncer (Fig. 4)²⁴. Además, las citoquinas proinflamatorias, catecolaminas, prostaglandinas, y altos niveles de transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) la actividad del factor de transcripción están implicados en la recurrencia postoperatoria del cáncer y la metástasis²⁵.

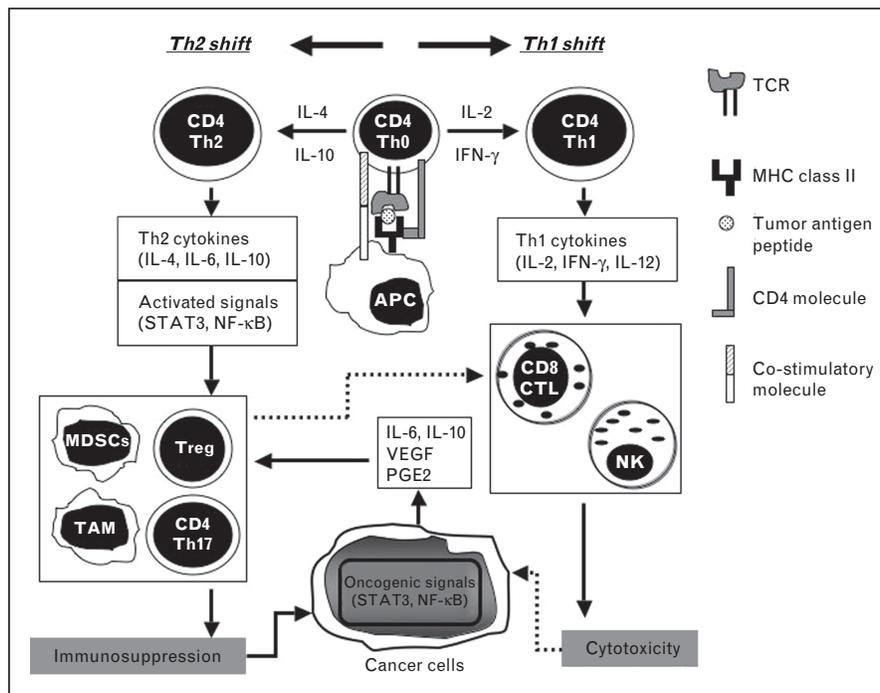


FIGURA 4. Los componentes de las células inmunes y el equilibrio de Th1/Th2 en tejidos de cáncer. Las células inmunes interactúan unos con otros y construyen un microambiente inmunocompetente o inmunosupresor a través de la producción de moléculas inmunomoduladoras en tejidos de cáncer. Las líneas continuas representan estimulación y líneas discontinuas representan inhibición.

En realidad, las células NK juegan un papel importante, particularmente en la eliminación de metástasis, sin sensibilización previa ni con la restricción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). CD8+ CTL puede matar a las células cancerosas directamente a través de MHC restricción de clase I. Las células nativas T cooperadoras CD4+ son designadas por las células Th0, que se diferencian en Th1, Th2, Th17, y las células Treg en las circunstancias de los patrones de secreción de citoquinas. Las células Th1, caracterizadas por la secreción de IL-2, IL-12 e IFN- γ , son necesarias para inducir CTL antitumoral y para activar las células NK²⁶. Las células Th1 también activan a las células presentadoras de antígeno (APCs), tales como macrófagos y células dendríticas. Las células Th2 diferenciadas por la IL-4 e IL-10 favorecen una respuesta humoral. Pueden inducir a las células Th17, células Treg, TAM y MDSCs. Estas células, inducida por las células Th2, juegan un papel importante en la promoción del crecimiento tumoral y la metástasis mediante la inhibición de las respuestas antitumorales inmune tales como la inducción de Th1, la función de CTL, y la actividad de NK. MDSCs, que están presentes en la mayoría de los pacientes con cáncer²⁷, suprimen no sólo las células NK, sino también a las células T CD4+ y CD8+ a través de regulación a la baja del receptor de células T (TCR) α -cadena, que es necesario para la señalización de TCR-asociados, porque la arginasa secretada por Th2 MDSCs de citoquinas estimulada agota la arginina, un aminoácido para la expresión de cadena- α ²⁸.

Las citoquinas proinflamatorias tales como IL-6, TNF α e IL-1 β , liberadas de la infiltración de leucocitos en un sitio de tumor primario (es decir, el sitio quirúrgico), pueden activar el factor nuclear κ B (NF- κ B) y STAT3 en células cancerosas y pueden contribuir a su proliferación y la supervivencia²⁹. En particular, la IL-6 a través del receptor de IL-6 en las células tumorales inicia la vía de señalización de STAT3 y protege a las células tumorales de la apoptosis. Además, la IL-6 se puede activar de STAT3 en células Treg y TAM, e inducir sus funciones inmunosupresores. Las prostaglandinas, en particular de PGE2, secretada a partir de células tumorales y macrófagos activados, y las catecolaminas de la activación excesiva del sistema neuroendocrino no sólo suprimen las células NK, las células Th1 y CTL CD8+ que desplazan el equilibrio de citoquinas Th2 hacia el dominio y promover la angiogénesis del tumor¹⁷.

MECANISMO DE INMUNOSUPRESIÓN PERIOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER.

Las respuestas de tipo Th1, incluyendo CTL y funciones de las células NK, son necesarios para la inmunidad contra el cáncer. Sin embargo, en general, el estado dominante es Th2³⁰. El estrés quirúrgico induce aún más el desequilibrio Th1/Th2 inclinándose la respuesta inmune hacia Th2¹⁷.

Las principales causas de la respuesta inmune esté comprometida en los pacientes quirúrgicos se relacionan con el estrés neuroendocrino ejercido a través de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el eje hipotálamo - hipófisis - adrenal (HPA)^{14,17}. Órganos inmunes y órganos linfoides están innervados con fibras simpáticas y por lo tanto catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) liberadas desde placa terminal de la fibra nerviosa a B2-adrenoreceptores expresado en células T, células NK y macrófagos. Estas interacciones de catecolaminas con b2-adrenoreceptores según se informa incrementa el AMPc intracelular [29], inhibiendo la actividad de NK¹⁷, y polarizar la producción de citoquinas Th2 pero no Th1 en células T y macrófagos³¹, aunque las catecolaminas son conocidas por movilizar las células T CD8+ y células NK de la circulación³². Por lo tanto, la activación de SNS durante la cirugía suprime la inmunidad antitumoral.

La activación de HPA juega un papel central en la inmunosupresión inducida por el estrés quirúrgico. Todo lo que genere estrés en el perioperatorio activan HPA, en consecuencia, aumentar la producción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria y la liberación de los glucocorticoides de las glándulas suprarrenales. La señalización a través de la interacción entre los glucocorticoides y los receptores de glucocorticoides expresadas en las células inmunes previene la producción de citoquinas Th1 en los macrófagos y las células T; y a continuación, se promueve la polarización

Th2^{14,17}. Los glucocorticoides también aumentan la apoptosis de las células T inmaduras en el timo¹⁷. Además, la inflamación inducida por la cirugía juega un papel clave en la activación de HPA porque citoquinas proinflamatorias liberadas de neutrófilos, macrófagos y linfocitos se acumulan en los sitios quirúrgicos que estimulan directamente HPA, en consecuencia, aumentar la producción de glucocorticoides de las glándulas suprarrenales³⁵.

PAPEL DEL SISTEMA INFLAMATORIO

El cáncer es a menudo considerado un proceso de replicación celular anárquica; sin embargo, esta es una profunda simplificación excesiva. De hecho, el crecimiento y metástasis del cáncer son procesos muy complejos con la replicación celular que representa simplemente la punta del iceberg. Dentro del microambiente del tumor se encuentra una maquinaria de cascadas malignas altamente sofisticados donde varios productos del sistema inflamatoria tales como citocinas, quimiocinas, prostaglandinas (PGs), y la ciclooxigenasa (COX) se cree promueven la progresión del cáncer a través de la inmunosupresión, la resistencia a la apoptosis, y la promoción de la angiogénesis³⁴. Esto es cierto referente a la inflamación crónica en ciertas formas de cáncer, pero no está claro si la inflamación aguda, tal como ocurre en el periodo perioperatorio, da lugar a los mismos resultados. Sin embargo, Goldfarb y Ben-Eliyahu¹⁵ sugirieron que un aumento en el nivel de citoquinas (interleuquinas, IL-6 y IL-8), y la PGE2 en combinación con una disminución de los T cooperadores de tipo 1 y la producción de citoquinas de inducción celular (IL-2, Interferon gama), podría dar cuenta de la profunda supresión de la actividad citotóxica NK en el periodo perioperatorio¹⁴.

HIDROXIETIL ALMIDON 130/0.4 AL 6%.

La aprobación de hidroxietil almidón 130/0.4 (Voluven[®] 1; Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania) en Europa (1999/2000) y en muchos países no europeos representó un hito en el desarrollo de los coloides artificiales. Las principales características fisicoquímicas del hidroxietil almidón 130/0.4 son los siguientes: Peso molecular mediodo 130 kDa; sustitución molar = 0.4; Relación de C2 / C6 = 9, la concentración de almidón es del 6%. Sustitución molar se define como “los moles de residuos hidroxietil por mol de subunidad de glucosa”, la relación C2/C6 se refiere al patrón de hidroxietilación en los átomos de carbono de los anillos de glucosa. Recientemente, hetastarch en una solución portadora electrolito tamponado (hidroxietil almidón 670/0.75, Hextend[®]; BioTime, Inc., Berkeley, CA, EE.UU.) se ha convertido en disponible en los EE.UU.. Hidroxietil almidón 70/0.5 (Salinhes[®]; Kyorin Pharmaceutical Co., Tokio, Japón) es el tipo de almidón hidroxietil predominante utilizado en Japón³⁵.

Farmacología del Hidroxietil almidón.

Hidroxietil almidón representa la generación más joven de los coloides artificiales, después de gelatina y dextranos. La farmacocinética de hidroxietil almidón dependen de las propiedades moleculares característicos inherentes a cada preparación específica. Los almidones nativos se hidrolizan rápidamente por plasma α -amilasa; Por lo tanto, los compuestos de hidroxietil almidón se modifican químicamente por hidroxietilación en los átomos de carbono de las subunidades de glucosa (mayor parte de C2 y C6, y cicloalquilo C3 a un menor grado). El resultado es una modificación de la de origen natural una mezcla polidispersa de polímeros de amilopectina. La amilopectina, que se deriva de almidón de maíz ceroso, se parece mucho a glucógeno³⁵.

El tipo y grado de los ajustes químicos realizados a los respectivos almidones resultan en las características físico-químicas de productos específicos, que influyen en el comportamiento in vivo del compuesto. El parámetro más importante es la sustitución molar. La importancia de la sustitución molar en el metabolismo del almidón de hidroxietilo, en comparación con el peso molecular medio inicial, ha sido reconocida³⁶, pero a menudo no se aprecia en la práctica. La razón principal de esto es probablemente el orden listado en la

etiqueta del producto que, por ejemplo, en un hidroxietil almidón 450/0.7 solución (hetastarch) el primer número indica el peso molecular, seguido de la sustitución molar de 0,7³⁵. Además de la sustitución molar, el patrón de hidroxietilación (relación C2/C6) y el peso molecular in vitro juegan un papel en el metabolismo del almidón, mientras que el peso molecular parece ser importante sólo cuando está cerca del umbral renal (por ejemplo, para hidroxietil almidón 70/0.5)^{35,36}. En la práctica, la relación de sustitución molar C2/C6 y la influencia de las características in vivo de un tipo de almidón hidroxietil específica como sigue: cuanto mayor es la sustitución molar y la relación de C2/C6, más lento es el almidón se metaboliza³⁵.

Los productos hidroxietil almidón se pueden agrupar en altamente sustituido (sustitución molar de 0,62 a 0,75), medio sustituidos (sustitución molar 0,50) y de baja sustitución (sustitución molar 0,4. Esta clasificación tiene más relevancia a las propiedades farmacológicas, especialmente la farmacocinética, que la agrupación común de alta (450-670 kDa), media (130-200 kDa) y de bajo peso molecular (\leq 70 kDa) compuestos. El término 'hetastarch' originalmente refiere hidroxietil almidón con una sustitución molar de 7/10 = 0,7 y a menudo se utiliza falsamente en una forma generalizada para todos los tipos de almidón de hidroxietilo, mientras que 'pentastarch' se refiere a una sustitución molar de 5/10 = 0.5. De manera análoga, hidroxietil almidón 130/0.4 puede ser llamado "tetraalmidón"³⁵.

Después de la perfusión en los seres humanos, las moléculas más pequeñas de la solución polidispersada con un tamaño por debajo del umbral renal se excretan primero. Las moléculas más grandes son metabolizadas por la α -amilasa, que es una endoamilasa, por escisión enzimática dentro de la cadena de poliglucosa y no la glucosa por los extremos. Los fragmentos de almidón hidroxietil más pequeñas resultantes se excretan en la orina. Una proporción menor, dependiendo de la tasa de excreción renal, se sabe que está almacenado transitoriamente en los tejidos y en última instancia excreta en la orina después de la redistribución. Otras formas de excreción, por ejemplo en la bilis, son insignificantes³⁵.

Los coloides son ampliamente utilizados clínicamente para la reposición de volumen intravascular en enfermedades con déficit de volumen IV absolutos o relativos. Por ejemplo, para el tratamiento de la sepsis, una causa principal de morbilidad y mortalidad en unidades de cuidados intensivos³⁷, la reanimación con líquidos temprana dirigida por metas parece ser esencial en la optimización hemodinámica y mejorar la perfusión de órganos. Este hace hincapié en la importancia de la elección de un régimen de reemplazo de volumen intravascular adecuado para este problema clínico. Una de las consecuencias de la sepsis es la presión arterial baja, lo que resulta en la falta de perfusión de la sangre y el posterior daño a los órganos y tejidos vitales. El pensamiento actual es que la respuesta inmune del huésped a la infección causa la mayoría de estos síntomas de la sepsis. En otras palabras, la respuesta inflamatoria que tiene como objetivo controlar los procesos infecciosos en realidad pone de relieve muchos de los acontecimientos fisiopatológicos de la sepsis. Por lo tanto, aunque el mantenimiento del volumen intravascular es de suma importancia, los efectos de diferentes coloides en su capacidad para reducir las respuestas inflamatorias también deben tenerse en cuenta al elegir el tipo de fluidos de reemplazo en pacientes sépticos³⁸.

Hidroxietil almidón (HES) es uno de los sustitutos del plasma de uso más frecuente en muchas situaciones clínicas en las que se considera necesaria la reposición de volumen, incluyendo sepsis (aunque en este último estado patológico se ha desarrollado una gran controversia actualmente)³⁹. Los efectos inmunomoduladores de soluciones de HES han sido un tema de especulación e investigación activa en los últimos años. Los resultados de nuestro laboratorio y otros han demostrado que HES 200/0.5 y HES 130/0.4 son capaces de regular a la baja la expresión de mediadores de la inflamación e inhibir las lesiones de tejidos mediada por neutrófilos, proporcionando de este modo efectos protectores en la sepsis^{38,40-43}. Sin embargo, los mecanismos por los cuales HES ejerce estos efectos no se han estudiado ampliamente.

Brevemente, los pasos esenciales que subyacen al desarrollo de la sepsis incluyen el reconocimiento de ligandos bacterianos, la activación de la señalización intracelular es compleja, y la inducción de numerosas citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas

de adhesión y enzimas, que entonces trabajan en concierto y conduce a la activación de neutrófilos y la infiltración tisular^{44,45}. El receptor miembros de la familia de tipo Toll (TLR), que son proteínas transmembrana, tienen un papel esencial en el desarrollo de sepsis debido a la activación de la señalización TLR por estructuras moleculares conservadas de patógenos microbianos es crucial para la inducción de la respuesta inmune innata a la infección. Por ejemplo, el lipopolisacárido bacteriano (LPS), que está presente en la membrana externa de las bacterias gram-negativas y se utiliza con frecuencia en investigaciones de desarrollo y tratamiento de la sepsis, inicia su señalización mediante la unión a TLR4³⁸ (Fig. 5). A partir del reconocimiento de LPS, TLR4 recluta a varias proteínas adaptadoras, como la respuesta primaria en la diferenciación mieloide del gen 88 (MyD88) y Toll-interleucina (IL)-1 receptor que contiene el dominio de adaptador que induce el interferón-beta (TRIF). Las proteínas adaptadoras a continuación reclutan más y fosforilan múltiples quinasas y en última instancia resulta en la activación de 2 vías principales: la IκB kinase (IKK) y proteínaquinasa activadora de mitógenos (MAPK). La activación de la vía de IKK provoca la fosforilación y degradación de IκB, que libera y permite la translocación nuclear del factor de transcripción nuclear factor-κB (NF-κB). La activación de la vía MAPK conduce a la inducción de otro factor de transcripción, la proteína activadora 1 (AP-1). Tanto NF-κB y AP-1 tienen un papel importante en la inducción de la transcripción de genes inflamatorios y la expresión de mediadores proinflamatorios^{38, 40-43}.

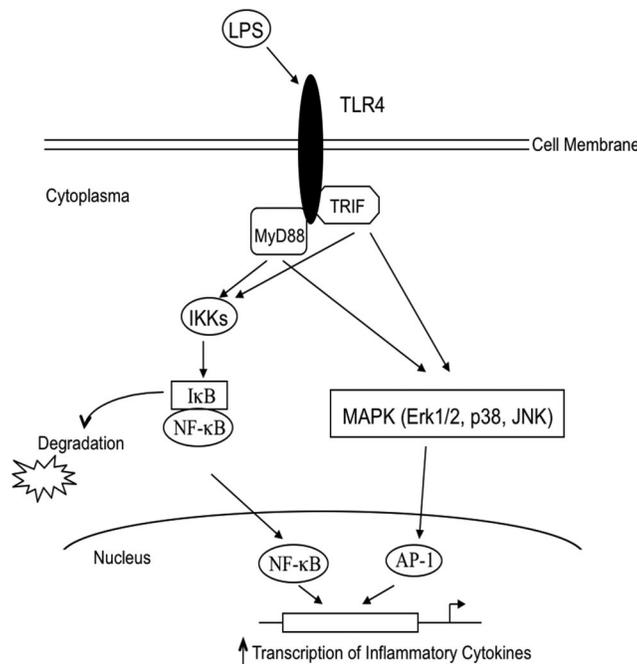


Figura 5. El lipopolisacárido (LPS) / receptor Toll tipo 4 (TLR4) las vías de transducción de señal. LPS inicia su señalización mediante la unión al receptor de membrana de TLR4. A partir del reconocimiento de LPS, TLR4 recluta a varias proteínas adaptadoras, como la MyD88 y Toll-interleucina-1. MyD88 y TRIF además reclutan y fosforilan varias quinasas, finalmente, dan lugar a la activación de la IκB quinasa (IKK) y proteína quinasa activadora de mitógenos (MAPK). La activación de la vía de IKK provoca la fosforilación y degradación de IκB y la posterior translocación nuclear del factor de transcripción nuclear factor-κB (NF-κB). Sin embargo, la activación de diversas vías de MAPK, incluyendo las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK)1/2, p38, y c-Jun N-terminal quinasa (JNK), conduce a la inducción de otro factor de transcripción, la proteína activadora 1 (AP-1). Tanto NF-κB y AP-1 induce la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias.

Estudios previos encaminados a explorar los posibles mecanismos subyacentes a los efectos antiinflamatorios de HES han centrado principalmente en la ruta de NF- κ B. Se ha demostrado que HES pueden prevenir la activación de NF- κ B causada por la exposición de LPS, la cirugía, o el choque hemorrágico^{38,40-43}. Sin embargo, si los efectos inhibitorios de soluciones de HES sobre NF- κ B provienen de la inhibición de moléculas de señalización de contracorriente, por ejemplo, los TLRs, siguen siendo desconocidos. Además, los efectos de HES en otras vías, además de la ruta de NF- κ B, por ejemplo, la vía de MAPK/AP-1, todavía no se han estudiado³⁸.

Los efectos de las soluciones de HES sobre las respuestas inflamatorias han generado un interés significativo en los últimos años. Un número de estudios han reportado efectos beneficiosos de HES sobre la inflamación en los pacientes o animales, incluyendo la inhibición de la permeabilidad vascular, la reducción de edema tisular, y evitar que el tejido tenga infiltración de neutrófilos. Ahora se cree que estos efectos antiinflamatorios de HES están relacionados con su capacidad para modular el aumento de mediadores inflamatorios que son responsables de orquestar el reclutamiento de neutrófilos, tales como factor de necrosis tumoral- α , IL-1, IL-6, y de citoquinas quimiotácticas de neutrófilos. Sin embargo, el mecanismo por el cual HES afecta a la expresión de estos mediadores sigue siendo poco clara. Sobre la base de los resultados anteriores y actuales, se propone que el HES ejerce efectos antiinflamatorios mediante la supresión de la inducción de la expresión de TLR4 y la inhibición de la activación de varias vías de señalización corriente abajo, tales como IKK / NF- κ B y las vías p38 MAPK / AP-1. La falta de activación de los factores de transcripción cuando se usa HES evita la sobre expresión de mediadores de la inflamación y la aparición de una respuesta inflamatoria exagerada^{38,40-43}.

Tomados en conjunto, estos datos indican que la capacidad de HES para inhibir la activación de la vía de TLR4/p38 y MAPK/AP-1 contribuye a sus efectos antiinflamatorios. Somos conscientes de las limitaciones de utilizar el modelo de rata LPS para imitar la respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con cáncer sometidos a una resección quirúrgica. Se necesitan más estudios en pacientes clínicos antes de extrapolar estos resultados a la práctica clínica. Sin embargo, los presentes resultados proporcionan una información importante, fundamental para la aplicación clínica de las soluciones de HES, sugiriendo que podría ser digno de una evaluación adicional para su uso en pacientes.

ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS / LINFOCITOS

Zahorec en el 2001 publica un estudio prospectivo observacional donde se evalúan los cambios en la cuenta plasmática de Neutrófilos y de Linfocitos en pacientes oncológicos después de una cirugía mayor, SIRS y SEPSIS. Se estudió a 90 pacientes los cuales se dividieron en 3 grupos; el grupo A con 62 pacientes sometidos a cirugía electiva para resección colorectal, el grupo B con 18 pacientes sometidos a cirugía urgente por sepsis abdominal y el grupo C fueron 10 pacientes que ingresaron a UCI por sepsis severa o choque séptico. Los cambios registrados en la cuenta plasmática de Neutrófilos y de Linfocitos en el grupo A fueron en promedio un porcentaje de Neutrófilos de 62.5% previos a cirugía y 84.4% después de cirugía y respecto a linfocitos hubo una disminución de 28.1% a 10.3%. En el grupo B los cambios en promedio de neutrofilia fue de 83.2% previos a cirugía a 89.9% posterior a esta y hubo una disminución de linfocitos de 9.5 a 7% y finalmente el grupo C posterior a la cirugía llegó a presentar en promedio una cuenta de Neutrófilos de 94% y una disminución de linfocitos hasta 3.8%⁴⁶.

Se ha observado como una respuesta inmune ante la endotoxemia, el incremento en el número de neutrófilos circulantes y la disminución de la cuenta de linfocitos. La linfocitopenia se describe como una inmunosupresión celular que conlleva al desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria. Se describe una reducción marcada de los linfocitos T. La depresión del sistema inmunológico celular se caracteriza por disminución de los T cooperadores y elevación de los T8 citotóxicos. Es conocido que una relación T4/T8 menor de 1 es un buen predictor de inmunosupresión y representa un alto riesgo de desarrollar SIRS o falla orgánica múltiple. La linfocitopenia se desarrolla a partir de las 6 horas después de la cirugía y dura alrededor de 2-7 días según la severidad del procedimiento⁴⁶.

Las causas de linfocitopenia es por marginación y redistribución en el sistema linfático y en hígado, así como una marcada apoptosis. Lo contrario sucede con los neutrófilos. La linfocitopenia relacionada al trauma múltiple es por el estrés neuroendocrino y lesión tisular. La linfocitopenia en cirugía mayor debido al estrés neuroendocrino con cortisol y prolactina, en síndrome séptico una marginación y apoptosis relacionada a TNF-ALFA y caspasa-3, en infarto al miocardio existe una lesión por isquemia-reperusión, en pancreatitis aguda por citocinas proinflamatorias⁴⁶.

A continuación se presenta el cuadro donde se compara el índice Neutrófilos/Linfocitos (Nt/ Linf) con parámetros ligero, moderado, severo y crítico.

Tabla 4.

Parámetro	Fisiológico 1	Leve 2	Moderado 3	Grave 4
Neutrófilos %	78-84.9%	85-89.9%	90-94.9%	95 y mayor
Linfocitos %	10.1-15%	5.1-10.0%	2.6-5.0%	2.5 y menor
INL	5.5-8.4	8.5-17.9	18-36	36 y mayor

Se propone este índice o factor de estrés neutrófilos/linfocitos como un parámetro accesible para poder conocer el grado de inflamación sistémica, por lo cual este estudio nos permite medir o evaluar tanto el manejo como el impacto de la patología así como del tratamiento en la respuesta inmune del paciente⁴⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Demostrar las propiedades antiinflamatorias del Hidroxietil Almidón 130/0.4 al 6%, mediante la medición de Proteína C reactiva y el índice de Neutrófilos/Linfocitos, en pacientes postoperadas de Mastectomía radical modificada unilateral en el servicio de Tumores Mamarios de la unidad de Oncología en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". La evidencia descrita a nivel mundial es escasa, y, existen escasos ensayos clínicos que utilicen estos parámetros.

JUSTIFICACIÓN.

Los tumores malignos que padece la población adulta son diferentes según el sexo. En las mujeres, la principal causa de egreso hospitalario por tumores malignos se deben al de cáncer de mama (29.6%); le siguen las neoplasias en órganos genitales (16.7%) -del cuello del útero y útero principalmente-; y de los órganos digestivos (14.3 por ciento).

El cáncer de mama es la primera causa de morbilidad hospitalaria, 57 de cada 100 casos se ubican en las mujeres de 40 a 59 años; situación similar se observa para el cáncer en órganos genitales, 48.8% ocurren en las féminas de 40 a 59 años; respecto al cáncer en órganos digestivos, son las mujeres de 50 a 59 años y de 65 a 74 años quienes lo presentan con mayor frecuencia (23.5 y 22.1%, respectivamente).

En las mujeres el cáncer de mama es la segunda causa de muerte, fallecen 15.38 de cada 100 mil.

En la literatura las propiedades antiinflamatorias del Hidroxietil almidón 130/0.4 esta ya descrita y comprobada in vitro, por lo que se propone un estudio que demuestre estas propiedades en un grupo de pacientes en donde el beneficio antiinflamatorio postoperatorio ha demostrado tener mejor supervivencia además de una menor recidiva de la enfermedad.

Existen estudios donde esta respuesta se evalúa mediante estudios de difícil adquisición, se propone entonces que con la Biometría hemática y la medición de la Proteína C reactiva, se puede evaluar esta respuesta.

Existe entonces una necesidad de demostrar en paciente mexicano los beneficios antiinflamatorios del Hidroxietil almidón 130/0.4, con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria por estrés quirúrgico en paciente oncológico.

Es esencial para el anestesiólogo la búsqueda de técnicas anestésicas diferentes a las convencionales para tratar de mejorar el estado o las condiciones del paciente y no solo durante el transoperatorio sino también para el postoperatorio. Por lo que al tener el conocimiento, de las propiedades de una de las soluciones que se llega a emplear en la terapia hídrica en el transoperatorio, se debe aplicar en la práctica clínica para así demostrar y tener evidencia clínica de su impacto en la respuesta inflamatoria.

Además se trata de poner en práctica una evaluación ya comprobada como es el índice de Neutrófilos/Linfocitos⁴⁶, en el cual el estudio necesario es una biometría hemática (estudio económicamente y técnicamente accesible).

Se ofrece también una técnica, como es la Anestesia General Balanceada, dentro de la terapia de líquidos se ministra Hidroxietil almidón 130/0.4 6% como beneficio en el paciente oncológico, ya que se ha demostrado que los estados inflamatorios sistemáticos en este tipo de pacientes aumentan la morbi-mortalidad y/o la recidiva de la patología.

HIPÓTESIS.

El uso de Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6%, previo a la inducción anestésica, disminuye los niveles de Proteína C reactiva y el índice de Neutrófilos/Linfocitos en pacientes postoperadas de Mastectomía radical modificada unilateral.

Hipótesis nula.

El uso de una carga hídrica de Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6%, no disminuye los niveles de Proteína C reactiva y el índice de Neutrófilos/Linfocitos en pacientes postoperadas de Mastectomía radical modificada unilateral.

OBJETIVOS.

General.

- Demostrar que el uso de Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6%, dentro de la terapia de líquidos en el manejo anestésico disminuye los niveles de Proteína C reactiva y el índice de Neutrófilos/Linfocitos en pacientes postoperados de cirugía oncológica.

Específico.

- Medir los niveles de Proteína C reactiva como, biomarcador indirecto para evaluar la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico.

- Aplicar el índice de Neutrófilos/Linfocitos para evaluar la respuesta inflamatoria por trauma quirúrgico.

- Modular la respuesta inflamatoria causada por el trauma quirúrgico, en pacientes sometidas a Mastectomía radical modificada unilateral.

- Proponer el uso de HEA 130/0.4 al 6% como complemento en el manejo anestésico del paciente oncológico.

METODOLOGÍA.

Tipo y diseño del estudio.

Ensayo clínico ciego, no probabilístico, prospectivo, aleatorizado, longitudinal y comparativo.

Población y tamaño de la muestra.

La muestra se obtendrá de las pacientes atendidas por el Servicio de Tumores Mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", con el diagnóstico de Cáncer de Mama, programadas para realizarles Mastectomía radical modificada unilateral.

Al ser un estudio piloto (no probabilístico) solo se tomaran 20 pacientes de forma aleatorizada, en los meses de Abril, Mayo y Junio del 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.

Criterios de inclusión.

- Mujeres entre 30 y 60 años de edad.
- Diagnóstico de Cáncer de mama.
- Cirugía programada: Mastectomía radical modificada unilateral.
- Estado físico ASA I y II.
- Alta en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos.

Criterios de exclusión.

- Cirugía programada, la antes mencionada, con reconstrucción inmediata.
- Mujeres fuera del rango de edad de 30 a 60 años.
- Negativa de la paciente de participar en el protocolo de investigación.

Criterios de eliminación.

- Valores elevados de Proteína C reactiva prequirúrgicos (>15 mg/L).
- Índice de Zahorec prequirúrgico elevado.
- Tiempo quirúrgico mayor de 180 minutos.
- Reacción adversa al Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6%.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.

Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL).

Variable nominal.

Parámetro	Fisiológico 1	Leve 2	Moderado 3	Grave 4
Neutrofilos %	78-84.9%	85-89.9%	90-94.9%	95 y mayor
Linfocitos %	10.1-15%	5.1-10.0%	2.6-5.0%	2.5 y menor
INL	5.5-8.4	8.5-17.9	18-36	36 y mayor

Proteína C reactiva

Variable Continua.

PROCEDIMIENTO.

1.- Se canalizará a las pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama programadas para realizarles Mastectomía Radical Modificada Unilateral, con punzocat 18G, por el cual se

obtendrán muestras sanguíneas (Tubo morado, tubo amarillo). Tomar las muestras antes de cualquier administración de fármacos o soluciones. En caso de que la paciente ya este canalizada, cerrar la solución y tomar muestras.

2.- Dependiendo la aleatorización, administrar carga hídrica de 10 mL/Kg (peso real) con una dosis tope de 500mL, ya sea Almidón o solución Hartmann.

3.- Al finalizar la carga hídrica, continuar con solución cristaloides e iniciar la inducción anestésica:

Midazolam 30 mcg/Kg.

Sufentanilo 0.5 mcg/Kg mediante bomba Medex en 2 minutos.

Rocuronio 0.6 mg/Kg.

Propofol 2 mg/Kg, preferentemente administrar en un minuto.

En caso de Obesidad calcular el peso corregido mediante la siguiente fórmula:

$$PC = \text{Peso ideal} + [0.3(\text{Peso real} - \text{Peso Ideal})]$$

$$\text{Peso ideal} = (\text{Talla} \times \text{Talla}) (21)$$

4.- Mantenimiento Desflurano Vol % de 6-7 para tener un MAC 1

Sufentanilo de 0.008 mcg/Kg/min en promedio.

Coadyuvantes: Antibiótico, Metoclopramida 10 mg, Ranitidina 50mg.

5.- Administrar 100 mg de Tramadol en solución para pasar en 30 minutos, preferentemente media hora previo al final de la cirugía.

6.- Preparar Bomba elastomérica de 60mL a 2 mL/hora, con 300 mg de Tramadol y el resto con solución NaCl 0.9%.

7.- No usar AINES, Dexametasona ni Lidocaína.

8.- Registrar paciente en la hoja de captura.

En ambos grupos se realiza aspiración de secreciones y posterior a la emersión de la paciente por lisis metabólica, se extubará con los criterios pertinentes, y pasa a la unidad de cuidados postanestésicos, posteriormente pasa a piso de Oncología a cargo de este servicio. Se revalora a la paciente al siguiente día, aproximadamente 24 hrs. después de su cirugía, se toma de nuevo una muestra sanguínea para la segunda toma de biometría hemática.

Las muestras sanguíneas serán analizadas por el laboratorio del Hospital General de México, con el equipo que se disponga en el desarrollo del estudio.

Se recolectan los resultados de la biometría hemática en el laboratorio central, regularmente un día después de que se ingresa para procesarlo, posteriormente es recolectado en la hoja de datos de la paciente, toda la información obtenida del proceso es recolectada en la hoja de datos que se anexara.

Los cirujanos de oncología deciden el alta y el tratamiento posterior de la paciente, a la alta hospitalaria de la paciente se les retira la bomba elastomérica intravenosa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo un análisis descriptivo de los datos demográficos. Para variables numéricas se estimarán medidas de tendencia central, para variables nominales y ordinales, se manejarán tablas de frecuencia simples y acumuladas. En la estadística analítica se hará una correlación. Todo en programa JMP 7.0 .

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada:

18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

Y enmendada por la

29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, October 1996

52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

En base a lo descrito en los artículos número 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 de este reglamento.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Se trata de un trabajo original, sin antecedentes en la literatura mundial, con una gran relevancia, si se demuestra la hipótesis, se puede integrar al manejo perioperatorio de las pacientes con cáncer de mama, y esperar que mejore la sobrevida actual, posterior al tratamiento quirúrgico.

RECURSOS A SOLICITAR

Ninguno. Solo se necesitará:

Recursos humanos: Con el apoyo de los Médicos residentes de Anestesiología, quienes llevaran acabo el procedimiento. Equipo de trabajo del Laboratorio del Hospital General de México.

Recursos materiales: Solicitud de estudios de Laboratorio, tubos especiales para toma de muestras, Solución Hartmann e Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% .

No requiere de financiamiento, los recursos se encuentran en el Hospital General de México, y en el grupo de estudio se encuentra cubierto el gasto económico de las pruebas de laboratorio por el Seguro Popular.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 21 pacientes, se elimino una por presentar una Proteína C reactiva preanestésica de 20 mg/L. De las 21 pacientes 11 se incluyeron en el grupo experimental (Hidroxietil almidón - "A"-) y 10 dentro del grupo control (Solución Hartamann - "H" -).

TABLAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL (HIDROXIETIL ALMIDÓN 130/0.4 AL 6%).

Grupo	Edad (años)	Talla (m)	Peso (Kg)	IMC	ASA
A	40	1.55	60	24.9	II
A	51	1.47	67	31.0	II
A	46	1.5	57	25.3	III
A	32	1.55	50	20.8	II
A	41	1.53	72	30.7	II
A	34	1.57	67.5	27.3	II
A	39	1.52	57	24.6	II
A	53	1.45	53	25.2	II
A	56	1.54	63	26.5	II
A	48	1.49	60	27.0	II
A	37	1.47	60.5	27.9	II
Promedio	43.3	1.51	60.6	26.5	

PCR pre	PCR post	Índice N/L Pre	Índice N/L post
1.45	21.4	2.7	4.5
2.79	34.2	2.3	2.6
2.62	34.2	1.6	5.7
1.9	17	2.2	7.5
2.33	29.6	4.4	5.6
6.53	15.1	1.9	3.1
1.99	29.9	0.8	2.6
1.66	23.2	1.3	5.2
3.37	32.3	1.3	3.2
4.09	30	0.8	2.6
5.34	38.7	1.81	4.7
3.10	27.78	1.97	4.3

Tiempo Qx	TAS pre	TAD pre	PAM pre	TAS post	TAD post	PAM post
90	111	68	82.3	100	60	73.3
100	123	81	95	101	55	70.3
110	117	66	83	97	55	69
90	102	57	72	90	40	56.6
100	122	84	96.6	101	60	73.6
95	115	66	82.3	103	57	72.3
120	112	72	85.3	100	59	72.6
85	129	87	101	102	58	72.6
95	130	82	98	105	61	75.6
100	126	77	93.3	99	55	69.6
120	113	61	78.3	97	58	71
100.4	118.1	72.8	87.9	99.5	56.1	70.6

En las tablas que se encuentran en la parte superior se resumen los resultados obtenidos dentro del grupo del Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6%. La barra sombreada de color gris muestra el promedio de los valores de cada columna. IMC, índice de masa corporal; ASA, American Society of Anesthesiologists, clasificación del estado físico; PCR, proteína C reactiva (pre = prequirúrgico y post= postquirúrgico); Índice N/L, índice neutrófilos/linfocitos; Tiempo Qx, tiempo de cirugía; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; PAM, presión arterial media.

TABLAS DEL GRUPO CONTROL (SOLUCIÓN HARTMANN).

Grupo	Edad (años)	Talla (m)	Peso (Kg)	IMC	ASA
H	49	1.56	61	25.0	II
H	49	1.55	83	34.5	III
H	58	1.48	66	30.1	II
H	58	1.55	68	28.3	II
H	40	1.59	84	33.2	II
H	34	1.72	80	27.0	II
H	34	1.62	82	31.2	II
H	35	1.64	75.1	27.9	II
H	48	1.54	77	32.4	II
H	67	1.58	63	25.2	II
PROMEDIO	49.1	1.57	73.3	29.6	

PCR pre	PCR post	Indice N/L Pre	Indice N/L post
11	68.7	1.8	12.8
11.8	75.4	2.0	5.8
1.65	13.4	2.1	2.2
4.29	32.8	2.1	7.9
2.86	35.9	1.9	3.42
1.87	19.8	2.3	4.1
12	71.1	2	8.1
3.73	10.6	2.4	4.3
2.63	38	1.3	4.5
1.32	51.2	3.0	9.9
5.3	41.7	2.01	6.0

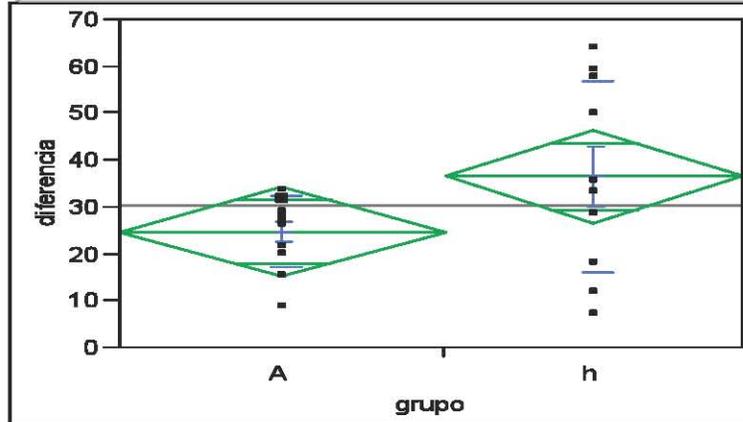
Tiempo Qx	TAS pre	TAD pre	PAM pre	TAS post	TAD post	PAM post
85	123	77	92.3	93	52	65.6
85	121	84	96.3	90	49	62.6
100	123	80	94.3	88	47	60.6
95	130	93	105.3	100	62	74.6
90	107	60	75.6	90	45	60
90	102	57	72	90	53	65.3
90	111	66	81	98	53	68
85	107	61	76.3	94	46	62
100	111	63	79	90	40	56.6
100	125	81	95.6	101	60	73.6
92.2	117.5	73.0	87.9	94.1	51.0	65.4

En las tablas que se encuentran en la parte superior se resumen los resultados obtenidos dentro del grupo control (solución Hartmann). La barra sombreada de color gris muestra el promedio de los valores de cada columna. IMC, índice de masa corporal; ASA, American Society of Anesthesiologists, clasificación del estado físico; PCR, proteína C reactiva (pre = prequirúrgico y post= postquirúrgico); Índice N/L, índice neutrófilos/linfocitos; Tiempo Qx, tiempo de cirugía; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; PAM, presión arterial media.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para determinar diferencias en la Proteína “C” reactiva (PCR) entre los grupos A y H se obtuvo la diferencia entre PCR prequirúrgica y PCR postquirúrgica (24 horas finalizada la cirugía). Esta diferencia fue sometida a una prueba de t Student en el programa JMP 7.0, asumiendo una distribución normal y varianzas desiguales. Se obtuvo una diferencia marginalmente significativa en la diferencia de PCR pre/post quirúrgica entre ambos grupos ($t = 1.6978$, g.l. = 11.27, $P = 0.0585$). De igual forma se comportó el índice de Neutrófilos/Linfocitos, teniendo una diferencia marginalmente significativa.

Oneway Analysis of diferencia By grupo



Oneway Anova

Summary of Fit

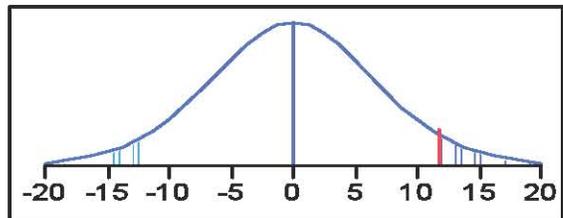
Rsquare	0.140635
Adj Rsquare	0.095405
Root Mean Square Error	15.17341
Mean of Response	30.25143
Observations (or Sum Wgts)	21

t Test

h-A

Assuming equal variances

Difference	11.690	t Ratio	1.763336
Std Err Dif	6.630	DF	19
Upper CL Dif	25.567	Prob > t	0.0939
Lower CL Dif	-2.186	Prob > t	0.0470*
Confidence	0.95	Prob < t	0.9530



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
grupo	1	715.8733	715.873	3.1094	0.0939
Error	19	4374.4135	230.232		
C. Total	20	5090.2869			

Means for Oneway Anova

Level	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
A	11	24.6845	4.5750	15.109	34.260
h	10	36.3750	4.7983	26.332	46.418

Std Error uses a pooled estimate of error variance

Means and Std Deviations

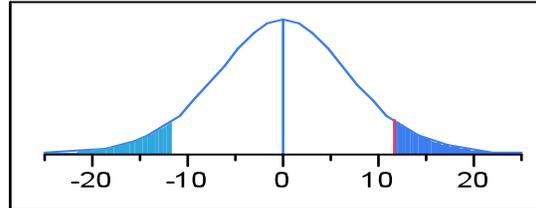
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
A	11	24.6845	7.6714	2.3130	19.531	29.838
h	10	36.3750	20.5099	6.4858	21.703	51.047

t Test

h-A

Assuming unequal variances

Difference	11.690	t Ratio	1.697737
Std Err Dif	6.886	DF	11.27079
Upper CL Dif	26.802	Prob > t	0.1170
Lower CL Dif	-3.421	Prob > t	0.0585
Confidence	0.95	Prob < t	0.9415



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
A	11	101.000	9.1818	-1.373
h	10	130.000	13.0000	1.373

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
130	1.37315	0.1697

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
1.9835	1	0.1590

DISCUSIÓN

Hoy en día el cáncer es un estado patológico que se está diagnosticando con mayor frecuencia, lo demuestra la mayor tasa de incidencia de Cáncer de mama en nuestro país, y ese es el motivo por el cual debemos integrar nuevas herramientas y armas para un diagnóstico y tratamiento oportuno. En este caso se estudió los efectos antiinflamatorios del HES como se ha mencionado anteriormente, con la intención de incorporarlo en el manejo perioperatorio de la paciente con cáncer, para mejorar la sobrevida posterior a un tratamiento quirúrgico.

Como se demostró, los resultados arrojan una diferencia marginalmente significativa, tomando en cuenta que este fue solo un estudio piloto, y dadas las limitaciones de la muestra, se encontró una varianza muy elevada en el grupo control en los resultados postquirúrgicos, lo cual limita aún más el poder de análisis. Los resultados en el grupo experimental demostraron una mayor consistencia. En ambos grupos no hubo diferencia significativa en el tiempo quirúrgico.

Debemos recordar que este tipo de ensayo clínico es el primero *in vivo*, y debemos tomar los resultados con cautela para no caer en falsas expectativas, además de que una de las intenciones del estudio es, poder incorporar al HES como una herramienta mas dentro del manejo anestésico integral del paciente con cáncer.

Sabemos que el paciente con cáncer debe de recibir un manejo integral, dentro del Hospital General de México, en el pabellón de Oncología, donde se realizo este estudio, se procura realizar una anestesia multimodal, es decir, abarcar y cubrir todos los aspectos que puedan ayudar a la mejor sobrevida de los pacientes, pero no solo eso, también a la calidad de esta.

Existe una gran controversia sobre el uso o no de los HES, sobre todo en los pacientes críticos, específicamente los que cursan con un cuadro de sepsis, incluso se han dado recomendaciones por parte de las agencias reguladoras sobre no utilizar este tipo de fármacos, lo que ha motivado al desarrollo de investigaciones sobre los efectos secundarios a largo plazo, y con ello, la generación de conocimiento y entender mejor la farmacología del HES.

Aunque no fue motivo del estudio se observo una menor disminución de la cifras de presión arterial en el grupo del HES que en el grupo control.

CONCLUSIONES

Los resultados aunque marginalmente significativos a favor del HES, no se pueden extrapolar debido, a que es un grupo pequeño (estudio piloto) y ello conlleva limitaciones.

Existió una alta variabilidad en los resultados de la PCR posquirúrgicos del grupo control, que genero aun mas limitaciones. Debemos realizar el estudio en una población mayor, para poder extrapolar los resultados con seguridad y que tengan una mejor consistencia.

El paciente con cáncer muy complejo, y debemos estudiarlo adecuadamente para modificar nuestros manejos anestésicos y mejorar la supervivencia, y con ello ofrecer una mejor calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERES

Este ensayo clínico no estuvo patrocinado por ninguna marca comercial, todo fue de recursos del Hospital General de México.

No se recibió ninguna remuneración por el desarrollo del estudio.

REFERENCIAS.

1. Barruti, S. (2012). Breve historia del cáncer. Gerontogeriatría on line. Órgano oficial de la Federación Argentina de Geriatría y Gerontología y de la Asociación Gerontológica Argentina. Recuperado el 5 de diciembre de 2013, de: <http://www.gerontogeriatría.org/component/content/article/42-recomendaciones/2009-breve-historia-del-cancer.html>.
2. Sosa-Durán EE, García-Rodríguez FM. Panorama epidemiológico del cáncer en México. *Rev Mex Anest Vol.* 36. Supl. 1 Abril-Junio 2013 pp S130-S132.
3. Fernández CS, León AG, Herrera TM, Salazar SE, Sánchez DM, Alcalá OR, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD; 2011 [consultado en mayo de 2013]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/OO_PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010_PORTADA.pdf
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (INEGI) 2014. “ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DE... DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)”, DATOS NACIONALES. Recuperado el 31 de Enero de 2014, de: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancerO.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
6. Porter, P. 2008. “Westernizing Women Risk? Breast Cancer in Lower Income Countries”. *The New England Journal of Medicine.* 358; 213-216.
7. Quinta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, Colima 2013. AMC, 2013-09-09 21:44:53.256761.
8. México: Numeralia de cáncer de mama. *Boletín Epidemiológico.* Num. 26 Vol. 30 Semana 26 | Del 23 al 29 de junio del 2013.
9. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006. *Salud Pública Mex* 2009;51(supl. 2):S208-S218.
10. Arce et al. Oncoguía: Cáncer de Mama. *Cancerología* 6 (2011): 77 - 86.
11. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. RHNM 2003.
12. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76.
13. Knaul FM et al. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de Mex* 2009; 51 (supl. 2): S335 - S344.
14. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. *Anesth Analg* 2010; 110 (6): 1636 - 1643
15. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006;26:99 -114
16. Demicheli R, Miceli R, Moliterni A, Zambetti M, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P, Bonadonna G. Breast cancer recurrence dynamics following adjuvant CMF is consistent with tumor dormancy and mastectomy-driven acceleration of the metastatic process. *Ann Oncol* 2005;16:1449 -57
17. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25 (3): 376 - 384
18. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008; 22:263-277.
19. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19:423-428
20. Domínguez G. Respuesta metabólica al traumatismo y la anestesia en el paciente con cáncer; Medicina perioperatoria en el paciente con cáncer. *Manual Moderno, México D.F.* 2006: 311-313
21. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48

22. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl 1):S27-36
23. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008;22:263-77
24. Zammaron BF, Chen WJ. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci* 2011; 7:651 - 658
25. Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito C, et al. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. *Int J Hematol* 2011; 93:294 - 300
26. Stojanovic A, Cerwenka A. Natural killer cells and solid tumors. *J Innate Immun* 2011; 3:355 - 364
27. Jouce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature Rev Cancer* 2009; 9:239 - 252
28. Talmadge JE. Pathways mediating the expansion and immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells and their relevance to cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5243 - 5248
29. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140:883 - 899
30. Becker Y. Molecular Immunological approaches to biotherapy of human cancers-A review, hypothesis and implications. *Anticancer Res* 2006; 26:1113 - 1134
31. Levi B, Benish M, Goldfarb Y, et al. Continuous stress disrupts immunostimulatory effect of IL-12. *Brain Behav Immun* 2011; 25:727 - 735
32. Dimitrov A, Lange T, Born J. Selective mobilization of cytotoxic leukocytes by epinephrine. *J Immunol* 2010; 184:503 - 511
33. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, et al. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 2011; 9:38 - 43
34. Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 2008;659:15-30
35. Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of Hydroxyethyl Starch. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (7): 681-699
36. M. Noga et al. The effect of molar mass and degree of hydroxyethylation on the controlled shielding and deshielding of hydroxyethyl starch-coated polyplexes. *Biomaterials* 2013 (34): 2530-2538
37. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007;335:879-83
38. Tian J, Wang y, He Z, Gao Y, Rundhaug JE, Wang X. Hydroxyethyl Starch (130 kD) Inhibits Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathways in Rat Lungs Challenged with Lipopolysaccharide. *Anesth Analg* 2011; 113 (1): 112-119
39. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - the importance of being Earnest. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013 21:61
40. Wang P, Li Y, Li J. Protective Roles of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stress After Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Rats. *Inflammation* 2009; 32 (2): 71-82
41. Xie J, Lv R, Yu L, Huang W. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Exerts its Anti-Inflammatory Effect in Endotoxemic Rats by Inhibiting the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Annals Clin Lab Sci* 2010; 40 (3): 240-246.
42. Lv R, Zhou ZQ, Wu HW, Jin Y, Zhou W, Xu JG. Hydroxyethyl Starch Exhibits Antiinflammatory Effects in the Intestines of Endotoxemic Rats. *Anesth Analg* 2006; 103 (1): 149-155
43. Tian J, Lin X, Zhou W, Xul J. Hydroxyethyl Starch Inhibits NF- κ B Activation and Prevents the Expression of Inflammatory Mediators in Endotoxic Rats. *Annals Clin Lab Sci* 2003; 33 (4): 451-458
44. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457- 69
45. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50

46. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001; 102 (1): 5-14
47. Van Der Linden P, et al. Safety of Modern Starches Used During Surgery. Anesth Analg 2013; 116 (1): 35-48
48. Feldheiser A, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. British Journal of Anaesthesia 2013; doi:10.1093/bja/aes377
49. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. Cur op crit care 2013; 19 (4): 282-289
50. Prowlea JR, Bellomob R. Fluid administration and the kidney. Cur op crit care 2013; 19 (4): 308-314