



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**LIDOCAÍNA EN INFUSIÓN E ÍNDICE DE ZAHOREC
EN PACIENTES SOMETIDAS A CIRUGÍA DE MAMA
EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. NAYELY VIANEY SALAZAR TRUJILLO

ASESOR

**DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVES
COASESORES**

DR. BERNARDO SOTO RIVERA

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIOS

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE, ISSSTE

CD. DE MÉXICO NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

AUTORIZACIONES.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
JUSTIFICACIÓN.....	34
HIPÓTESIS.....	35
OBJETIVOS.....	35
MATERIAL Y MÉTODOS.....	36
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
RECURSOS.....	42
ASPECTOS ÉTICOS.....	43
RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	46
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	64

TÍTULO: Lidocaína en infusión e Índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre.

ALUMNA: Dra. Nayely Vianey Salazar Trujillo.

DIRECTOR: Dra. Celina Trujillo Esteves.

COASESORES: Dr. Bernardo Soto Rivera, Dr. José Vicente Rosas Barrientos.

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación
H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de Investigación
H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

TÍTULO: Lidocaína en infusión e Índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre.

ALUMNA: Dra. Nayely Vianey Salazar Trujillo.

DIRECTOR: Dra. Celina Trujillo Esteves.

COASESORES: Dr. Bernardo Soto Rivera, Dr. José Vicente Rosas Barrientos.

Dr. Bernardo Soto Rivera

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Anestesiología.

H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

Dra. Celina Trujillo Esteves

Profesora Adjunta del Curso de Especialidad en Anestesiología.

H.R. 1° de Octubre, ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A mi familia María Raquel Trujillo Brito, José Luis Salazar Villagrán, Nelly Citlalli Salazar Trujillo, Octavio Alejandro Coronado Muñoz, por todo su amor, cariño, paciencia y el apoyo incondicional que siempre me han brindado, siempre serán mi ejemplo y motivación.

A mis amigos y compañeros Cecilia Yaraví Covarrubias González, Diana Gabriela Eustaquio González, René Hernández Zapata por su amistad y hacer de la residencia una excelente etapa.

A mis asesores Dra. Celina Trujillo Esteves y Dr. José Vicente Rosas Barrientos, por su trabajo, esfuerzo, paciencia y toda la dedicación puesta en este proyecto de investigación que ha sido pieza clave para el desarrollo de este trabajo.

A mi Jefe de Servicio Dr. Bernardo Soto Rivera así como a todos los médicos adscritos del servicio de Anestesiología por brindarme todas las facilidades, la confianza y sus enseñanzas para el desarrollo de este proyecto.

RESUMEN

El anestesiólogo es responsable de la homeostasis del paciente durante el transoperatorio, así como de los cambios relacionados con la respuesta inmune ante el estrés quirúrgico, por lo que proponemos evaluar la eficacia de la lidocaína intravenosa en pacientes sometidas a cirugía oncológica de mama para disminuir esta respuesta y la utilización del Índice de Zahorec como una herramienta sencilla para valorarlo.

Objetivo General: Evaluar si el empleo de lidocaína intravenosa en perfusión reduce el Índice de Zahorec en pacientes post operadas de cirugía oncológica de mama.

Material y Métodos: Ensayo Clínico Aleatorizado Ciego Simple, en Mujeres de 18 a 70 años, programadas para cirugía oncológica de mama, durante Enero-abril del 2016, divididas en 2 grupos de manera aleatoria, Grupo A se manejó con anestesia general convencional, Grupo B con infusión de lidocaína, se valoró el Índice de Zahorec por medio de la biometría hemática de la valoración preanestésica y una de control a las 24 horas posteriores a la cirugía.

Resultados: No hubo diferencia significativa entre los grupos A y B en los valores del Índice de Zahorec postoperatorios.

Conclusión: Dada la complejidad de la respuesta inflamatoria ante el trauma quirúrgico y los diversos factores que pueden modificarla; es difícil definir las dianas terapéuticas prioritarias para modificar dicha respuesta, sin embargo la valoración por medio del Índice de Zahorec es una metodología útil y accesible para conocer el fenómeno de respuesta innata ante el estrés quirúrgico.

Palabras clave: Respuesta inflamatoria, trauma quirúrgico, lidocaína en infusión, Índice de Zahorec.

ANTECEDENTES

- BREVE PANORAMA DEL CÁNCER DE MAMA 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 desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres con un bajo nivel socioeconómico, 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 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%.¹

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, 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. El análisis de mortalidad por área geográfica presenta tasas más altas en los estados del centro y norte, concentrando la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). La edad media al momento de morir por cáncer de mama se ha incrementado en 0.5% entre 1990 y 2010, pasando de 58.4 a 58.8 años. 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%. 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 varones.

- Abordaje diagnóstico:

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera subclínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables); sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares.

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección, tiene una sensibilidad diagnóstica de 80 a 95%, aunque 10 a 15% de los tumores pueden ser ocultos sobre todo en mujeres con mama densas que mejora con el uso de mastografía digital aumentando la sensibilidad diagnóstica en este grupo de pacientes.

El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo, las biopsias quirúrgicas previo marcaje (arpón, radiocoloide) están indicadas cuando no es factible el diagnóstico mediante un procedimiento menos invasivo.²

La Estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. La última modificación la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010.³

La evaluación patológica debe incluir de manera indispensable tipo histológico, grado, permeación vascular y linfática, tamaño del tumor, márgenes, número de ganglios y tamaño de la metástasis ganglionar, estudios de inmunohistoquímica que evalúen la presencia o no de receptores hormonales para estrógenos y progesterona, Ki67, la sobre expresión del gen ErbB2 (Her/neu) o su amplificación por FISH O CISH, además de estudios complementarios como citoqueratinas y factores de crecimiento epidérmico. Cada vez es más trascendente la clasificación molecular del cáncer de mama por la repercusión pronostica y predictiva.

El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos loco regionales son cirugía y radioterapia en cualquiera de sus tres modalidades (neoadyuvante, adyuvante y paliativa) y el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia, la terapia endocrina y la terapia dirigida a blancos moleculares.

El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variables. Las indicaciones para mastectomía incluyen: contraindicación para recibir radioterapia, enfermedad metacéntrica y dificultad para obtener márgenes adecuados y resultados cosméticos favorables después de un intento de cirugía conservadora.

Existen varios tipos de mastectomía, la mastectomía total extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezón (CAP), en la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada. La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en nuestro país debido a los estadios localmente avanzados en los que se realiza el diagnóstico en las pacientes e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares I y II, procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados. ²

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la Estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes.

En la actualidad la disección del ganglio centinela es el abordaje quirúrgico de elección en los casos en que la axila es clínicamente negativa.⁴ La técnica ideal para su búsqueda consiste en la técnica combinada de inyección de un colorante (azul patente) y un material radiactivo (tecnecio 99 1mCi) de forma subdermica peri areolar y en el borde del tumor, y en condiciones ideales la complementación con un estudio de linfocentelleografía, aunque puede ser realizado con una sola técnica mientras se obtenga una baja tasa de fallas en la identificación (<5%).

La disección ganglionar axilar en nuestros días está justificada cuando no sea identificado el Ganglio Centinela; presencia de metástasis en el ganglio centinela y en aquellos casos en los que existen adenopatías clínica o citológicamente confirmadas con metástasis, dicho procedimiento incluye la extirpación de los ganglios de los niveles axilares I y II.

El carcinoma ductal in situ puede tratarse con cirugía conservadora mientras se obtengan márgenes adecuados (>2 mm), la radioterapia adyuvante disminuye la recaída local, la mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, <40 años, multicentrico,>2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela (GC) sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que se recomienda su uso.²

La reconstrucción puede ser inmediata o tardía dependiendo de las condiciones o preferencias del paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice de complicaciones. Las opciones de reconstrucción son: con material protésico y con tejido autólogo pediculado o libre. La elección debe estar basada en las características de la paciente (edad, peso, forma, volumen) y el tratamiento oncológico (cantidad de piel preservada, radioterapia, etc.)⁵

- FISIOLÓGIA DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

La liberación de los mediadores de la respuesta inflamatoria es un proceso muy complejo, estos se suelen agrupar en genérico y específicos.

Dentro de los mediadores genéricos ; las citocinas son los mediadores más importantes en el inicio de esta respuesta, especialmente el Factor de Necrosis Tumoral alfa (FTN α) y las interleucinas (IL) IL1 β , estas citocinas poseen acción local y general, actúan sobre las células del estroma, sobre los fibroblastos y el endotelio induciendo una segunda ola de citocinas IL1, IL6, IL8 y proteínas quimiotácticas de los macrófagos los cuales son altamente quimiotácticos para monocitos y granulocitos, así como eicosanoides, Factor de Agregación Plaquetaria (PAF), óxido nítrico, etc. Se liberan también citocinas antiinflamatorias (IL4 e IL 10) que disminuyen la producción de TNF α e IL 1 β en los monocitos.

La interleucina-1 (antes conocida como pirógeno endógeno) es una sustancia liberada principalmente por monocitos y macrófagos y por células del sistema retículo-endotelial. La activación de estos tipos celulares se suele derivar de fagocitosis de desechos celulares e hísticos, contacto con complejos inmunitarios o interacción con sustancias químicas, como las endotoxinas. De tal suerte, casi todas las infecciones, reacciones inmunitarias e inflamaciones estimulan la síntesis y liberación de IL-1 por las células fagocitarias. Una vez liberada, circula hasta los diversos tejidos y tiene efectos intensos en el metabolismo del sistema retículo-endotelial, hígado, cerebro y músculos estriados. La IL-1 hace que el endotelio vascular se torne adhesivo para los monocitos, promueve la producción de fibroblastos y está involucrada en la lisis muscular. La IL-1 también activa al factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF), al factor estimulante de colonias de macrófagos (GN-CSF) y al factor 2 estimulante de las células B (BSF-2, también llamado IL-6) en las células endoteliales, células T helper, células de la médula ósea y fibroblastos. Estos factores a su vez activan a las células madres en la médula ósea, con la leucocitosis subsecuente. Se ha observado que en los pacientes que fallecieron por sepsis se presentó disminución de la IL-1, mientras que los pacientes que sobrevivieron a la misma los niveles de esta sustancia fueron normales. Esto puede explicarse por el hecho de que las concentraciones

elevadas de catecolaminas puede suprimir la producción de IL-1 por los monocitos.

La fiebre que acompaña a la fase aguda de la respuesta a las lesiones o infecciones, según se cree, depende del reajuste del centro termorregulador hipotalámico en forma mediada por IL-1.

En el endotelio, estas citocinas favorecen la expresión de moléculas de adhesión (integrinas, selectinas y adherinas) para los monocitos y neutrófilos, permitiendo su posterior migración tisular. La liberación de radicales libres y la producción de óxido nítrico junto con los derivados del ácido araquidónico (tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos) genera una reactividad vascular anómala con dilatación y extravasación de características del fenómeno de inflamación.

El hígado es el órgano blanco de los mediadores de la inflamación al sintetizar las proteínas reactantes de fase aguda. La oxidación parcial del ácido araquidónico origina ácidos grasos poliinsaturados de 20 átomos de carbono, los icosanoides, que incluyen prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), Lipoxinas (Lx). El ácido araquidónico puede metabolizarse por dos vías: a) ciclooxigenasa para la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, b) lipooxigenasa para la síntesis de leucotrienos.

La respuesta inmunológica específica es realizada por los linfocitos B y T tras la estimulación antigénica. Los linfocitos B maduran y se diferencian de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas o anticuerpos; siendo la respuesta muy específica. Los linfocitos T responden a los antígenos que son los presentados por las células de la serie monocito/ macrófago (y otras células presentadoras de antígenos) en conjunto con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). La especificidad de la respuesta se inicia en el receptor para el antígeno y las moléculas sintetizadas, linfocinas o mediadores linfocitarios por los linfocitos CD4 colaboradores que inducen la diferenciación y activación de otro linfocito, especialmente citotóxicas (CD8), las células natural Killer (NK) y los linfocitos B.

Algunas citocinas como la IL2, y el interferón gamma (IFN γ) son imprescindibles para la respuesta infecciosa ante gérmenes intracelulares (virus, hongos, parásitos) y la respuesta anti tumoral; otras linfocinas estimulan la maduración de las células precursoras hematopoyéticas y activan la maduración de los linfocitos B (IL4, IL5).

En base a los mediadores sintetizados por los linfocitos T colaboradores (CD4) activados, se distinguen dos familias de Linfocitos T.

- 1.- linfocitos Th1: producen IL2, IFN γ que activan la respuesta citotóxica.
2. linfocitos Th2: producen IL4, IL5, IL 10 que estimula la producción del balance entre la síntesis de distintas citocinas con acciones diversas. La respuesta tisular depende de la modulación endocrina, paracrina, autocrina y oxidativa. Numerosos mediadores actúan en las fases humoral y celular. Los que derivan de leucocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales son los que con mayor frecuencia, conducen a la aparición de la disfunción multisistémica. Las citocinas presentan funciones paracrinas y autocrinas, evidencian un importante polimorfismo estructural y muestran una importante superposición de funciones. Existen otros mecanismos además de las citocinas que pueden activar la respuesta neurohormonal.⁶

- RESPUESTA INFLAMATORIA POR ESTRÉS QUIRÚRGICO Y ANESTESIA

Es una realidad que la anestesia y la cirugía producen inmunodepresión, llama la atención que no existan los suficientes estudios que valoren los cambios sufridos en la inmunidad durante el acto anestésico quirúrgico. En la cirugía menor, existe, básicamente una respuesta local en los tejidos agredidos, que se relaciona con la respuesta inflamatoria, con la activación de los sistemas del complemento, calicreína, y coagulación, la extensión de la respuesta depende básicamente de la extensión del trauma quirúrgico y la respuesta sistémica interviene principalmente asegurando un adecuado aporte de células inmunocompetentes y factores humorales al punto de la agresión. El trauma, quemaduras extensas y la cirugía mayor inducen una variable supresión de la respuesta inmunitaria, aumentando la susceptibilidad a la infección. Durante el estrés quirúrgico aparece una profunda disfunción de los mecanismos de defensa del huésped junto con una parálisis de

la inmunidad mediada por células, como consecuencia de una excesiva, no discriminante y sistémica respuesta inflamatoria.⁶

La respuesta sistémica al trauma múltiple, cirugía mayor, estado de choque, quemaduras, infección severa y lesión por isquemia- reperfusión es regulada por una respuesta neuroendocrina y respuesta inmune tanto celular como humoral. Los eventos que llevan a una respuesta inflamatoria son caracterizados por el reconocimiento del sitio de lesión por células inflamatorias, reclutamiento de subpoblación de leucocitos en el tejido así como remover el agente ofensor o causal. La inflamación sistémica está caracterizada por fiebre, leucocitosis e incremento sérico de niveles de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, amiloide A sérico, fibrinógeno y la proteína ligando CD14. Los parámetros de infección bacteriana severa y de inflamación sistémica incluyen la pro calcitonina sérica y la neopterinina y marcadores de infección viral y de respuesta celular inmune es el interferón gamma.⁷

En el área quirúrgica se pone en marcha la respuesta de fase aguda, que se caracteriza por las citoquinas liberadas como interleukinas-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral y sus mediadores característicos. Con respecto a la relación entre la magnitud de la lesión de los tejidos y el control de la respuesta de la fase aguda, la participación IL-6 es fundamental.⁸

Las citocinas se producen por una gran variedad de células inmunitarias y nerviosas. Su concentración plasmática aumenta con rapidez cuando se realiza una intervención quirúrgica. El nivel de secreción de IL-6 se asocia con la magnitud de la cirugía y se describe que la respuesta de IL-6 puede ser modulada tanto por los fármacos anestésicos como por los niveles de corticoides endógenos. Estas evidencias experimentales sugieren que en pacientes quirúrgicos el control de la respuesta inmunitaria y sus mediadores contribuyen en la depreciación de las consecuencias de la lesión generada por la cirugía, la literatura sobre lesión

tisular indica que la modulación de la respuesta inmunitaria produce disminución en la morbilidad y mortalidad peri operatoria.⁹

La aceleración de los neutrófilos por mediadores locales y las citoquinas representan un elemento importante para la oclusión capilar e inflamación a todos los niveles. Los polimorfo nucleares (PMN) pertenecen a la primera línea de reconocimiento y de defensa ante agresiones externas, y pueden ser considerados como eficaces biosensores. Se conceptúa un principio sin posibilidad de diferenciación y con una deficiente capacidad para la síntesis proteínica, se demostró que los polimorfo nucleares, circulantes y tisulares, poseen capacidad biosintética selectiva, tanto de Ácido Ribonucleico Mensajero (ARNm) como de proteínas, la hipertermia induce la síntesis de, al menos la proteína de choque térmico 70i. La activación de genes hsp en polimorfo nucleares ante la hipertermia y otros agentes lesivos demuestra la importancia de este sistema en el reconocimiento de la agresión, el mantenimiento de la homeostasis y la supervivencia celular.¹⁰

La respuesta ante el estrés quirúrgico se desencadena por la lesión, la pérdida aguda de sangre, el shock, la hipoxia, la acidosis, la hipotermia y el dolor. El dolor transmite señales nerviosas aferentes de los tejidos lesionados que convergen en el hipotálamo y estimulan el eje hipotálamo-hipofisario, con la secreción de cortisol. El dolor estimula también, el eje simpático suprarrenal de modo que los estímulos dolorosos activan de inmediato el tono simpático y la secreción suprarrenal de catecolaminas.¹¹

Fig 1.

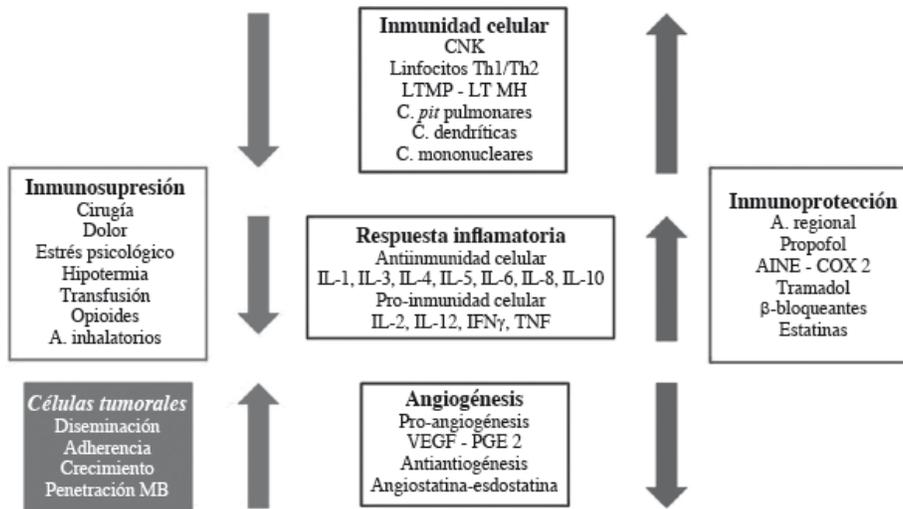
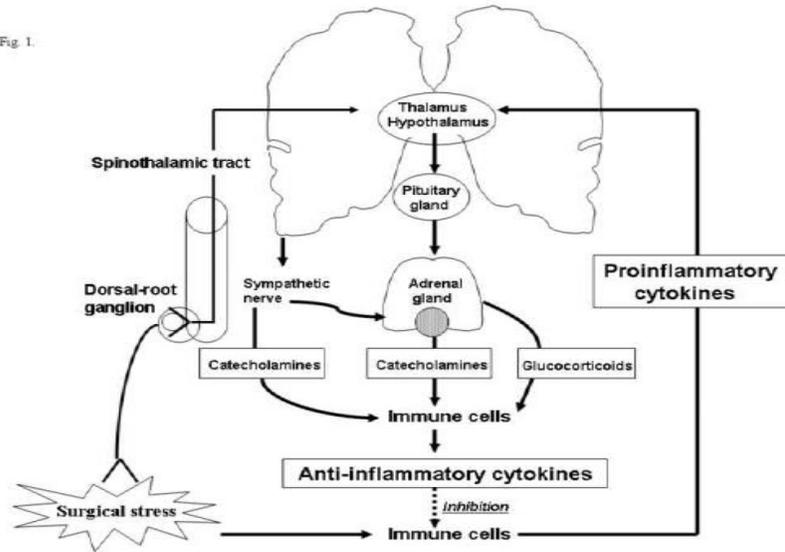


Figura 1. Esquema de los efectos de la cirugía, la anestesia y los factores perioperatorios sobre la inmunidad tumoral.

Algunos agentes utilizados durante la anestesia inducen inmunosupresión a través de diferentes mecanismos. Es posible que el uso de algunos anestésicos incremente la apoptosis en linfocitos circulantes, lo cual pudiera explicar la linfopenia y la inmunosupresión transitoria en el periodo post operatorio.

El manejo del dolor es un aspecto importante durante el periodo peri anestésico, las citocinas pro inflamatorias, producidas como consecuencia del daño tisular, pudieran favorecer un estado hiperalgésico en los individuos, esto incrementa la necesidad de utilizar analgésicos potentes.¹²

El estrés quirúrgico es una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies oxidantes, radicales libres y especies excitadas, como una disminución en la actividad de los sistemas de defensa, lo que resulta en mayores concentraciones, en estado estacionario, de especies activas del oxígeno. En estas situaciones, se manifiestan los efectos tóxicos de estos radicales libres y se producen reacciones químicas sobre lípidos, proteínas, carbohidratos en el interior de las células, que desencadenan un daño irreversible e incluso, muerte celular.¹³

Además de estas alteraciones en la inmunidad existen otros factores que hay que considerar, para valorar cuánto afectará el acto quirúrgico-anestésico a la inmunodepresión del paciente (diabetes mellitus, cáncer, cardiopatía isquémica, fármacos que pueden influir en el balance inmunológico, hipotermia, intensidad de la agresión, la transfusión sanguínea, injertos, prótesis, dolor), ya que la magnitud de ésta es decisiva en la presentación de infección postoperatoria, recidiva de cáncer, y sobrevida del paciente, nuestra función es conocer la respuesta a la agresión, aceptar que durante el procedimiento existen cambios en dicha respuesta, y la importancia de minimizar estos cambios con medidas sencillas que serán de gran importancia para el pronóstico a largo plazo del paciente.⁶

- CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS Y ANESTÉSICAS EN EL PACIENTE CON CÁNCER

El mecanismo inicial que utiliza el sistema inmunitario en el rechazo de tumores es semejante la estrategia que se usa para eliminar agentes microbianos. Para este fin es necesaria la participación tanto de la inmunidad específica como de la inespecífica. La agresión inicial que ejerce el tumor sobre los tejidos en los que éste se origina, posiblemente sea el mecanismo por el cual se “alerta” al sistema

inmunitario. Las células involucradas en la respuesta provocan la secreción de citocinas pro inflamatorias, lo que inicia un proceso inflamatorio inespecífico en el que participan macrófagos, neutrófilos y células natural killer. Dado que la intención del organismo en este momento es la reparación tisular en respuesta a la destrucción de tejidos circundantes, se secretan, en forma inespecífica, factores de crecimiento tisular y vascular. En este intento, a través de factores solubles, participan las células endoteliales, células mieloides y células tumorales.

En el transcurso de la fase inespecífica, las células tumorales pudieran utilizar estos factores para su supervivencia y crecimiento. De manera simultánea, los macrófagos y las células dendríticas fagocitan, inician el procesamiento antigénico y maduran al migrar a los ganglios linfáticos, en donde entran en contacto con los linfocitos residentes y generan una respuesta inmunitaria específica. Una vez activadas, las células T y B específicas migran a los sitios en donde se inició la agresión. De manera ideal estos eventos culminan con la destrucción de las células tumorales. La plasticidad y movilidad del sistema inmunitario es aparente en esta etapa. Los linfocitos CD4+ y CD8+ migran al sitio del tumor. La eficiencia e intensidad con la que estos eventos ocurren dependen del individuo y del tipo de tumor. Conforme la enfermedad avanza, circunstancias inherentes al tumor o a los tratamientos antineoplásicos deterioran en forma gradual la función inmunitaria en estos pacientes. En pacientes terminales, es frecuente encontrar datos francos de inmunosupresión. La intensidad y efectividad de las terapias antitumorales son aspectos importantes a considerar, ya que suelen considerarse con datos, tanto clínicos como de laboratorio, de disfunción inmunitaria por periodos prolongados.¹⁴

En tumores de mama aparecen múltiples citocinas producidas por monocitos, macrófagos y células del estroma como la IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IL-1 β y IL-13, y están inversamente correlacionadas con los receptores de estrógeno y progesterona y con otros parámetros como la edad, el tamaño del tumor y la toma de ganglios. Las citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1 y MIP-1 β son las más abundantes en los tumores de alto grado de malignidad y

tanto la IL-8 como la MIP-1 β se relacionan con la expresión de HER2, y los tumores IL-8 positivos muestran mayor grado de vascularización; la combinación de IL-8, MCP-1 y MIP-1 β se correlaciona con infiltrado inflamatorio intenso.¹⁵

Durante el periodo peri operatorio, los mecanismos de defensa del huésped se puede alterar básicamente por los siguientes mecanismos: 1) Relacionados con la cirugía: liberación de células tumorales hacia la circulación, alteración de la inmunidad celular por supresión de la función de las células T citotóxicas y de las células natural killer, reducción de las concentraciones de factores anti angiogénicos relacionados con el tumor e incremento de las concentraciones de factores pro angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular, liberación de factores que promueven crecimiento de tejido maligno (local y a distancia). 2) Relacionados con la anestesia; los agentes volátiles deprimen las funciones de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y Células natural- killer., los opioides inhiben la función inmune celular y humoral, la morfina es pro angiogénica y promueve el crecimiento tumoral.

De manera particular, la supresión en la actividad de las natural killer (NK) se correlacionan con una mayor mortalidad en el cáncer color rectal, gástrico, pulmón, cabeza y cuello. La administración de morfina y otros opioides para situaciones de dolor agudo y crónico produce un decremento en la inmunidad celular demostrada en células humanas y en células animales. Estudios clínicos y preclínicos han demostrado el efecto inmuno modulador de la morfina, así como una progresión más rápida de cáncer y una mayor susceptibilidad a la infección en pacientes con cáncer y uso de morfina, codeína, fentanilo y anestésicos volátiles que influyen en la supresión de células natural killer que son vitales para el rechazo de las células tumorales y para la erradicación de virus principalmente en modelos animales. También se ha visto un perfil inmunológico más favorable con el empleo de buprenorfina.¹⁶

Experimentos en ratas inoculadas con adenocarcinoma mamario sugieren que ciertos agentes intravenosos pueden suprimir la actividad de las células natural killer y promover la metástasis de células tumorales, a diferencia de otros

anestésicos con el propofol no se encontró una reducción tan significativa de la actividad de las células NK, encontrando un efecto beneficioso sobre la inmunidad al mejorar la actividad de linfocitos T citotóxicos y la reducción del tumor en los ratones que recibieron propofol.¹⁷

Cuadro 2. Efecto de los anestésicos en el sistema Inmune.

ketamina	Reduce la actividad y número de células natural- killer (modelos animales)
Tiopental	Reduce la actividad y número de células natural- killer (modelos animales)
Agentes Volátiles	Inhibe la estimulación con interferón de la citotoxicidad de las NK en modelos animales. Reduce el número de células NK en humanos.
Anestésicos Locales	La lidocaína inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proliferación de células tumorales in vitro; la ropivacaína inhibe el crecimiento de células cancerosas
Morfina	Inhibe la inmunidad celular incluyendo la actividad de las células NK en modelos animales y humanos.
Fentanyl	Inhibe la actividad de las células NK en humanos
Tramadol	Estimula la actividad de células NK en modelos animales y humanos
COX-2	Efectos antiangiogénicos y antitumorales en modelos animales

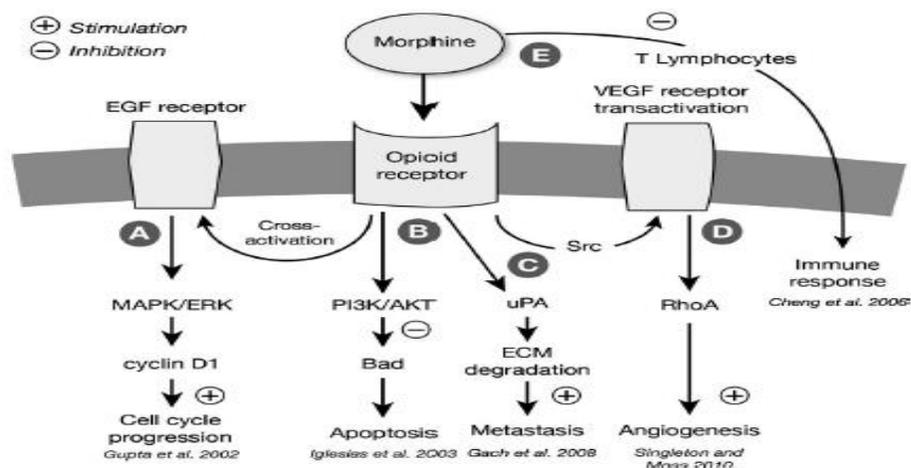


Figura 2. Posibles mecanismos de los receptores opioides para morfina y el crecimiento tumoral.

Los opioides se utilizan para el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos, su administración suprime la actividad de células NK, la función fagocitaria y producción de anticuerpos, la literatura publicada es contradictoria, sugiere que los opioides pueden promover las metástasis en el cáncer, promoviendo la angiogénesis.¹⁸

La respuesta inmunitaria se regula en forma parcial por el sistema nervioso central mediante la secreción de opioides endógenos; estos y los opioides exógenos regulan la respuesta inmunitaria a través de mecanismos directos e indirectos. La regulación indirecta se realiza a través de los receptores opioides presentes en éste, mediante los ejes neuroendocrinos o las vías de señalización de los neurotransmisores, los efectos directos resultan de la interacción de los compuestos opioides mu, kappa y delta, con receptores presentes para éstos en la superficie de las células linfoides.

El efecto neuro inmodulador de los opioides, es especial de la morfina, disminuye las respuestas de estrés fisiológico y altera la resistencia a distintos agentes infecciosos bacterianos y virales.¹²

La anestesia y la analgesia regional bloquean las aferencias nociceptivas intra operatorias y disminuyen o eliminan el dolor agudo postoperatorio. Combinada con la anestesia general, disminuiría el consumo de anestésicos volátiles, potencialmente inmunosupresores. Estas acciones preservan la inmunidad al disminuir la respuesta neuroendocrina e inflamatoria al estrés y el consumo de opioides. Los estudios experimentales apoyan esta hipótesis.

Los estudios clínicos presentan resultados contradictorios. Desde el año 2000, se han realizado 21 estudios en cáncer de mama, próstata, colon y recto, pulmón, hígado y melanoma. Dieciséis son retrospectivos, 5 muestran resultados positivos en cuanto a la asociación de la analgesia epidural y la disminución de la recurrencia oncológica. Otros muestran resultados parciales, y seis estudios no mostraron ninguna asociación. Los cinco estudios prospectivos también muestran resultados variables.

Los diferentes resultados clínicos pueden deberse a múltiples factores de confusión, como distintos grados histológicos, radioterapia y quimioterapia previas,

diversos grados de dificultad y de radicalidad quirúrgica, la presencia de anemia previa, sangrado, transfusión o hipotermia. También pueden existir diferencias entre las técnicas anestésicas y el uso o no de la analgesia epidural en el intraoperatorio. La administración de fármacos potencialmente inmunoprotectores, como AINES, tramadol, β -bloqueantes y estatinas, pueden contribuir a enmascarar los resultados. Los nuevos abordajes laparoscópicos, la cirugía mínimamente invasiva y la neoadyuvancia, han cambiado radicalmente el grado de agresión quirúrgica y probablemente también el impacto de las técnicas anestésicas inmunoprotectoras en la recurrencia quirúrgica.^{19,20}

La anestesia epidural se ha convertido en una estrategia anestésica popular para mejorar el resultado después de una cirugía oncológica, sin embargo la inserción de un catéter epidural no está exenta de riesgos en cierta población de pacientes, especialmente en pacientes post operados de colocación de stents coronarios que reciben terapia anticoagulante en donde el riesgo de complicaciones aumenta, por lo que la infusión de anestésicos locales intravenosos de tipo lidocaína representaría una opción para tratar de disminuir la respuesta inflamatoria.²¹

Estos aspectos son importantes de considerar como anestesiólogos en el paciente con cáncer durante el periodo peri operatorio. Las cirugías en estos pacientes son programadas, extensas, y en ocasiones mutilantes. El paciente en este contexto tiene periodos prolongados de estrés y por lo tanto, niveles elevados de glucocorticoides. El efecto de esto adquiere relevancia clínica cuando se manifiesta con un incremento en la frecuencia de infecciones, en particular intracelulares, disminución en la producción de anticuerpos y alteraciones en la cicatrización.

- LIDOCAINA GENERALIDADES FARMACOLOGICAS.

La lidocaína es un anestésico local de uso prácticamente universal, que pertenece al grupo de los amino amidas debido a su estructura química junto con la mepivacaína, ropivacaína, bupivacaina y levobupivacaina. Fue sintetizada por primera vez en 1943. Su composición química se puede dividir en tres estructuras con una terminación hidrofílica y otra lipofílica unidos por un grupo amino amida de ahí su clasificación, a diferencia con los anestésicos locales del grupo amino éster.

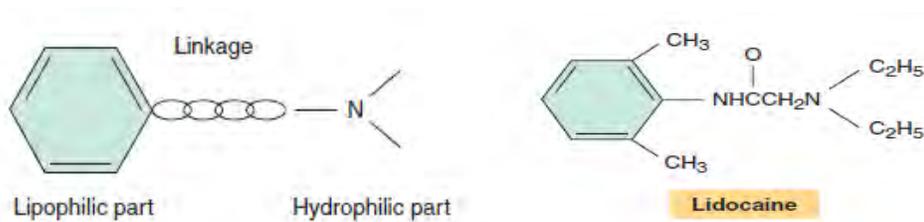


Figura 3. Estructura general de los anestésicos locales y estructura de la lidocaína.

El mecanismo de acción consiste en el bloqueo de canales de sodio, actuando en el dominio cuatro del segmento I de la subunidad alfa. Existen muchos subtipos de canales de sodio expresados en el sistema nervioso, el bloqueo de estos canales provoca una inhibición reversible del potencial de acción a nivel axonal, bloqueando la conductancia al sodio a través de la membrana, específicamente de los canales de sodio voltaje dependiente.

Se describe también como sitio de acción el bloqueo de receptores N- metil D aspartato, inhibición de los canales de potasio, de calcio y receptores ligados a la proteína G. La lidocaína es una base débil con una pk de 7.9, un coeficiente de partición aceite / agua de 2.9, se une a proteínas plasmáticas en un 65% principalmente a la alfa-1- glicoproteína ácida.

La distribución de los agentes anestésicos locales desde la circulación sistémica se puede describir con un modelo de dos o tres compartimentos. La fase rápida de eliminación que corresponde a la fase alfa se relaciona a la distribución rápida y

equilibrio en los tejidos altamente perfundidos. La fase lenta de eliminación desde la sangre es la fase beta y abarca la distribución a los tejidos medianamente perfundidos y la biotransformación y excreción del fármaco.

La biotransformación de los agentes amino amidas resulta en la formación de metabolitos. La lidocaína tiene una biotransformación donde involucra procesos de destilación hacia monoetilglicinexilidida por el citocromo P450 IIIA4, seguidos de una hidrólisis del monoetilglicinexilidida hacia xilidida.²²

Tiene un pH de 5.0-7.0, la depuración plasmática total de 0.95% L/min, un volumen de distribución en estado estable de 91 L/kg. Se ha observado que la vida media de la lidocaína tras una administración intravenosa puede variar desde 80 minutos en pacientes sanos voluntarios de entre 22 a 26 años hasta 138 minutos en sujetos de 61 a 71 años.²³

Aproximadamente 90% de la lidocaína administrada es excretada en forma de varios metabolitos y menos de 10% se excreta sin cambios. El principal metabolito en orina es 4- hidroxilidocaína. La insuficiencia renal no afecta la cinética, pero propicia la acumulación de sus metabolitos.

La eliminación de los agentes anestésicos locales está influenciada por la función cardiaca y hepática. Después de un bolo intravenoso de lidocaína o después de discontinuar una infusión, la concentración plasmática tiene una curva bifásica, describiendo una rápida caída de la concentración seguida de una disminución lenta. Teniendo una eliminación principalmente hepática, aproximadamente un 70%. Se ha observado un promedio de vida media de 1.5 horas en pacientes con función hepática normal, mientras que en pacientes con hepatopatía se observó un promedio de vida media de 5 horas. En pacientes con falla cardíaca congestiva con la infusión intravenosa de lidocaína se encontraban concentraciones plasmáticas mayores en comparación con pacientes con función cardiovascular normal.²³ A niveles plasmáticos menores de 3 mcg/ml, la lidocaína intravenosa disminuye el dolor postoperatorio y el dolor neuropático. Se ha reportado una mejoría clínica en pacientes con estados neuropáticos como diabetes, lesiones nerviosas y cáncer. La dosis de lidocaína intravenosa se reporta como 2 mg/kg pasar en 20 minutos seguidos de 1-3 mg/kg/ hr hasta terminar la cirugía.²⁴

Se incluyeron Dieciséis ensayos. Un total de 395 pacientes recibieron por vía intravenosa lidocaína con 369 controles. En la cirugía abdominal abierta y laparoscópica, como así como en pacientes de cirugía ambulatoria, la infusión perioperatoria intravenosa de lidocaína resultó en una reducción significativa en la intensidad del dolor postoperatorio y el consumo de opioides. Las puntuaciones de dolor se redujeron en reposo hasta 48 horas después de la operación. El consumo de opiáceos se redujo hasta en un 85% en los pacientes tratados con lidocaína en comparación con los controles. La infusión de lidocaína también mejoro la función intestinal, permitiendo a principios de la rehabilitación y la menor duración de la estancia hospitalaria. La duración de la estancia hospitalaria se redujo en una media de 1,1 días en los pacientes tratados con lidocaína .La administración de la infusión intravenosa de lidocaína no dio lugar a toxicidad o eventos adversos clínicamente significativos.²⁵ Otra bibliografía recomienda un bolo inicial de 1.2 mg/kg, seguido de infusión de 5mg/ kg/ hr para obtener un rango terapéutico entre 2-5 mcg/ ml.

Los anestésicos locales son compuestos relativamente seguros si se administran en la dosis adecuadas y en la localización anatómica correcta, las reacciones sistémicas producidas tienen lugar principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central (SNC) es más susceptible que el sistema cardiovascular, por lo que la dosis y los niveles plasmáticos necesarios para producir reacciones tóxicas en el sistema nervioso central suelen ser inferiores a los requeridos para producir un colapso circulatorio. La evidencia sobre toxicidad neurológica con lidocaína comienza con concentraciones mayores de 5 mcg/ml, los síntomas iniciales de la toxicidad del sistema nervioso central inducida por los anestésicos locales son el vértigo y la sensación de mareo, seguido frecuentemente de alteraciones visuales y auditivas, acúfenos. Los signos objetivos de la toxicidad suelen ser de carácter excitatorios y consisten en estremecimientos, espasmos musculares y temblores, finalmente se pueden presentar convulsiones tónico- clónico, la excitación del SNC puede ser el resultado del bloqueo inicial de las vías inhibitorias en la corteza cerebral, pero

también puede deberse a la estimulación neta causada por la liberación de glutamato. El efecto principal de los anestésicos locales sobre la electrofisiología cardíaca consiste en una disminución de la tasa de despolarización de los tejidos de conducción rápida de las fibras de Purkinje y del musculo ventricular. La bupivacaína deprime la fase rápida de la despolarización en las fibras de Purkinje y en el musculo ventricular en mayor grado que la lidocaína. Los diferentes efectos producidos por la lidocaína y bupivacaína han servido para explicar las propiedades anti arrítmicas de la lidocaína y el potencial arritmogénico de la bupivacaína. Los estudios electrofisiológicos han mostrado que los niveles plasmáticos elevados de los anestésicos locales prolongan los tiempos de conducción en diversas partes del corazón, lo que refleja en el electrocardiograma por un aumento del intervalo PR y la duración del complejo QRS. Las concentraciones elevadas de anestésicos locales deprimen la actividad del marcapasos espontánea del nódulo sinusal, lo que da lugar a una bradicardia sinusal y a un paro cardíaco. Los anestésicos locales pueden deprimir la contractilidad miocárdica al afectar la entrada y salida estimulada de calcio del retículo sarcoplásmico, así como por inhibir las corrientes de calcio y de sodio en el sarcolema cardíaco.

La metahemoglobinemia es un efecto secundario sistémico raro, que se asocia de modo específico con la administración de dosis elevadas de prilocaína. En cuanto a las situaciones de reacciones alérgicas, algunas soluciones de anestésicos de la familia amino amidas pueden contener un conservante, el metilparabeno, cuya estructura química es parecida a la del ácido p-aminobenzoico, pero la mayoría de las aminoamidas se encuentran disponibles en forma de soluciones sin conservantes.²⁶

Cuadro 3. Concentración plasmática de lidocaína y efectos adversos.

EFEECTO ADVERSO	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA
Ligera cefalea	>5 mcg/ml
Inconsciencia	>10 mcg/ml
Convulsiones	>12-18 mcg/ml
Depresión cardíaca	>20-24 mcg/ml

No se recomienda el uso de lidocaína en infusión en pacientes con falla cardíaca, enfermedad arterial coronaria, bloqueos de rama y se debe tener precaución en pacientes con falla hepática, bradicardia sinusal y bloqueo de rama incompleto en el electrocardiograma.²⁶

Los riesgos y complicaciones según el Formulario modelo de la Organización Mundial de la Salud 2004 para el clorhidrato de lidocaína:

Contraindicaciones: infección cutánea adyacente, inflamación cutánea; tratamiento anticoagulante concomitante; anemia o cardiopatía grave. Precauciones: afección respiratoria; alteración hepática; epilepsia; porfiria; miastenia gravis. Interacciones: hipokalemia antagoniza la acción de la lidocaína. Efectos adversos: con dosis excesivas, mareo, vértigo, visión borrosa, inquietud, temblor y, de manera ocasional, convulsiones seguidas rápidamente por somnolencia, pérdida de consciencia e insuficiencia respiratoria; toxicidad cardiovascular con hipotensión, bloqueo y paro cardíaco; reacciones de hipersensibilidad y alérgicas.

- LIDOCAINA EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria es esencial para la reparación estructural y funcional ante la lesión tisular, una excesiva generación de la respuesta inflamatoria así como la asociación de patologías puede aumentar la demanda tisular de los productos derivados del proceso inflamatorio de aquí la importancia de buscar alternativas farmacológicas para modular dicha respuesta.

Yardeni en el 2009 publica acerca del efecto de la lidocaína intravenosa sobre el dolor posoperatorio y la función inmunológica y mencionando que los tejidos y nervios periféricos que sufren daño generan una reacción inflamatoria con incremento de las citoquinas pro inflamatorias como IL-6 e IL-beta, induciendo hiperalgesia en el SNC y periférico. La IL-1 beta induce la síntesis y la liberación de sustancia P, y puede contribuir a inflamación neurogénica. La lidocaína ha mostrado propiedades anti-inflamatorias disminuyendo la regulación a la alza de citoquinas pro inflamatorias y estimulando la secreción de citoquinas anti-inflamatorias como el antagonista del receptor IL-1b.

La respuesta inflamatoria posoperatoria puede ser reducida de varias formas:

- Bloqueando la transmisión neural de tejido lesionado
- Atenuando la inflamación neurogénica
- Inhibiendo la migración de granulocitos y la liberación de enzimas lisosomales , lo que conlleva a un decremento en la liberación de citoquinas proinflamatorias.²⁷

Kuo en el 2006 realiza un estudio comparando analgesia epidural, infusión de lidocaína con un grupo control encontrando decremento de los niveles plasmáticos de IL-8 y puede proveer de un alivio efectivo de dolor, al verse disminuida. Esta interleucina se encarga de reclutar neutrófilos y monocitos, acelerando la respuesta inflamatoria. Puede ser el link entre la respuesta humoral entre el tejido lesionado y la hiperalgesia simpática. También mostro que IL-1RA menores niveles plasmáticos de esta Interleucina, asociándose a menor dolor posoperatorio.

Durieux y colaboradores en 2004 publicaron un artículo sobre el uso de anestésicos locales peri operatorios y su impacto en la respuesta inflamatoria, se destaca que existen efectos protectores que se pueden lograr con la administración intravenosa de anestésicos locales para prevenir los desórdenes inflamatorios post operatorios evitando una respuesta excesiva inflamatoria. En cuanto a los mecanismos de acción la implicación inmunológica celular radica en que los anestésicos locales inhiben la señalización de neutrófilos pero no su activación. Nishina et al. en 1998 reportaron que el empleo de lidocaína en bolo de 2mg /kg + 2mg/kg/hr en infusión continua logrando concentraciones plasmáticas de 1.2 a 2.5 mcg/ml atenúa la instalación de la respuesta al trauma agudo en conejos, secundario a una reducción en la síntesis de radicales libres, la propiedad anti inflamatoria atribuida la lidocaína se debe a la inhibición de polimorfonucleares en el sitio de la lesión, supresión directa de los PMN al endotelio, la reducción en la síntesis de metabolitos tóxicos del oxígeno, prostaglandinas y citoquinas. Estos efectos antiinflamatorios persistieron a pesar del decremento de la concentración

plasmática del fármaco, aún de 36 horas de suspensión de la infusión de lidocaína.²⁸

La lidocaína puede inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos, reduciendo la liberación de aniones superóxidos, la cual es una vía en la que se produce inflamación después de cualquier tipo de trauma tisular.²⁹

En la revisión de la bibliografía encontramos el reporte de un estudio prospectivo, aleatorizado, observacional ciego, en un grupo de cincuenta pacientes programadas para colecistectomía laparoscópica, en donde el grupo en estudio recibió una anestesia general con fentanil y un bolo de lidocaína de 1,5 mg/kg seguido de una infusión de 2 mg/kg/hr, en los resultados se obtuvo que la mayoría de los pacientes que recibieron fentanilo para el alivio del dolor, la media acumulada fue menor en el grupo en que se empleó lidocaína (98±54 mcg vs 154±99 mcg respectivamente P= 0.018), encontrando que el empleo de lidocaína redujo en un 10% los requerimientos de desflurane (p=0.012) en el transoperatorio. Concluyendo que el empleo de lidocaína en infusión intraoperatorio reduce el consumo de opioides para el manejo del dolor postquirúrgico y el consumo de desflurane durante el transoperatorio.³⁰

La acción analgésica final de la lidocaína intravenosa refleja el aspecto multifactorial de su acción, resultante de la interacción con canales de Na⁺, y la interacción directa o indirecta con diferentes receptores y vías de transmisión nociceptivos: 1. Antagonista inhibidor muscarínico 2. La glicina 3. Reducción en la producción de aminoácidos excitatorios 4. Reducción de la producción de tromboxano A₂ 5. La liberación de opioides endógenos 6. Reducción de neuroquininas 7. La liberación de adenosina trifosfato.

En cuanto a la sensibilización central, se ha sugerido un efecto periférico anti-hiperalgésico de lidocaína en el dolor somático, y el efecto central sobre el dolor neuropático, con el consiguiente bloqueo de la hiperexcitabilidad central. La dosis intravenosa de lidocaína no debe exceder de la concentración plasmática tóxica

de 5g.mL⁻¹, y dosis por debajo de 5 mg.kg, administrado lentamente (30 minutos), bajo supervisión, se consideran seguros. ³¹

- INDICE DE ZAHOREC PARA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Zahorec en 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, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (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 colo rectal, 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 de 62.5% previos a cirugía y 84.4% después de cirugía y respecto a los linfocitos 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%.⁷

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 una 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 hrs después de la cirugía y dura alrededor de 2-7 días según la severidad del procedimiento.

Las causas de linfocitopenia son 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 es por estrés

neuroendocrino y lesión tisular. La linfocitopenia en cirugía mayor debido al estrés neuroendocrino con cortisol. Zahorec clasifica en parámetros ligero, moderado, severo y crítico. El Factor de estrés neutrófilos / linfocitos (NLSF) es un sencillo parámetro de laboratorio para evaluar la evolución clínica en pacientes con sepsis, inflamación sistémica o estado crítico, consiste en obtener la diferencia entre el conteo celular y puede ser valorado hasta 6, 12 , 24 hrs posterior a la admisión a la unidad de cuidados críticos⁷

Cuadro 4. Factor de Estrés en la respuesta inmune inflamatoria Neutrófilo/ Linfocito (Ratio).

INFLAMACIÓN/ ESTRÉS	FISIOLOGICO	STRES	SUPRAFISIOLOGICO	ESTRÉS
PARAMETRO	1-LEVE	2- MODERADO	3.- SEVERO	4.- CRITICO
NEUTROFILOS	78-84.9%	85-89.9%	90-94.9%	>95%
LINFOCITOS	10.1-15%	5.1-10%	2.6-5%	>2.5%
NLSF	5.5-8.4%	8.5-17.9%	18-36%	>36

Se han utilizado metodologías para la evaluación del proceso inflamatorio postoperatorio de manera sencilla que permitan conocer de acuerdo al grado de inflamación el pronóstico de sobrevida de los pacientes postquirúrgicos. Dos en especial son sencillas y fáciles de llevar a cabo, una es la propuesta del Dr. Zahorec R., quien ofrece una tabla simple de acuerdo al grado de variabilidad que existe entre los neutrófilo y la cuenta de linfocitos, proponiendo un parámetro fisiológico, otro moderado, uno más severo y, finalmente, uno crítico, donde el NLSF o factor de estrés entre neutrófilos y linfocitos es mayor a 36.³²

En el 2012 en el Hospital General de México , se realizó un estudio piloto, prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado para demostrar que el uso de la lidocaína intravenosa disminuía el Índice de Zahorec al disminuir la respuesta inflamatoria al trauma en mastectomías radicales unilaterales ASA I y II en donde determinaron que en el grupo control bajo anestesia general sin infusión de lidocaína de 12 pacientes el 16.6% en base al índice de Zahorec no tuvieron algún

grado de inflamación sistémica, 8.3% tuvo un grado leve de inflamación sistémica, el 25% tuvo un grado moderado y que un 50% tuvo un grado severo de inflamación sistémica post operatoria. En el grupo de pacientes sometidas a mastectomía unilateral bajo anestesia general con perfusión intravenosa de lidocaína se determinó que el 50% tuvo un grado de inflamación post operatoria leve, un 37.5% tuvo un grado moderado y un 12.5% un grado severo de inflamación sistémica post operatoria según el Índice de Zahorec. Presentándose un mayor porcentaje con un 50% de pacientes con un grado leve de inflamación sistémica post operatoria a comparación de un 8.3% visto en el grupo sometido a anestesia general convencional, se demostró también en este estudio piloto la utilidad de la aplicación del Índice neutrófilos/ linfocitos al poderse obtener con un estudio sanguíneo accesible, además de ser una herramienta fácil y práctica de utilizar.³³

Esta cuenta simple de realizar es una metodología que podemos aplicar para conocer el típico fenómeno de respuesta innata a insultos estresantes que causen una respuesta inflamatoria como el acto quirúrgico o sepsis. Otra metodología es utilizando los valores de proteína C reactiva, la cual, se puede asociar con cuantificación de albúmina a lo que se ha llamado Índice de Pronóstico de Glasgow, este Índice, ha mostrado valor pronóstico de sobrevida de pacientes con cáncer, independientemente del estadio clínico del paciente.

Estas evaluaciones permiten conocer el éxito o fracaso de la protección que podamos ofrecer a los pacientes durante el acto anestésico quirúrgico y así, orientarnos sobre las metodologías a seguir, ya que estamos modificando la buena o mala sobrevida de nuestros pacientes.

Es primordial la realización de estudios que valoren la propiedad inflamatoria de la lidocaína en nuestra institución para poder ofrecer alternativas farmacológicas en el manejo anestésico en pacientes oncológicos principalmente siempre garantizando su seguridad y mejora en el pronóstico; utilizando pruebas sencillas y de fácil acceso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta inflamatoria es determinante para la evolución después de la cirugía mayor, es esencial para la reparación del tejido lesionado; teniendo un papel importante el sistema de complemento, granulocitos, macrófagos entre otros mediadores, y una estimulación excesiva de la cascada de inflamación puede agravar el daño tisular; favoreciendo al desarrollo de síndrome isquemia-reperusión, síndrome de hiper coagulación, íleo post operatorio y dolor.

En el cáncer, la liberación de citocinas como respuesta al estrés quirúrgico son aspectos importantes, ya que las cirugías oncológicas suelen ser extensas y prolongadas; resultando relevante reconocer las alteraciones inmunológicas en este grupo de pacientes; en donde la inmunosupresión puede impactar sobre el pronóstico. El manejo del dolor cobra importancia durante el periodo anestésico, las citocinas pro inflamatorias producidas como consecuencia del daño tisular pudieran favorecer al estado hiperalgésico e incrementar la necesidad de utilizar analgésicos potentes, como los opiáceos; este grupo de fármacos induce una serie de cambios que afectan la eficacia del sistema inmunitario, el efecto neuro inmunomodulador de los opioides en especial de la morfina, disminuye las respuestas de estrés fisiológico y altera la resistencia a distintos agentes infecciosos bacterianos y virales.

Existe evidencia del rol de la respuesta inflamatoria sistémica para predecir la supervivencia en pacientes con cáncer primario operable y se han estudiado marcadores bioquímicos y hematológicos como la relación neutrófilos/ linfocitos (Índice de Zahorec) , tomando esto en cuenta se busca proponerlo como una alternativa para valoración de la respuesta inflamatoria vinculándolo al hecho de que existen efectos protectores que se pueden lograr con la administración intravenosa de anestésicos locales buscando prevenir los desórdenes inflamatorios post operatorios evitando una respuesta inflamatoria excesiva así como valorar si existe una disminución del dolor postoperatorio inmediato y del requerimiento de analgésicos potentes tipo morfina, mejorando la evolución postquirúrgica y reducir los días de estancia intrahospitalaria en las pacientes sometidas a cirugía oncológica de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre.

Pregunta de investigación:

¿La infusión de Lidocaína intravenosa reduce el índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre?

JUSTIFICACIÓN

Durante varios años la infusión de lidocaína ha sido propuesta como un coadyuvante y se han descrito propiedades analgésicas, anti-hiperalgésicas y anti-inflamatorias; además de algunas otras propiedades como anti arrítmico desde 1950 y en el tratamiento del dolor por cáncer, neuropático, y crónico desde 1960.

Existen diversos estudios para la valoración del proceso inflamatorio como los valores de proteína C reactiva, la cual se puede asociar con cuantificación de albumina a lo que se ha llamado Índice pronóstico de Glasgow que son estudios de difícil adquisición o de mayor costo, por lo que se propone el Índice de Zahorec (relación neutrófilos / linfocitos) como una metodología en la cual el estudio necesario es una biometría hemática, siendo un estudio económico y técnicamente más accesible, que sirva para valorar si existe una disminución de la respuesta inflamatoria por estrés quirúrgico en pacientes con patología oncológica en donde se ha documentado que el beneficio de tal situación disminuye la incidencia de complicaciones post quirúrgicas, además de una menor recidiva de la enfermedad.

Es esencial para el anestesiólogo buscar técnicas anestésicas diferentes a las convencionales o el empleo de adyuvantes para tratar de mejorar las condiciones trans anestésicas del paciente mejorando su evolución y recuperación en el postoperatorio encontrándose en una institución de tercer nivel como el Hospital Regional 1° de Octubre que cuenta con un servicio de oncología para asegurar la calidad en la atención a nuestras derechohabientes.

HIPÓTESIS

El empleo de anestesia general balanceada más perfusión de lidocaína disminuye en un 50% de las pacientes post operadas de cirugía oncológica de mama la respuesta inflamatoria valorada con el Índice de Zahorec.

OBJETIVOS

- General

Evaluar si el empleo de lidocaína intravenosa en perfusión dentro del manejo anestésico reduce el índice de Zahorec en pacientes post operadas de cirugía oncológica de mama.

- Específicos

- Reportar las características demográficas de los pacientes en estudio.
- Reportar el estadio clínico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama programadas para cirugía oncológica.
- Evaluar la relación del Índice neutrófilos/ linfocitos pre operatorio y a las 24 hrs del periodo post operatorio.
- Evaluar la analgesia postoperatoria inmediata mediante la Escala Numérica Análoga del dolor (ENA) así como a las 2, 12 y 24 horas del post quirúrgico.
- Reportar el consumo de opioides en el periodo postoperatorio en la unidad de cuidados pos anestésicos (UCPA).
- Describir las reacciones adversas y complicaciones por la administración de lidocaína intravenosa en perfusión.
- Valorar el grado de sedación al salir de sala de quirófano en el post quirúrgico inmediato, al ingreso a la Unidad de Cuidados Post anestésicos (UCPA) y al egreso de UCPA mediante la Escala de Ramsay.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo y características del estudio:

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado ciego simple.

- Definición del Universo de Trabajo.

Lugar de estudio: El estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, Ubicado en Avenida Instituto Politécnico Nacional Num.1669, Gustavo Madero, Magdalena de las Salinas CP 07760 Ciudad de México.

Población de estudio: Mujeres de 18 a 70 años de edad con diagnóstico de Cáncer de mama programadas para cirugía oncológica de mama, durante el periodo de Enero- Mayo del 2016.

Criterios de inclusión:

- Mujeres entre 18 a 70 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama.
- Pacientes programadas para cirugía oncológica de mama.
- Pacientes estado físico ASA I y ASA II
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante el proceso del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con falla cardíaca, síndrome de Stokes- Adams o con grados severos de bloqueo cardíaco intraventricular, atrioventricular o sinoatrial.
- Paciente con falla hepática o alteración de las pruebas de función hepática.
- Alergia conocida a la lidocaína.
- Paciente con patología infecciosa aguda, sepsis o autoinmune.
- Pacientes que estén recibiendo quimioterapia o radioterapia.

- Pacientes con índice de Zahorec preoperatorio crítico.
- Pacientes programadas para mastectomía bilateral.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que presenten hemorragia >750 ml, anafilaxia o alguna complicación asociada a la anestesia o al manejo inicial de la vía aérea.

Tipo de Muestreo

- Tamaño de la muestra: 42 pacientes
- Tipo de muestreo: probabilístico, aleatorizado por bloques balanceado.
- Metodología para el cálculo y tamaño de la muestra :
 - Cálculo para estudios comparativos

Se desea evaluar si el empleo de la lidocaína en perfusión intravenosa durante la anestesia general balanceada es mejor para reducir la respuesta inflamatoria que la anestesia general balanceada convencional valorando el índice de Zahorec. Sabemos por datos previos que la anestesia general convencional disminuye la respuesta inflamatoria alrededor de un 8% consideramos clínicamente relevante si la administración intravenosa en perfusión de lidocaína disminuyera en un 50% la respuesta inflamatoria de acuerdo a su valoración por medio del índice de Zahorec.

La fórmula de proporciones:

$$n = \frac{2pq(Za+Zb)^2}{d^2}$$

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Za= valor crítico de alfa (1.96 al 95%)

Zb=valor crítico de beta (0.84 al 20%)

P= proporción estimada (p1+p2)/2

q= 1-p

d=diferencia (p2-p1)

Sustituyendo la fórmula:

$$p_1 = 0.08$$

$$p_2 = 0.5$$

$$p = (0.08 + 0.5) / 2 = 0.29$$

$$q = (1 - 0.29) = 0.71$$

$$d = (0.5 - 0.08) = 0.42$$

$$n = 2(0.29)(0.71)(1.96 + 0.84)^2 / (0.42)^2 = 3.22 / 1.1764 = 18.25$$

n = 18 pacientes por grupo

El tamaño muestral ajustado a las pérdidas:

Muestra ajustada a las pérdidas = $n(1/1-R)$

n = número de sujetos sin pérdidas

R = proporción esperada de pérdidas. R = 15% = 0.15

Tamaño muestral ajustado a las pérdidas: 21 pacientes en cada grupo

VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Infusión intravenosa de lidocaína.

VARIABLE DEPENDIENTE: respuesta inflamatoria evaluada mediante índice de Zahorec.

Descripción del estudio:

El estudio se llevó a cabo aprobado previamente por los Comités de Investigación y Ética en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, primero se realizó la valoración pre anestésica, si el paciente cumplía los criterios de inclusión, se le invitó a participar en el estudio. Se le explicó en un lenguaje claro los procedimientos a emplear durante el desarrollo del estudio, se realizó el proceso del consentimiento informado durante la valoración preanestésica sin que existiera intimidación, coerción o muestra de algún beneficio de participar en el ensayo; así como explicar todos los aspectos éticos y aclarar dudas sobre cualquier punto de la investigación.

Se seleccionaron dos grupos de pacientes asignadas al azar para recibir anestesia general convencional (AGC) o anestesia general convencional más lidocaína intravenosa en perfusión (AGL).

En ambos grupos se realizó el monitoreo no invasivo de tensión arterial, electrocardiograma, saturación de oxígeno, capnografía y capnometría cada 5 minutos durante todo el periodo trans anestésico.

En el caso del Grupo A, se empleó una anestesia general balanceada convencional (AGC) pre medicación con Midazolam a 30-50 mcg/ kg IV, Ranitidina 50 mg IV, para brindar ansiolisis y protección gástrica así como diclofenaco 75 mg iv. Se realizó la inducción anestésica con propofol a 2 mg/kg , bloqueo neuromuscular con rocuronio a 0.6 mg/kg IV, narcosis con fentanilo a 1-2 mcg/ kg iv; se realizó la intubación orotraqueal posterior a la latencia de los fármacos, mantenimiento anestésico con fentanilo a dosis variable según los requerimientos de los pacientes, siendo el único fármaco modificable durante la anestesia, desflurano vía inhalatoria a volúmenes % variables de 5.5 a 7% hasta llegar a una concentración alveolar mínima de 1, con oxígeno al 70-80% a 2.5 a 3 l/min. Se utilizaron otros medicamentos como ondasetron 4 mg iv 30 minutos antes del término del procedimiento quirúrgico para esquema de prevención de náusea y vómito post operatorios.

Al grupo en estudio o Grupo B, se manejó con una anestesia general balanceada convencional más lidocaína (AGL) a 2mg/kg en bolo y posteriormente en una

perfusión continua a 25 mcg/kg/ hr que se suspendió al termino del procedimiento quirúrgico.

Al termino del procedimiento quirúrgico y para el egreso de sala de quirófano se valoró el grado de sedación mediante la escala de Ramsay , así como durante su ingreso a la Unidad de Cuidados Post anestésicos (UCPA) y al egreso de UCPA, así como también se evaluó el dolor postoperatorio inmediato, al ingreso a UCPA, a las 2 , 12 y 24 hrs mediante la Escala Numérica Analóga (ENA) en el caso de presentar un ENA mayor a 4 se administró una dosis de analgesia de rescate con tramadol 100 mg iv diluidos en solución salina al 0.9% para 30 minutos.

La paciente se egresó de la unidad de cuidados post anestésicos, una vez que ya no presentará datos clínicos de residuos anestésicos, para continuar a cargo del servicio de cirugía oncológica.

A las 24 horas del post operatorio se tomó una muestra sanguínea para realizar una biometría hemática, la cual se procesó en el laboratorio central, por medio de un Equipo con tecnología de impedancia y fotometría ABX Micros 60 ; posteriormente se recabaron los resultados para su tabulación.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se recabó la información de manera manual y posteriormente se utilizó una base de datos electrónica y en Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.0. El análisis estadístico fue con pruebas paramétrica t de Student, U de Mann Whitney , y Ji cuadrada para comparar variables cuantitativas continuas y cualitativas entre los dos grupos de estudio. Significancia para $p < 0.05$

Calculo del poder estadístico:

El estudio se diseñó para que tuviese un poder del 80%, asumiendo una seguridad del 95% esto implica que son necesarios 21 pacientes en cada uno de los grupos para llevar a cabo la investigación. Aplicando la fórmula para el cálculo del poder estadístico de comparación de dos proporciones ante el planteamiento unilateral se obtiene:

$$Z_{1-\beta} = \frac{|p_1 - p_2| \sqrt{n} - z_{1-\alpha} \sqrt{2p(1-p)}}{\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}} \quad \begin{matrix} p_1=0.08 & p_2=0.5 & n=21 \\ \alpha=0.05 & Z_{1-\alpha}=1.645 & p=(0.08+0.5)/2=0.29 \end{matrix}$$

Sustituyendo la fórmula:

$$= \frac{|0.08-0.5| \sqrt{21} - 1.645 \sqrt{2(0.29)(1-0.29)}}{\sqrt{0.08(1-0.08) + 0.5(1-0.5)}} = \frac{0.788}{0.568} = 1.3$$

$Z_{1-\beta} = 1.3 = 90\%$ DE PODER ESTADISTICO

Prueba de Normalidad

Se utilizó la prueba de Shapiro- Wilk para determinar si la muestra aleatoria presenta distribución normal. La lógica de la prueba se basa en las desviaciones que presentan las estadísticas de orden de la muestra respecto a los valores esperados de los estadísticos de orden de la normal estándar. La prueba de Shapiro – Wilk consiste en calcular la estadística de prueba W suponiendo que la muestra aleatoria proviene de una distribución normal.

RECURSOS

Recursos Humanos:

1. Pacientes que acepten participar en el estudio.
2. El propio investigador
3. Asesores metodológicos
4. Personal Químicos Laboratoristas del laboratorio central.

Recursos Materiales:

Propios de la institución y apoyo del laboratorio de Terapia intensiva y central con el equipo ABX micros 60, por medio de tecnología de impedancia y fotometría para el análisis de la muestra sanguínea y reporte impreso de biometría hemática.

Recursos Financieros:

El estudio se realizó con recurso financieros propios de la institución.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se desarrolló de acuerdo a los principios éticos básicos más relevantes para la ética de la investigación con humanos , haciendo prevalecer el criterio de respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de nuestras pacientes, fueron tratadas como personas autónomas, las pacientes ingresaron al estudio voluntariamente y con la información adecuada y clara , las personas fueron tratadas éticamente no sólo respetando sus condiciones y protegiéndolas del daño, también haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar y equidad , se explicó con lenguaje claro y sencillo el procedimiento del consentimiento informado así como el proceso del trabajo de investigación, aclarando en todo momento las dudas que pudieran presentarse.

Se aseguró en todo momento el apego a lo dispuesto en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) respecto al Artículo 5° que expresa su preocupación por el bienestar de los seres humanos, el cual debe tener siempre supremacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. Asegurando también el cumplimiento de las recomendaciones de las Guías de Las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) explicando al participante la probabilidad de una asignación aleatoria a cada tratamiento en el estudio. Constitucionalmente, el derecho a la protección de la salud reconocido en el artículo 4, párrafo cuarto. Este derecho es explicado y desarrollado por la Ley General de Salud, los reglamentos emanados de ella y las normas oficiales mexicanas emitidas por la Secretaría de Salud desarrollándose el proyecto de investigación en base a sus lineamientos. Así como lo dispuesto por el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la información y protección de Datos Personales (INAI) se hizo prevalecer el criterio del respeto a la integridad y bienestar de los pacientes que participaron o que no aceptaran participar en este estudio, protegiendo su privacidad e identificándolo sólo cuando los resultados lo ameriten y otorgue su autorización.

El principio Belmont de respeto a las personas se aplicó principalmente exigiendo que todos los sujetos humanos participantes de la investigación proporcionaran un consentimiento informado voluntario, esto en base a los tres aspectos

fundamentales del consentimiento informado que son: Voluntariedad; Ninguna persona involucrada en la realización de la investigación debe influir en las decisiones de las personas sobre la participación en la investigación.

El consentimiento debe otorgarse libremente o ser totalmente voluntario; Comprensión, las personas deben tener la capacidad mental o decisiva para entender la información que se les presenta de manera que puedan tomar una decisión informada sobre la participación en la investigación; Divulgación de los propósitos del estudio, cualquier riesgo razonablemente previsible para la persona, los potenciales beneficios para la persona o los demás, alternativas al protocolo de investigación, el grado de protección de la confidencialidad de la persona, compensación en caso de lesiones debido al protocolo, Información de contacto para preguntas relacionadas con el estudio, los derechos de los participantes, y en caso de lesiones las condiciones de la participación, incluyendo el derecho a negarse o retirarse sin penalidad. Esta divulgación se realizó a manera tal que le proporcionara a una persona la información necesaria para tomar una decisión documentada.

Los fármacos administrados durante el estudio están permitidos para su administración a nivel mundial así como las dosis y vías de administración están dentro de los rangos permitidos y descritos por la literatura así como en el Formulario Modelo de la Organización Mundial de la Salud. Se consideró a esta investigación como de riesgo mayor que el mínimo. Suspendiéndolo en caso de advertir algún daño o riesgo a la salud, proporcionando un consentimiento informado a firmar de manera libre y voluntaria.

Se solicitó el consentimiento informado previo al evento quirúrgico durante la valoración pre anestésica. Los aspectos éticos prevalecieron durante todo el ensayo clínico, los principios de bioética, autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. El documento de consentimiento informado se elaboró de acuerdo a los requisitos que establece CONBIOETICA. Se realizó todo el proceso de obtención

del consentimiento informado y se aseguró la confidencialidad de los pacientes durante toda la realización del protocolo.

Durante el proceso de la investigación, con la administración de los fármacos en especial de la lidocaína se aseguró la adecuada vigilancia y la suspensión de dicho medicamento en caso de una reacción adversa, así como se garantizó la atención médica y especializada requerida, una vez concluida su administración se continuó con la vigilancia estrecha de la paciente y de algún incidente ajeno a la técnica anestésica que pudiera presentarse.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Fueron integrados 2 grupos de 21 pacientes cada uno, el Grupo A o control manejado con anestesia general convencional (AGC) y Grupo B manejado con anestesia general con perfusión intravenosa de lidocaína (AGL). Se obtuvo que la edad promedio del Grupo A fue de 54+/- 10 años (33 mínima – 78 máximo) y el Grupo B 53 +/- 9 años (33 mínimo- 74 máximo) no existiendo diferencia significativa con el análisis comparativo de los 2 grupos por medio de la prueba de chi cuadrada por lo que los grupos pueden considerarse comparables.

El índice de masa corporal promedio del Grupo A 28,1 kg/m² y del Grupo B 27,5 Kg/m², sin encontrar significancia (Media 28,1 IC 95% 26,8-29,3). En ambas técnicas anestésicas se encontró un grupo heterogéneo de cirugías realizadas, en el Grupo A: 15 mastectomías radicales, 3 biopsias guiadas por marcaje, 3 cirugías reconstructivas; Grupo B: 12 mastectomías radicales, 5 cirugías conservadoras de mama, 1 Biopsia guiada por Marcaje, 3 cirugías reconstructivas. El tiempo quirúrgico fue similar en ambos grupos: 94,7 minutos para el grupo de anestesia convencional y 95,05 minutos para el grupo de anestesia con infusión de lidocaína (Media 93,9 IC 95% 84,44-103,37).

Cuadro 1. Análisis descriptivo y reporte de las características demográficas y quirúrgicas de las pacientes en estudio.

TÉCNICA ANESTÉSICA	MEDIDA	EDAD (años)	IMC (kg/m ²)	TIEMPO QUIRÚRGICO (minutos)	n=
GRUPO B	MEDIA	53,95	27,5	95,05	21
	MEDIANA	54,0	27,4	90,0	
	MÍNIMO	31	21,4	50	
	MÁXIMO	74	36,5	200	
GRUPO A	MEDIA	54,33	28,6	94,7	21
	MEDIANA	55,0	28,1	90,0	
	MÍNIMO	33	22,0	45	
	MÁXIMO	78	39	180	
TOTAL	MEDIA	54,1	28,1	93,9	42
	MEDIANA	54,5	27,7	90,0	
	MÍNIMO	31	21,4	45	
	MÁXIMO	78	39,0	200	

No existió relación entre el estadio clínico y la técnica anestésica ($p=,046$) reportando 9 pacientes estadio 3 A para el Grupo A y 9 pacientes en estadio 2 A en el grupo B.

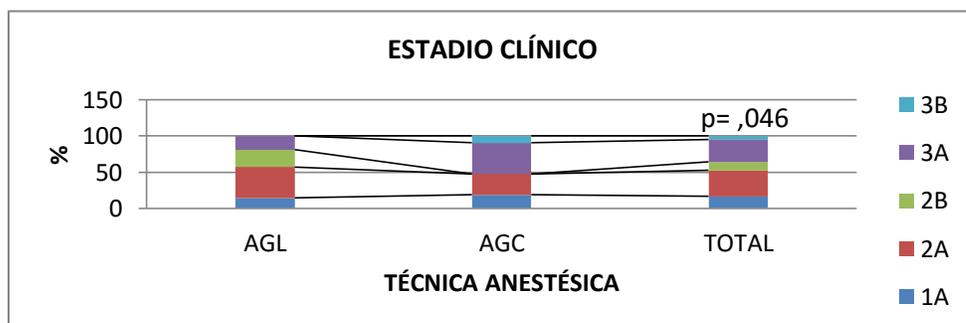


Gráfico 1. Estadio clínico por técnica anestésica (Anestesia General Convencional= AGC, Anestesia general con lidocaína intravenosa = AGL)

- **Evaluación de la relación del índice de Neutrófilos/ Linfocitos (Índice de Zahorec)**

Con la escala de medición del grado de inflamación sistémica según el Índice de Zahorec, donde leve es de 5.5-8.4, moderado de 8.5-17.9, severo 18 a 36 y crítico mayor a 36, se obtiene: Grupo A 76,19% presentaron un grado de inflamación leve, 4,2% moderado y 9,52% severo, en el Grupo B 90,47% un grado leve de inflamación, 9,52% moderado y ningún pacientes un grado severo, en ningún grupo se presentó un valor crítico.

Cuadro 2.- Porcentaje Índice de Zahorec

	Factor de Estrés Neutrófilos/Linfocitos		
	Leve	Moderado	Severo
Grupo B	90,47	9,52	0
Grupo A	76,19	4,2	9,52

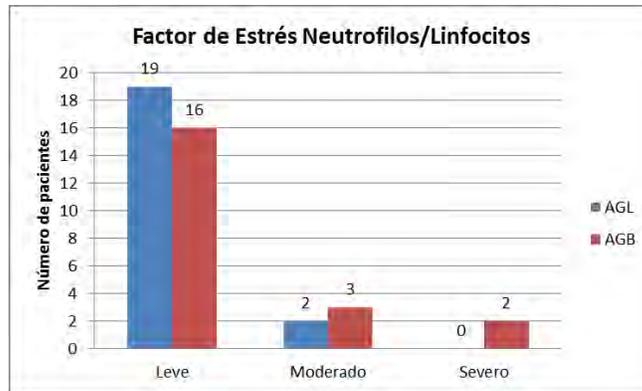


Gráfico 2. Índice de Zahorec, Número de casos por técnica anestésica.

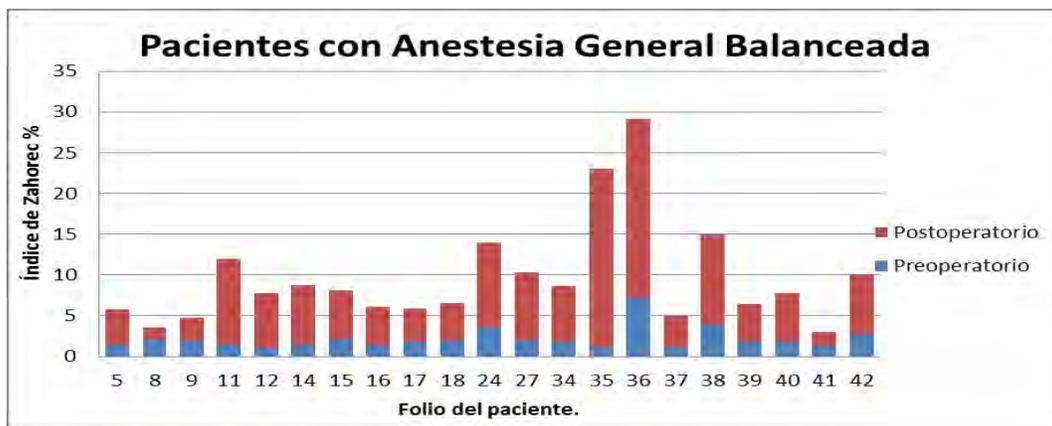


Gráfico 3. Índice de Zahorec preoperatorio y postoperatorio en el Grupo A.

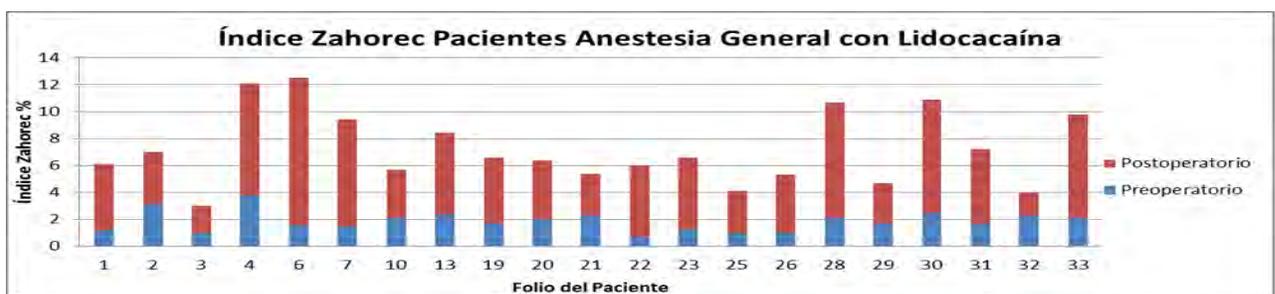


Gráfico 4. Índice de Zahorec preoperatorio y postoperatorio en el Grupo B.

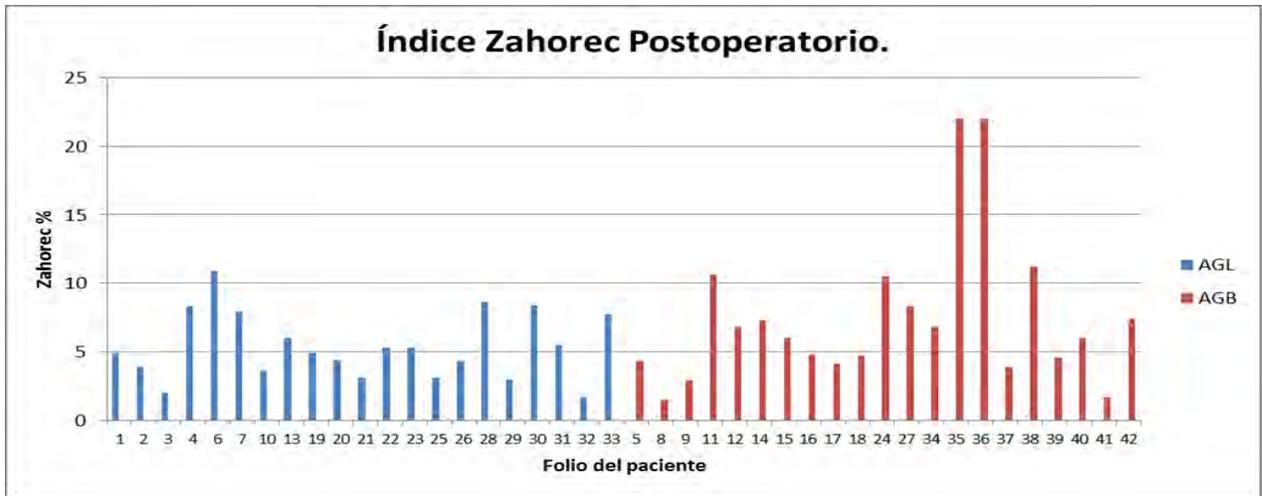


Gráfico 5. Índice de Zahorec postoperatorio en ambas técnicas anestésicas.

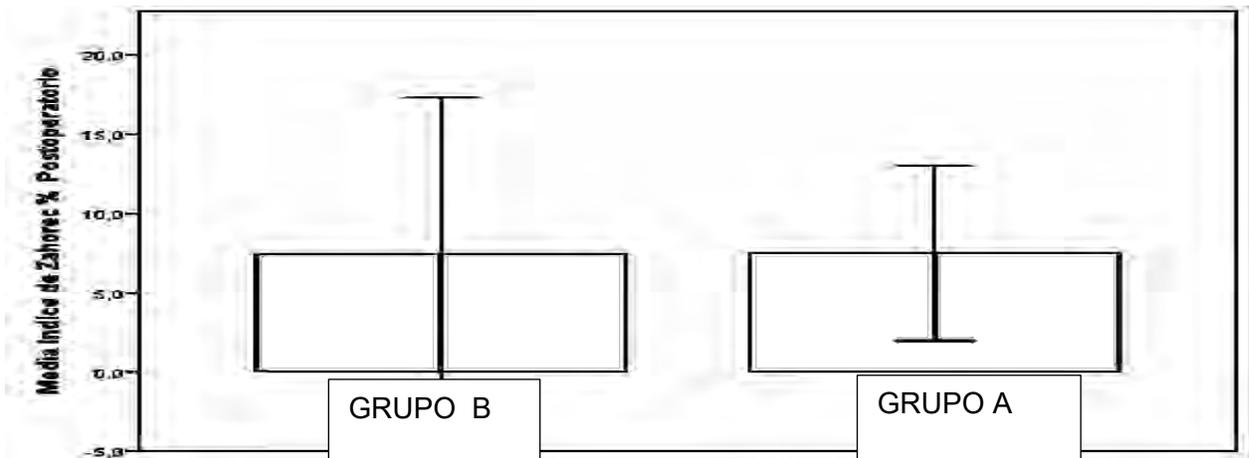


Gráfico 6. Relación de la media del índice de Zahorec por Grupo.

Cuadro 3. Prueba de Normalidad

%	Shapiro – Wilk	
	n=	Significancia
Neutrófilos preoperatorio	42	,720
Linfocitos preoperatorio	42	,716
Índice de Zahorec preoperatorio	42	,000
Neutrófilos postoperatorios	42	,008
Linfocitos postoperatorio	42	,000
Índice de Zahorec postoperatorio	42	,000

No hubo diferencia significativa entre los grupos A y B en los valores del Índice de Zahorec postoperatorios. Se observa la heterogeneidad del grupo en las cirugías realizadas sin encontrar relación con el índice neutrófilos / linfocitos valorado a las 24 hrs posteriores a la cirugía, no se encontró diferencia significativa con la prueba de normalidad aplicada de Shapiro-Wilk.

Los datos se manifestaron con variables desiguales por lo que se tuvo que utilizar la prueba de Mann Whitney.

Cuadro 4. Prueba de Mann Whitney para variables desiguales

	Técnica anestésica	n=	Rango promedio	Suma de rangos	P=
Índice de Zahorec % postoperatorio	Grupo B	21	20,19	424,00	0,489
	Grupo A	21	22,81	479,00	
	Total	42			
Índice de Zahorec % preoperatorio	Grupo B	21	20,86	438,00	0,733
	Grupo A	21	22,14	465,00	
	Total	42			

Se evaluó la analgesia postoperatoria inmediata mediante la Escala Numérica Análoga del dolor al salir de sala a las 2, 12 y 24 horas del término de la cirugía, facilitando el análisis estadístico mediante tablas cruzadas, se dividió en dos grupos ENA < 6 y ENA >6 para ambos grupos, considerando ENA >6 como indicación para el manejo de la analgesia con opioide de tipo Tramadol.

La analgesia en el postoperatorio inmediato fue superior en el Grupo B en un 47.6% (p=,038) contra el Grupo A 35,7%. En el grupo de ENA > 6: 2,4% para el Grupo B y 14,3% para el Grupo A (p= .036), en estos pacientes fue necesario iniciar inmediatamente el manejo analgésico con opioide.

La analgesia valorada a las 2 horas persistió la significancia para el Grupo B , ENA < 6 : 40.5% contra el 31% en el caso del Grupo A (p=,036), ENA >6 Grupo A : 19% y Grupo B :9,5% requiriendo manejo con opioide en ambos grupos; sin embargo a pesar de la vida media de eliminación de la lidocaína los efectos analgésicos persistieron hasta el reporte del ENA a las 12 hrs en donde ENA < 6 Grupo B: 50% contra 40.5% del grupo A; ENA > 6 no existió ningún caso en el grupo A, en el grupo B en cuatro pacientes fue necesario continuar con el manejo analgésico con opioide de tipo tramadol. ENA a las 24 hrs los efectos analgésicos en ambos grupo fueron iguales, en ningún caso se presentó ENA > 6 y no se requirió el apoyo analgésico con opioide controlándose adecuadamente la analgesia con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol.

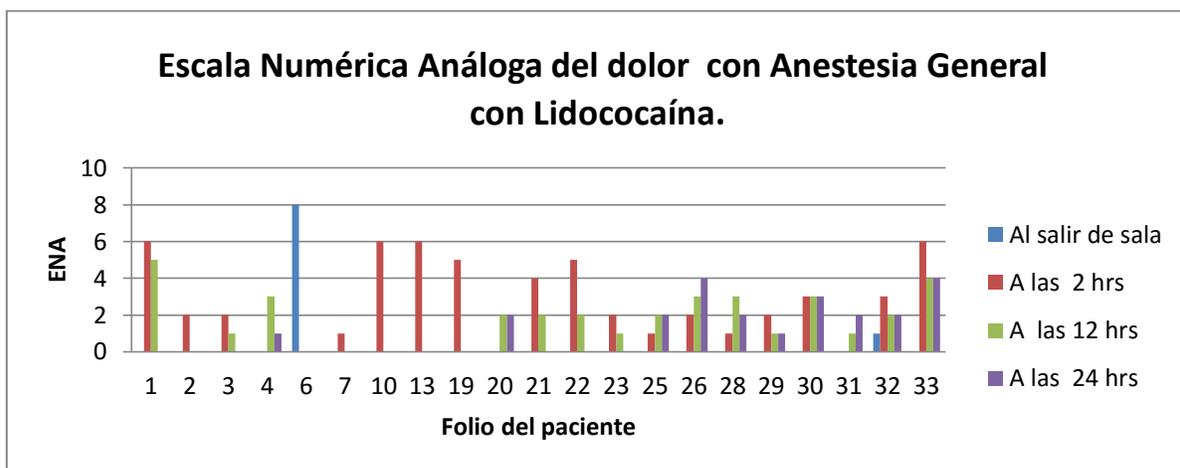


Gráfico 7. Valoración del Dolor postquirúrgico mediante escala de ENA en el Grupo B

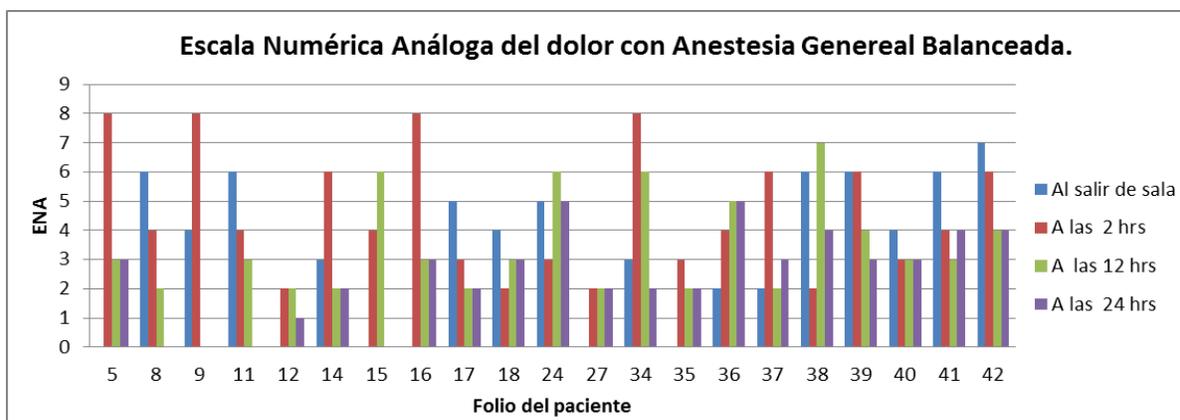


Gráfico 8. Valoración del Dolor postquirúrgico mediante escala de ENA en el Grupo A

Cuadro 5. Evaluación del requerimiento de opioide por tiempo

Minutos	Sin Opiode	10	15	20	25	30	40	45	50	60	90	120	140	240	360
Grupo B	47,6 %	4,8%	0 %	0 %	0 %	4,8%	0 %	4,8%	9,5%	4,8%	9,5%	4,8%	4,8%	4,8%	0 %
Grupo A	9,5 %	0 %	19 %	23,8 %	14,3 %	4,8%	14 %	0 %	0 %	0 %	0 %	9,5%	0 %	0 %	4,8%

Se observó que la analgesia fue superior durante el postoperatorio inmediato el grupo B en un 47,6% ($p=,006$) sin requerir manejo con opioide tipo tramadol en menor tiempo, las dosis requeridas en promedio se calcularon a 0,5 -1 miligramos (mg) por kilo de peso, en total las dosis utilizadas de tramadol fueron: Grupo A en un 2,4% 50 mg , 4,8% 70 mg, 23,8% 100 mg , 4,8% 150 mg y 9,5% 200 mg . Grupo B: 4,8% 50 mg, 2,4% 60 mg, 2,4% 80 mg, 14,3% 100 mg y 2,4% 200 mg; observándose que los requerimientos en miligramos fueron mayores para el Grupo A, ameritando el manejo analgésico con dosis subsecuentes o de rescate en un 63.3% contra un 36,6% en el grupo B.

La sedación se valoró mediante la Escala de Ramsay, en ningún grupo se presentó sedación profunda al término de la cirugía, que impidiera al paciente mantener la permeabilidad de la vía aérea o responder a estímulos físicos o verbales.

Cuadro 7. Valoración del grado de sedación mediante Escala de Ramsay

RAMSAY	Al termino de Cirugía			Ingreso UCPA			Egreso UCPA		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Grupo B	0 %	47,6 %	52,4 %	0 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %
Grupo A	0 %	85,7 %	14,3 %	0 %	90,5 %	9,5 %	0 %	100 %	0 %

Reporte de efectos adversos por grupo de estudio.

Efecto adverso	Náusea	Bradicardia	Hipotensión
GRUPO B	4,8%	33,3%	4,8%
GRUPO A	47,6%	4,8%	
P=	,002	,045	,311

En general las dosis utilizadas durante el estudio fueron seguras, encontrando efectos adversos mínimos, siendo más frecuente la náusea en un 47,6% en el grupo de anestesia convencional en el postoperatorio inmediato así como durante la recuperación postquirúrgica y anestésica, la bradicardia en un 10 % sobre la frecuencia cardíaca basal y presentándose en mayor porcentaje 33% en el grupo de anestesia con infusión de lidocaína principalmente en el transoperatorio , únicamente en 2 casos se requirió el manejo con atropina a dosis de 10 microgramos por kilo de peso, sin presentar depresión cardíaca o algún otro trastorno del ritmo.

Discusión

Es conocido y tiene carácter actual, que el paciente sometido a procedimientos quirúrgicos desarrolla una serie de cambios tanto locales en el sitio de la incisión como a nivel sistémico, teniendo una base neuroendocrina y dando lugar a una respuesta inflamatoria que tiene relación directa con el pronóstico y evolución de los pacientes, como lo observó Zahorec en el 2001; encontró que los cambios registrados en la cuenta plasmática de Neutrófilos eran de 62,5% previos a cirugía aumentando 84,4% después de la cirugía y respecto a los linfocitos hubo una disminución de linfocitos de 9,5 a 7% esto obedece a la respuesta inmune ante el estrés quirúrgico, caracterizado por el incremento en el número de neutrófilos circulantes y la disminución de la cuenta de linfocitos, la linfocitopenia se desarrolla a partir de las 6 hrs después de la cirugía y dura alrededor de 2-7 días según la severidad del procedimiento.⁷ Los hallazgos de nuestra investigación demostraron estos cambios característicos de la respuesta inflamatoria en la cuenta plasmática para el Grupo A Índice de Zahorec (IZ) 2,16% durante el preoperatorio contra IZ: 7,49 % en el postoperatorio; que en comparación con el Grupo B fue discretamente mayor; IZ:1,86% en el preoperatorio y IZ: 7,47% en el postoperatorio; permitiendo establecer al Índice de Zahorec como un marcador hematológico fácil de realizar, accesible, y sencillo de calcular, que puede ser aplicado para conocer el fenómeno de respuesta inflamatoria ; este parámetro nos permitirá evaluar y conocer el éxito o fracaso de la protección que podamos ofrecer a los pacientes durante el acto anestésico quirúrgico, y así orientarnos sobre las metodologías a seguir y mejorar la evolución y pronóstico de nuestros pacientes.

Los requerimientos anestésicos para poder evitar o regular la respuesta inflamatoria debe incluir un manejo peri operatorio y postoperatorio estricto, Yardeni en el 2009 publica acerca del efecto de la lidocaína intravenosa sobre el dolor post operatorio y la función inmunológica, mencionando que los tejidos y nervios periféricos que sufren daño generan una reacción inflamatoria con

incremento de las citocinas pro inflamatorias como IL-6 e IL-beta, induciendo hiperalgesia en el SNC y periférico, la lidocaína ha mostrado propiedades anti-inflamatorias disminuyendo la elevación de citocinas pro inflamatorias y estimulando la secreción de citocinas anti- inflamatorias como el antagonismo del receptor IL-1b.²⁷ Otros estudios sobre las consideraciones de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico sustentan que en el área quirúrgica se pone en marcha la respuesta de fase aguda, que se caracteriza por las citocinas liberadas como interleucina 1, interleucina 6, interleucina 8, factor de necrosis tumoral y sus mediadores característicos, con respecto a la relación entre la magnitud de la lesión de los tejidos y el control de la respuesta de la fase aguda, la participación de la interleucina 6 es fundamental, su concentración plasmática aumenta con rapidez cuando se realiza una intervención quirúrgica, el nivel de secreción de interleucina 6 se asocia con la magnitud de la cirugía y se describe que la respuesta de interleucina 6 puede ser modulada tanto por fármacos anestésicos como por los niveles de corticoides endógenos. Esta evidencia experimental sugiere que en pacientes quirúrgicos y en especial en pacientes oncológicos, el control de la respuesta inmunitaria y sus mediadores contribuyen en la depreciación de las consecuencias de la lesión generada por la cirugía, la literatura sobre la lesión tisular indica que la modulación de la respuesta inmunitaria produce disminución en la morbilidad y mortalidad peri operatoria.

Los hallazgos en nuestro estudio clínico no fueron estadísticamente significativos sobre la disminución de la respuesta inflamatoria valorada con el Índice de Zahorec, se observó que la respuesta inflamatoria fue leve en ambas técnicas anestésicas: Grupo A 76,19% y Grupo B 90,4% , sin embargo se observa cierta ventaja en el grupo con lidocaína, lo que determina que la lidocaína intravenosa en infusión durante el peri operatorio es un buen coadyuvante a la anestesia general, otorgando un efecto benéfico en pacientes oncológicos sometidos a cirugía.

La cirugía provoca cambios endocrinos, metabólicos, autonómicos, inmunológicos y hematológicos, así como también existen otros factores o estímulos que desencadenan y que tienen impacto en las respuestas fisiológicas ante el estrés quirúrgico como la pérdida sanguínea, la hipovolemia, hipoxia, acidosis, hipotermia y el dolor, la inmunodepresión del paciente (diabetes mellitus, cáncer) en donde la heterogeneidad los grupos de cirugías realizadas y el estadio clínico del Cáncer de mama influyeron durante este estudio clínico como factor importante para determinar el impacto dentro de la respuesta inflamatoria ante el trauma quirúrgico.

Se puede concluir que la inmunosupresión postoperatoria va a estar determinada por la intensidad del trauma quirúrgico, en las cirugías conservadoras y tomas de biopsia el daño tisular es menor que en las cirugías radicales y disecciones axilares por lo tanto los niveles postoperatorios de proteína C reactiva (proteína de fase aguda), leucocitos e interleucina 6 son significativamente menores.

El manejo del dolor es particularmente importante en el paciente con cáncer y, aunque ha sido bien establecido que el dolor es causante de inmunosupresión y favorece el desarrollo del tumor, también el control de dolor condiciona la posibilidad de desarrollo de inmunosupresión y metástasis, especialmente con el uso de morfina y otros opioides, no existen datos que implique directamente a los opioides en la génesis del cáncer en humanos, pero los datos en animales sugieren que pueden contribuir a la recurrencia del cáncer, en los modelos animales se ha demostrado que la morfina es proangiogénica y promueve el crecimiento del cáncer de mama.¹⁶ En otros estudios, los opioides sintéticos no presentaron este efecto inmunosupresor, resultando inclusive que el uso de fentanil producía un aumento en la actividad de las células natural killer. Así pues, los resultados de los diferentes estudios pueden ser contradictorios y parece ser dependiente del tipo de cáncer, presencia del dolor, dosis y tiempo de exposición a opioides, sin embargo el manejo del dolor en el postquirúrgico es de gran importancia.

La lidocaína según los reportes de la bibliografía inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proliferación de células tumorales in vitro.¹⁶ Los Meta-análisis y Revisiones Sistemáticas como la de Vigneault y cols. publicado en *Can J Anesth* en el 2011, Grace y cols. publicado en *DRUGS* en el 2010 y Pjoshi y cols. publicado en *Colorectal Disease* en el 2012 han encontrado que el uso de infusiones de lidocaína se asocian a menor consumo de opioide, menor estancia hospitalaria, menor incidencia de náusea y vómito posoperatorio, un retorno de la función intestinal más rápido, mejor control de dolor durante episodios de tos o movimiento facilitando la rehabilitación del paciente. Durante nuestro estudio clínico realizado se pudo observar que la analgesia en el postoperatorio inmediato fue superior en el grupo de Anestesia General con infusión de lidocaína en un 47.6% contra 35,7% para la técnica convencional; la vida media de la lidocaína tras una administración intravenosa puede variar desde 80 minutos en pacientes sanos entre 22 a 26 años hasta 138 minutos en sujetos de 61 a 71 años, en este estudio se observó que la analgesia aún a las 2 horas del postquirúrgico fue superior en la técnica con lidocaína. ENA < 6 : 40.5% contra el 31% en el caso del grupo con anestesia convencional y a pesar de la vida media de eliminación de la lidocaína los efectos analgésicos persistieron hasta el reporte del ENA a las 12 hrs en donde ENA < 6 Grupo B: 50% contra 40.5% del Grupo A; cabe destacar que los requerimientos de opioide tipo tramadol fueron menores en las pacientes manejadas con lidocaína, la sedación en el postquirúrgico no fue tan importante en ambas técnicas, no se presentó ningún caso de sedación profunda , las pacientes presentaron una emersión gradual con estabilidad hemodinámica y reflejos protectores de la vía aérea presentes en ambas técnicas y a pesar de la supuesta toxicidad sistémica de los anestésicos locales, se demostró que la toxicidad con la lidocaína no ocurre con concentraciones plasmáticas menores de 5 mcg/ ml , en cuanto a los efectos adversos observados fueron mínimos, siendo más frecuente la náusea en un 47,6% en el grupo de anestesia convencional en el postoperatorio inmediato así como durante la recuperación postquirúrgica y anestésica, la bradicardia no fue tan marcada, en un 10 % sobre la frecuencia cardíaca basal y presentándose en mayor porcentaje 33% en el grupo de anestesia con lidocaína

principalmente en el transoperatorio , únicamente en 2 casos se requirió el manejo con atropina a dosis de 10 microgramos por kilo de peso, sin presentar depresión cardíaca o algún otro trastorno del ritmo, con lo podemos afirmar que las dosis de infusión utilizadas a 25 mcg/kg/ minuto son seguras hemodinámicamente y que brindan excelente analgesia en el manejo postquirúrgico además de ser un fármaco accesible, económico y muy utilizado en diversas técnicas anestésicas.

CONCLUSIONES

Dada la complejidad de la respuesta inmunitaria inflamatoria ante el trauma quirúrgico y los diversos factores que pueden modificarla, entendiendo que el principal y más importante trastorno inmune en los pacientes quirúrgicos, está dado por el proceso de hipersensibilidad periférica y central del sistema nervioso central originado principalmente por el dolor, así como la respuesta inflamatoria que el trauma quirúrgico provoca en los tejidos es difícil definir las dianas terapéuticas prioritarias, sin embargo la valoración por medio de parámetros accesibles como el Índice de Zahorec es una metodología útil para conocer el fenómeno de respuesta innata ante el estrés quirúrgico.

El control del dolor posoperatorio es uno de los objetivos principales del anestesiólogo, la infusión con lidocaína como adyuvante de la anestesia general es una excelente opción por sus propiedades analgésicas con bajas concentraciones plasmáticas, ya que reduce la respuesta neural del dolor bloqueando e inhibiendo la conducción nerviosa, al alcanzar la supresión de la excitabilidad neuronal entre las neuronas del asta dorsal y la depresión de la actividad pico/amplitud y conducción de las fibras mielinizadas A-delta y de las fibras no mielinizadas tipo C. La Infusión con lidocaína mostró seguridad en el peri operatorio con mínimos efectos adversos y sin provocar sedación profunda, así como estabilidad hemodinámica y prolongó por más tiempo la analgesia posoperatoria inmediata. Se recomienda ampliar este tipo de estudios en relación con el número de pacientes, y unificar el tipo de cirugía así como el estadio clínico. Es esencial continuar realizando este tipo de estudios para buscar técnicas anestésicas diferentes a las convencionales o el empleo de adyuvantes para tratar de mejorar las condiciones trans anestésicas del paciente mejorando su evolución y asegurar la calidad en la atención a nuestras derechohabientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cárdena -Sánchez J., Bargalló-Rocha E., Erazo Valle A., Maafs-Molina E., Poitevin -Chacón A. "Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario" Gaceta Mexicana de Oncología ELSEVIER [Revista en Internet] 2013 [citado 10 de septiembre de 2015]; 12 (supl3):4-55.

Dirección electrónica:

http://www.smeo.org.mx/gaceta/2013/GAMOSuplemento3_2013.pdf

2. Arce C. et al."Onco guía cáncer de mama". Cancerología [Internet] 2011 [citado 10 de septiembre 2015] .(6):77-86 disponible en:

www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/.../1327324685.pdf

3. Gutiérrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ, et al. High cancer yield and positive predictive value: outcomes at a center routinely using preoperative breast MRI for staging. Am J Roentgenol.2011;196 (1): 93-99.

4. Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003; 349 :546-553.

5. D'souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;6:74-86

6. Enrique - Santos D. Fisiopatología de la respuesta inflamatoria durante el perioperatorio. Rev. Mexicana de Anestesiología.[revista en internet] 2007 [citado 10 de septiembre 2015] Vol. 30 Supl. 1 S157-S159. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2007/cmas071y.pdf>

7. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill [Internet] 2001 [citado 12 de septiembre 2015] Bratisl. Leck Listy 2001; 102(1):5-14.

disponible en:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11723675>

8. Aggo AT, Fyeface-Ogan S, Mato CN. The differential impact of two anesthetic techniques on cortisol levels in Nigerian surgical patients. Niger J Clin Pract 2012;15(1):68-74.

9. Simon C, Vara E, Garutti I, Gonzalez-Casaurran G, Azcarate L, Isea J, et al.Modulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by ischaemic

preconditioning in a lung autotransplant model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(4):933-9.

10. Poljsak B, Milisav I. Clinical implications of cellular stress responses. *Bosn J BasicMed Sci* 2012;12(2):122-6.

11. Ledowski T, Reimer M, Chavez V, Kapoor V, Wenk M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain* 2012;153(4):759-64.

12. Plancarte Sánchez R., Torres Morera LM., Mille Loera JE., Guajardo Rosas JA. *Medicina perioperatoria en el paciente con cáncer*.2006. Edit. Manual Moderno pp17-22.

13.-Fuentes Díaz Z, López L, Salazar Díez M. Consideraciones de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación [revista en internet]* 2014 [citado 15 de septiembre 2015];13 (2):136-146.

Disponible : www.medigraphic.com/pdfs/revcubanerea/rca-2014/rca142e.pdf

14. Gavin PD, Lloyd J et al. The threes of cáncer immunoediting *Ann Rev Immunol* 2004;22:329-360.

15. Arango Prado MC., Faxas García M., Álvarez Goyanez I., Camacho Rodríguez R., Rodríguez Padilla, Compromiso del sistema inmune en pacientes con cáncer de mama. *Rev Cancerología* 3 (2008): 191-197.

16. Cuéllar Garduño N. Impacto de la Técnica anestésica en la recurrencia del cáncer. *Revista Mexicana de Anestesiología.[revista en internet]* 2014 [citado 15 de septiembre 2015] Vol. 37 Supl. 1 pp S296-S298 disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141bz.pdf>

17. Beloeil H, Nouette-Gaulain K. The perioperative period in cancer surgery: A critical moment! Is there a role for regional anesthesia in preventing cancer recurrence? [revista internet] 2012 [citado 15 de septiembre 2015] *Ann Fr Anesth Reanim* ;31 (6):528-36.

Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465643>

18. Á. Heaney, D.J. Buggy. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *British Journal of Anaesthesia [revista en internet]* 2012 [citado 15 de septiembre de 2015] 109 (S1): i17-i28

Disponible: http://bj.oxfordjournals.org/content/109/suppl_1/i17.full.pdf+html

19. Esteve N, Ferrer A, Mora C, Gómez G, Ribera H., Garrido P. ¿ Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?. Rev Soc Esp Dolor [revista Internet] 2014 [citado 15 de septiembre 2015] vol 21 (3) :162-174.

Disponible: http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n3/07_revisionmba.pdf

20. Looney M, Doran P, Buggy D. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor c and transforming growth factor in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. Anesthesiology 2010;113:1118-25

21. Susanne Herroeder, MD. Sabine Pecher, Marianne E. Schonherr, MD Grit Kaulitz, Klaus Hahnenkamp et al. Systemic Lidocaine Shortens Length Of Hospital Stay After Colorectal Surgery A double- Blinded, Randomized, Placebo- Controlled Trial. Annals of Surgery. Vol. 246, Number 2 , August 2007.

22. Heavner J. Chapter 44: Pharmacology of Local Anesthetics. Anesthesiology, McGraw-Hill, 2008.

23. Oliveira CM Intraoperative intravenous lidocaine. Revista Brasileña de Anestesiología, 2010 Mayo- Junio; 60(3): 325-33.

24. A.D. Kaye, Nayan Patel, F. Rivera Bueno, Brad Hymel, Nalini Vadivelu, Gopal Kodumudi, Richard D.U. Effect of opiates, Anesthetic Tecniques, and other perioperative factor son surgical cancer pacientes. The ochsner Journal (2014) 14:216-228.

25. Jaramillo J. Farmacocinética de la lidocaína Intravenosa en pacientes neuroquirúrgicos. Revista Mexicana de Anestesiología, 1993; 16:163-168.

26. Ronald D. Miller, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, William L. Young. Anestesia, 7a. edición, Elsevier. Vol. 1 capítulo 20 : Anestésicos locales. pp 679-700

27. Yardeni IZ, Beilin B., The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. Anesth Analg.[revista internet] 2009 [citado 15 de septiembre 2015]; 109 (5): 1464-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843784>

28. Markus W. Hollman, M.D. and Marcel E. Durieux. Local anesthetics and the inflammatory response. Anesthesiology 2000; 93; 858-75.

29. Herminghaus A, Wachowiak M, Intravenous administration of lidocaine for perioperative analgesia. Review and recommendations for practical usage, *Anaesthetist*. 2011 feb 60 (2) :152-60.
30. Severine Lauwick MD, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *CAN J ANESTH* 2008 55:11 pp: 754-760
31. Rocha- Lauretti G.,MD. Mechanisms of Analgesia of intravenous lidocaine. *Revista Brasileira de Anestesiología*.2008 Vol. 58 (3) : 280-286.
32. Álvarez Vega J. ¿Cómo evaluar la respuesta inflamatoria postoperatoria? *Revista Mexicana de Anestesiología. Anestesiología en Oncología*. Vol. 37 Supl. 1 Abril-Junio 2014 PS23.
33. Sandra González Espinoza. Evaluación de la respuesta inflamatoria con el índice de Zahorec en pacientes sometidas a Mastectomía radical unilateral bajo anestesia general vs anestesia general con lidocaína intravenosa, en el Hospital General de México, Dr . Eduardo Liceaga. 2013 .

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha/ Actividad	Septiembre 2015	Octubre/noviembre 2015	Diciembre 2015	Enero- abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016
Revisión d bibliografía						
Presentación y aprobación de protocolo						
Elaboración de protocolo						
Trabajo de campo						
Procesamiento de datos						
Análisis estadístico						
Informe final						

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No de Folio: _____

Título del protocolo: “*Lidocaína en infusión e índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre*”.

Investigador principal: Dra. Celina Trujillo Esteves

Adscripción: Servicio de Anestesiología del Hospital Regional “1° de Octubre”.

Teléfono / Ext. : 55 86 60 11/ 126 ó 145. **Horario:** Lunes a Viernes 08:00 – 14:00 hrs

Correo electrónico: celitrujillo@hotmail.com

Investigador Asociado: Dra. Salazar Trujillo Nayely Vianey

Adscripción: Servicio de Anestesiología del Hospital Regional “1° de Octubre”.

Teléfono: 55 39318454 **Horario:** las 24 hrs del día.

Presidenta del Comité de Ética en Investigación: Dra. Martha Beatriz Cárdenas Turrent

Para cualquier aclaración o duda sobre la participación en el estudio, localizar de lunes a viernes de 9:00 a 13:00 Hrs. en el teléfono 55-86-60-11 extensión 121.

Nombre del paciente: _____.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si Usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada, y se anexará otra copia a su expediente clínico.

1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a una cirugía, desarrollan una serie de cambios tanto locales en el sitio de la herida quirúrgica como en todo su organismo, en donde sus células de defensa o glóbulos blancos producen unas sustancias para limitar y reparar la lesión generada por la cirugía, estas sustancias son llamadas citocinas, su producción exagerada puede originar una lesión indirecta a los tejidos, la finalidad durante el manejo anestésico es garantizar en todo momento su seguridad y buscar el empleo de anestésicos que disminuyan la producción de estas células y de sus citocinas, por lo que esta investigación médica pretende determinar si el empleo de lidocaína durante su cirugía a través del suero que se coloca en su vena, ofrece una disminución en la producción de estas células y de sus citocinas, el interés de que se realice este estudio en pacientes con diagnóstico de cáncer es debido a que esta enfermedad sobre todo el cáncer de mama es una de los más frecuentes en nuestro país, por lo que es importante y necesaria la búsqueda de técnicas que mejoren el estado clínico en estas pacientes después de ser tratadas como en este caso con cirugía.

2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Determinar si el empleo de lidocaína en el manejo anestésico durante su cirugía disminuye la liberación de células de defensa o glóbulos blancos y valorarlo con el parámetro denominado índice de Zahorec que se refiere a la relación que existe entre 2 tipos de glóbulos blancos.

3.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Los beneficios esperados con este estudio es demostrar clínicamente que con el empleo de lidocaína en la vena durante el manejo anestésico Usted pudiera tener los siguientes beneficios:

Disminución en la producción exagerada de células de defensa y citocinas que indirectamente producen lesión a sus propios tejidos.

Disminución del dolor inmediatamente posterior al término de la cirugía

Disminución del empleo de medicamentos derivados de la morfina que generan náusea durante su administración.

Los beneficios esperados con este estudio es poder demostrar clínicamente si la lidocaína tiene un impacto para la mejoría en cuanto a la recuperación de la cirugía en pacientes oncológicos sometidos a una cirugía como tratamiento. Este estudio permitirá que en un futuro otras pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido ya que existirá un antecedente donde demuestre que el uso de lidocaína disminuye la producción de células de defensa inflamatorias y que reduce el índice de Zahorec.

4.-PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.

En caso de aceptar participar en el estudio, se hará todo procedimiento en términos de total confidencialidad, durante la valoración pre anestésica se escogerá al azar el grupo a donde permanecerá es decir el grupo que va a recibir anestesia general balanceada y el grupo que va a recibir anestesia general balanceada más lidocaína por la vena. Como es habitual antes de entrar a quirófano se le colocará un catéter venoso en una vena del brazo contrario del cáncer de mama necesario para la administración de medicamentos y líquidos que se vayan a usar durante su cirugía, y en ese mismo procedimiento se tomará la primera muestra de sangre la cual se enviará al laboratorio para procesarla. Este procedimiento se realizará por personal calificado, con la experiencia requerida, material nuevo y bajo una técnica estéril. Posteriormente ingresará a sala de quirófano y el anestesiólogo realizará la monitorización no invasiva ni dolorosa de sus signos vitales, en todo momento durante el procedimiento se vigilará y cuidará de su seguridad, en caso de presentar algún efecto adverso con la administración de lidocaína, se suspenderá su empleo y se le brindará la atención médica y especializada que requiera, garantizando en todo momento su bienestar. Se administrarán a los dos grupos medicamentos para controlar el dolor durante y después de la cirugía, se le realizará una visita por el anestesiólogo e investigador asociado al siguiente día, en donde se encargará de tomar una segunda muestra de sangre para efectuar sus laboratorios de control posterior a la cirugía. La administración de la lidocaína se realizará únicamente durante su cirugía, y bajo vigilancia total del anestesiólogo a cargo, posteriormente al término de la cirugía pasará a un área de cuidados post anestésicos, en donde una vez que no presente efectos clínicos de los medicamentos empleados en la anestesia, se egresará a piso a cargo del servicio de cirugía general, cabe aclarar que en caso de la lidocaína este medicamento se elimina de su sangre después de 80 minutos en pacientes jóvenes y en pacientes mayores de 70 años 138 minutos; y a las 24 horas posteriores se concluirá el estudio, asegurándole que en este plazo ya no cabe la posibilidad de presentar efectos anestésicos relacionados al empleo de lidocaína. Quedando a cargo del servicio de cirugía general; sin embargo en caso de presentar algún incidente se le brindará la atención que requiera.

5.-RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO.

La presentación de efectos adversos de la lidocaína son raros y se pueden presentar como somnolencia, leve sabor metálico, dolor de cabeza, visión borrosa, sensación de hormigueo en alguna parte del cuerpo y/o náusea, en caso de dosis muy superiores al rango terapéutico que en este caso no serán empleadas pudiese presentarse convulsiones o paro respiratorio, pero cabe a aclarar que la dosis de fármaco está basada en una minuciosa revisión bibliográfica y es segura, En caso de que Usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención en caso de alguna complicación relacionada al procedimiento anestésico, se le brindará el servicio adecuado y necesario para tratar dicha complicación, tanto atención médica como servicios hospitalarios. En cuanto a la punción de la vena se realizará por personal calificado con mucha experiencia y con material nuevo y estéril, por lo que no existe riesgo de infección tras la punción.

6.-ACLARACIONES.

Usted es libre de decidir si quiere participar y si así lo decidiese los datos obtenidos podrán ser eliminados del estudio previa solicitud así como suspender el uso de lidocaína en caso de una reacción adversa.

Si considera que no hay duda ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, de firmar la carta de Consentimiento Informado para formar parte de este documento. En caso de duda podrá dirigir con el investigador principal; Dra. Celina Trujillo Esteves Teléfono: 55 86 60 11 Extensión 126 o 195. Presidenta del Comité de Ética en Investigación: Dra. Martha Beatriz Cárdenas Turrent en el teléfono 55-86-60-11 extensión 121.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Este documento se anexará a su expediente clínico.

Firma y nombre del participante: _____
Fecha: _____

Firma y nombre del testigo

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado a la Sra. _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Principal: _____ fecha: _____

Dra. Celina Trujillo Esteves

Firma del investigador Asociado: _____

Dra. Nayely V. Salazar Trujillo

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: “Lidocaína en infusión e índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre”.

Investigador principal: Dra. Celina Trujillo Esteves
Adscripción: Servicio de Anestesiología del Hospital Regional “ 1° de Octubre”.
Teléfono / Ext. : 55 86 60 11/ 126 ó 145. Horario: Lunes a Viernes 08:00 – 14:00 hrs
Correo electrónico: celitrujillo@hotmail.com

Investigador Asociado: Dra. Salazar Trujillo Nayely Vianey
Adscripción: Servicio de Anestesiología del Hospital Regional “1° de Octubre”.
Teléfono: 55 39318454 Horario: las 24 hrs del día.

Presidenta del Comité de Ética en Investigación: Dra. Martha Beatriz Cárdenas Turrent
Para cualquier aclaración o duda sobre la participación en el estudio, localizar de lunes a viernes de 9:00 a 13:00 Hrs. en el teléfono 55-86-60-11 extensión 121.
SEDE: Hospital Regional “ 1° de Octubre” ISSSTE

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

CEDULA: _____ EDAD: _____ FECHA: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

_____.

Nombre y firma del participante o del padre o tutor.

Nombre y firma del Testigo

Firma del investigador Principal: _____ fecha: _____
Dra. Celina Trujillo Esteves

Firma del investigador Asociado: _____
Dra. Nayely V. Salazar Trujillo



“Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado”
PROTOCOLO: “Lidocaína en infusión e índice de Zahorec en pacientes sometidas a cirugía de mama en el Hospital Regional 1° de Octubre”.
Registro institucional: 010.2016 Registro interno 988/15

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____ CEDULA: _____ EDAD: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

ASA: _____ ESTADIO CLINICO: _____

CIRUGÍA PROGRAMADA: _____

CIRUGÍA REALIZADA: _____

TÉCNICA ANESTÉSICA: _____

DURACIÓN DE LA CIRUGÍA: _____

DETERMINACIÓN DEL ÍNDICE DE ZAHOREC

RELACIÓN NEUTROFILOS /LINFOCITOS	VALOR BASAL O PREQUIRUGICO	VALOR A LAS 24 HRS POST QUIRUGICO.
LEVE (5.5-8.4)		
MODERADO (8.5-17.9)		
SEVERO (18-36)		

ESCALA ANALOGA DEL DOLOR

AL SALIR DE SALA	A LAS 2HRS	A LAS 12 HRS	A LAS 24 HRS

ESCALA DE SEDACIÓN DE RAMSAY

AL TERMINO DE LA CIRUGÍA	INGRESO A UCPA	EGRESO UCPA

REPORTE DE REQUERIMIENTO ANALGÉSICOS:

1.- Demanda de la primera dosis de tramadol (minutos/horas) _____

2.-Requerimiento analgésico de tramadol (dosis mg): _____

3.- Número de dosis de rescate de tramadol: _____

EVENTOS ADVERSOS O DATOS DE TOXICIDAD SISTÉMICA

EVENTO	TRANSOPERATORIO	POSTOPERATORIO	PRESENTE/AUSENTE	
NAUSEA				
VÓMITO				
CEFALEA				
ALTERACIONES VISUALES				
BRADICARDIA				
HIPOTENSION ARTERIAL				
CRISIS CONVULSIVAS				

FLUJOGRAMA DEL ENSAYO CLÍNICO

