



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA.

“EFECTO DE UNA DOSIS ÚNICA DE PRAVASTATINA PREOPERATORIA SOBRE LOS NIVELES DE PCR E ÍNDICE NEUTROFILO/LINFOCITO EN PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA POR CÁNCER DE MAMA”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. JENIFFER ANDREA MORANTES ACEVEDO

ASESOR:

DRA. LAURA SILVA BLAS

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés
Jefe Servicio Anestesiología
Profesor Titular Especialidad Anestesiología
Hospital General de México, O.D

Dra. Laura Silva Blas
Médico Anestesiólogo
Hospital General de México, O.D

Dra. Jeniffer Andrea Morantes Acevedo
Residente Anestesiología

Hospital General de México, O.D

CONTENIDO

- **Resumen 1**
- **Desarrollo Proyecto 2**
 - **Marco Teórico..... 2**
 - **Planteamiento Problema..... 6**
 - **Justificación7**
 - **Hipótesis..... 8**
 - **Objetivos Generales y Específicos..... 8**
 - **Metodología, Tipo y Diseño del Estudio..... 9**
 - **Población y Tamaño de Muestra..... 9**
 - **Criterios Inclusión, Exclusión y Eliminación..... 10**
 - **Definición de variables.....11**
 - **Variables Dependientes..... 11**
 - **Variables Independientes..... 11**
 - **Procedimiento..... 12**
 - **Cronograma de actividades.....12**
- **Análisis Estadístico 14**
 - **Variables Dependientes..... 14**
 - **Variables Independientes..... 17**
- **Aspectos Éticos, Bioseguridad..... 18**
 - **Relevancias y Expectativas..... 18**
- **Discusión 19**
- **Conclusiones 20**

- **Anexos..... 21**
 - **Hoja de recolección de Datos.....21**
 - **Consentimiento informado.....22**
 - **Tabla aleatorio simple.....25**

- Bibliografía 26**

RESUMEN

En México el cáncer de Mama ocupa el primer lugar de incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres representando el 11.34% y su mortalidad asciende hasta un 10.9%.

El tratamiento quirúrgico del tumor primario de mama se ha convertido en un pilar fundamental para el control oncológico, sin embargo la mastectomía radical, en México, es reservada para aquellas pacientes con estadios avanzados e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de niveles ganglionares I y II. ¹

El procedimiento quirúrgico implica el desarrollo de un proceso inflamatorio como mecanismo de respuesta a la agresión la cual induce degranulación de mastocitos y activación directa del complemento determinando la liberación /activación de mediadores de la inflamación como interleucinas y factor de necrosis tumoral, lo cual conlleva de manera secundaria al aumento de la proteína c reactiva ya que esta actúa como opsonina de las bacterias, además de ser considerado por numerosos estudios como un marcador independiente de inflamación², la cual se ha demostrado empobrece el pronóstico del paciente con cáncer ya que contribuye a mayor probabilidad de recidiva local y metástasis por alteración directa del sistema inmune, especialmente del tipo celular (movilidad de los natural killer)³

El papel de las estatinas en la disminución de la respuesta inflamatoria ha sido estudiado en los últimos años por sus diferentes mecanismos pleiotropicos que confieren una estabilidad en la función endotelial, en la función vascular y en el estrés oxidativo además del papel directo que se ha encontrado en la disminución de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) y en el índice de neutrófilo/linfocito (INL), estos dos considerados biomarcadores de inflamación.

El objetivo de este estudio es determinar el papel de la pravastatina en la mediación de la respuesta inflamatoria sistémica que es ocasionada por el trauma quirúrgico mediante la medición de los niveles de PCR y relación neutrófilos/linfocitos en pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical.

PALABRAS CLAVE: Pravastatina, PCR, respuesta inflamatoria, cáncer de mama,

ANTECEDENTES

MARCO TEORICO

INFLAMACION Y CANCER

La inflamación juega un importante rol en la fisiopatología del cáncer ya que podría promover la carcinogénesis, diferenciación y crecimiento del tumor primario además de inhibir la apoptosis e incrementar la tasa mitótica.⁴

La concomitante elevación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios inhibiría la apoptosis tumoral, promovería la angiogénesis y dañaría el ADN. Todos estos factores contribuirían a mayor probabilidad de recidiva local o sistémica.³

Por otro lado está claro que la elevación de marcadores inflamatorios sistémicos se ha asociado a linfocitopenia y una respuesta alterada de los linfocitos T hacia el tumor.⁵ En la última década se ha demostrado que una elevada respuesta inflamatoria sistémica se asocia con pobre pronóstico independientemente del estadio tumoral. En particular el conteo de células blancas como linfocitos, neutrófilos, proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva y la albumina han sido reportados como estudios de gran valor pronóstico⁵

Se ha demostrado además en modelos animales, el rol de las citoquinas proinflamatorias en la producción de gran variedad de síntomas en pacientes oncológicos como pérdida de peso, depresión fatiga entre otros⁵. También se ha sugerido que el procedimiento quirúrgico acelera el desarrollo de micrometastasis preexistentes y promueve las nuevas metástasis. Entre los mecanismos propuestos están la supresión de la inmunidad celular posoperatoria; Primero se sabe que la manipulación de tejido tumoral puede diseminar células tumorales por la circulación linfática y segundo el aumento de factores de crecimiento después de la cirugía y el daño tisular promueve el desarrollo de metástasis y aparición de nuevas células tumorales. Se ha propuesto que las altas concentraciones de factores anti angiogénicos previos a la cirugía serian un factor protector ara el desarrollo de metástasis.⁶

La supresión inmune posoperatoria incluye la elevación de concentraciones de citoquinas inflamatorias como IL6, IL8 , prostaglandinas , catecolaminas y corticoesteroides que a su vez disminuyen las concentraciones de linfocitos t helper productores de IL2 suprimiendo de esta manera las natural killer (NK) .⁶ Las natural killer son células de origen linfoide con capacidad de reconocer y destruir células tumorales. La supresión de las NK se da dentro de las primeras horas después de la cirugía hasta muchos días después del trauma quirúrgico⁶

ESTATINAS

Los inhibidores de la 3 hidroxil 3 metilglutaril reductasa (estatinas) están establecidos como tratamiento de primera línea para hipercolesterolemia; En adición a estos efectos directos en la reducción de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, muchos estudios han indicado los efectos benéficos independientes de colesterol, “efectos pleiotropicos” los cuales difieren de acuerdo a la estatina y que ofrecen beneficios tanto en prevención primaria como secundaria.¹

Estudios con animales de experimentación in vitro sugieren que estos efectos pleiotropicos de las estatinas podrían incluir la mejoría de función endotelial, disminución de la proliferación de musculo liso y la inflamación vascular y su acción antiplaquetaria.¹

Se les ha atribuido en numerosos estudios además, la regulación de células t lo que mejora la tolerancia inmune, el mantenimiento y resolución de la inflamación y la prevención del daño tisular autoinmune ². Un estudio clínico ramdomizado realizado por Ritker en el 2008 demostró la modulación de la respuesta inflamatoria usando estatinas, además de la disminución del estadio tumoral y la mejor supervivencia a largo plazo ⁵

Sin embargo numerosos estudios epidemiológicos y metanálisis que estudiaron el uso de las estatinas y el riesgo de cáncer en población general arrojaron resultados diversos, unos en los cuales si encuentra asociación mientras que otros no reportan efecto con su uso ⁷ específicamente algunos estudios observacionales encontraron una asociación significativa entre el uso de estatinas y la incidencia de cáncer especialmente de próstata, piel, colorrectal y mama. Esto debido a sus efectos inmunomoduladores, efectos de adhesión, mediadores inflamatorios, y sobre el complejo mayor de histocompatibilidad, linfocitos T helper y proteína c reactiva; también inducen apoptosis e inhiben la proliferación celular. 17

Las estatinas pueden dividirse en dos grupos de acuerdo a su solubilidad; pravastatina y rousovastatina hidrofílicos mientras que pitavastatina, atorvastatina , lovastatina y fluvastatin son lipofílicos .Sin embargo estas diferencias en las estructuras químicas alteran sustancialmente la forma en que estas moléculas son tomados por el hígado y se catabolizan o excretan. lovastatina o simvastatina, por ejemplo, circulan como un profármaco, lactona inactiva, mientras que la atorvastatina y rosuvastatina son biológicamente activos en forma de sales de calcio. Las tasas de excreción biliar, y la captación hepática por varios polipéptidos que transportan pueden influir en la diferencia farmacocinética observada entre las estatinas¹

Seguridad y tolerabilidad

La coadministración con drogas que interactúan con el citocromo responsable del metabolismo de las estatinas pueden incrementar el riesgo de miotoxicidad por la reducción de aclaramiento de las estatinas. Todas las estatinas bajo el metabolismo de las enzimas del citocromo; simvastatina y atorvastatina son catabolizadas primariamente por el CYP3a4, la excepción es la pravastatina, cuyos mayores metabolitos son producidos por degradación química en el estómago. La coadministración con fármacos que interactúan con el citocromo p3a4 como los antagonistas de los canales de calcio y otros reductores de lípidos como gemfibrozil aumentan el riesgo de eventos adversos.¹

Los inhibidores de la 3 hidroxil 3 metilglutaryl coenzima han sido hipotéticamente relacionados con efectos antiinflamatorios. Recientemente además de describir disminución del riesgo cardiovascular relacionado con sus efectos sobre los lípidos, se ha encontrado disminución del desarrollo de diabetes como parte de sus mecanismos antiinflamatorios.

EFFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

Los efectos adversos que han sido descritos con frecuencia son estreñimiento, náuseas dolor abdominal, diarrea, flatulencia que suelen ser suaves y transitorios, se ha descrito elevación de transaminasas hepáticas en aproximadamente en el 1-2% de los pacientes tratados crónicamente para la hepatitis sintomática es rara. La toxicidad sobre el músculo estriado es un efecto adverso poco frecuente en las estatinas. Cuando se ha utilizado como monoterapia Este efecto adverso se ha presentado en cerca de un caso por cada 1000 pacientes tratados y su intensidad varía desde mialgias hasta miositis y se cree que una deficiencia enzimática esta asociada a la predisposición de los individuos a presentar esta reacción⁸

INFLAMACION , PCR E INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

La medición del bajo grado de inflamación sistémica se puede lograr en la práctica clínica con la alta sensibilidad de la proteína c reactiva.

La proteína C reactiva llamada así por su capacidad para precipitar el polisacárido C del streptococcus pneumoniae. Es sintetizada por hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citoquinas principalmente IL6, IL1 y TNFa. Tiene 5 subunidades codificadas en el cromosoma 1 formando una estructura pentámera con un peso molecular aproximado de 105000 daltons. la síntesis de novo de la PCR comienza a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72h su vida media es de 19 horas. Por su capacidad para depositarse en la íntima de las arterias, la

PCR provoca disfunción del endotelio lo que facilita su activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial contribuyendo así a la formación de lesiones vasculares que son la base del desarrollo de aterosclerosis.¹⁵

El índice neutrófilo/linfocito (NLR) definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación cada vez más usado para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos. Su utilidad ha sido ampliamente demostrada en pacientes críticos y algunas neoplasias. Walsh y et estudiaron el valor pronóstico de un $NLR > 5$ en pacientes con cáncer colorrectal y lo identifico como marcador de sobrevida. Duke demostró que un NLR elevado fue predictor de recurrencia y peor sobrevida en los pacientes oncológicos. Ambas publicaciones coinciden en un valor de corte de 5 para el NLR. La asociación entre un INL elevado y malos resultados oncológicos no es completamente comprendida, se cree que los neutrófilos son fuente primaria del factor de crecimiento endotelial al cual se le ha atribuido un rol fundamental en la angiogénesis, proceso que aumenta la capacidad del tumor para diseminarse. La respuesta inmune hacia los tumores está determinada por la inmunidad celular la cual es dependiente de población linfocitaria, por tanto, una linfocitopenia relativa podría afectar el pronóstico.³

Un elevado INL refleja una disminución de la inmunidad mediada por linfocito con alteración de CD4 + CD8 helper aumentando el factor de crecimiento endotelial y promoviendo el crecimiento tumoral.⁴

ESPECIFICIDAD DE LA PCR

La PCR es un marcador general de inflamación que podría estar elevado en pacientes con presencia de condiciones crónicas inflamatorias como el cáncer sin embargo estudios prospectivos no confirman esta asociación.⁹

PCR Y ESTATINAS

El estudio CARE en el 2001 realizo seguimiento a pacientes durante 5 años y demostró que la pravastatina disminuye la PCR de manera independiente que el LDL. Estos datos fueron similares con lovastatina y simvastatina lo cual dio una idea inicial de los efectos antiinflamatorios de las estatinas. El problema de este estudio es que fue retrospectivo, sin embargo más adelante el estudio PRINCE en el 2000 un estudio cohorte doble ciego randomizado, el cual suministro 40 mg de pravastatina vs placebo en personas sanas sin antecedentes de riesgo cardiovascular además de evaluar la respuesta a pravastatina 40mg en pacientes con historia de infarto de miocardio a los cuales se les mediría la PCR sin dar placebo por cuestiones éticas. Este estudio demostró disminuciones en las mediciones de

PCR de hasta 14.2% después de 12 y 14 semanas de seguimiento con el uso de pravastatina, cambios que no se evidenciaron en el grupo placebo, además de la disminución en los niveles de LDL del 24% y aumento en HDL de hasta un 6.5%. Este estudio dio soporte de que las estatinas disminuyen significativamente la PCR independiente del LDL.¹⁰

El estudio CARE también evidencio que los efectos de la pravastatina sobre la PCR también fueron benéficos en pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular, lo cual determina la importancia de las estatinas en la prevención primaria.¹¹

En resumen, múltiples estudios han determinado los diferentes efectos pleiotropicos de las estatinas que incluyen la estabilidad de la función endotelial, inhibición de proliferación de musculo liso, disminución de la respuesta inflamatoria y un papel inmuno modulador. La proteína c reactiva como marcador general de inflamación podría determinar los efectos de las estatinas sobre la respuesta inflamatoria y en este estudio en particular, en pacientes con cáncer de mama quienes presentan un estado pro inflamatorio de base y quienes al ser sometidos a tratamiento quirúrgico disminuyen su inmunidad celular aumentando citoquinas proinflamatorias e inhibiendo las natural killer, aumentando así el riesgo de recidivas locales y sistémicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el cáncer de Mama ocupa el primer lugar de incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres representando el 11.34%, su mortalidad asciende al 10.9%; el tratamiento quirúrgico del tumor primario es el pilar fundamental para el control oncológico.¹

El procedimiento quirúrgico implica el desarrollo de un proceso inflamatorio como mecanismo de respuesta a la agresión la cual induce degranulación de mastocitos y activación directa del complemento determinando la liberación /activación de mediadores de la inflamación como interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa, lo cual conlleva de manera secundaria al aumento de la proteína c reactiva, considerada por numerosos estudios como marcador independiente de inflamación ². También se ha sugerido que el acto quirúrgico acelera el desarrollo de micrometastasis preexistentes y promueve las nuevas metástasis. Entre los mecanismos propuestos esta la supresión de la inmunidad celular posoperatoria.⁶

En la búsqueda de medidas terapéuticas que disminuyan la respuesta inflamatoria y así mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía, la unidad de oncología del Hospital General de México utiliza la anestesia multimodal, la cual se centra en la ejecución de diferentes técnicas perioperatorias con la finalidad de modular la respuesta inflamatoria, por lo cual buscamos encontrar nuevas alternativas farmacológicas que se sumen a la metodología anestésica de este servicio para minimizar la respuesta inflamatoria y de esta manera disminuir la probabilidad de desarrollar metástasis y recidivas locales. Por esta razón hemos revisado diferente literatura, encontrando a las estatinas como una opción debido a que poseen diferentes mecanismos pleiotropicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores que las convierten en una alternativa para modular y/o reducir las concentraciones de biomarcadores inflamatorios, además de su fácil acceso y bajo costo.

A la fecha, al revisar diferentes bases de datos no se encuentra literatura que asocie la medición de PCR y relación Neutrófilos /linfocitos en pacientes a las que se les haya administrado pravastatina en cáncer de mama , por lo cual este estudio busca documentar los beneficios de la administración de una dosis única de pravastatina en este tipo de pacientes y su impacto en la disminución de las concentraciones de biomarcadores de inflamación, ya que al ser un servicio inter consultante no podremos dar seguimiento a tratamientos a largo plazo, además de que la literatura disponible evidencia beneficios con mono dosis de estatinas. ¹¹

JUSTIFICACION

En nuestra práctica clínica habitual como anestesiólogos, nos enfrentamos a situaciones en las cuales el paciente se ve expuesto a estrés quirúrgico y a un estado de inmunodepresión consecuencia de la sumatoria tanto de los efectos anestésicos como de la condición pro inflamatoria del procedimiento quirúrgico y de su patología de base.

El cáncer de mama en México ocupa el primer lugar en neoplasias femeninas según un estudio realizado por el instituto nacional de cancerología cuyo pilar terapéutico es el control oncológico quirúrgico, lo cual , sumado al hecho de que el cáncer por si solo es un estado pro inflamatorio y el acto quirúrgico también lo es, se observa un incremento en la morbi-mortalidad de las pacientes que lo padecen al aumentar el riesgo de recidivas tumorales empobreciendo así su pronóstico, por lo cual es importante establecer estrategias que modulen esta respuesta inflamatoria , intervenciones terapéuticas que proporcionen beneficios y mejoren el pronóstico de nuestras pacientes con los menores efectos adversos posibles y que además sea una terapia de fácil acceso. Por esta razón las estatinas constituyen una alternativa en este propósito proporcionando según numerosos estudios, beneficios antiinflamatorios además de efectos inmunomoduladores y sobre la función endotelial. Estos beneficios anteriormente enumerados tendrían un impacto directo sobre la calidad de vida de los pacientes y sobre su pronóstico oncológico.

HIPOTESIS

HIPOTESIS: La pravastatina disminuye los niveles de Proteína C Reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical.

HIPOTESIS NULA: La pravastatina no disminuye los niveles de PCR ni el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical

OBJETIVO GENERAL

- Demostrar que las pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical a las cuales se les administra una dosis única de 40 mg de pravastatina previa al procedimiento quirúrgico, evitaran el aumento de los niveles de proteína C reactiva e índice neutrófilo/linfocitos comparadas con aquellas a las cuales no se les administra.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar los valores de PCR pre quirúrgicos y pos quirúrgicos en pacientes sometidas a mastectomía radical previa administración de 40 mg de pravastatina vs la no administración
- Determinar la relación neutrófilos/linfocitos pre y posquirúrgico en pacientes sometidas a mastectomía radical previa administración de 40 mg de pravastatina vs la no administración

METODOLOGIA

- TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado.

- POBLACION Y TAMAÑO DE MUESTRA

Los supuestos para el tamaño de muestra son:

Valor de P (alpha): 0.05

Poder = 0.8

Error de varianza entre grupos: 1.00

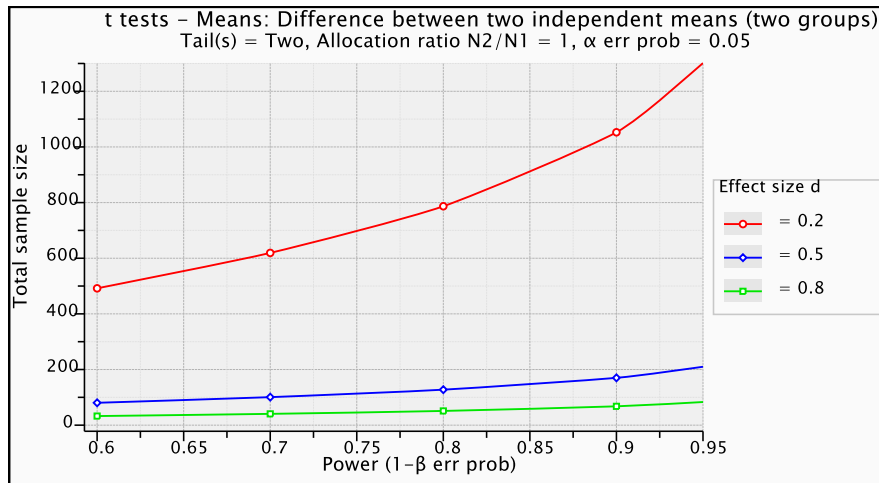
Tamaño de muestra estimado: N = 26

N por grupo: 13

Se estima una perdida probable de individuos sanos en 10% por lo que se incrementa la muestra a 15 sujetos por grupo

N total: 30

N por grupo: 15



- **ASIGNACION**
Aleatorizado

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical modificada sin importar su estadio clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus
- Pacientes con procesos infecciosos

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Administración de dosis de anestésico local por catéter peridural en el transanestésico
- Perfusión de lidocaína endovenosa
- Administración de opioides débiles ej tramadol
- Administración de ketamina

DEFINICION DE VARIABLES Y FORMA DE MEDIRLAS

Las variables dependientes serian:

- Proteína C reactiva
- Índice neutrófilo/linfocito

<u>Variables Dependientes</u>	<u>Definición teórica</u>	<u>Definición Operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
Proteína C reactiva		Se obtendrá de forma directa mediante muestra sanguínea.	Variable cuantitativa continua	Mg/DL
Relación neutrófilo /linfocito	Recuento absoluto de neutrófilos dividido por recuento de linfocitos	Se obtendrá de forma directa por muestra sanguínea	Variable cuantitativa continua	>5

Las variables independientes serian:

- Sexo
- Edad

<u>Variables independientes</u>	<u>Definición teórica</u>	<u>Definición operacional</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Medición</u>
Sexo	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Se obtendrá por examen físico del paciente	Cualitativa Nominal	Hombre o Mujer
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	Se obtendrá por interrogatorio directo	Cuantitativa continua	Años

PROCEDIMIENTO

Se explicara a la paciente el estudio a realizar, previo consentimiento informado, se interrogara a cada paciente que será sometida a mastectomía radical por cáncer de mama y a aquellas que cumplan con los criterios de inclusión se asignara de forma aleatorizada si les administrara una dosis de pravastatina 40 mg la noche previa al procedimiento quirúrgico y se tomara una muestra sanguínea para medición de PCR y biometría hemática previa al procedimiento quirúrgico o si corresponden al grupo control al cual se tomaran las mismas pruebas pero sin administración de pravastatina. Todos los pacientes recibirán anestesia combinada usando bloqueo peridural a nivel de t5 hasta t8 según características anatómicas del paciente, , se colocara catéter sin administrar dosis anestésica tan solo verificando permeabilidad; narcosis basal Sufentanil 0.5 mcg/kg como inductor propofol (2 mg/Kg), relajante muscular Succinilcolina (1mg/Kg), perfusión de sufentanil (0.0002-0.0008 mcg/kg/min) todos serán de administración endovenosa y dosis ponderada por kilogramo de peso ideal; el anestésico volátil de elección será el desflurano a 1.0 CAM; la medicación preanestésica será con midazolam (30 mcg/kg) y ponderada por kilogramo de peso; la analgesia posoperatoria será con metamizol (30 mg/Kg) endovenoso; se dará dosis de ranitidina 50 mg y ondasetron 4 mg 20 min previo al termino del procedimiento. Se realizara un monitoreo tipo I, el cual consta de presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, temperatura, electrocardiografía de 5 derivaciones, capnografía, capnometría, analizador de gases; la ventilación mecánica será en modo volumen control. Grupo A recibirá pravastatina 40mg vía oral la noche previa al procedimiento quirúrgico, grupo B no se le administrara ningún medicamento.

Se tomara muestra sanguínea para medición de variables dependientes previa al procedimiento quirúrgico para tener un valor basal independientemente si ha recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia y una posoperatoria a las 24 horas para comparar cambios respecto a la basal.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El proyecto se realizó de la siguiente manera:

Se inició 1ro de Julio de 2015

Finalización recolección de muestra octubre de 2015

Análisis final de resultados: noviembre 2015

Redacción y discusión: febrero 2016

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 2.2; se incluyeron tanto las variables independientes como dependientes.

Para el análisis de las variables dependientes PCR e índice neutrófilo/linfocitos se llevó a cabo con pruebas tipo T student

VARIABLES DEPENDIENTES

Proteína C Reactiva

GRUPO CONTROL

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
PCR_PREQX	15	4.120667	2.459923	1.33	10.6
PCR_POSTQX	15	47.96	17.83126	25.7	75.5

GRUPO PRAVASTATINA

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
PCR_PREQX	15	2.419333	1.225296	1	4.97
PCR_POSTQX	15	15.044	7.899459	3.2	29.7

PROTEINA C REACTIVA

Grupo	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]	
control	15	43.83933	4.447355	17.22453	34.30071	53.37796
pravast	15	12.62467	1.996121	7.730945	8.343412	16.90592
combined	30	28.232	3.759737	20.59293	20.54247	35.92153
diferencia		31.21467	4.874778		21.02658	41.40276

t = 6.4033

Pr(T < t) = 1.0000

Pr(|T| > |t|) = 0.0000

Pr(T > t) = 0.0000

El análisis de las variables dependientes se realizó con la prueba de T student ; asignándose un valor de diferencia estadísticamente significativa a $p < 0.05$.

Los valores de Pcr en el grupo control fueron: mínima de 1.36 mg/dl y una máxima de 10.5 prequirúrgica y 25.7 mínima y 75.5 máxima en el posquirúrgico.

Para el grupo de pravastatina las mediciones fueron: mínima de 1 máxima de 4.97 prequirúrgica y 3.2 a 29.7 posquirúrgico.

El grupo control tuvo una media de 43.8 con un IC 95% (34.4-53.3) y el grupo de pravastatina una media de 12.6 IC 95% (8.34-16.9). al analizar combinados los resultados se estableció un valor de t de 6.403 y una $p < 0.0000$ evidenciando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo al cual se le administró pravastatina.

INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

GRUPO CONTROL

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
INLdif	15	7.176	18.4984	-.5	73.5

PRAVASTATINA

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
INLdif	15	3.571333	2.788504	1	11.5

INDICE NEUTROFILO LINFOCITO

Group	Obs	Mean	Std. Err.	Std. Dev.	[95% Conf. Interval]
CONTROL	15	7.176	4.776267	18.4984	-3.068073 17.42007
PRAVASTA	15	3.571333	.7199887	2.788504	2.027111 5.115555
combined	30	5.373667	2.396594	13.12668	.4720825 10.27525
DIFERENCIA		3.604667	4.830228		-6.713072 13.92241

t = 0.7463

Pr(T < t) = 0.7663

Pr(|T| > |t|) = 0.4673

Pr(T > t) = 0.2337

La medición del índice neutrófilo /linfocito evidencio para el grupo control una media de 7.17 con un IC 95% (-3.06-17.42)y para el grupo de pravastatina una media de 3.5 Ic 95% (2.02-5.11). al calcular la T el resultado fue de 0.746 con una P 0.23 lo cual evidencia que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo al cual se le administro pravastatina.

VARIABLES INDEPENDIENTES

EDAD

GRUPO CONTROL

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edad	15	56.93333	14.79125	33	88

GRUPO PRAVASTATINA

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
edad	15	53.46667	12.12946	39	85

la muestra (n=30) tuvo edades comprendidas entre los 33 años con un máximo de 88 años con una media de 53.4 para el grupo de pravastatina (mínima de 39 máxima de 85) y 56.9 para el grupo control (mínima de 33 máxima de 88)con lo cual se evidencia una población simétrica entre los dos grupos estudiados.

ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD

Este estudio se condujo de acuerdo a las normas de ética sobre investigación en sujetos humanos de la declaración de Helsinki, el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud; con la previa aprobación del comité de investigación y ética del Hospital General de México con registro No DI / 15 / 203 / 03 / 34.

Los fármacos suministrados en este estudio se encuentran permitidos a nivel mundial tanto en sus dosis como vías de administración utilizadas.

Conflicto de Intereses

No existe conflicto de interés, la presente investigación se llevó a cabo sin patrocinio ni financiamiento de terceros.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La relevancia de este estudio radica en encontrar una manera fácil y económica de disminuir y/o modular la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical y de esta manera disminuir las probabilidades de recidivas tumorales

Difundir el conocimiento obtenido en los médicos de la especialidad.

Obtener la titulación de la especialidad de anestesiología.

Publicación en una revista científica.

Difundir los resultados en cursos referentes a Anestesiología en Oncología

DISCUSION

La razón que motivo la realización de este protocolo de investigación es conocer y estudiar nuevas técnicas farmacológicas que ayuden a disminuir los efectos deletéreos del trauma quirúrgico, en este caso en pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía, ya que como lo hemos descrito en esta revisión, su incidencia va en aumento principalmente en países de América latina y por ende México.

Es muy importante conocer que una manera indirecta de medir complicaciones quirúrgicas, cardiovasculares... etc es por medio de la determinación del nivel de respuesta inflamatoria, que como hemos visto se presenta en los pacientes con cáncer y es exacerbada por el trauma quirúrgico predisponiendo así a la aparición no solo de recidivas tumorales si no además complicaciones propias de la cirugía y necesidad de re intervención.

Es por eso que nace la idea de buscar un método fácil, accesible y económico para disminuir esta respuesta inflamatoria deletérea. Las estatinas con amplios estudios de su perfil farmacológico sin estudios que midan las variables dependientes que estudiamos en este protocolo de investigación.

La distribución de los grupos se realizó de manera aleatorizada con una distribución uniforme sin diferencia estadísticamente significativa en los grupos etarios y todos realizados en pacientes femeninas.

Podemos observar en el análisis estadístico como la administración de pravastatina única dosis preoperatoria, administrada de manera uniforme la noche antes del procedimiento quirúrgico , 20 mg redujo de manera estadísticamente significativa la elevación de proteína C reactiva con una $p < 0.000$ y presentando una media de 12.6 vs 43.8 con un IC 95% (8.34-16.9) .

Por el contrario, la medición de índice neutrófilo linfocito si evidencia valores inferiores con el grupo de pravastatina vs el grupo control pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con un valor de $p < 0.233$ con una media de 3.5 vs 7.17 IC 95%(2.02-5.11)

CONCLUSIONES

La administración preoperatoria de pravastatina 20 mg única dosis redujo de manera significativa la elevación de biomarcadores inflamatorios especialmente la proteína C reactiva haciéndolo un fármaco que podría emplearse de manera rutinaria en pacientes a quienes se les realizara mastectomía radical.

Faltan estudios que midan su eficacia en otros tipos de procedimiento, sin embargo podría inferirse que al ser un fármaco seguro con escasos efectos adversos y de fácil acceso podría ser de utilidad en otros campos, aun así faltan estudios que validen su uso en otros escenarios.

Se requiere ampliar la labor investigativa acerca del tema con una población mayor y evaluando biomarcadores más específicos que nos permitan afirmar con certeza la utilidad este medicamento en la modulación de respuesta inflamatoria para esta y otros tipos de cirugía, sin embargo podemos decir para finalizar, que al ser un medicamento económico, de administración oral, podría plantearse la idea de que se protocolizara su administración preoperatoria en pacientes con cáncer de mama para así ofrecer una vía más, que mejore su pronóstico y la disminución del riesgo de recidivas tumorales.

ANEXO 1

” Efecto antiinflamatorio de una dosis única de pravastatina preoperatoria en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: _____

Nombre: _____

Número de Expediente: _____

Cama: _____ Edad: _____

Antecedentes patológicos de importancia: _____

	Muestra prequirurgica	Muestra control
PCR		
Razón neutrófilos/linfocitos		

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

” Efecto de una dosis única de pravastatina preoperatoria sobre los niveles de PCR e índice neutrófilo/linfocito en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama”

1. El presente estudio corresponde a:
 - Investigación de riesgo mayor al mínimo.
 - El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en la población mexicana para el cual uno de los principales tratamientos es la cirugía, la cual por la respuesta inflamatoria que produce implica mayor riesgo de metástasis y recidiva tumoral. El objetivo de este estudio es demostrar que en pacientes con cáncer de mama sometidos a mastectomía radical la administración de pravastatina en dosis única preoperatoria evita el aumento de la proteína C reactiva (PCR) y el índice neutrófilo/linfocito (INL) (exámenes de laboratorio que indican inflamación) y por ende se disminuye el riesgo de metástasis y recidiva tumoral.
 - Se formaran dos grupos de estudio, a uno se le administrara una tableta de 40 mg de pravastatina la noche anterior a la cirugía y al otro no. Usted será asignado a cualquiera de los dos grupos de manera aleatorizada. Se le tomara una muestra de sangre al momento de canalizar una vena afuera del quirófano, la cual es necesaria para dar su anestesia y se tomara otra muestra de sangre 24 horas después de la cirugía en su habitación. A estas muestras les mediremos la PCR y razón neutrófilos/linfocitos los cuales son exámenes que miden la inflamación.
 - Aunque es mínimo el riesgo, existe la posibilidad de que se presente complicaciones con la toma de la muestra de sangre como son moretones por la salida de sangre de la vena y necesidad de múltiples punciones en caso de que se dificulte tomarle una vena.
 - Pueden haber riesgos asociados con el medicamento pravastatina como son dolor abdominal, estreñimiento o diarrea.
 - En el momento no hay alternativa farmacológica descrita que busque reducir esta inflamación producida por la cirugía en pacientes con cáncer de mama.

” Efecto de una dosis única de pravastatina preoperatoria sobre los niveles de PCR e índice neutrofilo/linfocito en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama”

- Usted directamente no obtendrá ningún beneficio sin embargo nos permitirá encontrar una forma accesible, económica y con los menores efectos adversos para disminuir la respuesta inflamatoria producida por la mastectomía radical en futuros enfermos y así disminuir la probabilidad de desarrollar metástasis.
- Usted tiene la garantía de que recibirá respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos (interrogatorio y exploración física), riesgos beneficios y otros relacionados con la investigación.
- Se le garantiza que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- Tenemos el compromiso de darle información actualizada de los resultados del estudio, aunque este pueda afectar su voluntad para continuar con este.
- El estudio no le causara gastos extras ya que el hospital cuenta con todos los recursos.
- Usted tiene derecho a tratamiento médico por parte del Hospital en el caso de daños que la ameriten, que sean directamente causadas por el protocolo de investigación. Será atendido en caso necesario las 24 horas del día debiendo acudir al servicio de urgencias de este hospital y comunicarse con la Dr. Jose Cutberto Alvarez, al celular 5539997477, disponible las 24 horas del día; además cuenta usted con el respaldo del comité de ética de investigación de este hospital que protege sus derechos como sujeto de investigación cuya presidente es la Dra. Estela García Elvira, teléfono: 27892000 Extensión 1330
- Usted tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones.

Declaro haber leído y comprendido la información presentada en este consentimiento informado y acepto participar en el estudio de manera voluntaria.

” Efecto de una dosis única de pravastatina preoperatoria sobre los niveles de PCR e índice neutrofilo/linfocito en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama”

Nombre, firma o huella de la paciente o representante legal

Nombre, Firma, Dirección teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 1

Nombre, Firma, Dirección teléfono y parentesco con la paciente del Testigo 2

ANEXO 3

” Efecto de una dosis única de pravastatina preoperatoria sobre los niveles de PCR e índice netrofilo/linfocito en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama”

TABLA ALEATORIO SIMPLE

<u>1 - A</u>	<u>2 - B</u>	<u>3 - A</u>	<u>4 - B</u>	<u>5 - A</u>	<u>6 - B</u>	<u>7 - A</u>
<u>8 - B</u>	<u>9 - A</u>	<u>10 - B</u>	<u>11 - A</u>	<u>12 - B</u>	<u>13 - A</u>	<u>14 - B</u>
<u>15 - A</u>	<u>16 - B</u>	<u>17 - A</u>	<u>18 - B</u>	<u>19 - A</u>	<u>20 - B</u>	<u>21 - A</u>
<u>22 - B</u>	<u>23 - A</u>	<u>24 - B</u>	<u>25 - A</u>	<u>26 - B</u>	<u>27 - A</u>	<u>28 - B</u>
<u>29 - A</u>	<u>30 - B</u>					

BIBLIOGRAFIA

1. DAVIGNON JEAN, Pleiotropic effects of pitavastatin, British journal of clinical pharmacology 2011; 73:518-535
2. FORERO DAVID, Statins as modulators of regulatory t cell biology, Hindawi publishing mediators inflammation, 2013;1:1-10
3. URREJOLA GONZALO, Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado, revista médica de chile, 2013; 141:5
4. BUGADA DARIO, inflammation based scores: a new method for patient targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients, Biomed research international, 2014; 1: 1-11
5. ROXBURGH CSD, Cancer and systemic inflammation. Treat the tumor and treat the host, British journal of cancer, 2014;110:1409-1412
6. GOLDFARB Y, surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches, breast disease, 2006; 26 :99-114
7. MENTER DAVID, Differential Effects of pravastatin and simvastatin on the growth of tumor cells from different organ site, Plos one, 2011; 6:1
8. ARGUEDAS JOSE AGUSTIN, La farmacología de las estatinas , Revista costarricense de cardiología 2002; 4:1-4
9. MUSSUNURU KIRAN, The use of high sensitivity c reactive protein in clinical practice, National clinical practice cardiovascular medicine 2008 ; 5:621-635
10. MICHELLE A. ALBBERT, Effect of statin therapy on c reactive protein levels, Journal of American Medical association , 2001 ;256:64-70
11. KONES RICHARD, Rosuvastatin, inflammation, C reactive protein, JUPITER and primary prevention of cardiovascular disease, dove press develop and therapy 2010;4: 383-413

12. ARCE CLAUDIA, Cáncer de mama, Instituto Nacional de cancerología boletín anual, 2013.
13. LÓPEZ ANDRADE JURADO, Respuesta inmune en el paciente quirúrgico, revista española de anestesiología , 2000; 47:67-80
14. FISHER MATT, An assessment of the joint association of aspirin and statin use with c reactive protein concentration , American hearth journal, 2008; 156:106-111
15. MANZUR FERNANDO, Papel de la Proteína c reactiva en las enfermedades cardiovasculares, revista colombiana de Cardiologia 2011:18:5
16. LOCHHEAD PAUL, statins and colorectal cancer, clinical gastroenterology hepatoly; 2013: 11: 109-114
17. GOTTSCHALK ANTJE, the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery, anesthesia y analgesia, 2010; 110: 1636-1642