



**UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**MODIFICACIÓN DE LA RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS CON EL
USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS KETAMINA DURANTE EL
ESTÍMULO QUIRÚRGICO**

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. CUEVAS ABARCA BETTIELY

ASESORES:
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

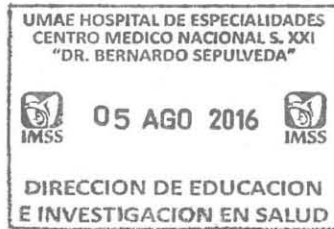


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR

ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

ASESOR CLINICO,
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANESTESIOLOGÍA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **05/07/2016**

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

MODIFICACIÓN DE LA RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS CON EL USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS KETAMINA DURANTE EL ESTÍMULO QUIRÚRGICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-139

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

CONTENIDO

PÁGINA

1. Índice	3
2. Resumen	4
3. Hoja de datos de tesis	5
4. Introducción	6
5. Objetivo	11
6. Justificación	11
7. Material y métodos	12
8. Resultados	14
9. Discusión	17
10. Conclusión	19
11. Bibliografía	20
12. Anexos	22

RESUMEN

ANTECEDENTES: El índice neutrófilo/linfocito, definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación severa que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos.

OBJETIVO: Demostrar que la relación linfocitos/neutrófilos es mayor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico.

TIPO DE ESTUDIO: Ensayo Clínico Controlado

DESARROLLO: Previa aprobación por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital. Se seleccionaron pacientes programados para cirugía de abdomen alto, que cumplieron los criterios de selección y firmaron el consentimiento informado. El Grupo 1. recibió Ketamina 0.2 mg /kg diluidos en 100 ml de NaCl al 0.9% durante 20 minutos y el Grupo 2 Sulfato de magnesio 30 mg/kg diluidos en 100 ml de solución NaCl al 0.9% infundido durante 20 minutos. Se aplicó anestesia general balanceada. Se tomaron muestras sanguíneas previa a la incisión (P), al término de la cirugía (T), en la sala de recuperación anestésica (SR), y a las 24 horas de cirugía (24) para determinar los cambios del Índice N/L. Las diferencias se establecieron con la prueba t de student con una $p < 0.05$. Se utilizó el software SPSS versión 22.0 para Machintosh (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS: Se estudiaron 16 pacientes, divididos aleatoriamente en dos grupos de ocho cada uno. La intensidad de dolor P/T/SR/24 fue menor en el grupo de MgSO₄: con valores de 0/2/3/4 para el grupo de ketamina y de 0/1/2/3 para el grupo de MgSO₄. El índice N/L en esos tiempos fue: $3.8 \pm 3.07/6.9 \pm 4.7/15.9 \pm 13.89.8 \pm 3.3$ para ketamina y de $2.6 \pm 0.9/8.2 \pm 3.7/10.6 \pm 10/12 \pm 8$ para MgSO₄.

CONCLUSIÓN: A las 24 horas la relación linfocitos/neutrófilos es menor en los pacientes tratados con ketamina lo que traduce una disminución en la respuesta inflamatoria sistémica.

Palabra clave: Índice neutrófilo/linfocito, Ketamina, sulfato de Magnesio

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: No. de cuenta:	Cuevas Abarca Bettiely 55.68.16.46.50 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de medicina Anestesiología 514212469
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido Materno: Nombre (s)	Castellanos Olivares Antonio
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	MODIFICACIÓN DE LA RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS CON EL USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS KETAMINA DURANTE EL ESTÍMULO QUIRÚRGICO
No. De paginas Año Número de registro	24 2016 R-2016-3601-139

INTRODUCCIÓN

La cirugía se ha asociado con el aumento de la respuesta inflamatoria y la liberación de hormonas y citoquinas. Los cambios inmunes y endocrinos asociados a la anestesia y cirugía están bien documentados, pero sus interacciones no han sido evaluadas completamente.

La extensión del trauma quirúrgico es uno de los factores más importantes asociado a los cambios perioperatorios de la respuesta inmune.¹

El estímulo quirúrgico provoca inflamación e inmunosupresión. Cualquier trauma, accidental o programado, genera una reacción fisiológica que es una respuesta de fase aguda, metabólica e inflamatoria que previene el daño tisular y activa los mecanismos de reparación. Dicha reacción fisiológica consiste en un estado inflamatorio caracterizado por la liberación de proteínas de fase aguda, hormonas de stress y citoquinas proinflamatorias junto a una disminución en la respuesta inmunitaria celular manifestada por alteración en el reclutamiento, activación y función de los linfocitos circulantes y monocitos sumado a una disminución de su capacidad quimiotáctica, fagocítica y menor producción de anión superóxido. La magnitud del trauma es crítica para el grado y la duración del deterioro de la función inmune postoperatoria. De hecho, la respuesta se inicia con la cirugía y se desarrolla paralelamente a la resolución del mismo o por el contrario al desarrollo de complicaciones.^{2,3}

La respuesta tisular al trauma, es una compleja interacción de eventos que actúan para prevenir la infección y la cicatrización del tejido lesionado. La fase temprana de este proceso está caracterizada por la producción de citocinas proinflamatorias, que anteriormente mencionamos activación de la adhesividad de moléculas que atraen leucocitos, e incremento en el número y la actividad de granulocitos; éstos

(neutrófilos, basófilos y eosinófilos) están presentes en casi todas las formas de inflamación y son ampliadores específicos y efectores de respuesta inmunitaria específica. Los neutrófilos o poliformonucleares (PMN) liberan compuestos citotóxicos a partir de sus gránulos al entrar en contacto con microorganismos; esta inmediata respuesta puede originar daños tisulares, sobre todo si existe acumulación o activación incontrolada de estas células, la interacción con inmunocomplejos da la formación de radicales superóxido, estos radicales producen inflamación por lesión directa de los tejidos y por alteración de macromoléculas como el colágeno y el ADN. ^{4,5}

Ante una agresión de cualquier etiología se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores celulares y humorales que intentan limitar y reparar la lesión producida. La respuesta inflamatoria localizada es una respuesta de protección estrechamente controlada por el organismo en el lugar de la lesión. La pérdida de este control local o la aparición de una respuesta hiperactivada condicionan una respuesta sistémica que se conoce como respuesta inflamatoria sistémica o SIRS.⁶

Las operaciones mayores se asocian con disfunción del sistema inmunitario innato; Además, el estrés quirúrgico se sabe que rápidamente induce una respuesta menor transitoria de sangre entera a la endotoxina a partir de 2 h después de la incisión y que el plasma IL-10, lo que aumenta durante la cirugía. Además, que los niveles de expresión de los monocitos CD14m y HLA-DR, complejo principal de histocompatibilidad de clase 2 proteínas, que tienen un papel central en la presentación de antígenos a los linfocitos y la iniciación de la respuesta inmune adaptativa, se redujeron a principios de cirugía bajo anestesia general, este deterioro aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias, como sistémica en el síndrome de respuesta inflamatoria, la sepsis, y múltiple órganos se

alteran. Existen interacciones complejas entre las hormonas del estrés y el sistema inmunológico.⁷

El estrés quirúrgico se considera como una respuesta inconsciente al daño tisular expresada por cambios autonómicos, metabólicos y hormonales que siguen al daño o trauma. Consiste en un importante aumento de la activación fisiológica, cognitiva y conductual y produce una serie de estímulos que determinan una reacción del organismo en el proceso de restaurar la homeostasis o contrarrestar la amenaza y que se traducen en una serie de cambios de conducta y cambios fisiológicos, los cuales también pueden ser específicos de acuerdo al tipo de intervención.⁸

Se dice que, en 1953, Moore describió las fases de la convalecencia quirúrgica, teniendo el mérito de relacionar las manifestaciones clínicas observadas de manera general en 2 fases de respuesta, aguda y crónica. En la fase de respuesta aguda ocurre una respuesta inmediata al trauma, la cual se considera apropiada y adaptada, por medio de la intervención del sistema neuroendocrino. En la fase de respuesta crónica se desarrolla una respuesta endocrina a situaciones críticas prolongadas, denominándose mal adaptadas y generándose un síndrome de desgaste sistémico. La tendencia actual y la mejor manera de abordar la respuesta metabólica al trauma es en la que se considera el estado hemodinámico del paciente y las consecuencias sistémicas que implican. Estas fases son conocidas como fase Ebb, fase Flow, y fase anabólica. La fase Ebb, o hipodinámica se caracteriza por una intensa actividad simpática, condicionándose una caída del gasto cardiaco, provocando hipoperfusión tisular, con disminución a la vez del transporte y consumo del oxígeno, asimismo, disminuye la tasa metabólica de manera aguda, aumenta la glucosa sanguínea, el lactato sérico y la liberación de ácidos grasos, disminuye la temperatura corporal, se produce una resistencia

periférica a la insulina, con la liberación a la vez de catecolaminas y la consecuente vasoconstricción por este fenómeno.⁹

La fase Flow, o hiperdinámica tiene un tiempo de inicio promedio de 5 días posterior a la lesión, se mantiene hasta por nueve meses, Se caracteriza por la utilización de sustratos mixtos de hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos. Se caracteriza además por mostrar un estado catabólico acentuado, con aumento del gasto energético de 1.5 a 2 veces del basal, condicionándose a la vez un mayor consumo de oxígeno y producción de CO₂. Posteriormente se ha descrito la fase anabólica o de reparación, en la que se produce la restauración tisular.^{9, 10}

Por otro lado, también ocurre la activación del sistema nervioso simpático, Respuesta endocrina al estrés, Secreción hipofisaria, Resistencia a la insulina, Cambios inmunológicos y hematológicos, Producción de citoquinas, Reactantes de fase aguda, Leucocitosis y neutrofilia, proliferación de linfocitos.^{4, 11}

Actualmente se ha demostrado que el rango de neutrófilos dentro de los leucocitos funciona como un parámetro rápido y simple de la inflamación sistémica y del estrés en estado crítico. El índice neutrófilo/linfocito (NLR), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación severa que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos.^{8, 12}

Se consideran 4 categorías en cuanto al índice de linfocitos/neutrófilos las cuales son leve (neutrófilos 78-84,9%- linfocitos 10,1-15%, Índice linfocitos neutrófilos 5,5-8,4), moderada (neutrófilos 85-89,9%- linfocitos 5,1-10,0% índice linfocitos neutrófilos 8,5-17,9) Severa (neutrófilos 90-94,9% linfocitos 2,6-5,0%, Índice

linfocitos neutrófilos 18-36) Crítico (neutrófilos mayor o igual a 95%, linfocitos menor o igual a 2,5%, índice linfocitos neutrófilos mayor de 36%. ¹³

Existen ciertos fármacos que al inhibir el trauma quirúrgico disminuyen el dolor y con esto la respuesta inflamatoria por ejemplo : El magnesio funge como un antagonista del calcio endógeno al afectar su absorción y distribución, también muestra efectos como modulador sobre los canales de sodio y potasio, influyendo así en el potencial de membrana; en el sistema nervioso central, ejerce efectos depresores , que actúa como un antagonista en la N -metil- D- aspartato (NMDA) del receptor de glutamato e inhibidor de la síntesis de catecolaminas. ¹⁴ Otro fármaco estudiado al respecto es: La ketamina es un agente anestésico general, cuyas propiedades farmacológicas son tanto originales como complejas. Además, se trata del agente anestésico, Este producto es el único antagonista potente del receptor N- metil-D-aspartato. La ketamina inhibe directamente la producción de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y las IL-6 y 8. ^{15, 16}

La anestesia y la cirugía producen una serie de estímulos que determinan una reacción del organismo y restaurar la homeostasis o contrarrestar su amenaza y que se traducen en una serie de cambios de conducta y cambios fisiológicos como son: aumento de la actividad simpática, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento de la actividad hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, Cambios metabólicos producidos por la respuesta endocrino-adrenal, Aumento de la eliminación de toxinas, Aumento de la respuesta inmunoinflamatoria en las zonas lesionadas. Se ha llegado a la conclusión de que estos cambios modifican la función inmunitaria al reducir la respuesta de estrés y ejercer un efecto directo sobre las células inmunológicas. Como mencionamos anteriormente, existen una mayor cantidad de estudios de los

efectos de los anestésicos sobre el estrés anestésico-quirúrgico in vitro que in vivo, por lo tanto, los resultados no están aún muy claros.

OBJETIVOS

Demostrar que la relación linfocitos/neutrófilos es mayor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico.

Demostrar que la cantidad de linfocitos es mayor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico.

Demostrar que la cantidad de neutrófilos es menor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN

No existen estudios publicados en México sobre la eficacia clínica del sulfato de magnesio vs Ketamina intravenosa sobre la alteración de la relación linfocitos/neutrófilos, durante la respuesta inflamatoria ante un estímulo quirúrgico, por esta razón nace la inquietud de realizar el presente trabajo ante la necesidad del anestesiólogo para determinar la homeostasis del paciente durante el transoperatorio, y aquellos cambios relacionados con el acto quirúrgico que repercutan en mayor o menor respuesta inflamatoria del paciente en el peri operatorio. Esperando obtener resultados útiles para mejorar la atención y seguridad del paciente sometido a cualquier procedimiento quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con la aprobación del Comité Local de Investigación y Bioética del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, y habiendo obtenido una carta de consentimiento informado, se inició la selección de pacientes. Se realizó el cálculo de muestra resultando un total de 80 pacientes, realizando un corte preliminar de 16 pacientes divididos en dos grupos de 8 pacientes cada grupo, dicha muestra fue aleatorizada por sorteo de ánfora. Conformando al Grupo 1, Ketamina 0.2 mg /kg diluidos en 100 ml de NaCl al 0.9% infundidos durante 20 minutos, El Grupo 2, Sulfato de magnesio 30 mg/kg diluidos en 100 ml de solución NaCl al 0.9% durante 20 min.

Lo criterios de selección fueron: Pacientes sometidos a cirugía de abdomen alto manejados con anestesia general balanceada, con rango de edad de 18 a 65 años, riesgo quirúrgico según el ASA I-III, que acepten participar en el estudio y firmar la carta de consentimiento informado, pacientes que no sean alérgico a los fármacos empleados.

Al llegar a la sala quirúrgica, los pacientes contaban con acceso venoso permeable; posteriormente se procedió a monitorizar con: Monitor Dräger infinity Kappa e infinity Delta, electrocardiograma, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, obteniendo los signos vitales, lo cuales se reportaron en la hoja de registro anestésico y en hoja de recolección de datos. Se administró Ketamina 0.2 mg /kg diluidos en 100 ml de NaCl al 0.9% infundidos durante 20 minutos al grupo 1, y Sulfato de magnesio 30 mg/kg diluidos en 100 ml de solución NaCl al 0.9% infundido el mismo tiempo previo a la técnica anestésica.

La técnica anestesia empleada fue anestesia general balanceada, con medicación estandarizada para todos los participantes, en la inducción anestésica con Fentanil 4 mcg/kg, Cisatracurio 0.1 mg /kg, Propofol a 2 mg/kg. Para mantenimiento anestésico se utilizó Desflorane de 6 a 7Vol% aumentando o disminuyendo el dial si el paciente presenta variaciones del 20% de la Frecuencia cardiaca o Tensión arterial, en caso de presentar hipotensión mayor a este porcentaje se administrará Efedrina 10 mg IV. Se recolecto muestra sanguínea para biometría hemática una previa a la incisión quirúrgico, al término de la cirugía, la tercera en recuperación anestésica una hora después de salir de la cirugía. (Postquirúrgico inmediato). y a las 24 horas del procedimiento quirúrgico para determinar los cambios de la relación de linfocitos/neutrófilos. El análisis estadístico utilizado fue T de Student y Chi cuadrada para comparar variables cuantitativas continuas y cualitativas respectivamente entre los dos grupos de estudio.

RESULTADOS:

Se estudiaron 16 pacientes sometidos a cirugía de abdomen alto con anestesia general balanceada, distribuidos de manera aleatoria en 8 sujetos para el grupo 1 y 8 para el grupo 2. Fueron 12 mujeres, y 8 hombres, con edad media de 46.1 ± 12.5 años en el grupo 1 y 40.8 ± 16.2 años en el grupo 2 (Tabla 1).

La duración global del procedimiento anestésico fue similar para ambos grupos, siendo 4.7 hora para el grupo 1 y 3.5 hrs para el grupo 2. La intensidad de dolor P/T/SR/24 fue menor en el grupo de MgSO₄: con valores de 0/2/3/4 para el grupo de ketamina y de 0/1/2/3 para el grupo de MgSO₄. (Fig. 3).

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES			
VARIABLE	KETAMINA	MgSO₄	P
Edad (años)	46.1 ± 12.5	40.8 ± 16.2	NS
Peso (Kg)	56.9 ± 10.4	74.7 ± 18.3	NS
Talla (M)	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.01	NS
T. Qx. (hr)	4.3 ± 1.5	2.9 ± 1.2	NS
T. AX. (Hr)	4.7 ± 1.3	3.5 ± 1.2	NS

Tabla 1. Características generales de los pacientes

En cuanto a la tensión arterial media se encontró lo siguiente:

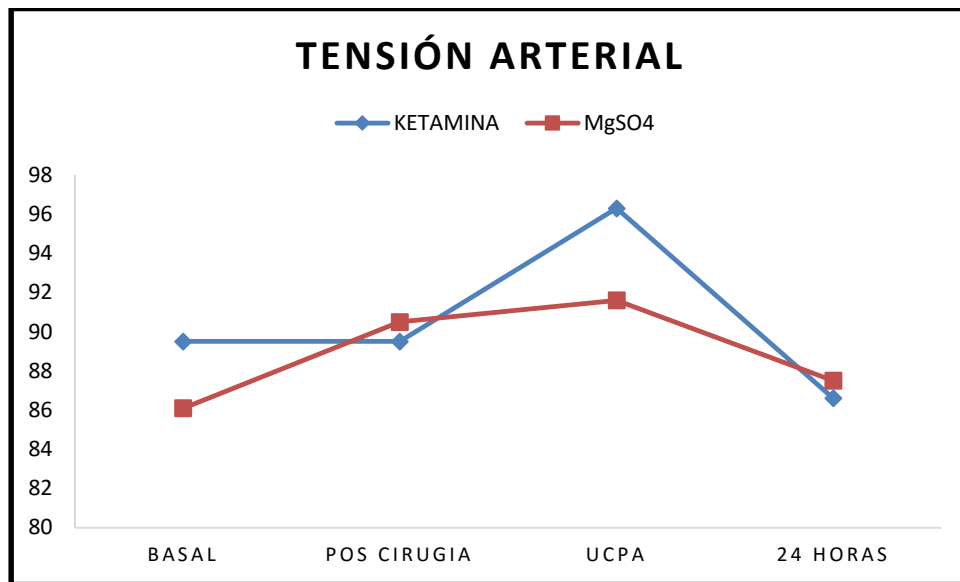


Figura 1. Registro comparativo de la Tensión arterial en ambos grupos basal, pos cirugía, en UCPA, y 24 hrs.

En cuanto a la Frecuencia cardiaca se encontró lo siguiente:

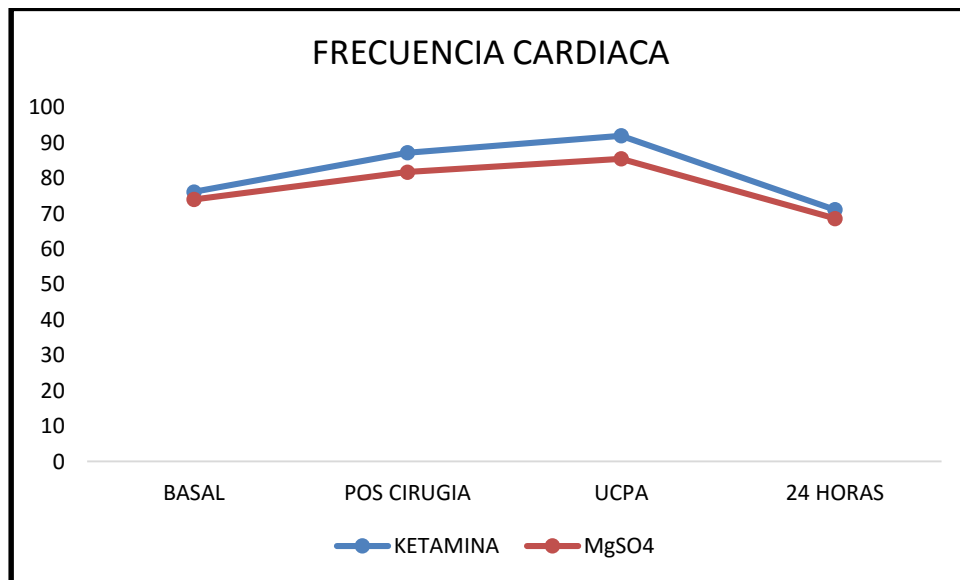


Figura 2. Representa Frecuencia cardiaca en diferentes mediciones.

INTENSIDAD DEL DOLOR

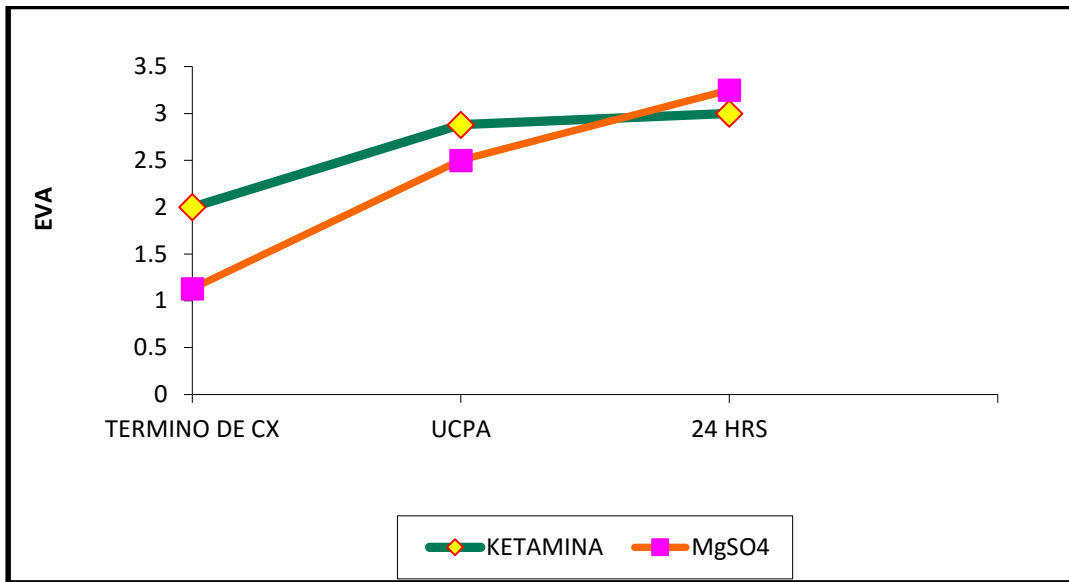


Figura 3. Representa los pacientes con ENA > de 0 en diferentes mediciones.

El índice N/L en esos tiempos fue: $3.8 \pm 3.07/6.9 \pm 4.7/15.9 \pm 13.89.8 \pm 3.3$ para ketamina y de $2.6 \pm 0.9/8.2 \pm 3.7/10.6 \pm 10/12 \pm 8$ para MgSO4. (Tabla 2).

Hubo tendencia al aumento de la relación linfocitos/neutrófilos lo que se traduce aumento de la respuesta inflamatoria. Con ambos fármacos hasta las 24 horas. Posterior a este tiempo se observó disminución con Ketamina.

ÍNDICE DE RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS			
	KETAMINA	MgSO4	P
BASAL	3.83 ± 3.07	2.60 ± 0.99	0.06
POS CIRUGIA	6.90 ± 4.7	8.23 ± 3.7	0.77
UCPA	15.93 ± 13.8	10.66 ± 10	0.27
24 HORAS	9.89 ± 3.3	12.06 ± 8	0.007

Tabla 2. Índice de la relación linfocitos neutrófilos en diferentes mediciones.

DISCUSIÓN:

El índice neutrófilo/linfocito (NLR, por sus siglas en inglés), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos^{13,14} y algunas enfermedades neoplásicas¹². Walsh et al¹⁷ estudiaron el valor pronóstico de un NLR > 5 en CCR, y lo identificaron como un marcador de sobrevida. Nuestros resultados muestran que los pacientes sometidos a cirugía de abdomen la relación de linfocitos/neutrófilos no se demostró una modificación con el uso de sulfato de magnesio intravenosa, en cuanto a la ketamina demuestra tendencia a disminución de la relación a las 24 horas, ya que ketamina es un agente anestésico general, cuyas propiedades farmacológicas son tanto originales como complejas. Además, se trata del agente anestésico, Este producto es el único antagonista potente del receptor N- metil-D-aspartato. La ketamina inhibe directamente la producción de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α y las IL-6 y 8. ¹⁵ un precedente para su uso posterior para respuesta inflamatoria.

La relación de los neutrófilos a los linfocitos expresada como una relación de neutrófilos al recuento de linfocitos conocido como NHMF, es un parámetro fiable para el seguimiento y la evaluación de la sistémica respuesta inflamatoria.¹²

Los datos aportados en nuestro estudio muestran que a dosis descritas de cada fármaco el grado de dolor evaluado con la escala Numérica Análoga fue menor a las 24 hrs del procedimiento quirúrgico, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas entre los dos grupos explicado por la limitación del número de la muestra, pero mostrando una tendencia a mayor grado de analgesia. La analgesia

postoperatoria continúa siendo uno de los retos y compromisos más importantes para el anestesiólogo. El uso de nuevos fármacos que permitan el control del dolor con escasos efectos adversos y hemodinámicos se vuelve imperativo para este propósito.

El magnesio inhibe la entrada de calcio a la célula por un bloqueo no competitivo de los receptores N-metil- D aspartato (NMDA). Tanto el magnesio como el receptor NMDA se encuentran involucrados en la regulación del dolor. El magnesio es también un calcio antagonista fisiológico que actúa a nivel de los canales dependientes de voltaje lo cual le confiere importancia en los mecanismos antinociceptivos. El magnesio es el segundo ion intracelular más frecuente siendo un elemento crucial para la función enzimática, neurotransmisión y señalización celular. ⁷ En el estudio “Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain Meta-analysis Randomized Controlled Trials” publicado en la revista *Anesthesiology* del año 2013 se hizo un meta análisis en el cual se incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados; se incluyeron 20 estudios clínicos con un total de 1257 pacientes. En los resultados se observó que el uso de sulfato de magnesio contra placebo demostró un mayor índice de control del dolor tanto en reposo como en movimiento, igualmente se observó disminución significativa del consumo de opioides vía IV.

En cuanto a los resultados demográficos encontrados que, en nuestro estudio, no se encontró significancia estadística.

CONCLUSION:

El uso de sulfato de magnesio usada de manera intravenosa, no afecta la relación linfocitos/neutrófilos en este estudio. El grado de dolor valorado con la escala de ENA en el postquirúrgico y a la hora del post quirúrgico no tuvo significancia estadística, sin embargo, mostró una tendencia a la disminución del dolor a las 24 hrs en los pacientes que recibieron Sulfato de magnesio comparado con aquellos pacientes que recibieron ketamina.

La relación linfocitos/neutrófilos como un parámetro para medir respuesta inflamatoria sistémica es un método confiable y accesible para realizar la medición.

Hubo tendencia al aumento de la relación linfocitos/neutrófilos lo que se traduce aumento de la respuesta inflamatoria. A las 24 horas la relación linfocitos/neutrófilos es menor en los pacientes tratados con ketamina lo que traduce una disminución en la respuesta inflamatoria sistémica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Graziola E, Elena G, Gobbo M, Méndez F, Colucci D, Puig N.** Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías video laparoscópicas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52: 208-216.
2. **Jee1 D, Lee D, Yun S, Lee C,** Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2009;103 (4): 484–9.
3. **Basbaum A, Bautista D, Scherrer G, Julius D.** Cellular and molecular mechanisms of pain. Elsevier 2009.
4. **Lin E, Calvano SE, Lowry SF.** Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127:117-26.
5. **Alvares JC.** Por qué y cómo disminuir la respuesta inflamatoria en el paciente quirúrgico con cáncer. *Rev Mex Anesthesiol* 2005; 28: S187-S188.
6. **Enrique D.** Fisiopatología de la respuesta inflamatoria durante el peri operatoria. *Rev Mex Anesthesiol* 2007, S157-S159.
7. **Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T.** Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007;98 (2): 196–203.
8. **Correa J.** Surgical stress and anesthesia. *Invest Medico quir* 2013;5 (1):142-158.
9. **Desborough JP.** The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85 (1): 109-17.
10. **Ramírez S, Ramón I, Domínguez A, Barba C.** Respuesta Metabólica al Trauma. *Revista de medicina interna y crítica* 2008; 5(4):130-3
11. **Toft P, Tonnesen E.** The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008; 19:349–53.
12. **Urrejola G, Bambs C, Espinoza M, Gellona J, Zúñiga A, Molina M, Bellolio F, Migueles R, et al.** Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608.

13. **Zahorec R.** Ratio of neutrophil to lymphocyte counts, rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 2001; 102 (1): 5.14.
14. **Herroeder S, Schonherr, M, De Hert E, Hollmann M.** Magnesium essentials for anesthesiologists. Anesth 2011; 114:971–93.
15. **Wilder-Smith O, Arendt-Nielsen L, Gumann D, Tassonyi E, Rifat K.** Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. Anesth Analg 1998; 86:95-101.
16. **Fletcher D,** Ketamin. Encyclopédie Médico-Chirurgicale E–36-305-B-30.

ANEXOS

**ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

MODIFICACIÓN DE LA RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS CON EL USO
DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS KETAMINA DURANTE EL ESTÍMULO
QUIRÚRGICO

DATOS DEMOGRÁFICOS								
Nombre del paciente:								
Registro:		Anestesiólogo:						
Diagnóstico preoperatorio:								
Cirugía Realizada:								
Edad:		ASA:		Peso:		Talla:		IMC:
Sexo:		Tiempo quirúrgico:			Tiempo anestésico:			
REGISTRO DE VARIABLES								
VARIABLE	TIEMPOS							
FC								
TAS								
TAD								
TAM								
NEUTROFILOS								
LINFOCITOS								
ENA								
RELACION NEUTROFILOS/LINFOCITOS								
BALANCE HIDRICO								
ASA: American Society Anesthesiologist, FC: Frecuencia cardiaca, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: Presión arterial diastólica, TAM: Presión arterial media, FR: Frecuencia respiratoria, ENA Escala Numérica Análoga para valoración del dolor.								

ANEXO 2.

 <p style="text-align: center;">INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
NOMBRE DEL ESTUDIO:	MODIFICACIÓN DE LA RELACIÓN LINFOCITOS/NEUTRÓFILOS CON EL USO DE SULFATO DE MAGNESIO VERSUS KETAMINA DURANTE EL ESTÍMULO QUIRÚRGICO
LUGAR Y FECHA:	Ciudad de México, a _____ de _____ del _____.
NÚMERO DE REGISTRO:	R-2016-3601-139
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO:	No existen estudios publicados en México sobre la eficacia clínica del sulfato de magnesio vs Ketamina intravenosa sobre la alteración de la relación linfocitos/neutrófilos, durante la respuesta inflamatoria ante un estímulo quirúrgico. Por ello nace la inquietud para Demostrar que la relación linfocitos/neutrófilos es mayor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico. Demostrar que la relación linfocitos/neutrófilos es mayor con el uso de sulfato de magnesio versus ketamina antes del estímulo quirúrgico.
PROCEDIMIENTOS:	Su participación en el proyecto consistirá en que durante la cirugía se le administrará anestesia general y sulfato de magnesio o Ketamina para disminuir la inflamación que provoca dicha cirugía, para ello necesitamos tomarle muestras de sangre en cantidad de 2 ml que la utilizaremos para que el laboratorio mida la relación de linfocitos /neutrófilos que nos indica el grado de inflamación, estas células están circulando en su sangre.
POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS:	El sulfato de magnesio es un fármaco que se utiliza desde hace varios años para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía de cualquier índole, sin embargo, al igual que otro medicamento existe el riesgo de presentar alergia, baja de presión arterial, disminución de la fuerza y de los reflejos musculares, alteraciones del ritmo cardíaco y respiratorio. En el caso de la ketamina algunos pacientes pueden presentar vivencias imaginarias, alucinaciones, delirio, excitación y comportamiento irracional, hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipotensión, bradicardia, arritmia, depresión respiratoria o apnea de la ketamina, pero a las dosis que se utilizarán en este estudio su probabilidad es muy baja. En caso de que se presentarán estos efectos indeseables contamos con medicamentos, y mascarillas faciales con oxígeno para administrar el tratamiento inmediato.
POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO:	El sulfato de magnesio y la ketamina son medicamentos mejoran la calidad de la anestesia y disminuyen la dosis de medicamentos opioides, con un despertar rápido y con menos efectos indeseables. Así como también al alterar la relación de neutrófilos/linfocitos disminuye la respuesta inflamatoria que conlleva una mejor recuperación.
INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO:	Si usted desea información de los resultados del estudio podrá solicitarlos a los investigadores responsable, sin importar que pudiera cambiar mi parecer respecto a la permanencia en el mismo.
PARTICIPACIÓN O RETIRO:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD:	Se me ha garantizado que no se me identificarán en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial y únicamente para fines de este estudio.
BENEFICIOS AL TERMINO DEL ESTUDIO	Debido a que la decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, solo la satisfacción de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos que en un futuro puedan beneficiar a otros pacientes.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
INVESTIGADOR RESPONSABLE	Dr. Antonio Castellanos Olivares al que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm.330, 2º piso. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720, México. D.F. Tel: 57245900 Ext: 23075 y 23076.
COLABORADOR	Dra. Bettiely Cuevas Abarca
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

<p>_____</p> <p>NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE</p> <p>TESTIGO 1</p> <p>_____</p> <p>NOMBRE. DIRECCION, RELACION Y FIRMA</p>	<p>_____</p> <p>NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE EL CONSENTIMIENTO</p> <p>TESTIGO 2</p> <p>_____</p> <p>NOMBRE. DIRECCION, RELACION Y FIRMA</p>