



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUAREZ

*“CAMBIOS EN EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO POSOPERATORIO
EN PACIENTES INTERVENIDOS DE RESECCIÓN DE GLIOBLASTOMA
MULTIFORME BAJO ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN
COMPARACIÓN CON ANESTESIA GENERAL INHALADA”*

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA
EN NEUROANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:
ERIKA LUCERO FLORES RAMÍREZ

TUTORES DE TESIS:
DR. EDUARDO HERNÁNDEZ BERNAL
DRA. NÉLIDA GUADALUPE MAYORGA CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

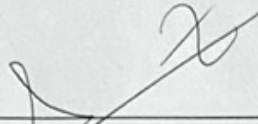
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

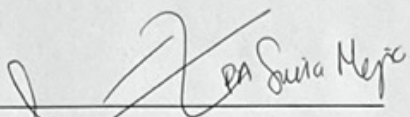
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



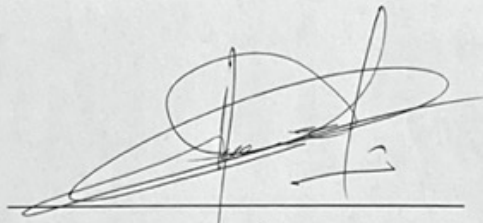
INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIENCIA
DIRECCIÓN GENERAL DE ENSEÑANZA



DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DRA. LUISA PIEDAD MANRIQUE CARMONA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROANESTESIA



DR. EDUARDO HERNÁNDEZ BERNAL
DRA. NÉLIDA GUADALUPE MAYORGA CASTILLO
TUTORES DE TESIS



Ciudad de México, febrero 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

SUBESPECIALIDAD EN NEUROANESTESIOLOGÍA

Estudio de la investigación:

“Cambios en el índice neutrófilo/linfocito posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme bajo anestesia total intravenosa en comparación con anestesia general inhalada”

Dr. Eduardo Hernández Bernal
Director del estudio de investigación

Dra. Nélida Guadalupe Mayorga Castillo
Asesora metodológica

Tesista

Erika Lucero Flores Ramírez

Residente de la subespecialidad en Neuroanestesiología



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Comité de Investigación

Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez
Presidente

Dra. Dinora Fabiola González Esquivel
Secretario

VOCALES

Titular

Dr. Pablo León Ortiz

Suplente

Dr. Daniel Crail Meléndez

Titular

Dra. Verónica Pérez de la Cruz

Suplente

Dr. Aurelio Jara Prado

Titular

Dra. Sonia Iliana Mejía Pérez

Suplente

Dr. Karina Carrillo Loza

Titular

Dr. Edgar Rangel López

Suplente

Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias

INN-DI-DIC-2021

ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO

Ciudad de México, 3 de diciembre de 2021

DR/A:
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

La presente es para informarle que su protocolo de investigación, **No 104/21** titulado: «CAMBIOS EN EL INDICE NEUTROTRÓFILO/LINFOCITO EN PACIENTES INTERVENIDOS DE RESECCION DE GLIOBLASTOMA MULTIFORMA BAJO ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA EN COMPARACION CON ANESTESIA GENERAL INHALADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROLOGIA EN EL PERIODO 2010-2015», ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día **02/12/2021** como:

"APROBADO"

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta **ENERO 2021** según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE



DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN

DRA. DINORA FABIOLA GONZÁLEZ ESQUIVEL
SECRETARIO



ABREVIATURAS

AGI: Anestesia general inhalada

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATIV: Anestesia total intravenosa

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor

IDG: isocitrato deshidrogenasa wildtype

IFN: Interferón

IN: Índice neutrófilo-linfocito

NOS: glioblastomas no especificados

OMS: Organización Mundial de la Salud

ÍNDICE

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
DISEÑO DEL ESTUDIO	16
OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO, LONGITUDINAL Y ANALÍTICO.....	16
UNIVERSO DE ESTUDIO	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
TAMAÑO DE MUESTRA	16
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	17
PROCEDIMIENTOS	19
MÉTODO ESTADÍSTICO	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

Objetivo: Identificar los cambios en el índice neutrófilo/linfocito posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme bajo anestesia total intravenosa en comparación con anestesia general inhalada.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de expedientes con reportes de diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre enero del 2010 y junio del 2015; se registraron las variables en la base de datos del estudio y posteriormente se realizó en análisis estadístico.

Descripción del estudio: Observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

Análisis estadístico: El análisis estadístico fue realizado mediante las herramientas IBM SPSS Statistics versión 28 y GraphPad Prism 9 versión 9.3.0.

Recursos e infraestructura: El estudio se realizó en una base de datos por lo que únicamente se requiere de equipo de computo y la participación del investigador (residente de neuroanestesiología). No generó gastos a la institución.

Resultados: Se analizaron en total 48 expedientes que cumplieron con criterios de elección. Se separaron los expedientes en 2 grupos: grupo ATIV (n 15) y grupo AGI (n 33). En las variables descriptivas se encontraron resultados equivalentes en ambos grupos. En el transanestésico se reportó tiopental como inductor predominante en el grupo de AGI y propofol en el grupo de ATIV; el fármaco de mantenimiento en ATIV fue propofol y el halogenado del grupo AGI fue isoflurane. En el análisis inferencial se encontró un aumento estadísticamente significativo ($p = 0.0004$) en el incremento de los valores absolutos del INL posoperatorio en el grupo de AGI. No se encontraron otras diferencias significativas en el estudio.

Discusión: En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que utiliza un índice inflamatorio para evaluar el impacto de los agentes anestésicos en tumores cerebrales, específicamente, glioblastoma multiforme. Es probable que la anestesia general inhalada tenga mayor impacto sobre el pronóstico de los pacientes con glioblastoma multiforme. Las principales limitaciones del estudio fueron la pérdida importante de información por pérdida de expedientes o por falta de información en los mismos, así mismo, el periodo de inclusión de expedientes del 2010-2015, sin embargo, el objetivo inicial del estudio fue realizar un estudio de mortalidad, mismo que no se pudo llevar a cabo por la falta de información en expedientes.

En nuestro estudio se identificó que el INL preoperatorio en ambos grupos fue mayor a 4, por lo que se considera que todos los casos tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía son casos complejos, con alto grado de malignidad y mal pronóstico de entrada, posteriormente se observó que la gran mayoría de los pacientes ingresan con tratamiento corticoide previo a resección tumoral, así pues, el índice puede no ser confiable en la población estudiada. Por otro lado, un bajo porcentaje de los pacientes (14%) tienen tratamiento neoadyuvante previo a resección, en su mayoría intervenidos con quimio y radioterapia o únicamente radioterapia.

Conclusión: Los cambios en el INL posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme no tienen asociación significativa de acuerdo a la técnica anestésica. Se requieren estudios prospectivos, controlados y multicéntricos para determinar si existe un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con glioblastoma multiforme.

MARCO TEÓRICO

El glioblastoma multiforme es el tumor primario maligno más frecuente en adultos, clasificado como grado IV según la escala de la OMS, representando el más alto grado de malignidad. La incidencia en general en los Estados Unidos reportada es de 3.22 por cada 100,000 personas y aumenta con la edad, predomina en el sexo masculino. Se ha reportado como único probable factor de riesgo la exposición de la radiación ionizante sobre cabeza y cuello y como factor protector el antecedente de enfermedades atópicas.¹

Los glioblastomas se generan de las células neurogliales y se caracterizan por la heterogeneidad molecular. Se han identificado 3 categorías: isocitrato deshidrogenasa wildtype (IDG), IDH mutantes y no especificados (NOS), siendo el primero el más frecuente.² Dicha variante se presenta de novo predominantemente, en población mayor a 55 años y tiene una distribución variable en el encéfalo.

El tratamiento convencional del glioblastoma multiforme incluye la resección quirúrgica del tumor, terapia de radiación y quimioterapia (temozolamida), con una media de supervivencia de 14.6 meses según Stupp et al.³

La inflamación crónica ha demostrado ser el principal factor de desarrollo tumoral hasta en 20% de todos los tipos de cáncer, incluso en presencia de agentes infecciosos u obesidad se han asociado los estados de inflamación crónica que incrementa el riesgo de desarrollar malignidad.⁴ Los estados crónicos de inflamación se observan más comúnmente en edades avanzadas, así mismo, los ancianos son más propensos a desarrollar algún tipo de cáncer. Las células del sistema inmune migran a un área determinada para desarrollo tumoral, con un número aumentado de células relacionadas con el sistema inmune y citocinas en la circulación sistémica. De manera que, los procesos inflamatorios crónicos pueden ser una causa importante de inicio, promoción, metástasis y angiogénesis tumoral.

El microambiente tumoral que rodea a las células del glioblastoma multiforme tiene un rol importante en el desarrollo del tumor, progresión, pronóstico y respuesta a las terapias adyuvantes. En el nicho tumoral, las células del glioblastoma liberan factores que contribuyen al reclutamiento de las células endoteliales (angiogénesis) y a las células inflamatorias: incluyendo a la microglia/macrófagos asociados a gliomas y los linfocitos infiltrantes tumorales.²

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la circulación, y tienen un rol esencial en la respuesta inflamatoria y en la defensa contra patógenos. En un contexto tumoral, los neutrófilos tienen importantes consideraciones por su actividad pro-tumoral, ya que la neutrofilia y un elevado ratio de cuentas neutrófilos- linfocitos se han asociado a pobre pronóstico; por otro lado, también se han considerado las células principales mediadoras de inmunosupresión y promoción tumoral. En el tejido tumoral, los neutrófilos se encuentran en estados diferentes, de los que se reconocen los neutrófilos N1 (fenotipo anti-tumoral) inducidos por estimulación de IFN-beta y neutrófilos N2 (fenotipo pro-tumoral) inducido por TNG-beta y G-CSF. Como en otros pacientes oncológicos, los pacientes con gliomas presentan estados de neutrofilia debido a la hiperproducción de células tumorales por G-CSF, el principal factor de crecimiento de neutrófilos.

El índice neutrófilo linfocito (INL) en pacientes con tumores malignos, representa una medida de la respuesta del huésped al crecimiento tumoral. De manera que, la respuesta inflamatoria se representa por el número de neutrófilos y la respuesta inmune se representa por el número de linfocitos. Un número mayor de neutrófilo contra un menor número de linfocitos muestra predominancia de un proceso inflamatorio y, por lo tanto, una respuesta menos efectiva al crecimiento tumoral que un proceso inmunológico. Dicho índice se ha utilizado como medida de pronóstico en varios tipos de cáncer: esófago, próstata, pulmón, ovario, mama y orofarínge.⁵

El uso del índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico en glioblastoma multiforme se ha puesto en prueba en distintos contextos de acuerdo a la terapia

de la población estudiada, así como su evaluación a la respuesta a la adyuvancia, sobrevida en general y sobrevida libre de progresión, sin embargo, no se ha logrado identificar un punto de corte para predecir el pronóstico. En un estudio retrospectivo realizado por Bambury et al, reportó una sobrevida general de 7.5 meses con un INL > 4 en comparación con 11.2 meses en pacientes con INL < o igual a 4, así mismo, en el análisis univariado, otros factores que impactan la sobrevida fueron la edad >65 años, género, ECOG > o igual a 2, la localización tumoral (frontal), porcentaje de resección tumoral y el haber concluido el protocolo de quimioterapia y radiación adyuvante.⁶ Así mismo, se ha asociado un índice neutrófilo-linfocito elevado con el grado histopatológico de los gliomas, de manera que, los niveles más altos de neutrófilos y los más bajos de linfocitos se observaron en pacientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma.⁷

El periodo perioperatorio puede representar una ventana decisiva en pacientes oncológicos, en el cual, se pueden implementar factores pro-tumorales o anti-tumorales que impactan directamente sobre el pronóstico y la sobrevida general de los pacientes, entre los que se ha identificado la técnica anestésica.⁸ En pacientes con glioblastoma multiforme, dichos factores pueden repercutir sobre la sobrevida libre de progresión y la respuesta a la terapia adyuvante. Los efectos de las técnicas anestésicas sobre las vías de señalización y respuesta inflamatoria han tenido resultados ambiguos. Así pues, se han realizado estudios en los que se ha determinado que la anestesia general puede tener efectos pro-tumorales o anti-tumorales.²

La resección de glioblastoma multiforme se puede realizar bajo anestesia general, ya sea inhalada o total intravenosa. Los agentes inhalados más comúnmente utilizados son desflurane y sevoflurane, y el agente intravenoso utilizado predominantemente es el propofol. Ambas técnicas frecuentemente se administran con adyuvancia de dexmedetomidina o lidocaína en perfusión intravenosa, con el objetivo de disminuir el consumo de fármacos anestésicos, principalmente opioides, y proveer mayor analgesia posoperatoria. Se han investigado los efectos de los

anestésicos sobre los factores de malignidad tumoral, principalmente la migración celular, invasión y proliferación, de los cuales, se ha identificado que los anestésicos inhalados tienen gran impacto como mediadores de expresión de genes de células tumorales.² En el 2020 se llevaron a cabo 2 estudios importantes que evaluaron los efectos de las técnicas de anestesia general sobre la patología y la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme. Li et al, realizó un estudio in vitro sobre líneas tumorales de GBM con exposición por 24 horas a propofol a concentraciones plasmáticas de 5 mcg/ml o 10 mcg/ml, reportando propiedades antitumorales,⁹ por otro lado, Grau et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que reportaron que la técnica anestésica no impacta la supervivencia y el uso de anestesia total intravenosa en comparación con anestesia general inhalada no tiene diferencia significativa en la supervivencia libre de recurrencia.¹⁰

En estudios preclínicos se ha reportado que el efecto de los agentes inhalados es predominantemente promotor de la progresión tumoral, sin embargo, dichos efectos son dependientes del tipo de cáncer y la concentración y tiempo de exposición a la anestesia. El sevoflurane se ha propuesto como supresor de crecimiento tumoral y metástasis en cáncer pulmonar indicado por condiciones de hipoxia, sin embargo, tal propuesta no se puede llevar a cabo y corroborar en la clínica práctica.¹¹

El propofol tiene efectos antitumorales mediante distintos mecanismos, promoviendo la activación de células T-helper en sangre periférica y diferenciación, aumentando la actividad de las células natural killer en pacientes con cáncer de mama y en estudios preclínicos tiene un impacto importante mediante la lisis de células de glioblastomas y astrocitomas.¹²⁻¹⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los glioblastomas multiformes representan el tumor maligno primario del sistema nervioso central más frecuente y de mayor grado de malignidad.¹

El proceso de infiltración tumoral del glioblastoma multiforme se ha asociado a estados de inflamación crónica.⁴ El estado inflamatorio activo se observa en circulación periférica, representado por un número elevado de neutrófilos y, por el contrario, el ambiente de respuesta inmune suprimida se presenta con reducción del número total de linfocitos periféricos, el índice del número total de neutrófilos sobre el número total de linfocitos se le ha descrito como índice neutrófilo-linfocito.⁵

El índice neutrófilo-linfocito representa valor pronóstico en pacientes con glioblastoma multiforme, de acuerdo a respuesta a adyuvancia terapéutica, sobrevida general y sobrevida libre de progresión. El punto de corte del índice neutrófilo-linfocito para sobrevida general de pacientes con glioblastoma multiforme es 4.^{6,7}

Durante la evolución del glioblastoma multiforme, la resección quirúrgica juega un papel fundamental en el tratamiento y pronóstico, y se ha asociado la anestesia como un factor que impacta la sobrevida a largo plazo, sin embargo, actualmente no se ha determinado la superioridad de la anestesia total intravenosa sobre la anestesia general inhalada y viceversa,² por lo que se han investigado los cambios en el índice neutrófilo-linfocito asociados a la anestesia en cirugía oncológica gastrointestinal y ginecológica, pero para conocimiento de los autores, no se cuenta con estudios en cirugía de resección de glioblastoma multiforme.

JUSTIFICACIÓN

La identificación de los efectos de los agentes anestésicos sobre la progresión tumoral ha tenido resultados ambiguos, ya que existen barreras en el reconocimiento del impacto del anestésico sobre los mecanismos de génesis, crecimiento e invasión tumoral a nivel molecular, desconociendo la verdadera magnitud del problema. Actualmente se ha reportado una incidencia anual de 3.22 casos por cada 100,000 personas¹ y en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se reportaron 1,856 casos de gliomas de alto grado (OMS III y IV) en el periodo de tiempo entre 1965-2014.¹⁵

El índice neutrófilo-linfocito es una medida accesible, práctica y que no representa un gasto adicional. La adquisición de la biometría hemática para el cálculo del índice neutrófilo-linfocito se realiza de manera rutinaria en el perioperatorio de los pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme.

La identificación de cambios posoperatorios del índice neutrófilo-linfocito en comparación con el basal preoperatorio y su asociación con la técnica anestésica determinará la relación entre la anestesia y la sobrevida global de los pacientes con glioblastoma multiforme, así mismo, planteará el inicio de líneas de investigación para identificación de biomarcadores asociados a técnica anestésica en pacientes neurooncológicos. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es el centro de referencia de atención terciaria a pacientes neuroquirúrgicos más grande en México que recibe pacientes oncológicos para resección de glioblastoma multiforme.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los cambios en el índice neutrófilo/linfocito posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme bajo anestesia total intravenosa en comparación con anestesia general inhalada?

Objetivos

Principal

Identificar los cambios en el índice neutrófilo/linfocito posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme bajo anestesia total intravenosa en comparación con anestesia general inhalada.

Secundarios

- Comparar los cambios en el índice neutrófilo/linfocito posoperatorio de acuerdo a los fármacos utilizados en transoperatorio.
- Examinar si existen factores que modifiquen el índice neutrófilo-linfocito durante el transanestésico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico

Universo de estudio

Expedientes con reportes de diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, entre enero del 2010 y junio del 2015.

Criterios de selección

- **Inclusión:** expedientes de pacientes entre 18-80 años, ASA III-IV con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme intervenidos de resección bajo anestesia general.
- **Exclusión:** expedientes de sujetos con inmunosupresión, embarazo, infección o enfermedad hematológica reportada.
- **Eliminación:** expedientes incompletos, resección bajo anestesia general combinada (anestesia total intravenosa combinada con halogenado)

Tamaño de muestra

Estudio observacional, se incluyeron todos los expedientes completos que cumplieran los criterios de inclusión antes definidos durante el periodo establecido.

Definición de variables

Variable dependiente				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Índice neutrófilo-linfocito posoperatorio	Diferencia en recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos	Índice	Cuantitativa nominal	Biometría hemática posoperatoria - Índice
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Índice neutrófilo linfocito preoperatorio	Diferencia en recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos	Índice	Cuantitativa nominal	Biometría hemática preoperatoria - Índice
Edad	Años cumplidos al momento de la resección	No. de años cumplidos	Cuantitativa Ordinal	Historia clínica - Escala
Sexo		Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
ASA	Estado físico preoperatorio	III IV	Cualitativa categórica	Registro Transanestésico - Escala
Karnofsky	Estado funcional preoperatorio	0-100	Cuantitativa ordinal	Historia clínica - Escala
Terapia neoadyuvante	Terapia utilizada previa a resección tumoral	Quimioterapia Radioterapia Ambos Ninguna	Cualitativa categórica	Historia clínica
Esteroide	Uso de esteroide preoperatorio	Si No	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Recidiva	Recidiva de glioblastoma multiforme	Si No	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Comorbilidad	Enfermedades previamente diagnosticadas	Si No	Cualitativa dicotómica	Historia clínica
Técnica anestésica	Fármacos administrados para mantenimiento de anestesia general	Anestesia total intravenosa Anestesia general inhalada	Cualitativa categórica	Registro transanestésico

Inductor	Fármaco utilizado para inducción anestésica	Propofol Tiopental Midazolam	Cualitativa categórica	Registro transanestésico
Halogenado	Fármaco halogenado utilizado para mantenimiento anestésico en anestesia general inhalada	Desflurane Sevoflurane Isoflurane	Cualitativa categórica	Registro transanestésico
Intravenoso	Fármaco intravenoso utilizado para mantenimiento anestésico en anestesia total intravenosa	Propofol Otro	Cualitativa categórica	Registro transanestésico
Sangrado	Sangrado transoperatorio cuantificado	mL totales reportados	Cuantitativa nominal	Registro transanestésico
Transfusión transoperatoria	Transfusión de hemoderivados en transanestésico	Si No	Cualitativa dicotómica	Registro Transanestésico
Tiempo quirúrgico	Tiempo de duración de procedimiento quirúrgico en minutos	Minutos de duración	Cuantitativa nominal	Registro transanestésico
Tiempo anestésico	Tiempo de duración de procedimiento anestésico en minutos	Minutos de duración	Cuantitativa nominal	Registro transanestésico
Extubación posoperatoria	Extubación en el posoperatorio inmediato	Si No	Cualitativa dicotómica	Nota posanestésica

Procedimientos

Técnica: revisión de expedientes.

Instrumento: expedientes y base de datos.

Descripción:

1. Se identificaron los registros de expedientes con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme en la bitácora del Departamento de Neuropatología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía entre enero 2010 y diciembre 2015.
2. Se solicitaron los expedientes físicos en archivo clínico para su revisión.
3. Se realizó registro de variables de los expedientes que cumplieron criterios de inclusión y se realizó vaciado de datos directamente en la base de datos en hojas de Excel.
4. Se generó base de datos para análisis estadístico.

Método estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante las herramientas IBM SPSS Statistics versión 28 y GraphPad Prism 9 versión 9.3.0.

Para resumir las características demográficas y variables anestésicas se utilizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar. La diferencia entre el índice neutrófilo-linfocito pre y posoperatorio se valoraron mediante el cálculo del porcentaje de Delta para determinar la magnitud de cambio entre ambos valores. Se realizó estadística inferencial mediante t de Student con corrección de Welch para comparar el porcentaje Delta del índice neutrófilo-linfocito de acuerdo a cada una de las técnicas anestésicas registradas. Se definió como significancia estadística $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

De acuerdo a la Ley General de Salud, publicada el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación, con texto vigente de la última reforma publicada el 12 de julio del 2018, en el título quinto respecto a Investigación para la Salud, se exige de una carta de aceptación de la institución donde se efectúa la investigación y del responsable de la misma.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en la Salud, en el **artículo 17** se considera "**Investigación sin riesgo**" a los estudios documentales retrospectivos y en los que no se realiza ninguna modificación intencionada en las variables de los individuos en el estudio, incluyendo la revisión de expedientes, por lo que, el presente estudio respeta los lineamientos expresados en dicho reglamento.

Recursos, financiamiento y factibilidad

El estudio se realizó en una base de datos por lo que únicamente se requiere de equipo de computo y la participación del investigador (residente de neuroanestesiología).

No generó gastos a la institución.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 302 registros de muestras con diagnóstico histopatológico de glioblastoma multiforme en la bitácora del Departamento de Neuropatología, de los cuales, 188 expedientes fueron elegibles para revisión y se excluyeron 18 expedientes y eliminaron 122, por lo que se toma como muestra final 48 expedientes (Figura 1).

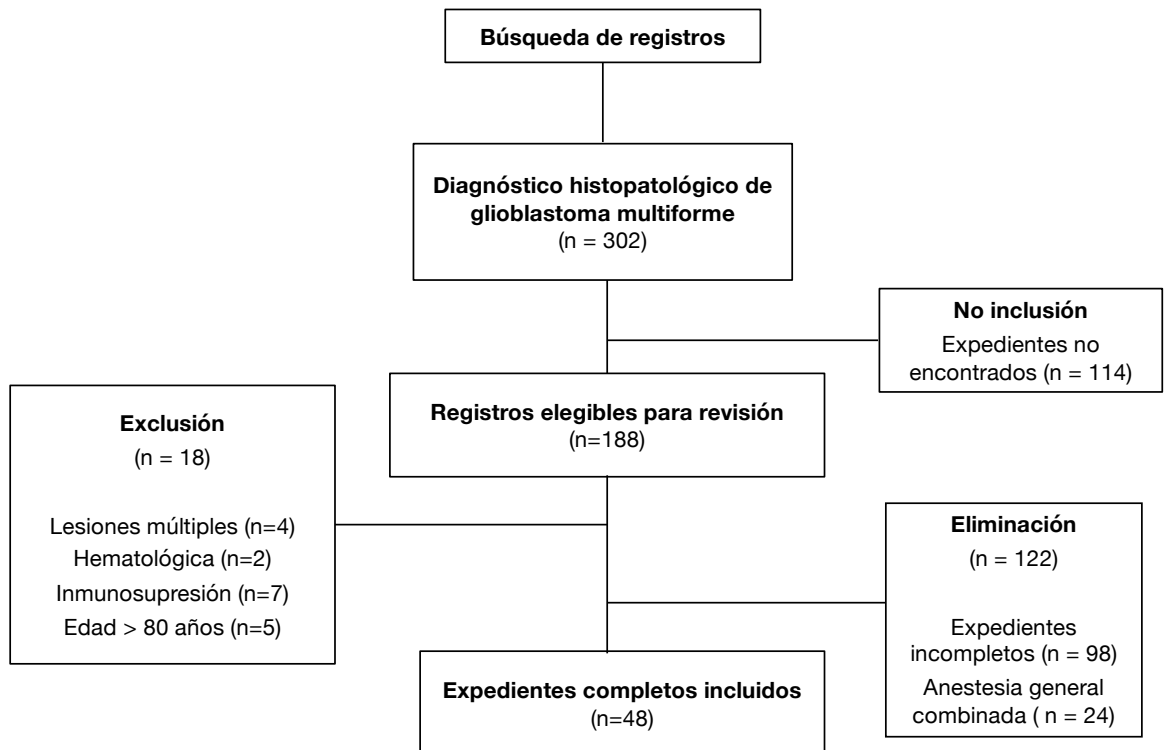


Figura 1. Algoritmo de selección de expedientes.

Se separaron los expedientes en 2 grupos, aquellos intervenidos bajo AGI y aquellos intervenidos bajo ATIV, teniendo un total de 15 expedientes para ATIV y 33 expedientes para AGI, posteriormente se realizó análisis estadístico descriptivo de ambos grupos, mostrando características demográficas semejantes entre ambos grupos, destacando la edad que tuvo una media de 53 años y equivalencias entre sexo al observar los porcentajes. El estado funcional se tomó en cuenta para el análisis descriptivo, teniendo una media del puntaje de Karnofsky de 78.

Del total de muestra, únicamente el 14% reportaba Neoadyuvancia previa a la intervención, a pesar de que el porcentaje de recidiva fue del 22.9%. Hasta el 67% reportó tratamiento con esteroide preoperatorio. Así mismo, la comorbilidad con más prevalencia en la muestra final fue hipertensión arterial.

Tabla 1. Características demográficas de acuerdo a técnica anestésica

VARIABLE	ATIV (n = 15)	AGI (n = 33)	TOTAL (n = 33)
Edad – años, media ± DE	54 ± 8.6	53 ± 11.4	53 ± 10.4
Sexo – n (%)	F 3 (20)	F 13 (39)	16 (33.3)
ASA – n (%)	III - 13 (86.7) IV - 2 (13)	III - 32 (97) IV - 13 (3)	III – 45 (93.8) IV – 3 (6.3)
Karnofsky – media ± DE	74 ±15	80 ± 13	78 ± 14.4
Neoadyuvancia – n (%)	1 (6.7)	6 (18.2)	
- Radioterapia	0	3 (9.1)	7 (14.6)
- Quimioterapia + radioterapia	1 (100)	3 (9.1)	
Esteroides preoperatorio – n (%)	10 (66.7)	22 (66.7)	32 (66.7)
Recidiva – n (%)	2 (13.3)	9 (27.3)	11 (22.9)
Comorbilidad – n (%)	2 (13.4)	10 (30.2)	
- HAS	0	8 (24.2)	
- DM2	1	0	12 (25)
- Cardiopatía	0	1 (3)	
- Hepatopatía	0	1 (3)	
- Otros	1 (6.7)	0	

ATIV: Anestesia total intravenosa; AGI: Anestesia general inhalada; DE: desviación estándar; ASA: American Society of Anesthesiologists; HAS: Hipertensión arterial sistémica; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

De la misma manera, se registraron las variables del periodo transoperatorio (Tabla 2), de las cuales, destaca la preferencia por propofol como fármaco de inducción para anestesia total intravenosa, con mantenimiento con el mismo; sin embargo, para el grupo de anestesia general inhalada se reporta inclinación por inducción con tiopental y mantenimiento con inhalado isoflurane.

En ambos grupos fueron similares el resto de las variables, se reportan sangrado, porcentaje de pacientes que requirieron transfusión en el periodo transoperatorio, tiempo quirúrgico y tiempo anestésico, así como el porcentaje de pacientes que cumplieron criterios para extubación en periodo posoperatorio inmediato.

Tabla 2. Variables transoperatorias

	ATIV (n = 15)	AGI (n = 33)
Inductor – n (%)	Propofol: 13 (86.7%) Tiopental: 1 (6.7%) Midazolam: 1 (6.7%)	Propofol: 5 (15.2%) Tiopental: 27 (81.8%) Midazolam: 1 (3%)
Mantenimiento – n (%)	Propofol: 14 (93.3%) Otro: 1 (6.7%)	Isoflurane: 17 (51.5%) Desflurane: 12 (36.4%) Sevoflurane: 4 (12.1%)
Sangrado – ml, media ± SD	893 ± 732	940 ± 624
Transfusión – n (%)	3 (20%)	8 (24.2%)
Tiempo quirúrgico – min, media ± SD	351 ± 107	383 ± 92
Tiempo anestésico – min, media ± SD	404 ± 107	424 ± 94
Extubados – n (%)	13 (86.7%)	29 (87.9%)

ATIV: Anestesia total intravenosa; AGI: Anestesia general inhalada; DE: desviación estándar

El análisis inferencial se realizó con T de Student y X cuadrada, por lo que previo a dicho análisis se realizó cálculo del delta (Δ) del porcentaje de cambio del índice neutrófilo linfocito preoperatorio y posoperatorio (Tabla 3). De acuerdo a los resultados, se observa que el índice neutrófilo linfocito preoperatorio en el grupo de anestesia total intravenosa fue considerablemente más alto a comparación del grupo de anestesia general inhalada, sin embargo, al calcular el delta de porcentaje de cambio de ambos grupos, se reporta que el grupo de anestesia general inhalada tuvo un incremento en el INL posoperatorio hasta del 160% en contraste con

anestesia total intravenosa, en la que se reporta un delta de porcentaje de cambio del 88%.

Tabla 3. Valores absolutos y porcentaje de cambio de INL en ambos grupos

	TIVA (n = 15)	AGI (n = 33)
INL preoperatorio – <i>media ± SD</i>	11.19 ± 12.96	5.6 ± 4.8
INL posoperatorio – <i>media ± SD</i>	13.5 ± 5.7	10.8 ± 6.9
Δ INL % – <i>media ± SD</i>	88%	160%

ATIV: Anestesia total intravenosa; AGI: Anestesia general inhalada; INL: Índice neutrófilo/linfocito; DE: desviación estándar, ΔINL%; delta de porcentaje de cambio del índice neutrófilo/linfocito.

Con lo antes expuesto, se procedió a realizar el análisis inferencial con T de Student para comparar las medias de ambos grupos estudiados, el cual se realizó inicialmente de los valores absolutos del índice y posteriormente del delta de porcentaje de cambio de índice. Para el análisis se utilizó la variante de T de Student con corrección de Welch.

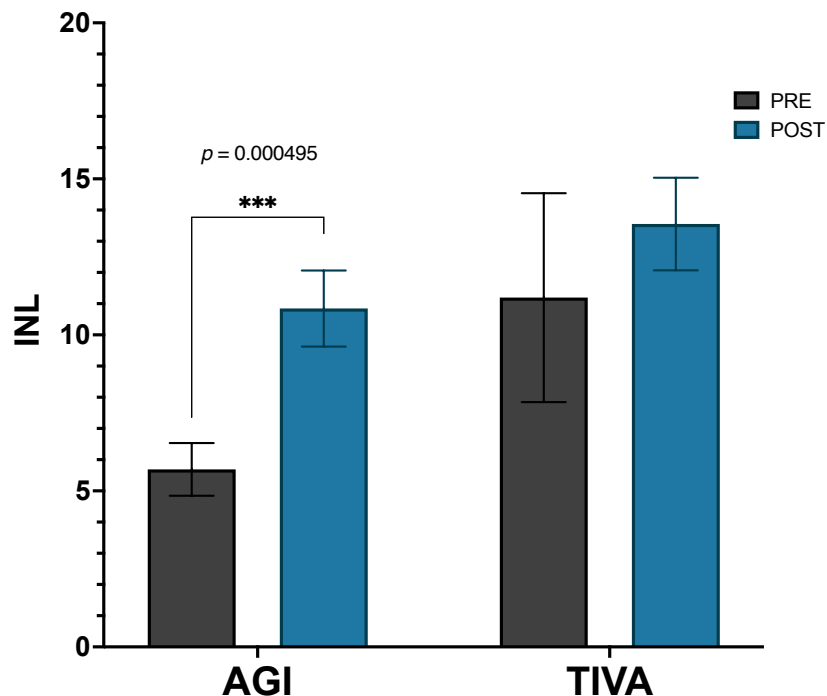


Figura 2. Comparación de medias de valores absolutos en ambos grupos en pre y posoperatorio.

En la primera gráfica se reporta la comparación de medias de los valores absolutos del índice neutrófilo linfocito pre y posoperatorio, en el que se identifica variabilidad significativa únicamente en el grupo de anestesia general inhalada ($p = 0.0004$), en contraste con el grupo de anestesia total intravenosa, en la que el cambio no fue significativo.

Posteriormente se realizó comparación de medias del delta de porcentaje de cambio del INL entre el periodo pre y posoperatorio, sin embargo, los resultados no son significativos (Fig. 3).

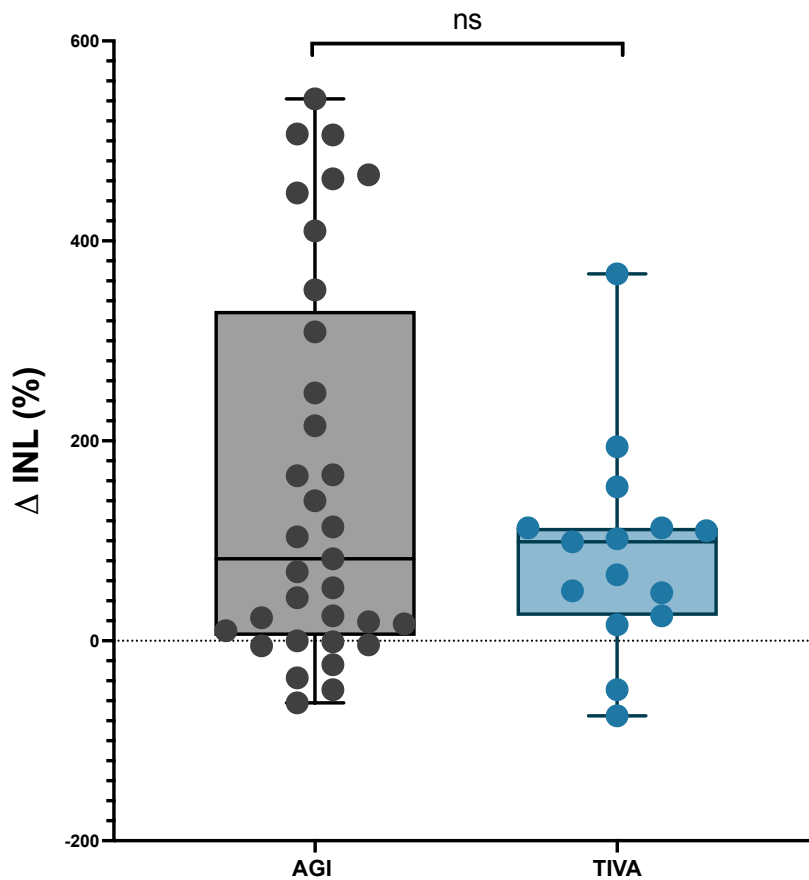


Figura 3. Comparación de medias de % de cambio del INL pre y posoperatorio.

Por último, se realizó un análisis comparativo entre los 3 tipos de agentes inhalados utilizados específicamente en el grupo de AGI, sin embargo, los resultados no fueron significativos (Fig. 4).

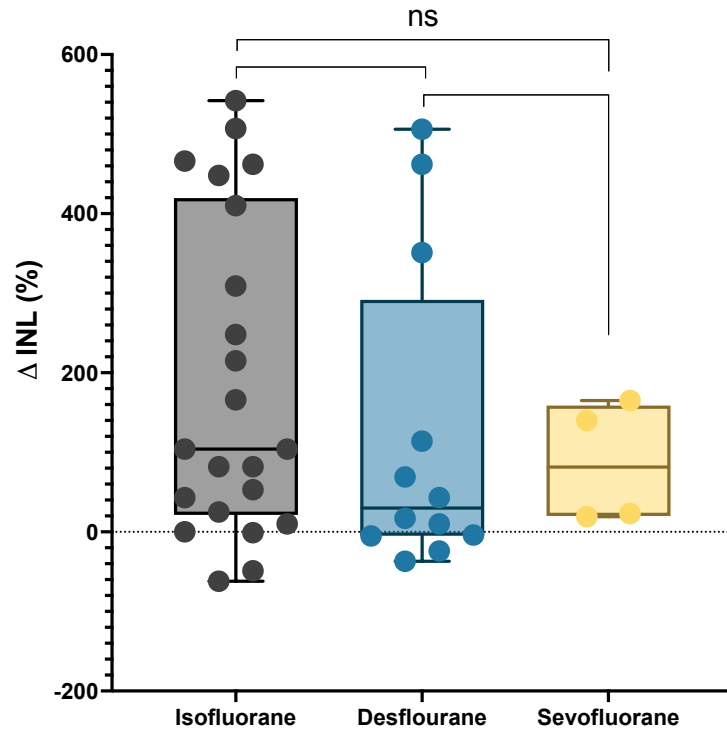


Figura 4. Comparación del % de cambio pre a posoperatorio de acuerdo a agente inhalado.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró un incremento significativo en los valores absolutos del índice neutrófilo-linfocito posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme bajo anestesia general inhalada; en nuestro conocimiento, este es el primer estudio que utiliza un índice inflamatorio para evaluar el impacto de los agentes anestésicos en tumores cerebrales, específicamente, glioblastoma multiforme. Es probable que la anestesia general inhalada tenga mayor impacto sobre el pronóstico de los pacientes con glioblastoma multiforme.

El glioblastoma multiforme es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente en adultos y con peor pronóstico¹. Se han realizado estudios exhaustivos para identificar la aplicabilidad de los índices inflamatorios como indicadores de malignidad, pronósticos y predictores de respuesta a tratamiento en glioblastoma multiforme.^{6, 7 16, 17, 18} En los cuales, se ha tomado en cuenta el valor de corte de INL > 4 como determinante de mal pronóstico para supervivencia y respuesta a tratamiento neoadyuvante.⁶

El mecanismo por el cual los anestésicos modifican la progresión del cáncer aun no esta concretamente determinada, sin embargo, se han realizado varios estudios en diferentes tipos de tumores con el objetivo de identifica la influencia que la anestesia sobre la progresión de la enfermedad.^{8, 19, 20, 21}

En nuestro estudio se identificó que el INL preoperatorio en ambos grupos fue mayor a 4, por lo que se considera que todos los casos tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía son casos complejos, con alto grado de malignidad y mal pronóstico de entrada, posteriormente se observó que la gran mayoría de los pacientes ingresan con tratamiento corticoide previo a resección tumoral, así pues, el índice puede no ser confiable en la población estudiada. Por otro lado, un bajo porcentaje de los pacientes (14%) tienen tratamiento neoadyuvante previo a resección, en su mayoría intervenidos con quimio y radioterapia o únicamente radioterapia.

Durante el análisis descriptivo de las variables del periodo transoperatorio se identificó que el principal inductor utilizado en el grupo de anestesia general inhalada fue el tiopental, que actualmente no se utiliza regularmente dentro de la práctica de la neuroanestesia, así mismo, se reportó que la frecuencia con la que se utilizaba la anestesia total intravenosa era menor a la que se utiliza actualmente, ya que es la técnica de anestesia general que se prefiere para la resección de tumores intracraneales. En un estudio por Wigmore et al., se realizó un análisis retrospectivo comparativo entre la anestesia general inhalada y anestesia total intravenosa, en la que se evaluó la mortalidad en 7,158 sujetos en Reino Unido, donde se reporta que la mortalidad fue 50% mayor en pacientes intervenidos de resección de tumores sólidos bajo anestesia general inhalada, a comparación de la anestesia total intravenosa con un OR reportado de 1.46 (1.29 a 1.66), el mecanismo aún no es determinado, sin embargo, se han propuesto fuertes teorías que involucran el crecimiento tumoral vía inmunomodulación y la potenciación de factores de crecimiento tumoral, así como la modificación de la respuesta del huésped ante el tumor.²²

Las principales limitaciones del estudio fueron la pérdida importante de información por pérdida de expedientes o por falta de información en los mismos, así mismo, el periodo de inclusión de expedientes del 2010-2015, sin embargo, el objetivo inicial del estudio fue realizar un estudio de mortalidad, mismo que no se pudo llevar a cabo por la falta de información en expedientes.

Se requiere de estudios prospectivos y multicéntricos con protocolos uniformes establecidos en pacientes intervenidos de resección de GBM y determinación en múltiples periodos de tiempo para determinar si la técnica anestésica realmente tiene una influencia sobre la progresión tumoral y el pronóstico a mediano plazo, ya que el INL es una medida dinámica con cambios que deben medirse a través del tiempo.

Así mismo, se deben tomar en cuenta los reportes de inmunohistoquímica con los que actualmente no se cuentan en el INNN, debido a que actualmente es la principal característica determinante del pronóstico de los pacientes con GBM. ²³

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra el impacto a corto plazo de los anestésicos en los marcadores inflamatorios en pacientes con glioblastoma multiforme.

Los cambios en el INL posoperatorio en pacientes intervenidos de resección de glioblastoma multiforme no tienen asociación significativa de acuerdo a la técnica anestésica.

Se recomienda realizar estudios prospectivos, controlados y multicéntricos para determinar si existe un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con glioblastoma multiforme.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1073–113.
2. Privorotskiy A, Bhavsar SP, Lang FF, Hu J, Cata JP. Impact of anesthesia and analgesia techniques on glioblastoma progression. A narrative review. *Neuro-Oncology Adv.* 2020;2(1):1–11.
3. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(23):2306–16.
4. Brenner A, Friger M, Geffen DB, Kaisman-Elbaz T, Lavrenkov K. The prognostic value of the pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio in patients with glioblastoma multiforme brain tumors: A retrospective cohort study of patients treated with combined modality surgery, radiation therapy, and temozolomide chemotherapy. *Oncol.* 2019;97(5):255–63.
5. Massara M, Persico P, Bonavita O, Poeta VM, Locati M, Simonelli M, et al. Neutrophils in gliomas. *Front Immunol.* 2017;8(OCT):1–7.
6. Bambury RM, Teo MY, Power DG, Yusuf A, Murray S, Battley JE, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2013;114(1):149–54.
7. Weng W, Chen X, Gong S, Guo L, Zhang X. Preoperative neutrophil–lymphocyte ratio correlated with glioma grading and glioblastoma survival. *Neurol Res [Internet].* 2018;40(11):917–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1497271>
8. Ní Eochagáin A, Burns D, Riedel B, Sessler DI, Buggy DJ. The effect of anaesthetic technique during primary breast cancer surgery on neutrophil–lymphocyte ratio, platelet–lymphocyte ratio and return to intended oncological therapy. *Anaesthesia.* 2018;73(5):603–11.
9. Li F, Li F, Chen W. Propofol inhibits cell proliferation, migration, and invasion

- via miR-410-3p/transforming growth factor-b receptor type 2 (TGFBR2) axis in glioma. *Med Sci Monit.* 2020;26.
10. Grau SJ, Löhr M, Taurisano V, Trautner H, Timmer M, Schwab SG, et al. The choice of anaesthesia for glioblastoma surgery does not impact the time to recurrence. *Sci Rep.* 2020;10(1):6–11.
 11. Liang H, Yang CX, Zhang B, Wang HB, Liu HZ, Lai XH, et al. Sevoflurane suppresses hypoxia-induced growth and metastasis of lung cancer cells via inhibiting hypoxia-inducible factor-1 α . *J Anesth.* 2015;29(6):821–30.
 12. Cho JS, Lee MH, Kim S II, Park S, Park HS, Oh E, et al. The effects of perioperative anesthesia and analgesia on immune function in patients undergoing breast cancer resection: A prospective randomized study. *Int J Med Sci.* 2017;14(10):970–6.
 13. Hsu SS, Jan CR, Liang WZ. Evaluation of cytotoxicity of propofol and its related mechanism in glioblastoma cells and astrocytes. *Environ Toxicol.* 2017;32(12):2440–54.
 14. Dong J, Zeng M, Ji N, Hao S, Zhou Y, Gao Z, et al. Impact of Anesthesia on Long-term Outcomes in Patients with Supratentorial High-grade Glioma Undergoing Tumor Resection: A Retrospective Cohort Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2020;32(3):227–33.
 15. Aguirre-Cruz L, Rangel-López E, de la Cruz-Aguilera DL, Rodríguez-Pérez CE, Ruano L, Velásquez-Pérez L, et al. Historical distribution of central nervous system tumors in the Mexican national institute of neurology and neurosurgery. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):171–8.
 16. Gan Y, Zhou X, Niu X, Li J, Wang T, Zhang H, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor in Elderly Patients with High-Grade Gliomas. *World Neurosurg [Internet].* 2019;127:e261–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.085>
 17. Hao Y, Li X, Chen H, Huo H, Liu Z, Tian F, et al. A Cumulative Score Based on Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Fibrinogen in Predicting Overall Survival of Patients with Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurg [Internet].* 2019;128:e427–33. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.169>

18. Lei YY, Li YT, Hu QL, Wang J, Sui AX. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in gliomas: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):1–8.
19. Kim WH, Jin HS, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS, et al. The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwanica* [Internet]. 2011;49(3):83–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2011.08.004>
20. Memary E, Mirkheshti A, Ghasemi M, Taheri M, Dolatabadi AA, Kaboudvand A. Effect of lidocaine infusion during general anesthesia on neutrophil-lymphocyte-ratio in breast cancer patients candidate for mastectomy; a clinical trial. *J Cell Mol Anesth*. 2016;1(4):146–53.
21. Surhonne N, Hebri C, Kannan S, Duggappa DR, Raghavendra Rao RS, Mapari CG. The effect of anesthetic techniques on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing infraumbilical surgeries. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(5):458–65.
22. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: A retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2016;124(1):69–79.
23. Stathis A. Treatment overview. *Handb Lymphoma*. 2016;20(5):33–44.