



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**“ÍNDICE NEUTRÓFILOS /LINFOCITOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS
SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL BAJO INFUSIÓN DE LIDOCAÍNA
INTRAVENOSA”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. GLORIA MARÍA DEL PILAR CORONA BALCÁZAR
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA

ASESOR: DRA. DULCE MARÍA RASCÓN MARTÍNEZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI

**“ÍNDICE NEUTRÓFILOS /LINFOCITOS EN PACIENTES
GERIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL
BAJO INFUSIÓN DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA”**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. GLORIA MARÍA DEL PILAR CORONA BALCÁZAR
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

ASESORA DE TESIS:

DRA. DULCE MARÍA RASCÓN MARTÍNEZ
Médico adscrito al Servicio de Anestesiología
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

México D. F

Febrero 2016

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
DULCE MARIA RASCÓN MARTINEZ
ASESORA DE TESIS
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



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



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL S(IGLO XX), D.F. SUR

FECHA **27/07/2015**

M.C. DULCE MARÍA RASCÓN MARTÍNEZ

P R E S E N T E

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

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL
BAJO INFUSIÓN DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA**

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-2015-3601-177

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios por sus bendiciones múltiples hacia mi familia, y por la fuerza que siempre nos dio para superar todo juntos, así como para sonreír en los bellos momentos.

A mi Familia, especial lugar merecen mis padres Gloria Balcázar Hernández y Máximo Corona García, mi hermano Abraham Jesús Corona Balcázar, y A mi tío abuelo Francisco Hernández Jiménez y desde el cielo a Pepe y Cris. Por su amor y atenciones que distinguen a cada uno de ellos.

A mis profesores titulares Dr. Antonio Castellanos Olivares y Dra. Isidora Vázquez Márquez por su representatividad académica durante la residencia de la especialidad en anestesiología.

A mi asesora de tesis la Dra. Dulce Rascón por todo su apoyo para la realización de este trabajo, por su ejemplo, además de sus enseñanzas y paciencia durante este proceso de formación.

DEDICATORIA:

A mis padres y hermano Gloria, Máximo y Abraham a los cuales tengo en mi corazón todo el tiempo, por su apoyo y amor incondicional durante toda mi formación, porque siempre han sido mi ejemplo a seguir y por enseñarme el camino correcto.

A las personas que se encuentran en el cielo y que siempre me cuidan entre ellos mis abuelos, pepe y Cris, a los cuales guardo en mi mente con especial cariño.

A todos mis profesores, que desde pequeña hasta este momento se esmeraron en contribuir a mi preparación académica y personal. Por sus bellas palabras y apoyo cuando lo necesité.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	4
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS	14
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	15
DESCRIPCION DE VARIABLES	16
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
PROCEDIMIENTOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	25
PERSPECTIVAS	26
RESULTADO	26
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
ANEXOS	36
BIBLIOGRAFÍA	46

DATOS GENERALES:

AUTOR	DATOS
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA ESPECIALIDAD NO. CUENTA	CORONA BALCÁZAR GLORIA MARÍA DEL PILAR 55169071 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA ANESTESIOLOGIA 513223239
ASESOR	DATOS
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE	RASCON MARTINEZ DULCE MARIA
TESIS	DATOS
TITULO NO. PAGINAS REGISTRO AÑO	ÍNDICE NEUTRÓFILOS /LINFOCITOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL BAJO INFUSIÓN DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA 53 R-2015-3601-177 2016

ÍNDICE NEUTRÓFILOS /LINFOCITOS EN PACIENTES GERIÁTRICOS SOMETIDOS A CIRUGÍA ABDOMINAL BAJO INFUSIÓN DE LIDOCAÍNA INTRAVENOSA

RESUMEN

Introducción: La predicción del grado de inflamación, puede llevarse a cabo mediante marcadores inflamatorios, entre ellos se encuentra la relación neutrófilos/ linfocitos (NLR) por lo que reportes actuales han enfocado su estudio a las propiedades anti-inflamatorias de la lidocaína dado su efecto sobre citoquinas pro-inflamatorias. **Métodos:** Ensayo Clínico aleatorizado doble ciego, que incluyó a pacientes geriátricos sometidos a cirugía abdominal a los que se les administró una infusión de lidocaína intravenosa (Grupo L) y fueron comparados con un grupo control (Grupo C). Realizamos mediciones basales del NLR antes y 24 horas posteriores del procedimiento quirúrgico. **Análisis estadístico:** Las variables clínicas y demográficas fueron analizadas con frecuencias y porcentajes para variables categóricas, medias y desviaciones estándar para variables continuas. Los pacientes fueron incluidos en un análisis de cambio en la media (índice NLR) desde la evaluación preoperatoria a la postoperatoria usando un modelo de covarianza (ANCOVA), el cual contenía el índice basal como covariable y el grupo de tratamiento como el efecto de interés. **Resultados:** un análisis preliminar en el que se incluyeron un total de 34 pacientes, el **Grupo L** conformado por 23 pacientes y el **Grupo C**, 11 pacientes. No se realizó análisis de diferenciamientos de pacientes pues no se presentó el caso de que algún paciente tuviera que abandonar el estudio. La edad promedio de la muestra fue de 68.48 ± 6.9 para el grupo el grupo control y de 68.48 ± 7.35 para el grupo lidocaína, con un valor de $p = .882$, en el análisis de esta variable se usó la prueba de t de student previas pruebas de homogeneidad y homocedasticidad que resultaron un valor de p mayor de 0.05. En los diagnósticos en los pacientes sometidos al estudio se encontró homogeneidad en los dos grupos con un valor de $p = .381$ y fueron analizados mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Lo mismo para el análisis de las cirugías realizadas en donde encontramos un valor de $p = .472$. La prueba de homogeneidad para ver si esta variable contaba con un comportamiento normal usando la prueba de kolmogorov-Smirnov que resultó con un valor de $p = >$ de 0.05. Posterior a este análisis se aplicó la prueba de t de student par la variable y encontramos diferencias estadísticamente significativas en el Grupo de Lidocaína en la relación neutrófilos /linfocitos con respecto a la basal. En este estudio encontramos que la infusión de lidocaína intravenosa solo causó un efecto reductor transoperatorio sobre la frecuencia cardíaca, pues en caso de la presión arterial o frecuencia respiratoria no hubo beneficio. **Conclusiones:** La administración de lidocaína en bolo inicial de 1.5 mg/kg/ antes de la incisión quirúrgica, seguida de una perfusión de 2 mg/kg/h hasta el término de la cirugía disminuye la relación neutrófilos/linfocitos a las 24 hrs del procedimiento quirúrgico.

Palabras clave: Lidocaína, inflamación, relación neutrófilos/linfocitos.

INTRODUCCIÓN

El dolor abdominal agudo es una causa frecuente de consulta en todo el mundo; en los Estados Unidos, anualmente, de 100 millones de visitas al servicio de urgencias, 5% son originadas por dolor abdominal.¹ Según estadísticas de la Secretaría de Salud Departamental, en el año 2005, el dolor abdominal y pélvico, ocupó el tercer puesto (4.2%) entre las causas de consulta de urgencias en el departamento del Valle del Cauca.²

En general, del 10% al 25% de los pacientes con dolor abdominal presentan un cuadro que requiere tratamiento quirúrgico. Por esta razón, el diagnóstico oportuno y el tratamiento apropiado del dolor abdominal agudo están entre los aspectos más importantes de la atención médica.³ Ver tabla 1.

Tabla 1. Causas de dolor abdominal. Tomado de: Patiño JF. Dolor abdominal agudo.

Causas de dolor abdominal	Bugliosi ²⁰ (%)	Parra ⁴ (%)	Hendrickson ¹⁹ (%)	Espinoza ¹⁴ (%)	Bejarano (%)
Año	1990	2001	2003	2004	2009
Dolor inespecífico	24	3,3	23	6,4	19,2
Enfermedad biliopancreática	14	22,4	14	17,7	11,0
Infección urinaria	6		4	1,1	8,9
Apendicitis aguda	4		4	38,9	6,2
Enfermedad úlcero-péptica		20,5	8	3,0	6,2
Hernias de pared abdominal		10	4	6,4	2,7
Obstrucción intestinal	12	4,7	12	4,5	1,4
Diverticulitis	6	9	6	1,9	0,7

El envejecimiento de la población es global y se ha descrito que una cuarta parte de los pacientes que consultan a urgencias son mayores de 50 años.⁴ Sin embargo, en este grupo la mitad de los pacientes eran mayores de 50 años. Entre los pacientes mayores, del 20% al 33% requiere cirugía de urgencia, lo que representa un porcentaje más alto que en personas jóvenes.⁵ Se ha reportado que la tasa de mortalidad para cirugía abdominal en pacientes geriátricos oscila entre un 15% a un

34%,⁶ porcentajes que pueden ascender acorde a las enfermedades concomitantes que frecuentemente acompañan a este grupo etario.

A comparación de los pacientes jóvenes, los ancianos tienen más probabilidad de requerir hospitalizaciones y cirugías.⁷ Además, la tasa de mortalidad asociada con cada una de las enfermedades que causan dolor abdominal es mayor en la población anciana que ingresa en un hospital, presumiblemente a causa de unas manifestaciones más sutiles, el retraso en el diagnóstico y quizá lo más importante, a la gravedad de sus patologías.⁸

Kim y colaboradores,⁹ describen complicaciones postoperatorias en 61% de los ancianos sometidos a cirugía como consecuencia de un cuadro de abdomen agudo sin que esta alta proporción influyera en la mortalidad. Por otro lado, Fenyö¹⁰ en su publicación reportó un 46% de complicaciones en los pacientes que fueron sometidos a cirugía de urgencia. Sin embargo, Kettunen,¹¹ encontró en su estudio que la morbilidad postoperatoria fue del 26%.

Es lógico pensar que este grupo etario de pacientes tiene un mayor riesgo quirúrgico, fundamentalmente por la pérdida de la reserva cardíaca y pulmonar, además del escenario de fragilidad que lo acompaña y que ha sido bien descrito. Lo anterior, se traduce como una disminución de la reserva funcional total.¹² Además, las complicaciones han sido asociadas a factores sociales que influyen en la prolongación de la estancia hospitalaria,¹³ con promedios de hasta 12.5 días posteriores a un evento quirúrgico.¹⁴

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que en todo el mundo se realizan cada año 234 millones de intervenciones quirúrgicas mayores, lo cual equivale a 3.9 operaciones por cada 100 personas. Esto ha contribuido a mejorar las condiciones de vida de la población, gracias a los avances científicos y tecnológicos relacionados con el área de la salud.¹⁵

En México, se han publicado las estadísticas que reportan un promedio de 300 mil cirugías de abdomen, y que de estas, 100 mil cirugías presentan complicaciones, de las que el 25 al 30% requerirán una nueva intervención.¹⁶

Al producirse el trauma quirúrgico, el organismo responderá con una serie de eventos neuroendocrinos y humorales que serán proporcionales a la intensidad del agente agresor.¹⁷

Dentro de la respuesta metabólica al trauma, se encuentra la activación del sistema nervioso simpático, supra-adrenal y adrenérgico que genera descarga de catecolaminas.¹⁸ Las acciones metabólicas de las catecolaminas, luego de la lesión quirúrgica, incluyen la glucogenólisis, la gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis.¹⁹

Asimismo, señales provenientes del foco traumático y la acción de algunas citocinas liberadas durante la fase aguda (TNF, IL-1 e IL-6), activan el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, lo que estimula la liberación de las llamadas hormonas contrarreguladoras, es decir: glucagón, adrenalina, noradrenalina, hormona del crecimiento (GH) y glucocorticoides (cortisol),²⁰ que en suma, sinergizan la producción de glucosa²¹ y producen alteraciones inmunitarias.²²

Lo anterior es debido a que el cortisol, tiene efectos inhibitorios sobre la inmunidad celular, ya que de su acción depende el efecto proteolítico del factor de necrosis tumoral (TNF), que estimula la lipólisis y potencia la acción de otras hormonas lipolíticas. La GH prepara a los monocitos fagocíticos para aumentar la producción de radicales libres de O₂, restaura la respuesta proliferativa de las células T, la síntesis de IL-2, aumenta la actividad de las células T *killer* e incrementa la síntesis de anticuerpos.²³

Si bien el acto anestésico quirúrgico modificará en mayor o menor medida la respuesta inflamatoria sistémica, es nuestra obligación, modularla para amortiguar la activación y/o amplificación de enfermedades cuya base es inflamatoria.

La predicción del grado de inflamación, puede llevarse a cabo mediante marcadores inflamatorios que arrojen factores pronósticos a corto plazo. Entre muchos

marcadores inflamatorios, varios estudios demostraron que la elevación de la relación neutrófilos / linfocitos (NLR) puede ser un predictor significativo de resultados adversos para pacientes con enfermedad cardiovascular o cáncer.²⁴ Se ha postulado que la NLR —por sus siglas en inglés— refleja el equilibrio entre la respuesta inmune innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos). Investigaciones anteriores han sugerido que el incremento en esta relación: Neutrófilo/Linfocito, se asocia con el aumento de la concentración de citoquinas pro-inflamatorias causantes de daños en el ADN celular.²⁵

Los momentos en los cuales se determina esta relación de neutrófilos con respecto a los linfocitos, es variable. Algunos determinan el valor obtenido de una muestra de sangre al ingreso hospitalario; otros, utilizan el valor máximo de la NLR durante la hospitalización, o bien, la cifra es obtenida de un promedio de tres lecturas realizadas durante la hospitalización. Sin embargo, hoy en día no hay estudios a nuestro conocimiento sobre el rango normal y variabilidad de la NLR en poblaciones sanas. Se han encontrado diferencias de medias entre la NLR en sujetos blancos, afroamericanos e hispanos con valores reportados en 1.76, 2.24 y 2.08 respectivamente.²⁶

Existen una gran variedad de factores y medicamentos que pueden disminuir la NLR, lo que sugeriría una atenuación en la respuesta inflamatoria ante el estrés metabólico.

Reportes actuales han enfocado su estudio a las propiedades anti-inflamatorias de la lidocaína dado su efecto sobre citoquinas pro-inflamatorias²⁷ con mejores efectos cuando es administrada durante la cirugía y posterior a la cirugía en presencia de un significativo estímulo nociceptivo.²⁸

La respuesta inflamatoria sistémica es una condición con frecuencia asociada a la cirugía y por ello su modulación tiene relevancia para el anestesiólogo de hoy.

La utilización de la lidocaína por perfusión intravenosa tomó fuerza en el área de dolor crónico y en 1892 Boas y col., publicaron la utilización de lidocaína intravenosa en pacientes con dolor por desaferentación.²⁹ Sin embargo, más que cómo

administrarla, lo que parece haber cambiado en los últimos años son las indicaciones para su uso.

Por largo tiempo, las propiedades bloqueantes de los canales de sodio, han determinado históricamente el uso mayoritario que se le otorga a la lidocaína como anestésico local y como antiarrítmico clase IB mediante su administración intravenosa.³⁰

Aún más, a principios de la década del año 2000, se empezaron a vislumbrar nuevas posibilidades terapéuticas para este fármaco y sus efectos en diversos órganos y sistemas en concentraciones subanestésicas de .5 a 5 mg/ml y un bolo inicial de 1 a 1.5 mg/kg/en un lapso de 3 a 5 minutos antes de la incisión quirúrgica seguida de una perfusión de 1.5 a 2 mg/kg/h y continuando la perfusión hasta por 12 hrs durante el postoperatorio a un ritmo de 1.33 mg/kg/h logrará efectos antiinflamatorios.³¹ A estas concentraciones los efectos en el canal de sodio son mínimos, por lo que se ha hipotetizado que la lidocaína ejerce su acción a través de receptores distintos a los de los canales de sodio ³² conjuntamente con algunas acciones como antagonista muscarínico³³, inhibidor de glicina³⁴, reducción en la producción de aminoácidos excitatorios³⁵, reducción en la producción de tromboxano A2³⁶, liberación de opiáceos endógenos³⁷, reducción de neurocininas³⁸ y finalmente la liberación de adenosin trifosfato.³⁹ Los posibles receptores para este abanico de efectos son: receptores acoplados de proteína G, ácido lisofosfatídico, tromboxano A2, y posiblemente receptores muscarínicos M1 de acetilcolina.⁴⁰

Otras publicaciones se dirigieron a describir la inhibición que ejerce la lidocaína sobre la liberación de neuropéptidos a nivel periférico y a su efecto antihiperálgico central,⁴¹ atribuyéndole así sus propiedades analgésicas, antihiperálgicas y anti-inflamatorias.⁴²

Hoy en día, existe un conocimiento amplio acerca de las indicaciones de la lidocaína sistémica para coadyuvar la analgesia con opioides durante el transoperatorio, con lo que se reduce la duración del íleo postoperatorio generado por el evento quirúrgico

en sí y el uso particularmente de opioides,^{43,44} a los que también se les ha atribuido efectos deletéreos sobre el sistema inmunológico.

Dada la cantidad de procedimientos existentes en la actualidad especialmente en población geriátrica y su tendencia al ascenso, será relevante cualquier investigación dirigida a aportar información que permita modular la respuesta inflamatoria como consecuencia del estrés quirúrgico y metabólico en pacientes vulnerables con la finalidad última de mejorar su evolución y pronóstico una vez que son ingresados a un contexto hospitalario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta inflamatoria durante una cirugía, es un proceso bien identificado como una respuesta metabólica al trauma. Si lográramos descubrir estrategias para reducir los efectos de este proceso, podríamos impactar favorablemente sobre complicaciones postoperatorias y con ello mejorar el pronóstico. El uso de lidocaína endovenosa ha sido ampliamente aceptado durante el transanestésico con la finalidad de coadyuvar la analgesia durante el trans y postoperatorio. Sin embargo no se ha planteado su posible efecto sobre marcadores inflamatorios, particularmente la relación neutrofilos/linfocitos. (NLR). De allí que nos planteamos el siguiente cuestionamiento:

¿El uso de lidocaína intravenosa disminuye el índice de neutrófilos /linfocitos en pacientes geriátricos sometidos a cirugía abdominal?

HIPOTESIS

El uso de lidocaína intravenosa disminuye el índice de neutrófilos /linfocitos en pacientes geriátricos sometidos a cirugía abdominal.

JUSTIFICACIÓN:

La cirugía abdominal es un procedimiento quirúrgico realizado con bastante frecuencia tanto a nivel mundial como a nivel nacional, que ha tenido implicaciones importantes en la estancia hospitalaria de los pacientes. Este punto ya se ha estudiado; sin embargo, la mayoría de los estudios son enfocados a la eficacia de la lidocaína con respecto al dolor postoperatorio. Por lo que existe hoy en día un vacío en el conocimiento acerca de cómo podría esta intervención modificar el proceso inflamatorio en el paciente que es sometido a un estrés quirúrgico.

En este sentido, es de cuantiosa valía cualquier estudio que aporte información acerca de si podemos aminorar la respuesta metabólica e inflamatoria en un escenario quirúrgico que es frecuente en nuestro medio, y en pacientes como el geriátrico en el que se ha planteado cursa con un estado de inflamación crónica secundario al mismo proceso de envejecimiento. La aportación de este estudio radica en brindar datos de las modificaciones que implica la administración de lidocaína intravenosa durante el transoperatorio, dado que es un medicamento económico, de fácil acceso y que ha sido considerado para contrarrestar el proceso inflamatorio quirúrgico evaluado mediante un marcador inflamatorio de bajo costo, pero que por desconocimiento pocas veces es utilizado.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar si el uso de lidocaína intravenosa disminuye el índice de neutrófilos /linfocitos en pacientes geriátricos sometidos a cirugía abdominal.

Objetivos específicos

- Realizar la medición de la relación neutrófilos/linfocitos antes y después de un evento quirúrgico como el de la cirugía abdominal después de una infusión de lidocaína intravenosa durante el transoperatorio.
- Realizar la medición de la relación neutrófilos/linfocitos antes y después de un evento quirúrgico como el de la cirugía abdominal en pacientes a los que no se les aplicó una infusión de lidocaína intravenosa durante el transoperatorio.
- Reportar la analgesia entre los grupos.
- Reportar el consumo de opioides.
- Reportar el comportamiento hemodinámico.
- Reportar los eventos adversos entre los grupos.

MATERIAL Y METODOS

- **Diseño del estudio:** Experimental
- **Tipo de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.
- **Universo del trabajo:** Todos los pacientes geriátricos que cumplieran con los criterios de inclusión y que fueron sometidos en forma electiva a cirugía abdominal en el periodo comprendido entre el mes de septiembre del 2015 hasta

el mes de noviembre del 2015, en el Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Tabla 2. VARIABLES INDEPENDIENTES.					
	Categoría	Escala de medición	Unidad de análisis	Definición conceptual	Definición operacional
Lidocaína	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Posibles respuestas: Presente-Ausente.	Bloqueador de los canales de sodio, usado frecuentement e como anestésico local, anti arrítmico y coadyuvante analgésico.	Se administró, durante la cirugía abdominal. Usamos un bolo inicial de 1.5 mg/kg/ lento y diluido en un lapso de 3 a 5 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguida de una perfusión de 2 mg/kg/h hasta el término de la cirugía.
Solución Fisiológica	cualitativa	Nominal dicotómica	Posibles respuestas: Presente-Ausente.	Falso comparador que se utilizó para un grupo control y que constó únicamente de solución fisiológica al 0.9%, la cual se aplicó de la misma forma y tendrá características físicas similares a la medicación en estudio.	Se administró, durante la cirugía abdominal. Usamos un bolo inicial equivalente en volumen al medicamento en estudio lento y diluido en un lapso de 3 a 5 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguida de una perfusión equivalente al medicamento en estudio hasta el término de la cirugía.

Tabla 3. VARIABLES DEPENDIENTES.

	Categoría	Escala de medición	Unidad de análisis	Definición operacional	Instrumento de medición
Índice neutrófilos/linfocitos	Cuantitativa	Discreta	t-student con un comportamiento normal de la muestra	El índice de neutrófilos/linfocitos definido como el recuento absoluto de neutrofilos dividido entre el recuento de linfocitos. Valor considerado como marcador inflamatorio.	Se tomó como referencia basal, el valor obtenido de la última biometría hemática reportada en el expediente, además del valor resultante de una biometría hemática de control tomada a las 24 horas posteriores al evento quirúrgico.
Presión arterial	Cuantitativa	Discreta	T-student, con un comportamiento normal de la muestra	Es la fuerza o presión que lleva la sangre a todas las partes del cuerpo y se reporta en milímetros de Mercurio (mmHg)	Se tomó el valor de la presión arterial basal evaluado por el baumanómetro cada 30 minutos hasta el término de la cirugía.
Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	Directa	T-student con un comportamiento normal de la muestra	Es el número de contracciones del corazón expresadas en latidos por minuto.	Se evaluó mediante el electrocardiograma continuo que proporciona este valor durante toda la cirugía.
Reportes de dolor	Cualitativa	Ordinal	U-Mann Whitney	Se midió la magnitud del dolor Con las posibles respuestas: <i>Dolor leve</i> (EVA 1 a 4) <i>Dolor moderado</i> (EVA 5 a 7) <i>Dolor severo</i> (EVA 8 a 10)	Escala visual o verbal numérica.
Consumo de narcóticos en el transanestésico	Cuantitativa	continua	t- student	Dosis total de narcótico empleada durante el procedimiento quirúrgico – anestésico.	Registramos la dosis total de narcótico en cada paciente.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra.

Para obtener el tamaño de la muestra, se tomó como variable principal la media de la NLR reportada en medias por Azab, ²⁶ el estudio en hispanos sanos obtuvo un NLR de 2.08. Debido a que no existen datos publicados de las modificaciones del NLR bajo la administración de una infusión de lidocaína o alguna otra medicación, tomamos como una diferencia de medias máxima a detectar de 0.5. Por lo cual, se utilizó una fórmula que comparó una diferencia de medias para el cálculo de número de sujetos necesarios por grupo con un nivel α de dos colas y un poder β de 0.84, el método de muestreo fue por asignación aleatoria mediante la tabla de números aleatorios.

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta})\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

- n = Número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos.
- Z_{α} = Valor de Z correspondiente al riesgo α fijado (1.96)
- Z_{β} = Valor de Z correspondiente al riesgo β fijado (0.84)
- σ = Desviación estándar reportada en la literatura (2.08)
- $\mu_1 - \mu_2$ = Diferencia máxima que se desea detectar (0.5)

$$n = 2 \left[\frac{(1.96 - 0.84)(2.08)}{0.5} \right]^2$$

$n= 43$ pacientes por grupo

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 60 años de edad.
- Pacientes sometidos a cirugía abdominal abierta.
- Pacientes ASA I,II,III.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- Pacientes que fueron sometidos a protocolos de analgesia, diferentes al de nuestro estudio.
- Pacientes en septicemia o en sepsis.
- Alergias al fármaco en estudio.
- Que contaron con alguna contraindicación para el uso del fármaco en estudio.
- Que no contaron con una biometría hemática actualizada (período mayor de 3 meses).
- Pacientes con padecimientos inmunológicos o neoplásicos.
- Pacientes que usaron esteroides o quimioterapia un mes previo de plantearle el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que estando en el estudio, requirieran de la suspensión del fármaco por cualquier motivo y que se pongan en riesgo las variables de seguridad del estudio.

(alergia no conocida, anafilaxia, complicaciones anestésico-quirúrgicas no inherentes a el estudio)

- Necesidad del uso de medicaciones diferentes a las planteadas en el estudio: inmunomoduladores, esteroides diferentes a la dexametasona (8 mg) durante el transanestésico.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que hayan aceptado participar en el estudio y que durante el mismo hayan decidido retirar su consentimiento informado. Muerte.

PROCEDIMIENTOS.

Se incluyeron a los pacientes geriátricos programados de forma electiva para cirugía abdominal, bajo anestesia general balanceada. La invitación y la selección de los pacientes se realizó por los investigadores involucrados en este proyecto. Los candidatos a participar, fueron detectados 24 horas antes de su cirugía para constatar que la biometría hemática estuviera actualizada y no tuviera una vigencia mayor a 3 meses. Si el paciente cumplía con los criterios de inclusión establecidos, planteamos el estudio detalladamente. Si decidían participar, dimos lectura al consentimiento informado y a las firmas de aprobación. Posteriormente, registramos en la hoja de recolección de datos correspondiente los datos clínicos y socio-demográficos de cada paciente, así como la cuenta de neutrófilos y linfocitos de la biometría hemática basal, para la obtención de la relación Neutrófilos/Linfocitos (NLR), la que se calculó dividiendo el primer valor sobre el segundo valor.

La asignación de los pacientes a los grupos de estudio se realizó por medio de una tabla de números aleatorios a cargo de un investigador independiente al estudio, quien además; preparó la solución y medicamentos a administrar. Una vez realizada la aleatorización y la preparación de la medicación, ésta se entregó a los investigadores a cargo del estudio para su aplicación. De esta forma, los grupos quedaron asignados de la siguiente forma:

Grupo L: Lidocaína bolo inicial de 1.5 mg/kg, aplicación lenta y diluida en un lapso de 3 a 5 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguida de una infusión a razón de 2 mg/kg/h en bomba electrónica, hasta el término de la cirugía.

Grupo C: Grupo control que consistió únicamente en solución fisiológica al 0.9 % en un bolo inicial equivalente en volumen al medicamento en estudio a comparar, para continuar con una infusión bajo el mismo método de aplicación que el grupo experimental.

La aplicación de los fármacos, fue llevada a cabo por dos investigadores a cargo del estudio y la dosificación en bolo inicial, fue administrada 5 minutos previos a la incisión quirúrgica, seguida de la infusión hasta el término de la cirugía.

Durante el periodo trans-anestésico, se registraron las variables hemodinámicas particularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el consumo de opioides, así como cualquier dato de efecto adverso.

Al término de la intervención quirúrgica el paciente pasó al área de unidad de cuidados post anestésicos y mediante una escala análogo visual se valoró la intensidad del dolor usando escalas tipo Likert.

A las 24 horas del término de la cirugía, se realizó por el investigador responsable una toma de una muestra de sangre para procesar la biometría hemática en el laboratorio de esta unidad. Obtenido el resultado, se realizó nuevamente el cálculo de la relación neutrófilos/linfocitos.

Los datos se registraron en una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio y vaciada para su análisis estadístico final en un mapa de variables del programa SPSS versión 21.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables clínicas y demográficas se analizaron con frecuencias y porcentajes para variables categóricas, medias y desviaciones estándar para variables continuas. Primero, evaluamos las diferencias entre los grupos con cambios en la media del NLR desde la cifra basal a la cifra final que fueron trabajadas como variables dependientes y analizadas usando la prueba t- Student para muestras independientes.

Los pacientes fueron incluidos en un análisis de cambio en la media (índice NLR) desde la evaluación preoperatoria a la postoperatoria usando un modelo lineal general de covarianza (ANCOVA), el cual contenía el índice basal como covariable y al grupo de tratamiento como el efecto de interés.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El objetivo general de la investigación en seres humanos, tanto adultos, como niños, es obtener información científica, para desarrollar un cuerpo de conocimientos que permita el manejo racional de la naturaleza en beneficio del hombre. La investigación en seres humanos se justifica por la ausencia de una población alterna en donde estudiar al hombre en sus diferentes etapas de desarrollo. Conocemos las implicaciones éticas del estudio, tanto en los medios utilizados como en los objetivos finales.

Todos los pacientes que participaron en el estudio se les protegió al máximo de:

- a) Daño físico, psicológico y social.
- b) Invasión de su vida privada y se garantizó el carácter confidencial de su participación así como el derecho de decidir si desea participar en el estudio, seguir en él o retirarse cuando él lo considere conveniente.

Se tuvo cuidado especial en aquellos sujetos que tuvieran una alta vulnerabilidad.

Este estudio no presentó algún riesgo adicional para los pacientes debido a que el fármaco en estudio es ampliamente utilizado en el área de anestesiología y simplemente reportamos la experiencia, además de que se encuentra en el cuadro básico del instituto.

Este proyecto de investigación se llevó a cabo en pacientes mexicanos, con base al reglamento de la Ley General de Salud en relación a materia de investigación para la salud.

Así mismo, cumple con los principios recomendados por la declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y la normatividad institucional en materia de investigación; cubriendo los principios de: Beneficencia, No maleficencia, Justicia y Equidad, tanto para el personal de salud, como para los pacientes, ya que aporta un avance en el conocimiento acerca de las propiedades antiinflamatorias de la lidocaína.

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y de Revisión Institucional, todos los pacientes, o sus representantes legalmente autorizados aceptaron y firmaron un consentimiento informado por escrito. La información obtenida se registró en una base de datos modificada en el programa SPSS para protección de identidad de cada paciente el que se identificó con un número según el grupo al que haya sido asignado. El investigador responsable fue el administrador de la base de datos y aseguró la confidencialidad de los participantes, dicha información tuvo un uso restringido, dado el régimen de protección de datos personales.

Finalmente, los resultados de este estudio fueron de utilidad para evaluar el beneficio en nuestra población de un medicamento que puede modificar la respuesta inflamatoria secundaria al estrés quirúrgico.

El presente estudio se apegó a lo establecido en:

- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Art.4.
- Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social.

- Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 de enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.
- Decreto Presidencial del 8 de junio de 1982 publicado en Diario Oficial de la Federación del 4 de agosto de 1982, que establece la formación de comisiones de Bioseguridad en las instituciones donde se efectúen investigaciones que utilicen radiaciones o trabajo en procedimientos de ingeniería genética.
- Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988. Poder Ejecutivo Federal Parte II, apartados 7.4 y 8.12 parte III, apartado 10.2.
- LEY GENERAL DE SALUD. Nueva Ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984.
- TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 05-08-2011.
- Ley General de Salud; Artículo 2º, Fracción VII, Artículo 3º, Fracción Título quinto, capítulo único, artículo 96 al 103.
- REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Manual de Organización de la Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación del H. Consejo Técnico, acuerdo No.1516/84 del 20 de junio de 1994.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.
- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
- 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.
- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975.
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983.
- 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989.
- 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

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

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

•59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos

- Médico residente del segundo y tercer año del servicio de anestesiología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI, y pacientes geriátricos hospitalizados para cirugía abdominal electiva.
- Asesores de tesis en diseño de investigación y metodología estadística a cargo de la logística del estudio.

Recursos materiales

- Medicamento: Lidocaína simple 2% (incluida dentro del cuadro básico del Instituto).
- Tubos para biometría hemática
- Jeringas con aguja
- Expediente clínico
- Área quirúrgica para la recolección de datos
- Bomba de infusión
- Registro de anestesiología
- Impresora
- Hojas de papel
- Computadora, programa SPSS Versión 21.

Recursos financieros:

- Los costos de la papelería fueron cubiertos por la institución.
- Medicamento (Lidocaína simple 2%) y tubos de biometría hemática así como el procesamiento de la misma, fueron provisionados con el presupuesto de la UMAE.

PERSPECTIVAS:

Las perspectivas de este estudio piloto fueron proponer que la infusión de lidocaína intravenosa durante el transoperatorio, a las dosis ya mencionadas puede tener efectos antiinflamatorios, medibles mediante relación neutrófilos/linfocitos después de un evento quirúrgico como la cirugía abdominal comparados con los parámetros sanguíneos basales. No se han realizado estudios de esta relación como marcador de inflamación directamente relacionado con la administración de lidocaína endovenosa, de allí que este estudio sugiera continuar investigando este fenómeno.

RESULTADOS:

Población:

El estudio fue realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, fue sometido y aceptado por el comité de ética de este hospital con el número de registro R-2015-3601-177 y a la Dra. Dulce María Rascón como investigador responsable del estudio. Hasta el momento reportaremos un análisis preliminar en el que se incluyeron un total de 34 pacientes, que se dividieron en dos grupos por conveniencia de los criterios de inclusión, el **Grupo L** conformado por 23 pacientes, a quienes se les administró lidocaína hasta el término de la cirugía y el **Grupo C**, correspondiente al grupo control de 11 pacientes a los que se les administro únicamente solución fisiológica al 0.9 % con un volumen equivalente al medicamento a comparar. No se realizó análisis de diferimientos de pacientes pues no

se presentó el caso de que algún paciente tuviera que abandonar el estudio. La edad promedio de la muestra fue de 68.48 ± 6.9 para el grupo el grupo control y de 68.48 ± 7.35 para el grupo lidocaína, con un valor de $p= .882$, en el análisis de esta variable se uso la prueba de t de student previas pruebas de homogeneidad y homocedasticidad que resultaron un valor de p mayor de 0.05. Las características de género de la población analizada se encuentran en la Tabla I. Todos los casos reclutados correspondieron a pacientes geriátricos ASA II y III sometidos de forma electiva a cirugía abdominal.

TABLA I. Distribución de las variables sociodemográficas entre los grupos.

	GRUPO C	GRUPO L	Valor de P
GENERO N (%)			
- Femenino	12(35.3%)	11 (32.4%)	0 .529
- Masculino	7 (20.6%)	4 (11.8%)	
ESTADO CIVIL N (%)			
- Casado	13 (38.2%)	5 (14.7%)	0.400
- Viudo	2 (8.7%)	0	
- Soltero	8 (23.5%)	6 (17.6%)	

*Las variables como género y estado civil se evaluaron mediante **Chi cuadrada de Pearson**. Con reporte del valor de p para la prueba.*

En los diagnósticos en los pacientes sometidos al estudio se encontró homogeneidad en los dos grupos con un valor de $p= .381$ y fueron analizados mediante la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Lo mismo para el análisis de las cirugías realizadas en donde encontramos un valor de $p= .472$. El detalle de los diagnósticos y procedimientos así como el resto de las variables clínicas se muestran en la tabla II.

TABLA II: Distribución porcentual de las variables clínicas entre los dos grupos en estudio.

	GRUPO C	GRUPO L	Valor de P
Comórbidos N (%)			
- Asma	1 (2.9%)	0	.650
- CUCI	1 (2.9%)	0	
- DM 2	2 (5.9%)	0	
- DM2+HTA	2 (5.9%)	2 (5.9%)	
- DM2+HTA+anemia	1 (2.9%)	0	
- FA	1 (2.9%)	0	
- HTA	1 (2.9%)	1 (2.9%)	
- Hepatopatía crónica	1(2.9%)	0	
- Hepatitis autoinmune	0	1 (2.9%)	
- Hiperplasia prostática	0	1 (2.9%)	
- Hipotiroidismo	1(2.9%)	0	
- Osteoartritis	1(2.9%)	0	
- Trastorno de ansiedad	1(2.9%)	0	
- Sin comorbilidades	7(20.6%)	6 (17.6%)	
ASA N (%)			
- II	7(20.6%)	3(8.8%)	0.850
- III	16(47.1%)	8(23.5%)	
Diagnóstico N (%)			
- Abdomen agudo	0	2(5.9%)	0.381
- Masa abdominal	1 (2.9%)	0	
- Bilioperitoneo	1 (2.9%)	0	
- Colecistitis crónica agudizada	2 (5.9%)	5 (14.5%)	
- Colecistitis + perforación de la vía biliar	0	3(8.7%)	
- Dehiscencia de herida quirúrgica	1(2.9%)	1(2.9%)	
- Crohn		0	
- Estenosis Duodenal	1(2.9%)	0	
- Evisceración	1(2.9%)	0	
- Fistula + status de Ileostomía	1(2.9%)	0	
- Fistula colovaginal	1(2.9%)	0	
- Fístula enterocutánea	1(2.9%)	0	
- Granuloma	1(2.9%)	1(2.9%)	
- Hemicolectomía derecha	0	1(2.9%)	
- Hepatopatía crónica	0	0	
- Hernia	1(2.9%)	0	
- Lesión de vía biliar	1(2.9%)	0	
- Oclusión intestinal	2(5.9%)	1(2.9%)	
- Perforación intestinal	2(5.9%)	1(2.9%)	
- Pseudoquiste	3(8.7%)	0	
- Quiste hepático	1(2.9%)	0	
- Síndrome de intestino corto	1(2.9%)	0	
- Status de ileostomía	1(2.9%)	0	
	1(2.9%)	1(2.9%)	
Cirugía realizada N (%)			
- Cierre de pared	2(5.9%)	0	0.472
- Cirugía de derivación	1(2.9%)	0	
- Colectistomía abierta	1(2.9%)	3(8.8%)	
- Colocación de Sonda T	1(2.9%)	0	
- Desmantelamiento de anastomosis	2(5.9%)	0	
- Cierre de fístula colovaginal	1(2.9%)	0	
- Hepatoyeyunoanastomosis	1(2.9%)	1(2.9%)	
- LAPE	8(23.4%)	6(17.6%)	
- Plastias por hernias	2(5.9%)	0	
- Restitución de tránsito intestinal	1(2.9%)	1(2.9%)	
- Toma de biopsia	3(8.8%)	0	

HTA= Hipertensión arterial. DM 2= Diabetes Mellitus 2. FA=Fibrilación auricular. CUCI= Colitis ulcerosa crónica inespecífica. LAPE= Laparotomía exploradora. Grupo C (control) y grupo L (Lidocaína). El análisis de las variables cualitativas nominales fueron analizadas mediante **Chi cuadrada de Pearson**.

Variables hemodinámicas:

Una vez que se realizó el análisis de nuestra población, continuamos con el análisis de las variables hemodinámicas de interés: presión arterial media trans operatoria, frecuencia cardíaca transoperatoria, frecuencia respiratoria transoperatoria, presión arterial media en UCPA (Unidades de Cuidados Postanestesia), frecuencia cardíaca en UCPA, frecuencia respiratoria en UCPA. Todas las mediciones se realizaron en los diferentes tiempos de importancia para este estudio piloto, a decir, una medición basal, y posterior a la administración de lidocaína. El desglose del comportamiento de estas variables hemodinámicas se detalla en la tabla III.

TABLA III. Detalle de las variables hemodinámicas reportadas en los grupos de estudio

VARIABLE HEMODINÁMICA	GRUPO C	GRUPO L	Valor de P
BASAL			
- Presión Arterial media transoperatoria (mmHg)	96.83 ± 18	98.36 ± 16	0.815
- Frecuencia cardíaca transoperatoria	79.30 ± 17	78.36 ± 13	0.874
- Frecuencia respiratoria transoperatoria	17.74 ± 1.8	17.82 ± 1.9	0.909
POST-INFUSIÓN			
- Presión arterial media en UCPA(mmHg)	91.83 ± 8.26	99.64±14.96	0.05*
- Frecuencia cardíaca en UCPA	79.96±10.43	79.91±19.17	0.993
- Frecuencia respiratoria en UCPA	18.22±1.38	17.64±3.54	1.000

Grupo C (control) y grupo L (Lidocaína). UCPA= Unidad de Cuidados Postanestésicos. Las variables fueron analizadas mediante **t-Student** para muestras independientes. El valor se expreso con **media y desviación estándar**.

* Diferencia estadística significativa.

Analgésia:

Para la evaluación del dolor, utilizamos la escala verbal numérica, en el momento postoperatorio después de permanecer en la Unidad de cuidados postanestesia por más de 30 minutos. Dado que el reporte de dolor es una variable subjetiva, degradamos la variable a una escala tipo Likert (leve, moderado y severo). Para visualizar el resultado a detalle ver tabla IV.

TABLA IV: Distribución porcentual de dolor en la unidad de cuidados post anestésicos.

	GRUPO C	GRUPO L	Valor de P
EVA			
- Leve	3(8.8%)	2 (5.9%)	
- Moderado	13(38.2%)	6(17.6%)	0.921
- Severo	7 (20.6%)	3(8.8%)	

Relación del índice Neutrófilos/linfocitos:

En la tabla V, se resumen las dosis totales usadas de lidocaína durante la realización de las cirugías ya mencionadas, en donde se realizó la prueba de homogeneidad para ver si esta variable contaba con un comportamiento normal usando la prueba de kolmogorov-Smirnof que resultó con un valor de $p > 0.05$. Posterior a este análisis se aplicó la prueba de t de student par la variable y encontramos diferencias estadísticamente significativas en el Grupo de Lidocaína en la relación neutrófilos /linfocitos con respecto a la basal.

TABLA V. Distribución numérica de los pacientes de acuerdo a la sedación de los grupos analizados.

	GRUPO C	GRUPO L	Valor de P
Lidocaína total (mg)	-----	359.3 ± 263.8	-----
Índice Neutrofilos /linfocitos basal	4.8 ± 4.7	5.9 ± 4.9	0.531
Consumo transanestésico total de opioides (mcg)	593.4 ± 190.7	615.9 ± 311.5	0.796
Índice Neutrofilos /linfocitos 24 hrs después de la cirugía	9.4 ± 8.	4.3 ± 3.5	0.05*

*Grupo C (control) y grupo L (lidocaína). Las variables fueron analizadas mediante Prueba T de student. El valor de lidocaína está expresado en miligramos y para los opioides en microgramos, se reportan las medias de dichos datos y el valor de P. * Diferencia estadística significativa.*

DISCUSIÓN:

Aproximadamente el 14 % de la población latina será anciana para el siglo XXI y esto representará 1.6×10^6 habitantes ⁴⁵, desde antaño se considera al anciano un paciente de alto riesgo. Ello se debe, al deterioro biológico progresivo que incluye: depresión del sistema inmune, disfunción del sistema neurohormonal y arteriosclerosis generalizada moderada o avanzada, a la mayor prevalencia de enfermedades asociadas: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus. ⁴⁶ Durante un procedimiento quirúrgico se desencadenan muchos eventos estresantes capaces de ocasionar el incremento de la frecuencia cardíaca, por estimulación del sistema nervioso autónomo, así como la consecuente liberación de catecolaminas manifestándose hipertensión o hipotensión arterial según las variaciones quirúrgicas del gasto cardíaco así como la precarga y la postcarga o bien las resistencias vasculares periféricas. Desde entonces se ha

perseguido profundizar el nivel anestésico tratando de abolir todas estas respuestas hemodinámicas brindando mayor estabilidad transoperatoria y por ende una mejor evolución y recuperación postoperatoria.⁴⁷

Aunado a ello si estos pacientes con sometidos a un trauma quirúrgico esto por ende desencadena 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.⁴⁸

A su vez, la inmunosupresión postoperatoria va a estar determinada por la intensidad del trauma quirúrgico. En la cirugía laparoscópica, el daño tisular es menor que en la cirugía convencional por lo tanto los niveles postoperatorio de proteína C reactiva (proteína de fase aguda), leucocitos e interleucina-6 son significativamente menores que en la cirugía abdominal abierta. Esto se debe al papel que juegan los macrófagos del peritoneo en la respuesta al estrés en la cirugía intra abdominal, en los cuales se produce una disminución de la fagocitosis y un aumento en la producción de citoquinas, lo que va seguido de una inmunosupresión a nivel local.⁴⁹ De allí la importancia de estudiar El índice neutrofilo/linfocito (NLR), definido como el recuento absoluto de neutrofilos 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.⁵⁰

A principios de la década del año 2000 se empezaron a vislumbrar nuevas posibilidades terapéuticas debido a los fenómenos inflamatorios consecuencia de los procedimientos quirúrgicos y como ejemplo de estas intervenciones se ha destacado a la lidocaína mediante la administración intravenosa, dados sus efectos antiinflamatorios en distintos órganos y sistemas en concentraciones subanestésicas.⁵¹

La lidocaína promueve un efecto analgésico⁵², antihiperálgico⁵³ y antiinflamatorio⁵⁴.

Los canales de sodio voltaje-dependientes son las dianas clásicas de la lidocaína, la acción analgésica y antiinflamatoria también se produce a través de canales de calcio y potasio y receptores acoplados a la proteína G.⁵⁵

En este estudio la distribución de las cirugías, los diagnósticos así como la clasificación de ASA y las comorbilidades recopiladas en nuestra población fue de una forma homogénea pues los valores de p no mostraron diferencias entre los dos grupos. Por lo que se descarta que las variables socio-clínico- demográficas puedan interferir en los resultados del estudio.

También encontramos que la infusión de lidocaína intravenosa causó un efecto reductor transoperatorio sobre la frecuencia cardíaca clínicamente irrelevante sin mayor repercusión sobre frecuencia respiratoria y presión arterial. Por otro lado, se ha documentado en numerosos estudios, que en la anestesia general balanceada la lidocaína disminuye la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalados y ha sido usada para disminuir los requerimientos de otros fármacos.⁵⁶ En nuestro reporte preliminar, no hemos encontrado dicho efecto, esto puede ser debido a la variabilidad en el tipo de cirugía y a la duración de las mismas, pero también a la cantidad de pacientes analizados, ya que como podemos observar, el consumo de opioides fue mayor en el grupo lidocaína. También puede influir la gravedad con la que ingresa un paciente según el estado físico clasificado mediante el ASA (American Society of Anesthesiologists) puesto que implica ajustar tasas de infusión según la descompensación de en los diferentes momentos quirúrgicos y a las diversas patologías con las que cursa cada paciente, por lo que puede volverse complicado homogeneizar y controlar estas variables.

Una de las aplicaciones terapéuticas más estudiadas es la utilización de lidocaína intravenosa como modulador de la respuesta inflamatoria sistémica, lo que ya ha sido reportado en otros estudios⁵⁷.

En este reporte preliminar, ya hemos encontrado una diferencia de la relación neutrofilos /linfocitos medida a las 24 horas después de la realización de la cirugía justo en el grupo al que se le aplicó la infusión de lidocaína, lo que no difiere mucho a lo que se encuentra publicado ya en la literatura. Debemos comparar este resultado con respecto a los pacientes del grupo control en quienes lejos de observarse una disminución de esta relación, hay un incremento casi del doble a las 24 horas de su medición.

Dentro de las limitantes de este estudio piloto, vale la pena destacar el tamaño de la muestra pequeño, la cual será incrementada para así reportar resultados con un valor más concluyente tanto clínico como estadístico. No obstante el estudio es valioso por sí mismo ya que con estos resultados invita a continuar y profundizar en el estudio de la lidocaína y sus efectos antiinflamatorios e incrementar la difusión de esta relación de alta accesibilidad.

CONCLUSIÓN:

La administración de lidocaína en bolo inicial de 1.5 mg/kg/ antes de la incisión quirúrgica, seguida de una perfusión de 2 mg/kg/h hasta el término de la cirugía disminuye la relación neutrófilos/linfocitos a las 24 hrs del procedimiento quirúrgico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividad	Mar 15	Abr 15	May 15	Jun 15	Jul 15	Ago 15	Sep 15	Oct 15	Nov 15	Dic 15
Búsqueda de bibliografía	X									
Elaboración de protocolo		X	X							
Registro de protocolo				X						
Recolección de información					X	X	X	X		
Análisis de resultados									X	
Reporte final y entrega										X

ANEXOS

Anexo 1:

Anexo 1. Hoja de captura

Índice neutrófilos/linfocitos en pacientes sometidos a cirugía abdominal bajo infusión de lidocaína intravenosa

N° DE FOLIO		
-------------	--	--

N° DE AFILIACION:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: M F

ESTADO CIVIL: Soltero(a): Casado(a): Viudo(a): Separado (a)/Divorciado(a):

DIAGNOSTICO: _____ ASA: _____

CIRUGÍA PROGRAMADA :

COMORBILIDADES:

Diabetes Mellitus tipo 2: _____ Hipertensión arterial sistémica: _____ EPOC: _____ Cardiopatía: _____
Nefropatía: _____ Enfermedad ácido péptica: _____
Hipotiroidismo: _____ Hipertiroidismo: _____ Otros: _____

RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS BASAL:
ANTIGÜEDAD DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA:

SIGNOS VITALES TRANS OPERATORIO (Promedio):
TA: _____ PAM: _____ FC: _____ FR: _____

CONSUMO TRANSANESTÉSICO TOTAL DE OPIODES:

EVA EN UCPA:
Dolor leve: (EVA 1 a 4) Dolor moderado: (EVA 5 a 7) Dolor Severo: (EVA 8 a 10)

SIGNOS VITALES UCPA (Promedio):
TA: _____ mmHg PAM: _____ mmHg FC: _____ X' FR: _____ X'

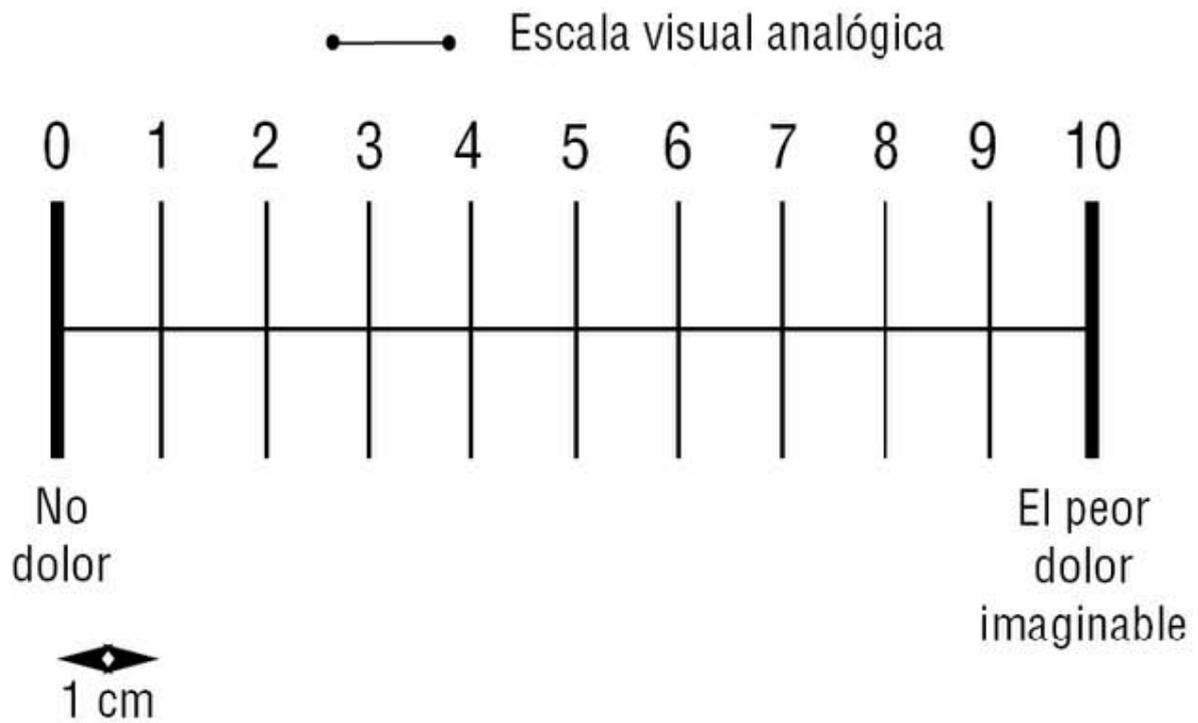
RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS 24 HRS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA:

EFFECTOS ADVERSOS: SI NO

Cuales. _____

Anexo 3:

ESCALA VISUAL ANALOGA





Anexo 4:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Servicio Anestesiología, Hospital Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

“Índice neutrófilos /linfocitos en pacientes sometidos a cirugía abdominal bajo infusión de lidocaína intravenosa”

Lo (a) invitamos a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en el Hospital De especialidades UMAE CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”.

El estudio tiene como propósito evaluar el efecto de la lidocaína (un medicamento con propiedades para desinflamar). El medicamento será administrado durante su cirugía por el anestesiólogo durante toda la cirugía. Este efecto para desinflamar, será evaluado con una muestra de sangre que le tomaremos 24 horas después de que haya sido operado.

Para ello, tendremos que introducir una aguja en la vena más accesible y obtener la cantidad de sangre que se necesita para que se realice un nuevo análisis llamado biometría hemática. Este análisis, nos reporta si disminuyeron la cantidad de células que participan en la inflamación que se produce de manera normal después de una cirugía. Con este estudio, esperamos encontrar más información acerca de si la lidocaína (que usted probablemente conoce como un medicamento que anestesia o duerme la piel), puede ayudar a disminuir la inflamación haciendo un conteo de su número de células.

Usted será invitado(a) a participar en este estudio porque cumple con los criterios necesarios, por lo que pensamos podría ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que usted, otras **85** personas más serán invitadas a participar.

Su participación en este estudio será completamente voluntaria. Deberá leer la información que le proporcionamos y hacer las preguntas que desee antes de decidir si deseará o no, participar.

Si usted aceptara participar ocurrirá lo siguiente:

1) Procedimientos que son de rutina en la atención de estos pacientes:

a) Realizaremos una valoración antes de la anestesia, que se realiza de forma habitual por parte de un investigador que contribuye a este estudio. En la valoración se le dará información sobre aspectos de la anestesia y cirugía, así como la resolución de dudas de los procedimientos a realizar.

b) Usted antes de entrar a quirófano, tendrá colocado un catéter en una vena por medio de una o varias punciones, con el fin de aplicar soluciones y medicamentos durante su cirugía. En algunas ocasiones el procedimiento para la inyección de la vena puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón. Cabe mencionar que la introducción de la aguja en su vena será realizada por una enfermera cuando este en la cama asignada.

2) Procedimientos específicos de esta investigación:

a) Se hará el monitoreo habitual a base de: registro del latido de corazón, de su respiración y de la presión arterial. Aclaramos que estos procedimientos no son invasivos o dolorosos y se realizan en forma rutinaria a todos los pacientes.

b) Si sus signos vitales son adecuados para continuar con el procedimiento, se iniciará con la administración del medicamento a estudiar.

c) Debido al tipo de cirugía al que usted se encuentra programado(a), será manejado con anestesia general que es la mejor técnica anestésica en este tipo de procedimientos.

Cinco minutos antes a que inicie la cirugía le administraremos el medicamento que estamos estudiando, el cual es de uso común en la institución y esperamos le ayude a disminuir la inflamación, con esto intentaremos demostrar los beneficios de este medicamento para usted y la población en general.

d) Usted será asignado al azar a uno de los dos grupos a estudiar, los cuales pueden ser: el grupo lidocaína (que es el fármaco que intentamos estudiar), o bien al grupo al que no se le administrará lidocaína (grupo control con suero).

Los investigadores a cargo del estudio, no sabrán a que grupo pertenece usted, ya que la persona que asigna a los pacientes a los grupos es un investigador externo al estudio.

Cabe mencionar que usted no quedará desprotegido de medicaciones que disminuyan la inflamación que se genera después de la cirugía. Ya que, durante las cirugías de forma rutinaria aplicamos analgésicos y otro tipo de antiinflamatorios.

La lidocaína o bien el suero se administrarán posteriormente a que se realice el primer corte en su piel, una vez anestesiado.

e) Al término de la cirugía, pasará al área de recuperación, en donde se evaluará la presencia de dolor, donde usted deberá dar un número del cero al diez, cero significa nada de dolor y diez que el dolor que usted presenta es insoportable.

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

No recibirá ningún beneficio directo al participar en este estudio.

Un beneficio de su participación es que posiblemente demostremos menos inflamación después de la cirugía después de aplicar lidocaína por su vena a lo largo de su operación.

Lo anterior, a largo plazo, puede permitir su pronta movilización, menor dolor, así como incorporarse a sus actividades diarias más rápido.

Es importante mencionarle acerca de los posibles riesgos durante su participación, sobre todo con la aplicación de lidocaína intravenosa, en donde se han reportado reacciones alérgicas, aumento de la frecuencia cardiaca, sudoración, náusea, vómito, dolor de cabeza, zumbido de oídos, sabor metálico de la boca. Estos síntomas están asociados frecuentemente a la administración a dosis altas de lidocaína, por lo que usted puede estar tranquilo debido a que las dosis que administraremos son

sumamente pequeñas. A pesar de esto y de que se presente algún síntoma de los mencionados, usted recibirá atención inmediata y le garantizamos la vigilancia y monitoreo durante el estudio. Además de que estamos preparados para manejar cualquier complicación que se presente debido a que estas son reversibles.

Los resultados del presente estudio contribuirán al avance del estudio de las medidas que se deben de realizar para reducir el proceso inflamatorio de un paciente geriátrico quirúrgico, mediante la administración de lidocaína, estos datos también brindarán información relevante para, mejorar la atención de personas como usted y brindará información de gran utilidad para futuras investigaciones.

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

La participación en la investigación es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar, su decisión, no afectará su relación con el Instituto y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o, será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico tratante del servicio de cirugía, su médico familiar, el personal de quirófano y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Garantizamos la disponibilidad del tratamiento médico necesario para atender su condición de salud actual así como la atención médica ante cualquier problema que pueda surgir a lo largo del estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 hrs a 18:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Corona Balcázar Gloria María del Pilar o la Dra. Dulce María Rascón Martínez investigadoras responsable del estudio, a los teléfonos: cel. 5533665976 / 5542410378.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo

prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.



Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con el participante

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Jones RS, Claridge J. Abdomen agudo. En: Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, editores. Sabiston, Tratado de cirugía. 17a edición. Génova, Madrid: Editorial Elsevier Iberoamericana; 2004. p. 1221-38.
- ² Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD. Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21:61-72.
- ³ Cartwright S, Knudson M. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician.* 2008;77:971-8.
- ⁴ Valdés J, Mederos N, Barrera J, Cantero R, Pedroso Y, Jémbere B. Abdomen agudo quirúrgico en el anciano. *Rev Cubana Cir.* 2002;41:23-7.
- ⁵ Lyon C, Clark D. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician.* 2006;74:1537-44.
- ⁶ Sanabria A, Mora M, Domínguez LC, Vega V, Osorio C. Validación de la escala diagnóstica de Alvarado en pacientes con dolor abdominal sugestivo de apendicitis en un centro de segundo nivel de complejidad. *Rev Colomb Cir.* 2010;25:195-201.
- ⁷ Kizer KW, Vassar M. Emergency department diagnosis of abdominal disorders in the elderly. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 357-362.
- ⁸ Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth* 2001; 87: 608-624.
- ⁹ Kim J-P, Kim S-J, Lee J-H, Kim S-W, Choi M-G, Yu H-J. Surgery in the aged in Korea. *Arch Surg* 1998; 133: 18-23.
- ¹⁰ Hu S-C, Yen D, Yu Y-C, Kao W-F, Wang L-M. Elderly use of the ED in an Asian metropolis. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 95-99.
- ¹¹ Kettunen J, Paajanen H, Kostiainen S. Emergency abdominal surgery in the elderly. [Abstract]. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:106-8).
- ¹² Ergina PL, Gold SL, Meakins JL. Perioperative care of the elderly patient. *World J Surg* 1993; 17:192-198.

-
- ¹³ Fenyö G. Acute abdominal disease in the elderly, Experience from two series in Stockholm. *Am J Surg* 1982; 143: 751-754.
- ¹⁴ Miettinen P, Pasanen P, Salonen A, Lahtinen J, Alhava E. The outcome of elderly patients after operation for acute abdomen. [Abstract]. *Ann Chir Gynaecol* 1996; 85:11-15.
- ¹⁵ Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay JM, Flamant Y. French Association for Surgical Research. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg* 2003; 138: 314- 324.
- ¹⁶ Vargas-Domínguez A, Ortega-León LH, Rodríguez-Báez A, López-López JM, Zaldívar-Ramírez FR, Montalvo-Javé E. Vigilancia epidemiológica de infección del sitio operatorio superficial. Estudio comparativo de tres años. *Cir Ciruj* 2001; 69: 177-180.
- ¹⁷ Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G. Trauma: the role of the innate immune system. *World J Emerg Surg.* 2006;1:15-21.
- ¹⁸ Valdés J. Respuesta metabólica al trauma. *Arch Cir Gen Dig [Internet]*. 2000 [citado 20 Feb 2010];23(1).
- ¹⁹ Hernández Pedroso W, Chávez Pérez E, Rittoles Navarro A. Nutrición enteral precoz en el paciente lesionado complejo. *Rev Cubana Med Intens Emerg [Internet]*. 2007 [citado 8 Dic 2009];6(2).
- ²⁰ Enrique-Santos O. Fisiopatología de la respuesta inflamatoria durante el perioperatorio. *Rev Mex Anesthesiol.* 2007;30(1):157-9.
- ²¹ Molina Ramos F. Apoyo nutricional en el enfermo grave. En: Villazón Sahún A, Arenas Márquez H. *Nutrición enteral y parenteral*. México, DF: Interamericana McGraw-Hill; 1994. p. 204-7.
- ²² Hasselgren P, Teao G. Respuesta metabólica en el trauma y la infección. En: Nyhus LM, Baker RJ, Fisher JE. *El dominio de la cirugía. Mastery of Surgery*. 3ª. ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1999. p. 3-24.
- ²³ Lucin KM, Sanders VM, Popovich PG. Stress hormones collaborate to induce lymphocyte apoptosis alter high level spinal cord injury. *J Neurochem.* 2009 Sep;110(5):1409-21.

-
- ²⁴ Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C : Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*, 2013; 108(4): 901–7
- ²⁵ Szkandera J, Absenger G, Liegl-Atzwanger B: Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br J Cancer*, 2013; 108(8): 1677–83
- ²⁶ Azab Basem, Camacho Rivera Marlene, Tiaoli Emanuela: Neutrophil Lymphocyte Ratio in NHANES, *Plos One* ,November 2014; 9 (11) 61-66
- ²⁷ Yardeni I, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine on Postoperative Pain and Immune Function. *Anesth Analg* 2009; 109(5): 1464-9.
- ²⁸ Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioidrefractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37:85–93.
- ²⁹ Kaba A : Intravenous Lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2001;106:11-18
- ³⁰ Kuo CP: Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and IV infusion of lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesthe* 2006;97:640-646.
- ³¹ Marret E Rolin M, Beaussier M, Bonnet F.: Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95 (11):1331- 1338
- ³² Hans GA, Lauwick SM, Kaba A, Bonhomme V, Struys MMRF, Intravenous lidocaine infusion reduces bispectral index-guided requirements of propofol only during surgical stimulation. *Br J Anaesth* 2010 .105 (4):471-479.
- ³³ Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, Taljaard M, Reid D. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth*. 2010;57:759–766.
- ³⁴ Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y, Nishikawa K, Narimatsu E. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain*. 2002;100:77–89.

-
- ³⁵ Dirks J, Fabricius P, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. The effect of systemic lidocaine on pain and secondary hyperalgesia associated with the heat/capsaicin sensitization model in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2000;91:967–972
- ³⁶ Lauwick S, Kim do J, Michelagnoli G, Mistraretti G, Feldman L, Fried G. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754–760.
- ³⁷ Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246:192–200.
- ³⁸ Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Jr, Patel MK, Wilkins LJ, Mehta SA. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998;86:235–239.
- ³⁹ White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:577–585.
- ⁴⁰ Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gbhard MM, Martin E; Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Anesthesiology* 1997;87: 617-624.
- ⁴¹ Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schueltler J, Schmeltz M. Perioperative Intravenous Lidocaine has Preventive Effects on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Major Abdominal Surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1050-5.
- ⁴² Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006;22:266–271.
- ⁴³ Omote K. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain management: novel strategy with a long-established drug. *Anesthesiology* 2007; 106: 5-6.
- ⁴⁴ Ness TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology* 2000; 92: 1685-91.
- ⁴⁵ Álvarez A, Barrero R, Prado J. Morbilidad y mortalidad en los ingresados de urgencia en el servicio de cirugía general. *Rev Cubana Cir* 1990;29(4):547-58.

-
- ⁴⁶ Cepero JM, Vidal L, López A. Morbilidad y mortalidad quirúrgica de urgencia en el anciano. *Rev Cubana Cir* 1990;29(4):598-605.
- ⁴⁷ R. Werdehausen, D. Kremer, T. Brandenburger, *et al.* Lidocaine metabolites inhibit glycine transporter 1: a novel mechanism for the analgesic action of systemic lidocaine? *Anesthesiology.*, 116 (2012), pp. 147–158
- ⁴⁸ Little RA, Girolami A. Trauma metabolism-ebb and flow revisited. *Br J Intensive Care* 1999;9:142-6.
- ⁴⁹ Madrigal García I, Moreno Cuesta J, Rubio Vitaller A. Respuesta al estrés prequirúrgico en la cirugía sin ingreso: efectos sobre las poblaciones linfocitarias de un procedimiento de psicoprofilaxis quirúrgica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52:383-88.
- ⁵⁰ Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137 (2): 425-8.
- ⁵¹ E. . Lin, S.E. Calvano, S.F. Lowry Inflammatory cytokines and cell response in surgery *Surgery.*, 127 (2000), pp. 117–126
- ⁵² W. Koppert, M. Weigand, F. Neumann, *et al* Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery *Anesth Analg.*, 98 (2004), pp. 1050–1055.
- ⁵³ W. Koppert, M. Weigand, F. Neumann, *et al* Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery *Anesth Analg.*, 98 (2004), pp. 1050–1055.
- ⁵⁴ R. Amir, C.E. Argoff, G.J. Bennett, *et al.* The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain *J Pain.*, 7 (2006), pp. S1–S29
- ⁵⁵ S. Canavero, V. Bonicalzi Drug therapy of trigeminal neuralgia *Expert Rev Neurother.*, 6 (2006), pp. 429–440.

⁵⁶ F. Martin, K. Cherif, M.E. Gentili, *et al.* Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty *Anesthesiology.*, 109 (2008), pp. 118–123

⁵⁷ Moher, K.F. Schulz, D.G. Altman, The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials *Lancet.*, 357 (2001), pp. 1191–1194.