



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO.

**“Alteración del índice Neutrófilos/Linfocitos por anestesia
general balanceada en pacientes que se someten a mastectomía
radical en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. YURIDIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ.

Residente de 3er grado de Anestesiología

ASERORES:

Dr. Ernesto Alonso Ceballos Hernández.

Dr. José Antonio de Jesus Álvarez Canales.

León, Gto. Marzo 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.

ÍNDICE.

Antecedentes	1
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos	10
Hipótesis	11
Métodos	12
Análisis estadístico	15
Aspectos éticos	16
Resultados	17
Discusión	28
Conclusión	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos.	

ANTECEDENTES

La anestesiología ha evolucionado de manera importante en los últimos años, parte de este desarrollo ha ido de la mano con los avances en la inmunología. La actuación del anestesiólogo en el peri operatorio es determinante para el resultado del paciente. El estrés quirúrgico, el propio procedimiento o técnica anestésica y otras implicaciones asociadas como dolor, transfusión sanguínea, hipoxia, hipotermia, hipotensión e hiperglucemia peri operatorias alteran los mecanismos de la respuesta inmune del paciente y entran en el ámbito de control del anestesiólogo. (1,2)

La evaluación preoperatoria y el plan anestésico de los pacientes con cáncer deben incluir consideraciones de los efectos fisiopatológicos propios de la enfermedad, así como el reconocimiento de los posibles efectos adversos de los tratamientos del cáncer, comorbilidades médicas subyacentes, deficiencias nutricionales, alteraciones electrolíticas, anemia, coagulopatías o síndromes para neoplásicos endócrinos (3). Los pacientes con cáncer muestran funciones inmunes deprimidas antes de la cirugía, y existen factores peri operatorios que afectan aún más la inmunomodulación (4)

Existe evidencia de inmunosupresión mediada por fármacos anestésicos en modelos animales y seres humanos. Múltiples estudios han demostrado que los opioides, algunos anestésicos intravenosos y los anestésicos volátiles empleados en la anestesia general balanceada, dependientes de dosis y tiempo, son supresores sobre las células asesinas naturales (NK) y linfocitos T; además, incrementan la producción de citocinas, lo que produce un efecto inmunosupresor que apoya la proliferación de células tumorales (5). En particular el óxido nitroso deprime la quimiotaxis de neutrófilos, inhibiendo la formación de células hematopoyéticas relevantes en la vigilancia del tumor. El efecto del propofol en la función inmune es menos clara, pero este anestésico tiene un parecido químico con el antioxidante α -tocoferol, por lo que se considera que puede poseer propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que tienden a inhibir neutrófilos,

monocitos y la actividad de los macrófagos (6). Recientemente el interés se ha centrado en los conjugados de propofol en el tratamiento del cáncer de mama ya que se han demostrado para inhibir la adhesión celular y promover la apoptosis de las células de cáncer de mama.

Cada vez existe más evidencia consistente de que la inflamación asociada al cáncer es un factor determinante en la progresión y supervivencia del paciente oncológico (7). La respuesta inflamatoria sistémica fue descrita por primera vez por Virchow en 1876, quien demostró la presencia de leucocitos en el tejido neoplásico (8). Actualmente, se reconoce que la inflamación favorece un microambiente tumoral que promueve la proliferación y supervivencia de células malignas, promueve la oncogénesis, invasión y metástasis a través del reclutamiento de linfocitos T, quimiocinas, citocinas activadas, interleucina-6 (IL6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), secreción de proteína C-reactiva (PCR), neutrofilia, subversión del sistema inmunitario adaptativo y la alteración de la respuesta a las hormonas y agentes quimioterapéuticos (9,10).

Se ha demostrado que varios biomarcadores e índices hematológicos representativos de la respuesta inflamatoria, en particular de PCR, la relación de neutrófilos/linfocitos (NLR) y la relación de plaquetas/linfocitos (PLR) se asocian con peores resultados. Un marcador de la respuesta inflamatoria de relevancia actual es el NLR; múltiples estudios han determinado que tiene un valor pronóstico independiente (11).

El tratamiento del cáncer muestra avances importantes desde las últimas décadas; sin embargo, la adecuada estratificación, y por lo tanto, la posterior asignación a tratamientos oncológicos quirúrgicos y/o paliativos sigue siendo un desafío. Hasta hace poco, la predicción de los resultados se había basado en la estadificación TNM (tumor-nódulos-metástasis). Actualmente se reconoce que los resultados están determinados no solamente por las características del tumor, también por los factores relacionados con el paciente como el estado nutricional, funcional e inmunológico.

Las células inmunes más comúnmente asociadas con la progresión o mal pronóstico parecen ser principalmente las células mieloides, tales como macrófagos, neutrófilos, células mieloides derivadas del supresor y linfocitos. La inflamación promueve la mielopoyesis y al ser los neutrófilos los más abundantes, la utilidad pronóstica y predictiva de neutrófilos circulantes es aparente. Los neutrófilos comprenden 50-70% de los glóbulos blancos y por lo general son citotóxicos para las células tumorales, sin embargo, se ha demostrado que bajo ciertas circunstancias promueven la adhesión tumoral y migración transendotelial, esto regulado por integrinas y selectinas de adhesión y modulada por IL-8 (12)

Los marcadores de la respuesta de fase aguda, particularmente proteína C reactiva y albúmina, son sensibles y fiables en la evaluación de la inflamación sistémica en el paciente con cáncer; incluso forman parte de la puntuación pronóstica Glasgow, la cual combina proteínas de fase aguda para proporcionar información objetiva y un pronóstico fiable para cánceres tanto operables como inoperables. Esta puntuación pronóstica asociada con la supervivencia específica del cáncer, combina los componentes: el índice neutrófilos/linfocitos (NLR), índice plaquetas/linfocitos (PLR), pronóstico índice (PI) y pronóstico de índice nutricional (PNI). Este sistema de puntuación pronóstica Glasgow se ha validado en varios escenarios clínicos y se reconoce su valor pronóstico (13); sin embargo, al llevarse a cabo de manera rutinaria en el paciente con cáncer, las pruebas hematológicas, representan un parámetro objetivo fácilmente medible capaz de expresar la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica. Contrariamente la medición de PCR no se lleva a cabo de rutina como parte de la evaluación pre-tratamiento.

Está bien establecido que la respuesta inflamatoria sistémica se asocia con alteraciones en la circulación de los glóbulos blancos, específicamente la presencia de neutrofilia con linfocitopenia relativa. La linfocitopenia representa un descenso significativo en el sistema inmune mediada por células, demostrado por la disminución marcada en linfocitos helper T4 y T8 supresores. En el paciente crítico se ha descrito la aparición de linfocitopenia significativa después de

politraumatismos, cirugía mayor, endotoxemia y sepsis, y se ha investigado si el recuento de glóbulos blancos puede reflejar y aclarar la respuesta inmune a los acontecimientos estresantes y el curso clínico.

En un estudio realizado en el Instituto del Cáncer de St. Elizabeth, de Bratislava se analizaron 90 pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) oncológicos y se observó una disminución del recuento de neutrófilos y aumento en el recuento de linfocitos desde el primer día posoperatorio. Los resultados preliminares mostraron la correlación entre la gravedad de la evolución clínica y el grado de neutrofilia y linfocitopenia, concluyeron que la RNL es un parámetro fácilmente medible que puede expresar la gravedad de la afección y se sugiere su uso rutinario en la práctica clínica de UCI en intervalos de 12 a 24 hrs. En estudios que evaluaron este índice, se encontraron discrepancias en los valores a emplear como umbral para definir NLR elevado; sin embargo, la evidencia apunta hacia considerar un $NLR > 5:1$ como elevado, pues se considera que propicia un estado inflamatorio pro-tumoral y se relaciona con peor pronóstico de la enfermedad. También se ha informado que la actividad de las células asesinas naturales (NK) se deprime cuando NLR es alto, lo que disminuye la respuesta inmune mediada por células (14,15).

La evaluación del NLR preoperatorio se ha asociado con la evolución de la supervivencia, tanto global como libre de enfermedad. En pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía se informó que la NLR predice la recurrencia y supervivencia global. En pacientes con enfermedad inoperable NLR predice confiablemente peor supervivencia. Fue notificado que la NLR tiene valor pronóstico independiente del estadio tumoral pre tratamiento y pos tratamiento como predictor de recurrencia y supervivencia global, por lo tanto, la normalización de la NLR después del tratamiento es predictivo de mejoría y supervivencia (11).

Los hallazgos referentes a la respuesta inflamatoria sistémica intentan buscar técnicas anestésicas con mínimas consecuencias negativas asociadas con inmunosupresión peri operatoria a través de la evasión de los opioides, disminución en la respuesta al estrés quirúrgico, con la consiguiente mejora de los

efectos asociados a la inmunidad del huésped, la reducción de los requerimientos de anestésicos volátiles intra operatorias, la optimización analgésica y los potenciales efectos anticancerígenos de los anestésicos locales (16). La combinación de todos o algunos de estos efectos propuestos teóricamente podría alterar el equilibrio peri operatorio de influencias pro-tumorales y anti-tumorales. Existe literatura disponible donde se ha asociado específicamente el índice neutrófilo/linfocito con la supervivencia en cáncer de pulmón, ovario y adenocarcinoma pancreático. Pero no hay literatura suficiente sobre la asociación de este índice en el cáncer de mama, que a nivel mundial es el tipo más común de cáncer en las mujeres.

En México, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres, representa 11.34% de todos los casos de cáncer, hay un incremento global de aproximadamente 1.5% anual, sin embargo en los países de economía emergente este incremento es alrededor de 5%. El grupo de edad más afectado se encuentra entre los 49 y los 59 años de edad. La mortalidad por cáncer mamario se ha incrementado en 10.9% relativo en los últimos años (17), lo anterior representa una proporción significativa del gasto sanitario.

El cáncer de mama es el crecimiento anormal y desordenado de las células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. El tratamiento integral del cáncer de mama es multidisciplinario, los manejos loco regionales son cirugía y radioterapia como neo adyuvante, adyuvante y paliativa; el tratamiento sistémico incluye quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida a blancos moleculares. La mastectomía se realiza como tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama. La severidad de un cáncer mamario se evalúa de acuerdo a un sistema TNM que toma en cuenta el tamaño y ubicación del tumor, así como su propagación a ganglios linfáticos, tejidos adyacentes y/o partes distantes del cuerpo. Estas consideraciones son importantes al elegir el mejor tratamiento en el cáncer de mama. Con base en lo anteriormente explicado, se debe tomar en consideración que al momento de la

cirugía pueden existir tumores distales al cáncer primario; además, hay células tumorales en la circulación sistémica y en la manipulación del tumor un gran número de células malignas se liberarán al torrente sanguíneo favoreciendo la difusión y el desarrollo de metástasis a distancia.

Es por ello que el sistema inmune y la respuesta inflamatoria juegan un papel muy importante en la progresión y diseminación del cáncer; por lo tanto, se busca la optimización de esta respuesta inmune para evitar o disminuir al mínimo una enfermedad residual peri operatoria. (18). El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha sufrido múltiples modificaciones en el transcurso de los años; sin embargo, la mastectomía con sus múltiples modificaciones sigue vigente como indicación médica del cáncer de mama en estadios I y II de la enfermedad o como preferencia de la propia paciente.

La palabra mastectomía proviene del griego mastos, que significa mama y ektomé, que significa extirpación, es decir “extirpación de la glándula mamaria”. En su mayoría, estos eventos quirúrgicos se realizan bajo anestesia general. El tipo y ubicación de la incisión pueden variar según el tipo de mastectomía, con variaciones en la cantidad de tejido retirado del pecho y ganglios linfáticos.

El promedio de duración de la cirugía es de 2 a 5 h. En la práctica habitual no se emplea el NLR para evaluar la condición inmunológica de las pacientes sometidas a este procedimiento, de tal manera que es difícil conocer el efecto que tiene la anestesia general balanceada en dichas pacientes, pues sobre la base de la evidencia disponible, el NLR elevado se asocia con concentraciones altas de citocinas pro inflamatorias que presumiblemente pueden establecer y perpetuar un microambiente tumoral que favorece la agresividad del tumor, por lo que es necesario establecer estrategias para modular dicho microambiente contra citocinas pro inflamatorias y así neutralizar las acciones pro tumorales.

A pesar de la creciente evidencia, esta aseveración requiere investigación adicional. Una pequeña mejora en la recurrencia del cáncer atribuible a la técnica de la anestesia podría potencialmente traer grandes beneficios para los pacientes

y un ahorro de costes para los sistemas de atención de la salud. Sin embargo se considera insuficiente la información sobre los beneficios en la función inmune peroperatoria particularmente en cáncer de mama.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama a nivel mundial representa una causa importante de morbilidad y mortalidad, la cirugía es parte importante del tratamiento. La evidencia sugiere que los anestésicos tienen propiedades inmunomoduladoras con resultados en la progresión y recurrencia del cáncer. El manejo anestésico con opioides, algunos anestésicos intravenosos y los anestésicos volátiles, inhiben la función inmunitaria humoral y celular. Se requiere conocer la magnitud de este fenómeno en las pacientes que han sido sometidas a mastectomía radical, toda vez que se carece de evidencia suficiente al respecto.

Existe evidencia de que las alteraciones inmunológicas mediadas por la anestesia general balanceada disminuyen la supervivencia e incrementan la recurrencia de las células neoplásicas, independientemente de la estirpe y estadio del tumor. Determinar si la anestesia general balanceada afecta la respuesta inmunológica e inflamatoria de las pacientes sometidas a mastectomía radical permitirá establecer futuros lineamientos al respecto de toma de decisiones terapéuticas en estas pacientes, que incluso puede tener alcances de índole económica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sobre la base de la evidencia disponible, la anestesia general balanceada altera la respuesta inmunológica del paciente, lo que altera la respuesta inflamatoria. Para evaluar el efecto de la anestesia general balanceada sobre este aspecto, se emplea el índice Neutrófilos/Linfocitos. En la cirugía oncológica se emplea este índice para evaluar el efecto anestésico sobre el estado inmunológico de los pacientes; sin embargo, en la mastectomía radical no hay suficiente evidencia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La anestesia general balanceada alteró el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical?

OBJETIVOS

GENERAL:

Evaluar si la anestesia general balanceada alteró el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical.

ESPECÍFICOS:

1. Identificar a las pacientes que se han sometido a mastectomía radical bajo anestesia general balanceada en el HRAEB.
2. Evaluar el índice Neutrófilos/Linfocitos de pacientes sometidas a mastectomía radical antes y después del evento quirúrgico bajo anestesia general balanceada.
3. Determinar si existió una diferencia entre la proporción de pacientes con $RNL > 5$ antes y después de la mastectomía radical bajo anestesia general balanceada.

SECUNDARIOS:

1. Conocer la proporción de pacientes con $RNL > 5$ previo al evento quirúrgico-anestésico que disminuyeron su valor después de este.
4. Conocer factores clínicos, terapéuticos y quirúrgicos que correlacionen con la variación del NLR.

HIPÓTESIS

H0: La anestesia general balanceada alteró el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical.

Hi: La anestesia general balanceada no alteró el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical.

MÉTODOS

DISEÑO.

Investigación clínica.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, longitudinal

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, el cual es un hospital del 3er nivel de atención. Cuenta con 184 camas censables. Brinda atención ambulatoria, hospitalaria y quirúrgica. Se realizan X cirugías por mes, de las cuales X son mastectomías radicales. Es un Hospital de enseñanza para las principales especialidades médicas, entre ellas cirugía, medicina interna, pediatría, imagenología y anestesiología.

UNIVERSO

Pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general balanceada.

MUESTRA

Pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general balanceada atendidas en el HRAEB, que cuenten con información clínica y laboratorial en sus expedientes para determinar el NLR.

TAMAÑO MÍNIMO DE LA MUESTRA

Se determinó un tamaño mínimo muestral de 60 pacientes, al considerar una diferencia promedio de 2.5 en el valor de NLR evaluado antes y después del

evento quirúrgico, con una desviación estándar de 0.75 de dicho valor. Esto se determinó con la prueba t, mediante la fórmula: (insertar la imagen), y se consideró una potencia estadística de 0.80, una confianza del 0.95.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Pacientes a quienes se les haya realizado mastectomía radical bajo anestesia general balanceada y cuenten con biometría hemática previo a la cirugía (< 2 meses) y posterior al evento quirúrgico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes sometidos a otra técnica anestésica.

Pacientes que cuenten con biometría hemática > 2 meses.

Pacientes que no cuenten con biometría hemática posterior a evento quirúrgico.

VARIABLES:

- NLR prequirúrgico.
- NLR posquirúrgico.
- Edad.
- Genero.
- Tipo de tumor.
- Antecedente de hipertensión.
- Antecedente de diabetes
- Tiempo anestésico (minutos)
- Cantidad de opioide empleado ($\mu\text{g}/\text{dl}$).
- Uso de esteroide
- Antecedente de quimioterapia

- Transfusiones perioperatorias
- Hiperglucemia transquirúrgica.

PROCEDIMIENTOS:

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del HRAEB, se accedió al expediente clínico físico y electrónico mediante los procedimientos establecidos en la institución. Sobre la base de los criterios de selección establecidos se realizó la búsqueda de las pacientes; de manera consecutiva se fue obteniendo la información, comenzando con las primeras pacientes atendidas en el tiempo. La información se colectó en una base de datos correspondiente, donde se compilaron todas las variables a evaluar.

Una vez completa la base de datos, se procedió al análisis de los mismos mediante métodos estadísticos informáticos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos a evaluar dependió de la naturaleza de las variables, de tal manera que las variables cuantitativas se describieron con medias y desviación estándar si los datos muestran distribución normal, en caso contrario se emplearon medianas y su rango intercuartílico (Q1 a Q3). La normalidad de la distribución se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cualitativas, la descripción se realizó en base a proporciones expresadas en tasa porcentual y su intervalo de confianza del 95% (IC95%), si así se considera pertinente.

El análisis inferencial para evaluar la alteración en el NLR por efecto de la anestesia general balanceada se realizó mediante la prueba t pareada. En caso de no mostrar distribución normal, se empleó un equivalente no paramétrico (prueba de los rangos de Wilcoxon). Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

Para evaluar la relación que guardan las otras variables evaluadas con la variación del NLR se realizará un análisis multivariado de regresión múltiple paso a paso, hasta encontrar la ecuación regresora que mejor modele la respuesta del NLR.

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki versión 2013 y con la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación en Seres Humanos, Capítulo I Disposiciones Comunes, artículos 13 a 21, donde se establece que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio de respeto a su integridad y la protección de sus derechos y bienestar.

Se establece que para el presente estudio, dada su naturaleza retrospectiva descriptiva, la información se obtendrá de los expedientes clínicos, tanto en su versión física como electrónica; y los autores y participantes declaran que la información que se obtenga se trabajará de manera confidencial salvaguardando la identidad de los pacientes de quienes se obtenga información, de tal manera que ningún paciente pueda ser identificado. El análisis y la publicación de los resultados se realizarán bajo el mismo principio de confidencialidad y en forma agrupada. Los investigadores y participantes se comprometen a que, en la medida de lo posible y del alcance del estudio, se obtenga un consentimiento de aquellos pacientes de quienes se obtenga la información.

RESULTADOS.

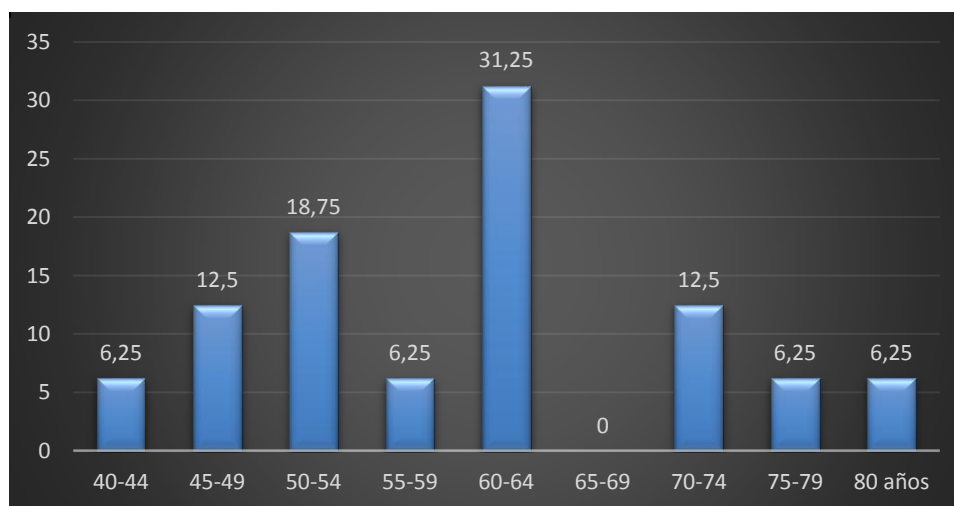
Se analizaron un total de 16 pacientes que fueron sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general balanceada. Al respecto del análisis por edad, el 75% de la muestra se concentra en los rangos de edades de 45 a 49, 50 a 54, 60 a 64 y de 70 a 74 años; un tercio de la población se ubica en los 60 a los 64 años de edad. La media fue de 60.3, la mediana de 60.5, la moda de 53 y la desviación estándar de 11.21 años; el rango de edad fue de 43 a 80 años y el IC95% de 38 a 83 años.

Cuadro 1. Pacientes con mastectomía radical por grupos de edad.

Grupos de edad	Número	%
40-44	1	6.25
45-49	2	12.50
50-54	3	18.75
55-59	1	6.25
60-64	5	31.25
65-69	0	0.0
70-74	2	12.50
75-79	1	6.25
80 años	1	6.25
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 1. Pacientes con mastectomía radical por grupos de edad.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

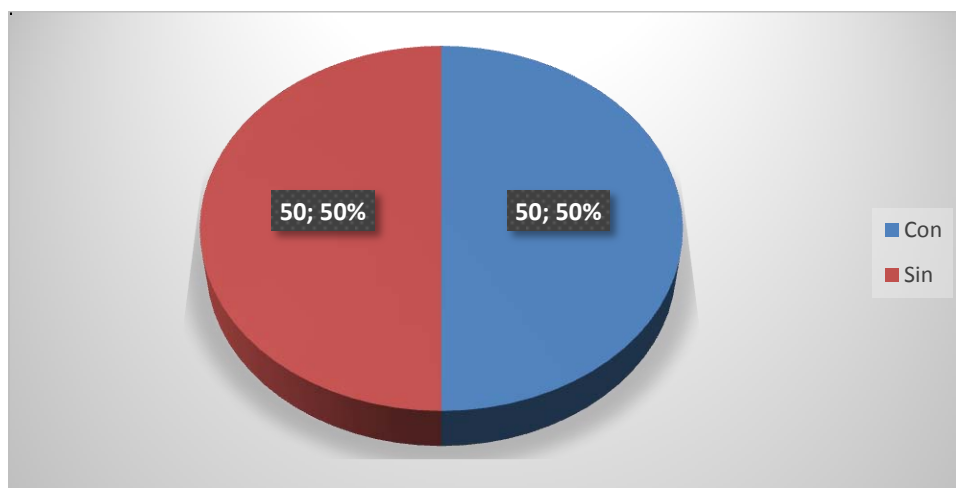
Cuadro 2. Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de hipertensión arterial.

Con antecedentes:	Número	%
Sí	8	50.00
No	8	50.00
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de hipertensión arterial.- La distribución de las pacientes se dio por igual, ya que con y sin antecedentes de hipertensión arterial el porcentaje es del 50.00 % en cada caso.

Gráfica 2. Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de hipertensión arterial

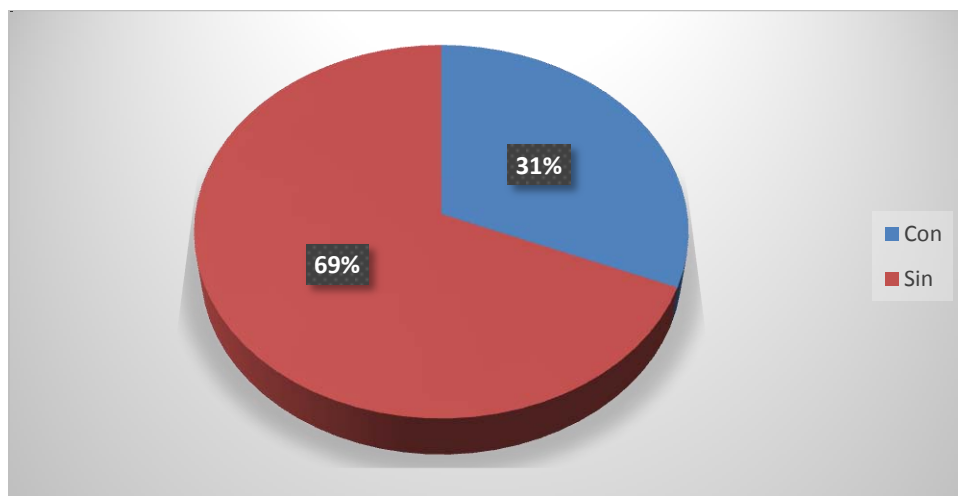


Cuadro 3. Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de diabetes mellitus.

Con antecedentes:	Número	%
Sí	5	31.25
No	11	68.75
Total	16	100.00

Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de diabetes mellitus.- La distribución de las pacientes con antecedente fue del 31.25 %, y sin antecedentes el 68.75 %.

Gráfica 3. Pacientes con mastectomía radical según antecedentes de diabetes mellitus.



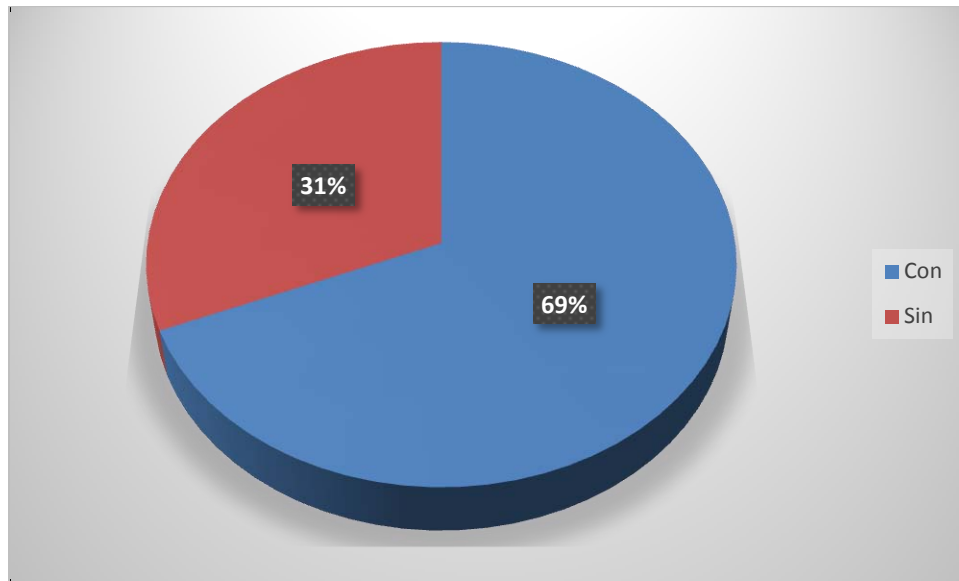
Cuadro 4. Pacientes con mastectomía radical con quimioterapia.

Quimioterapia:	Número	%
Sí	11	68.75
No	5	31.25
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes con mastectomía con quimioterapia.- La distribución de las pacientes con quimioterapia fue del 68.75 %, y sin antecedentes el 31.25 %.

Gráfica 4. Pacientes con mastectomía radical con quimioterapia



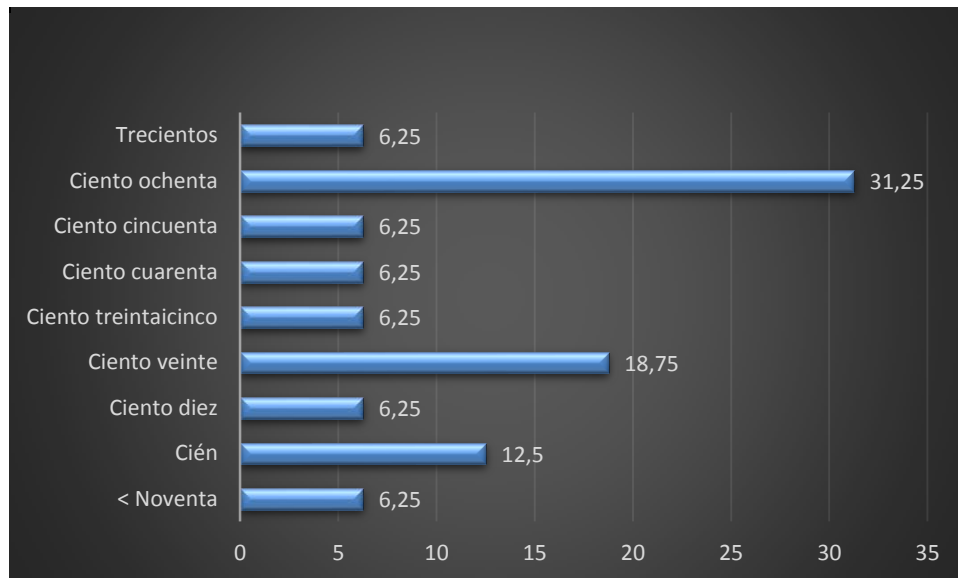
Cuadro 5. Pacientes con mastectomía radical según tiempo anestésico.

Tiempo (minutos):	Número	%
<90	1	6.25
100	2	12.50
110	1	6.25
120	3	18.75
135	1	6.25
140	1	6.25
150	1	6.25
180	5	31.25
300	1	6.25
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Pacientes con mastectomía radical según tiempo anestésico.- El mayor tiempo fue a los 180 minutos representando el 31.25 % de la muestra analizada, en segundo lugar se tiene a los 120 minutos con el 18.75 % y en tercer sitio se tiene a los 100 minutos; las medidas de resumen son: Media 149.06, Mediana 137.5, Moda 180, Desviación estándar 51.78, cifra mínima 90, cifra máxima, 300; el intervalo para un 95 % de confianza es: 90-----252.62.

Gráfica 5. Pacientes con mastectomía radical según tiempo anestésico.



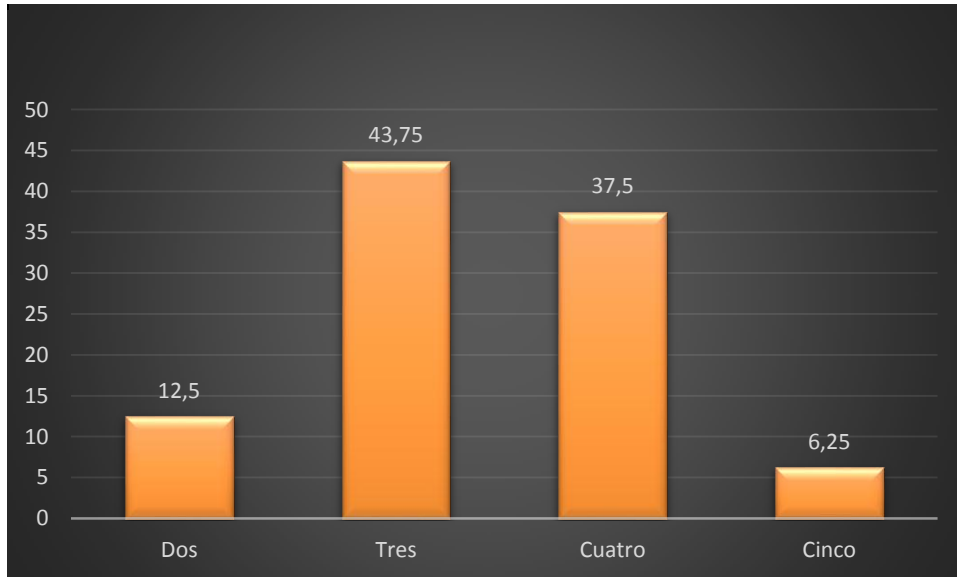
Cuadro 6. Pacientes con mastectomía radical según cantidad de opioide (MCG/DL)

Quimioterapia:	Número	%
2	2	12.50
3	7	43.75
4	6	37.50
5	1	6.25
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes con mastectomía radical según cantidad de opioide (MCG/DL).- En el 81.25 % de la muestra se utilizaron 3 y 4 MCG/DL de opioide.

Gráfica 6. Pacientes con mastectomía radical según cantidad de opioide (MCG/DL).



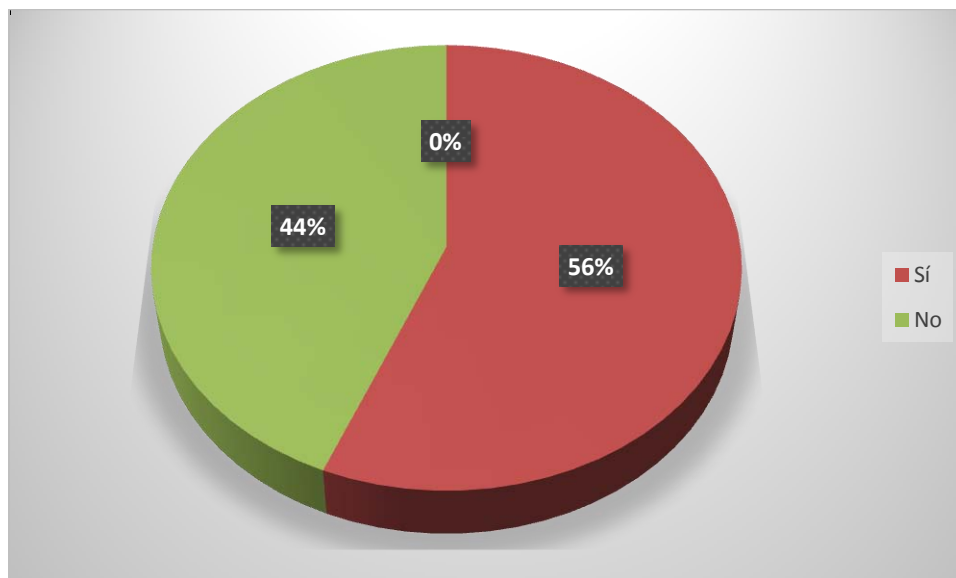
Cuadro 7. Pacientes con mastectomía radical según esteroide.

Esteroides:	Número	%
Sí	9	56.25
No	7	43.75
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos

Pacientes con mastectomía radical según esteroide.- Se utilizaron esteroides en el 56.25 % de las pacientes.

Gráfica 7. Pacientes con mastectomía radical según esteroide



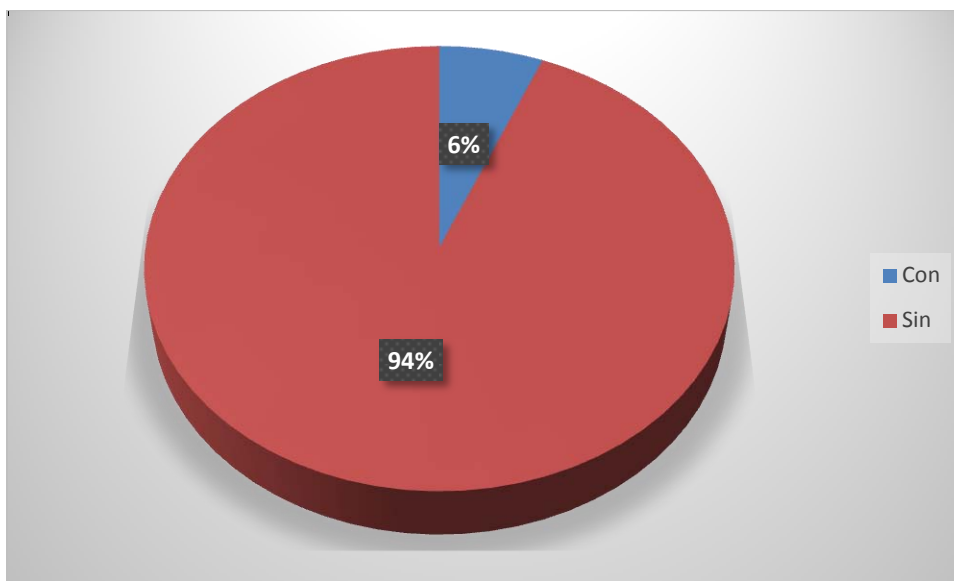
Cuadro 8. Pacientes con mastectomía radical según Transfusión.

Transfusión:	Número	%
Sí	1	6.25
No	15	93.75
Total	16	100.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Pacientes con mastectomía radical según Transfusión.- Solo en el 6.25 % (una sola paciente) se efectuó transfusión.

Gráfica 8. Pacientes con mastectomía radical según Transfusión

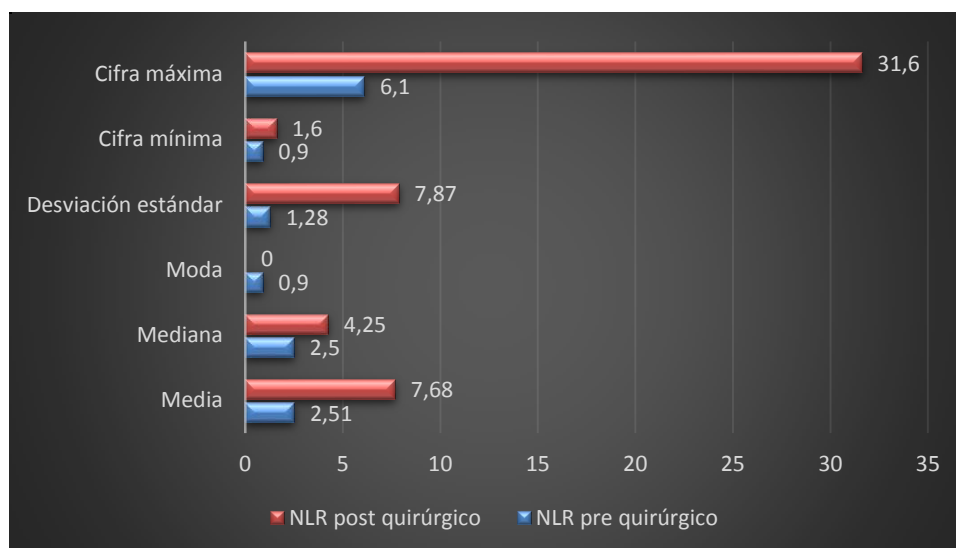


Cuadro 9. Pacientes con mastectomía radical según el índice de neutrófilos/linfocitos prequirúrgico en comparación con el postquirúrgico.

Indicadores de resumen:	NLR pre quirúrgico	NLR post quirúrgico
Media	2.51	7.68
Mediana	2.50	4.25
Desviación estándar	1.28	7.87
Q1	1.85	2.85
Q3	3.05	8.475

Al respecto de la comparación del NLR pre y postquirúrgico, se observó que la mediana fue de 2.5 y 4.25 respectivamente; ver cuadro 9 y figura # para mayor detalle. La diferencia observada fue estadísticamente significativa al obtener un valor $W=-136$, $Z=-3.5$ y $p<0.001$.

Gráfica 9. Pacientes con mastectomía radical según indicadores de resumen del índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) pre quirúrgico vs índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) post quirúrgico.



Cuadro 10. Pacientes con mastectomía radical según índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) pre quirúrgico vs índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) post quirúrgico.

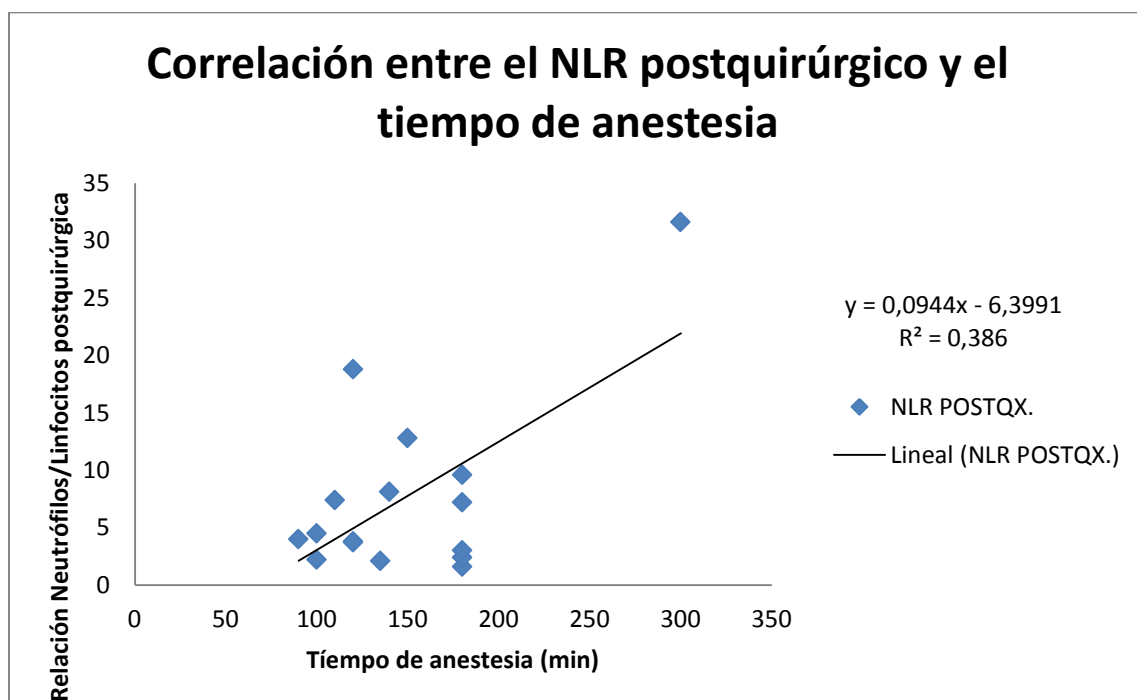
NLR pre quirúrgico	NLR post quirúrgico	Diferencia con respecto al pre quirúrgico
0.9	1.6	0.7
0.9	2.1	1.2
1.2	2.2	1.0
1.4	2.4	1.0
2.0	3.0	1.0
2.1	3.7	1.6
2.1	3.8	1.7
2.5	4.0	1.5
2.5	4.5	2.0
2.6	7.2	4.6
2.7	7.4	4.7
3.0	8.1	5.1
3.2	9.6	6.4
3.3	12.8	9.5
3.7	18.8	15.1
6.1	31.6	25.5

Fuente: Hoja de recolección de datos

Dado que la hipótesis nula señala que existe alteración en el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical; para evaluar si la anestesia general balanceada tuviera que ver en el resultado, se determinaron las diferencias del índice observado en el post quirúrgico con respecto al índice del pre quirúrgico, y en las 16 pacientes hubo diferencias con valores de más en el 100 % de la muestra a favor del post quirúrgico, por esta razón y ante la incertidumbre de saber si en efecto esas diferencias son de consideración, se aplicó la prueba “T” de Student con dirección de lado derecho de la curva para $P < 0.05$ y el resultado fue “significativo”, en concordancia con el tamaño de la muestra. Cabe señalar que en el pre quirúrgico solo se registró un caso con índice > 5 (6.25 %); en el post quirúrgico se registraron cinco casos con índice > 5 , lo que representó el 31.25 %.

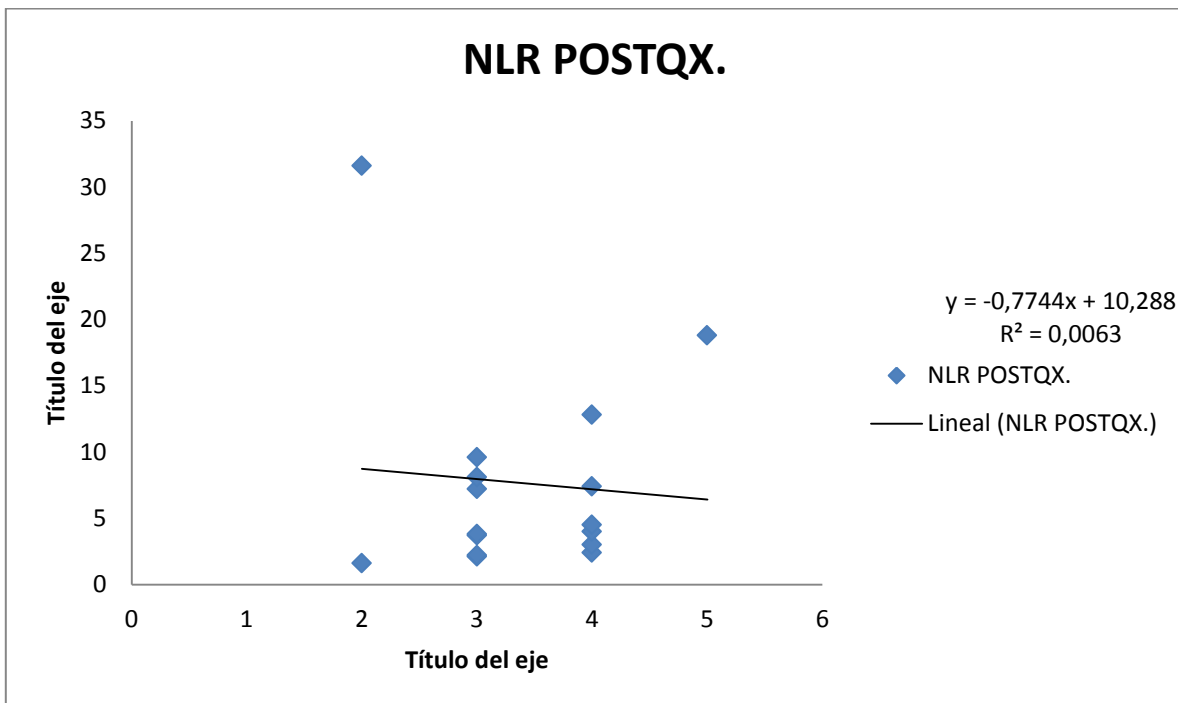
Al realizar el análisis de antecedentes, se observó que en 4 casos (25 %) en el post quirúrgico con índice > 5 se asocian con hipertensión, 3 casos (18.75 %) con diabetes mellitus, 5 (31.25 %) con quimioterapia.

Gráfica 10. Dispersión índice NLR post quirúrgico vs tiempo de la anestesia.



Al hacer el análisis de correlación entre el NLR postquirúrgico y el tiempo de anestesia, se obtuvo un valor del coeficiente de correlación de Pearson (R) de 0.621 y un coeficiente de determinación (R^2) de 0.386. En la gráfica 10 se detalla esta información y se muestra la ecuación regresora.

Gráfica 11. Correlación entre el índice NLR post quirúrgico y la cantidad de opioide (MCG/DL).



Al hacer el análisis de correlación entre el NLR postquirúrgico y la cantidad de opioide empleada, se obtuvo un valor del coeficiente de correlación de Pearson (R) de 0.025 y un coeficiente de determinación (R^2) de 0.006. En la gráfica 11 se detalla esta información y se muestra la ecuación regresora.

DISCUSIÓN

Sobre la base de nuestras observaciones la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) de las pacientes sometidas a mastectomía radical con anestesia general balanceada mostró un incremento significativo. Al analizar la relación entre el NLR y el tiempo anestésico se encontró un valor de correlación de 0.621 y un coeficiente de determinación (R^2) de 0.386; por lo anterior, consideramos que esta relación tiene una relevancia significativa, pues señala una fuerza de asociación positiva entre las variables comparadas. Así mismo el comportamiento del NLR se explica aproximadamente en un 40% por el tiempo anestésico.

Cada vez es más evidente que la asociación de la inflamación es un factor determinante en la progresión y la supervivencia del cáncer (19,20,21). Esto debido a la inducción de citocinas y quimiocinas que juegan un papel importante en la promoción de la angiogénesis y la metástasis, además de alterar la inmunidad adaptativa (22).

La relación de neutrófilos linfocitos (NLR) puede reflejar el estado inflamatorio e inmune en pacientes con cáncer, es un marcador fácilmente disponible y fiable para predecir la supervivencia de pacientes con diferentes tipos de cáncer como el cáncer de pulmón (23), cáncer colon-rectal (24), cáncer de hígado (25), cáncer de mama (26) y el carcinoma de células renales (27).

El microambiente dentro de un tumor afecta a los leucocitos invasores con respecto al refuerzo de la angiogénesis, la invasión, la motilidad y la viabilidad (28). Los leucocitos fueron descubiertos por primera vez en muestras de tejidos malignos por el patólogo Rudolf Virchow (29). Los linfocitos son críticos en la inmunidad adaptativa humana, pueden rodear y destruir las células tumorales, por lo tanto, la linfocitopenia relativa representan una pobre respuesta inmune contra los tumores (30,31,32). Los neutrófilos son el subconjunto de leucocitos más común en el torrente sanguíneo. El aumento del recuento de neutrófilos puede proporcionar un medio ambiente adecuado para el crecimiento tumoral y la metástasis, incluso a través de la angiogénesis. Estudios han demostrado que los

neutrófilos aumentan la invasión tumoral a través de la regulación paracrina mediada por el factor de crecimiento de hepatocitos derivado de neutrófilos (33,34,35) .

NLR demuestra el estado de equilibrio de la respuesta inflamatoria neoplásica y la respuesta inflamatoria anti-neoplásica. Un aumento en el NLR significa que el número de linfocitos disminuye y el número de neutrófilos aumenta, lo que puede causar una alteración en el estado de equilibrio y conducir a un mal pronóstico. Sin embargo, el mecanismo concreto sigue siendo ambiguo. Los neutrófilos son probablemente la principal fuente de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). VEGF es un regulador indispensable de la angiogénesis durante el proceso de crecimiento del tumor y la metástasis, mientras que la angiogénesis es una necesidad absoluta para el crecimiento tumoral y la metástasis (36)

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, el tamaño de muestra se redujo a 16 pacientes debido a que no todas las pacientes sometidas a mastectomía radical contaba con laboratorios de control en el posoperatorio inmediato.

Las citocinas y quimiocinas implicadas en la inflamación relacionada con la promoción de la angiogénesis y metástasis tumoral, así como la alteración de la inmunidad, pueden representar estrategias de diagnóstico y terapéuticos innovadores.

Por los resultados comparativos obtenidos, se detectó que se presentaron variaciones importantes en NLR con cifras $>$ a 5 en el postquirúrgico con “significancia” estadística y pasa a formar parte del debate acerca de la evidencia disponible sumándose el resultado a las consecuencias de la anestesia general balanceada que por lo menos en el estudio realizado sí altera la respuesta inflamatoria de las pacientes, alterando también la respuesta inmunitaria; sin embargo, en la mastectomía radical no había suficiente evidencia y por eso con los resultados se insiste se abre el debate.

CONCLUSIONES

Se concluye que probablemente la anestesia general balanceada sí altera el índice Neutrófilos/Linfocitos en pacientes que se sometieron a mastectomía radical. Al analizar la relación entre el NLR y el tiempo anestésico consideramos que esta relación tiene una relevancia significativa, pues señala una fuerza de asociación positiva entre las variables comparadas. Sin embargo el resultado pudiera estar influido por el tamaño de la muestra y por otras variables como el uso de opioide.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Faist E, Wichmann M, Kim C. Immunosuppression and immunomodulation in surgical patients. *Curr Opin Crit Care* 1998; 3: 293-298.
2. Blumberg N, Heal JM. Effects of transfusion on immune function. Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 118: 371-379.
3. Vallejo R, Hord ED, Barna SA, et al. Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol, Tox* 2003; 22:139–146.
4. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25:376–384.
5. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19:423–428.
6. Snyder G. L., Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105: 106–115.
7. Mei Z, Liu Y, Cui A, et al. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systemic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110: 595–605.
8. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
9. Sansone P., Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21:80–85.
10. Colotta F., Allavena P., Sica A., et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Published by Oxford University Press 2009.

11. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218–30.
12. Dong C., Slattery M. J., Liang S., et al. Melanoma Cell Extravasation under Flow Conditions Is Modulated by Leukocytes and Endogenously Produced Interleukin 8. *Mol Cell Biomech* 2005; 2: 145–159.
13. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow prognosis score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 534–40.
14. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte count is a rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
15. Partridge M., Fallon M., Bray C., MSc, et al. Prognostication in Advanced Cancer: A Study Examining an Inflammation-Based Score. *Journal of pain* 2012; 44: 161-167.
16. Exadaktylos A.K., Buggy D.J., Moriarty D.C., Mascha E., and Sessler D.I.: Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105: pp. 660-664
17. RHNM, Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. 2003.
18. Arce C., Bargalló E., Villaseñor Y., et al. *Oncoguía: Cáncer de Mama*. 2011.
19. Ferrantini M., Capone I., and Belardelli F.: Dendritic cells and cytokines in immune rejection of cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: pp. 93-107
20. Costantini S., Capone F., Guerriero E., et al: An approach for understanding the inflammation and cancer relationship. *Immunol Lett* 2009; 126: pp. 91-92
21. Brower V.: Feeding the flame: new research adds to role of inflammation in cancer development. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: pp. 251-253

22. Khatami M.: „Yin and Yang“ in inflammation: duality in innate immune cell function and tumorigenesis. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: pp. 1461-1472
23. Ilie M., Hofman V., Ortholan C., et al: Predictive clinical outcome of the intratumoral CD66b-positive neutrophil-to- CD8-positive T-cell ratio in patients with resectable nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012; 118: pp. 1726-1737
24. Li M.X., Liu X.M., and Zhang X.F.: Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014; 134: pp. 2403-2413
25. Mano Y., Shirabe K., Yamashita Y., et al: Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013; 258: pp. 301-305
26. Azab B., Bhatt V.R., Phookan J., et al: Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: pp. 217-224
27. Pichler M., Hutterer G.C., Stoeckigt C., et al: 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: pp. 901-907
28. Lin E.Y., and Pollard J.W.: Role of infiltrated leucocytes in tumour growth and spread. *Br J Cancer* 2004; 90: pp. 2053-2058
29. Mantovani A., Allavena P., Sica A., et al: Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: pp. 436-444
30. Ownby H.E., Roi L.D., Isenberg R.R., et al: Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: pp. 126-130

31. Absenger G., Szkandera J., Stotz M., et al: Preoperative neutrophil-to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage II and III colon cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: pp. 4591-4594

32. Wang D.S., Ren C., Qiu M.Z., et al: Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer. *Tumor Biol* 2012; 33: pp. 749-756

33. Imai Y., Kubota Y., Yamamoto S., et al: Neutrophils enhance invasion activity of human cholangiocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma cells: an in vitro study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: pp. 287-293

34. Wu Y., Zhao Q., Peng C., et al: Neutrophils promote motility of cancer cells via a hyaluronan-mediated TLR4/PI3K activation loop. *J Pathol* 2011; 225: pp. 438-447

35. McDonald B., Spicer J., Giannais B., et al: Systemic inflammation increases cancer cell adhesion to hepatic sinusoids by neutrophil mediated mechanisms. *Int J Cancer* 2009; 125: pp. 1298-1305

36. Kusumanto Y.H., Dam W.A., Hospers G.A., et al: Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003; 6: pp. 283-287

CEI-38-15

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
DEL BAJÍO

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Registro ante Comisión Nacional de Bioética:
CNBCEI-11-0001-2009.05.01.



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD

B A J Í O

León, Gto. a 12 de noviembre 2015.

Asunto:

Respuesta del Comité de Ética en Investigación a la propuesta de revisión de los documentos del Proyecto "Alteración del índice neutrófilos/ linfocitos por anestesia general balanceada en pacientes que se someten a mastectomía radical en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío."

Dr. Ernesto Alonso Ceballos Hernández
Investigador principal

Estimado Dr.:

Le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío ha evaluado los siguientes documentos:

- Protocolo del proyecto

De acuerdo a lo anterior, ha resuelto emitir la siguiente decisión: **APROBADO**

Se le señalan observaciones que se sugiere que debe corregir antes de iniciar el protocolo:

Los investigadores mencionan que: "En la medida de lo posible se obtendrá un consentimiento informado", sin embargo no lo incluyen en el protocolo. La inclusión del consentimiento informado, siempre que se pueda obtener, es deseable, sin embargo, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no siempre se puede obtener. De esta manera se sugiere que los investigadores incluyan en el protocolo una carta de compromiso de la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes.

El código asignado por el comité es: **CEI-38-15**. Este código deberá estar presente en la Carta de Consentimiento y/o el Aviso de Privacidad.

De acuerdo al cronograma de actividades y a los procedimientos internos de este Comité, será necesario que usted presente un reporte de avances cada 6 meses durante el

desarrollo y al finalizar el proyecto, así también deberá informar cualquier modificación que realice al protocolo original.

Le reitero el apoyo del CEI para el logro de su proyecto



Dr. Rafal Ludwik Smolinski
Presidente
Comité de Ética en Investigación,
Hospital Regional de Alta Especialidad
del Bajío



Dra. María Maldonado Vega
Secretario
Comité de Ética en Investigación,
Hospital Regional de Alta Especialidad
del Bajío

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
MEMORANDO

Para **Dr. Ernesto Alonso Ceballos Hernández**
Responsable Técnico

Fecha: 18-Noviembre- 2015

De **Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales**
Presidente del Comité de Investigación.

Folio CI/2015/020

Hoja 1 de 1

Estimado Dr Ceballos, al respecto de su solicitud de evaluación del protocolo de investigación **“ALTERACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS POR ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN PACIENTES QUE SE SOMETEN A MASTECTOMÍA RADICAL EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO.”** se le comunica la decisión del Comité de Investigación:

APROBADO con el número de registro **CI-HRAEB-2015-019**.

Se le informa que la aprobación cuenta con vigencia de un año, al final de la cual deberá entregar un reporte de los avances o finalización de la investigación.

Sin otro particular, me despido reiterándole nuestro más alto compromiso institucional.

Atentamente

