



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

**“RELACIÓN ENTRE LA TÉCNICA ANESTÉSICA Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO EN  
PACIENTES SOMETIDAS A MASTECTOMÍA RADICAL EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE  
PETRÓLEOS MEXICANOS  
DE ENERO 2011-DICIEMBRE 2016”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:  
**SILVIA GABRIELA GARCÍA ORTIZ**

ASESOR:  
DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR  
MÉDICO ANESTESIÓLOGO

DR. PEDRO GARCÍA CHÁVEZ  
MÉDICO ANESTESIÓLOGO PEMEX NORTE

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

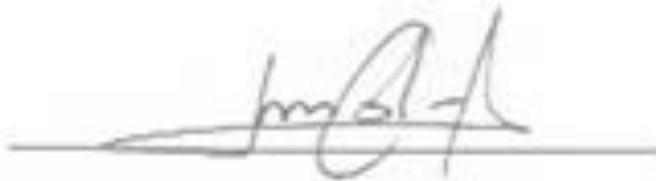


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



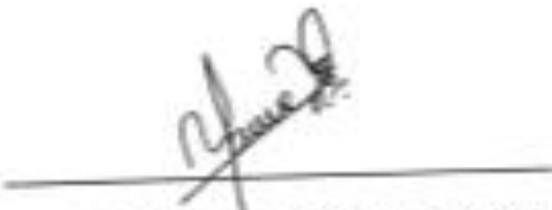
DR. LUIS CASTRO D'FRANCHIS  
DIRECTOR



DRA. GLORIA DE LOURDES LLAMOSA GARCÍA VELASQUEZ  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. ARTURO SILVA JIMÉNEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA



DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR  
MÉDICO ANESTESIOLOGO HON  
ASESOR DE TESIS



DR PEDRO GARCÍA CHÁVEZ  
MÉDICO ANESTESIOLOGO HON  
ASESOR DE TESIS

# RELACIÓN ENTRE LA TÉCNICA ANESTÉSICA Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO POSTERIOR A MASTECTOMÍA RADICAL EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE ENERO 2011 A DICIEMBRE 2016.

## RESUMEN

El cáncer de mama a nivel mundial representa una causa importante de morbilidad, siendo la primera causa de muerte en la población femenina de nuestro país. Según el estadio, la cirugía es parte importante del tratamiento, sin embargo, en ocasiones, la propia manipulación quirúrgica facilita la diseminación y metástasis de células tumorales, las cuales siguen siendo una fuente importante de la morbi-mortalidad en estos pacientes.

La inflamación sistémica inducida por los tumores, en especial la inmunidad celular; la elevación de las citocinas y otros mediadores de la inflamación, juegan un papel importante en la recidiva tumoral y sobrevida, mediante la inhibición de la apoptosis tumoral, inducción de la angiogénesis y daño al ADN.

La evidencia sugiere que la técnica anestésica, podría influir en los resultados oncológicos a largo plazo; los anestésicos tienen propiedades inmunomoduladoras con resultados en la progresión y recurrencia del cáncer. Los anestésicos inhalatorios, por ejemplo, tienen efectos inhibitorios sobre la función de neutrófilos, supresión de la liberación de citocinas, disminución de la proliferación de linfocitos, promoviendo el crecimiento y proliferación de células madre del endotelio (angiogénesis), que favorecería el crecimiento tumoral.

El índice neutrófilo linfocito (NLR) es el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento de linfocitos, que se utiliza como marcador efectivo de la inflamación como valor pronóstico de sobrevida en pacientes críticos y quirúrgicos, sobre todo en enfermedades neoplásicas.

## OBJETIVO:

Evaluar la relación que existe entre la técnica anestésica y el índice neutrófilo linfocito (NLR) en las pacientes sometidas a mastectomía radical manejadas con las distintas técnicas anestésicas (anestesia general balanceada y anestesia neuroaxial), mediante el análisis de los resultados de biometría hemática previa a la cirugía y un mes posterior a la misma, así como previa y posterior a quimioterapia.

## **MÉTODO:**

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo, tomando como muestra a las pacientes del sexo femenino entre 30-65 años de edad con antecedente de cáncer de mama BIRADS III-V sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general o anestesia neuroaxial, sin previo manejo con radioterapia o quimioterapia, con biometría hemática previa a la cirugía y al mes de la misma, así como control previo al inicio y término del tratamiento con quimioterapia.

## **RESULTADOS:**

De las 70 pacientes sometidas a mastectomía radical con los diferentes tipos de manejo anestésico, del grupo 1 (anestesia regional) encontramos que el 88.5% de la población obtuvo un NLR menor a 2.5, traduciéndolo a un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años, mientras que el 11.5% de la población presentaron un NLR promedio de 3.6 lo que sugiere un periodo libre de enfermedad de 2-5 años. En cuanto a las pacientes del grupo 2 (anestesia general), encontramos una media entre 2.5-3.42 por lo que se mantienen en un periodo libre de enfermedad de 2-5 años.

## **CONCLUSIONES:**

No se encontró una diferencia significativa en cuanto al manejo anestésico y la relación neutrófilo linfocito, sin embargo, creemos que la diferencia no significativa se debe a que no se contó con la muestra suficiente y que al contar con el 11.5% (4 pacientes) de la población con NLR mayor, nuestra hipótesis nula no fue del todo corroborada, por lo que aún no es descartada.

Como resultado secundario, se encontró que las pacientes manejadas con halogenado, en concreto con sevoflurano, presentaron mayores metástasis (en su mayoría con resultado histopatológico de receptores a estrógenos positivos) a sistema nervioso central, hígado y mama contralateral, en comparación con anestesia regional, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

## **PALABRAS CLAVE:**

*Cáncer de mama. Mastectomía radical. Técnica anestésica. Biometría hemática prequirúrgica, postquirúrgica, prequimioterapia y postquimioterapia. Índice neutrófilo linfocito.*

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>14</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>IV. HIPÓTESIS</b> .....	<b>14</b>
HIPÓTESIS NULA:.....	14
HIPÓTESIS ALTERNA.....	14
<b>V. OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
GENERAL .....	15
ESPECÍFICOS .....	15
<b>VI. MARCO TEÓRICO:</b> .....	<b>16</b>
ANATOMIA.....	17
<b>CÁNCER DE MAMA</b> .....	<b>20</b>
a) <i>Cáncer de mama hereditario:</i> .....	21
b) <i>Cáncer de mama no hereditario:</i> .....	22
CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA. ....	23
a) <i>Carcinoma in-situ</i> .....	23
b) <i>Carcinoma invasivo</i> . ....	25
c) <i>Tumores estromales</i> .....	28
EPIDEMIOLOGÍA.....	30
ESTUDIOS DE IMAGEN. ....	32
a) <i>MASTOGRAFÍA:</i> .....	32
b) <i>ULTRASONIDO MAMARIO</i> .....	34
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>36</b>
ASPECTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO .....	36
ASPECTO ÉTICO Y DE SEGURIDAD.....	36
ASPECTOS LOGÍSTICOS .....	36
RECURSOS .....	37
UNIVERSO DE TRABAJO.....	37

SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	37
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> .....	37
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	37
<i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i> .....	38
DETERMINACIÓN DE VARIABLES .....	38
<b>VIII. RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>IX. DISCUSIÓN.....</b>	<b>46</b>
<b>X. CONCLUSIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>XI. AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>51</b>
<b>XII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>52</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Los mamíferos se diferencian de otros animales por poseer glándulas mamarias.

La glándula mamaria cumple un papel fundamental tanto fisiológico siendo una fuente de alimentación y aporte inmunológico durante el primer año de vida, como cultural y sexual al constituirse en ícono de feminidad con una representación simbólica de madurez en las diferentes etapas de desarrollo.

Es por ello que cualquier enfermedad que afecte la glándula mamaria provoca ansiedad y extrema preocupación en la mujer sobre todo cuando de enfermedades tumorales se trata.

El cáncer de mama a nivel mundial representa una causa importante de morbilidad, siendo la primera causa de muerte sobre todo en países occidentales, y en particular, en la población femenina de nuestro país a pesar de que existen mejores instrumentos de diagnóstico, diversos programas de detección temprana, mejores tratamientos y mayor conocimiento de los factores de riesgo. Se estima, que al año, se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522 mil pacientes fallecen por esta enfermedad. <sup>(1)</sup>

El cáncer ocurre en sitios de inflamación y lesión tisular; a su vez, esta inflamación sistémica inducida por los tumores, en especial la inmunidad celular; la elevación de las citocinas y otros mediadores de la inflamación, juegan un papel importante en la recidiva tumoral y sobrevida, mediante la inhibición de la apoptosis tumoral, inducción de la angiogénesis y daño al ADN, provocando lesiones somáticas como inflamación, lesión, irritación o exposición prolongada secundaria a liberación de mediadores químicos, daño oxidativo y fallo en la apoptosis que persisten hasta generar una segunda lesión y proliferación celular.

El microambiente de los tumores consiste en la combinación de células cancerosas y mediadores de la inflamación, ambas secretan sustancias químicas y moléculas de señalización que actúan sobre el sistema autócrino y parácrino para promover el crecimiento y diseminación del cáncer.<sup>(5)</sup>

El sistema inmune se divide en sistema innato y sistema adaptativo. El sistema inmune innato es la primera línea de defensa ante los cuerpos extraños, incluyendo células tumorales. Se encuentra en las barreras epiteliales, granulocitos, macrófagos, células Natural Killer (NK) y células dendríticas. La función del sistema inmune juega un papel importante tanto en la progresión como en la regresión del cáncer.

El sistema inmune adaptativo tiene la función de eliminar las amenazas que han evadido al sistema inmune innato, comprende la inmunidad humoral, respuesta mediada por anticuerpos, respuesta mediada por células T-1 y respuesta mediada por interleucinas, las cuales promueven la inflamación, estimulando las células B. Las células T-2 estimulan la Ig-E liberando eosinófilos.<sup>(8)</sup>

Las células inflamatorias tienen un papel importante en el microambiente tumoral, los leucocitos y linfocitos influyen en la progresión del tumor y la angiogénesis. El factor de crecimiento endotelial (VEGF) es secretado por las células tumorales, el cual promueve la angiogénesis induciendo la proliferación y migración de las células endoteliales, a su vez, incrementa la permeabilidad vascular siendo una manera autócrina de diferenciación y esparcimiento tumoral. El Factor de Necrosis Tumoral Alfa, es una citocina liberada como respuesta a la inflamación, importante en el desarrollo del tumor regulando las metaloproteincinasas (MMPS) para el desarrollo vascular del mismo.<sup>(3)</sup>

El factor de crecimiento Beta (TGF-B) es una citosina que promueve la diferenciación y apoptosis celular, en el desarrollo del cáncer, provoca una mala funcionalidad del mismo causando una proliferación celular perdiendo la capacidad de apoptosis y estimulando la angiogénesis.<sup>(3)</sup>

Se requiere de la angiogénesis para que un tumor crezca, sobreviva y lleve a cabo la metástasis, en respuesta a la degradación y remodelación de la matriz extracelular y la proliferación de las células endoteliales.<sup>(5)</sup>

Las células Natural Killer (NK), juegan un papel importante en la respuesta celular, su función es el reconocimiento y muerte de las células tumorales; los bajos niveles de NK predisponen a una progresión tumoral. <sup>(7)</sup>

La resección quirúrgica del tumor primario puede asociarse a la diseminación de células tumorales. La metástasis depende del balance entre la actividad inmune anti-metastásica y la habilidad de proliferación, migración e invasión de las células cancerígenas hacia tejidos contiguos. <sup>(10)</sup>

Existen varios factores perioperatorios que influyen en el proceso de metástasis, esto incluye la técnica anestésica, los agentes anestésicos utilizados y el manejo del dolor postoperatorio. <sup>(10)</sup>

La evidencia sugiere que la técnica anestésica, podría influir en los resultados oncológicos a mediano y largo plazo (sobre todo en los primeros años de tratamiento); sugieren un efecto protector en contra de las células cancerígenas y la diseminación de las mismas durante la cirugía <sup>(7)</sup>, esto refiriéndose a la anestesia regional, la cual atenúa a su vez la respuesta inflamatoria al trauma, preserva la función celular antitumoral de las células NK, mantiene un balance de linfocitos T durante el periodo perioperatorio, reduce el consumo de opioide y halogenado lo cual puede preservar la función inmunológica.

Existe la hipótesis de que la anestesia regional incrementa la infiltración de células NK, células T helper, células T supresoras y macrófagos en el cáncer de mama en comparación con las paciente que recibieron anestesia general balanceada, debido a la disminución del efecto inflamatorio por el estímulo quirúrgico mediante el uso de anestésicos locales que en general, tienen propiedades antiinflamatorias y antimetastásicas, y en particular, los anestésicos locales de la familia de las amidas, atenúan la activación y migración de las células cancerosas. <sup>(3)</sup>. La lidocaína simple y la bupivacaína, por ejemplo, causa apoptosis en las células causantes del cáncer de mama y de tiroides, generando una disminución de la viabilidad celular; inhibe la extensión de los microtúbulos y la señalización que

promueven la agregación celular; genera desmetilación del DNA sobre la línea celular causante del cáncer de mama.

En cuanto a los agentes inductores, se ha demostrado que tienen propiedades inmunomoduladoras con resultados en la progresión y recurrencia del cáncer, en especial con el uso de propofol, el cual no afecta la actividad citotóxica de las células Natural Killer y reduce la producción de prostaglandinas, (principal mediador del dolor y la inflamación).

El dolor, incluyendo el postoperatorio, activa la respuesta al estrés, suprimiendo el sistema inmune, las prostaglandinas en especial la PGE<sub>2</sub> promueven a su vez, la inhibición del proceso de apoptosis, inhiben la respuesta de las células NK y estimulan la angiogénesis y la invasión tumoral. El manejo del mismo con opioides débiles y analgésicos no esteroideos, han demostrado una disminución importante del riesgo potencial de metástasis. <sup>(8)</sup>

El uso de opioides como el fentanil deprime las células NK, sin embargo, opioides débiles como el tramadol previene la metástasis e incrementa la actividad postoperatoria de las células NK en los pacientes con cáncer. <sup>(7)</sup>

El uso de ketamina, tiopental y halogenados reducen la actividad NK, e incrementan la probabilidad de metástasis del cáncer de mama.

Los anestésicos inhalatorios, por ejemplo, tienen efectos inhibitorios sobre la función de neutrófilos, supresión de la liberación de citocinas, disminución de la proliferación de linfocitos, promoviendo el crecimiento y proliferación de células madre del endotelio (angiogénesis), aumentan el metabolismo de células tumorales, que favorecería el crecimiento tumoral.

El sevoflurano es el halogenado más utilizado para el mantenimiento anestésico, y sus efectos en el cáncer de mama aún no han sido bien estudiados, sin embargo existen varios autores que se han encargado de investigar sobre sus efectos en la proliferación, migración e invasión del cáncer,

encontrando que puede influenciar en el riesgo de recurrencia y metástasis, ejerciendo un efecto pro-tumoral en las células cancerosas, en especial en células estrógeno-dependientes, facilitando la progresión y metástasis, sobre todo en el cáncer mamario. <sup>(10)</sup>

Según el estadio, la cirugía es parte importante del tratamiento, sin embargo, en ocasiones, la propia manipulación quirúrgica facilita la diseminación y metástasis de células tumorales, las cuales siguen siendo una fuente importante de la morbi-mortalidad en estos pacientes.

Se ha demostrado que el 59% de las pacientes con cáncer de mama, poseen células tumorales recirculando en el organismo de 7-22 años posteriores a la mastectomía. Las células tumorales no sólo pueden evadir las defensas del organismo, sino que también pueden interactuar y modular el sistema inmune. El manejo quirúrgico eleva la producción de células inflamatorias en respuesta al trauma, incluyendo respuesta hormonal al estrés, las cuales duran hasta 5 días después de la cirugía; a su vez, disminuye las células T, células B y células NK, éstas últimas, en particular, decrecen su actividad lo que genera un incremento en el riesgo de metástasis. La analgesia peridural se asocia también a una vasodilatación desde el lugar del bloqueo hacia dirección caudal, lo que promueve la migración y aumento de las concentraciones en el sitio quirúrgico de células T-helper, linfocitos e Interferón Gamma, lo que disminuye la probabilidad de metástasis por estímulo quirúrgico. <sup>(8)</sup>

El carcinoma mamario está asociado a una respuesta inflamatoria sistémica, la cual puede cambiar con el crecimiento del tumor, la invasión angiogénesis y metástasis. El análisis de biometría hemática completa es un examen accesible en costos y fácil de obtener y provee información sobre las células de la fórmula roja y blanca y sus subgrupos celulares. El conteo de la fórmula blanca es el biomarcador de la inflamación más útil en la práctica clínica. El índice neutrófilo linfocito (NLR) es el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento de linfocitos, que se utiliza como indicador asociado a la relación entre la inflamación y la evolución tumoral, clínicamente tiene como utilidad establecer un valor predictivo independiente de mortalidad y sobrevida en pacientes críticos y quirúrgicos, sobre todo en enfermedades neoplásicas.

Los linfocitos de manera particular, en cuanto a cáncer se refiere, son el componente más importante en el control de la progresión del cáncer, en caso de mantenerse disminuidos, está relacionado a peor pronóstico.

En pacientes con patología mamaria, permite diferenciar entre un proceso oncológico y un proceso exclusivamente inflamatorio. <sup>(6)</sup> Ésta relación, se encuentra asociado a la edad, género, tipo de tumor y profundidad de invasión. <sup>(12)</sup>

Sin embargo, el conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos puede ser alterado por varios factores (fisiológicos, patológicos y físicos), pero la relación NLR no se afecta por lo anterior. Con respecto al cáncer de mama, el índice neutrófilo-linfocito tiene una sensibilidad del 79.7% y una especificidad de 76.2%. El NLR medido previo a la cirugía puede utilizarse como marcador predictor en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama, incluso previo a la evaluación histopatológica. <sup>(6)</sup>

En un meta-análisis publicado en el 2015 en China por Jie Chen se menciona que un índice neutrófilo-linfocito mayor de 5 está relacionado con un pronóstico de sobrevida y período libre de enfermedad en el cáncer de mama. <sup>(4)</sup>

Estudios realizados en Glasgow, Reino Unido, refieren que un cociente mayor a 3.3 de la diferencia en la relación neutrófilo-linfocito está asociado a un período libre de enfermedad menor a cinco años, independientemente de la edad y el sexo, mientras que en otras investigaciones efectuadas en Tokio, Japón Londres y Liverpool, toman como referencia un cociente mayor a 5 para un período libre de enfermedad menor a cinco años; un cociente entre 2.5-4.5 para un periodo libre de enfermedad entre 2-5 años y un cociente menor a 2.5 para un periodo libre de enfermedad menor a 2 años. Otro estudio efectuado en Leeds, Reino Unido, considera además del índice neutrófilo-linfocito mayor a 5, el desarrollo de lesiones satélites invasión microvascular y la presencia de ganglios. <sup>(13)</sup>

Otras investigaciones provenientes de países como Japón, Australia, Corea, España y China, toman el índice neutrófilo- linfocito como valor predictivo independiente para determinar la sobrevida y período

libre de enfermedad de los pacientes con cáncer, incluso con manejo de quimioterapia, la cual puede alterar a su vez la diferencia en dicha relación. <sup>(13)</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El manejo anestésico influye en la relación neutrófilo-linfocito en pacientes con mastectomía radical?

En la actualidad el manejo anestésico para mastectomía radical se otorga a consideración del anestesiólogo, sin embargo, no se ha establecido un protocolo de manejo anestésico específico para dicha cirugía en estadíos tempranos.

## III. JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia de que las alteraciones inmunológicas mediadas por la anestesia general balanceada, en comparación a la anestesia general endovenosa o anestesia regional, disminuyen la supervivencia e incrementan la recurrencia de las células neoplásicas, independientemente de la estirpe y estadio del tumor. 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.

El estudio y comparación de las distintas posibilidades de manejo anestésico para dicha cirugía, permitirá establecer con mayor seguridad futuros lineamientos al respecto de toma de decisiones terapéuticas en estas pacientes

## IV. HIPÓTESIS

### *HIPÓTESIS NULA:*

El manejo con anestesia neuroaxial o anestesia general endovenosa para mastectomía radical presenta un índice NRL menor a 2.5. • El manejo con anestesia general balanceada en mastectomía radical presentará un índice NLR mayor de 4.5

### *HIPÓTESIS ALTERNA*

No existe diferencia entre las diferentes técnicas anestésicas utilizadas en mastectomía radical para el NLR.

## V. OBJETIVOS

### *GENERAL*

Evaluar la relación que existe entre la técnica anestésica y el índice neutrófilo-linfocito (NLR) en las pacientes sometidas a mastectomía radical manejadas con las distintas técnicas anestésicas (anestesia general balanceada y anestesia neuroaxial).

### *ESPECÍFICOS*

Identificar a las pacientes que se sometieron a mastectomía radical en los últimos 6 años (enero del 2011-diciembre 2016) en el Hospital Central Norte de Pemex.

Analizar los resultados de biometría hemática previa a la cirugía y un mes posterior a la misma, así como previa y posterior a quimioterapia y evaluar el índice de neutrófilo-linfocito de pacientes sometidas a mastectomía radical bajo las distintas técnicas anestésicas.

## VI. MARCO TEÓRICO:

El cáncer de mama es uno de los cánceres tumorales que se conoce desde antiguas épocas. La descripción más antigua del cáncer proviene de Egipto, del 1600 a. C. aproximadamente. Hipócrates describe varios casos de cáncer de mama en su obra "*Enfermedades de la mujer*" donde hace énfasis al cáncer de mama avanzado.

El médico Galeno fue el primero en utilizar el término «cáncer», del latín *cancrum*, por la asociación con los cangrejos. Las ideas de Galeno eran diferentes de las de Hipócrates y los egipcios, refiriéndose a la extirpación de los tumores mamarios y el uso del cauterio para la cirugía mamaria.

Se atribuye a Leónidas de Alejandría, médico griego, el primer procedimiento quirúrgico registrado para el cáncer de mama, antecedente de la moderna mastectomía, erradicando los tratamientos utilizados hasta entonces, como baños tibios o aceite de ricino, entre otros. Además, Leónidas señaló la retracción del pezón como signo de malignidad para un tumor mamario.

En el siglo VI, Aecio de Amida señaló la posibilidad de que en el cáncer de mama coexistan tumefacciones satélites en el hueco axilar.<sup>5</sup> En el siglo VII, el cirujano bizantino Pablo de Egina buscó perfeccionar la técnica de extirpación del cáncer de mama mediante el raspado de los ganglios de la axila. No fue sino hasta el siglo XVII que se pudo determinar la relación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares.

El cirujano francés Jean Louis Petit (1674-1750), con su remoción de los nódulos linfáticos, y posteriormente el cirujano Alfredo Velpeau (1795-1867), abrieron el camino a la mastectomía moderna.

Alfredo Velpeau es el autor de la obra más importante en esta materia de su época: *Tratado de las enfermedades del seno y de la región mamaria*, la cual fue utilizada y mejorada por William Stewart Halsted quien inventó la "mastectomía radical de Halsted", procedimiento popular hasta fines de la década de 1970.

## ANATOMIA

La glándula mamaria es una estructura superficial que descansa sobre el músculo pectoral mayor y menor en la parte superior de la pared torácica y protruye en la cara anterior de la misma, la mayor prominencia de la mama es el pezón rodeado por un área de piel pigmentada circular llamada areola.<sup>(19)</sup>

La mama se extiende transversalmente desde el borde lateral del esternón hasta la línea medio axilar y verticalmente desde la segunda hasta la sexta costilla. Dos tercios del lecho de la mama están formados por la fascia pectoral, mientras que el otro tercio está formado por la fascia que cubre al serrato anterior; una pequeña parte de la mama puede extenderse a lo largo del borde inferolateral del pectoral mayor, directo de la fosa axilar, formando un proceso axilar o cola (de Spence). Se encuentra firmemente insertada a la dermis de la piel que está por encima, especialmente por los ligamentos suspensorios (de Cooper), quienes ayudan al soporte de los lóbulos de la glándula mamaria. La areola contiene numerosas glándulas sebáceas, las cuales aumentan durante el embarazo secretando sustancias oleosas que aportan lubricante protector para la areola y el pezón. Las terminaciones de los pezones están formadas por los conductos galactóforos que desembocan en ellos. Están formados por delgadas fibras musculares situadas circularmente que comprimen los conductos lactóforos durante la lactancia y levanta los pezones en respuesta a la estimulación.<sup>(11)</sup>

El desarrollo de la glándula mamaria está influenciado por los cambios y concentraciones hormonales en la pubertad. Su peso promedio oscila entre los 200-300 gramos durante la edad fértil, mientras que el tamaño y la forma depende de un aspecto genético, étnico, y dietético. Un seno maduro contiene 20% de tejido glandular (porción central) y 80% de tejido graso y tejido conectivo (periferia). Después de la menopausia se conforma en su mayoría de tejido graso.

Se compone de epitelio especializado y estroma. Contiene entre seis y diez sistemas ductales principales. Su epitelio escamoso queratinizado de la piel y se transforma en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos. La ramificación de los conductos grandes acaba conduciendo a la unidad lobulillar de los conductos terminales. En las mujeres adultas, el conducto terminal se ramifica

en acinos pequeños para formar lobulillos. Cada sistema ductal ocupa un cuadrante de la mama. En algunas mujeres los conductos se extienden hacia el tejido celular subcutáneo de la pared torácica y la axila. <sup>(19)</sup>

Los conductos y los lobulillos están tapizados por dos tipos de células: las células mioepiteliales contráctiles que ayudan a la eyección de la leche durante la lactancia y proporcionan soporte estructural a los lobulillos. Las células lumbinales se superponen a las células mioepiteliales, las cuales son las únicas capaces de producir leche.

Existen a su vez, dos tipos de estroma mamario, el estroma interlobulillar que corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. El estroma intralobulillar rodea a los acinos de los lobulillos que tiene respuesta hormonal y se mezcla con linfocitos diseminados.

La mama sufre ciclos de crecimiento y reducción del tamaño, igual que en el endometrio, durante el ciclo menstrual. Durante la primera mitad del ciclo menstrual, los lobulillos son relativamente quiescentes; después de la ovulación, bajo la influencia de la progesterona, aumentan la proliferación de células y de número de acinos por lobulillo. Al llegar la menstruación, la reducción de las concentraciones de estrógenos y progesterona induce la regresión de los lobulillos y desaparición del edema estromal. Con el comienzo del embarazo, la mama llega a ser completamente madura y funcional. Después del parto, las células lumbinales producen calostro (rico en proteínas) y cambia a leche (con grasa y calorías) durante los 10 días siguientes, con forme disminuyen las concentraciones de progesterona.

La leche materna no sólo proporciona nutrición, sino también ofrece protección contra la infección, alergias y enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos maternos (IgA secretora), las vitaminas y enzimas, potencian las defensas inmunitarias en desarrollo del propio lactante. Al cesar la lactancia, el epitelio y el estroma de la mama experimentan una remodelación extensa. Las células epiteliales sufren apoptosis, los lobulillos regresan y se atrofian y disminuyen el tamaño total de la mama. <sup>(2)</sup>

Después de la tercera década de la vida, antes de la menopausia, lobulillos y su estroma especializado comienzan a involucionar. La atrofia lobulillar puede ser casi completa en las mujeres ancianas. El estroma interlobulillar es sustituido de modo progresivo por tejido adiposo radiotransparente. <sup>(19)</sup>

La irrigación arterial de la mama deriva de las ramas mamarias mediales de ramas perforantes y ramas intercostales anteriores de la arteria torácica interna que se origina desde la arteria subclavia; y las arterias torácica lateral y toracoacromial, ramas de la arteria axilar; arterias intercostales posteriores, ramas de la aorta torácica en el segundo tercero y cuarto espacio intercostal. Su drenaje venoso de la mama se produce por la vena axilar y vena torácica interna.

El drenaje linfático de la mama es importante por su papel de las metástasis de células cancerosas.

La linfa pasa desde el pezón hasta la areola y los lóbulos de la glándula al plexo linfático subareolar.

La mayor parte de la linfa (más del 75%), sobre todo de los cuadrantes laterales de la mama, drena en los ganglios linfáticos axilares, inicialmente a los ganglios anteriores o pectorales. La linfa de los cuadrantes mediales de la mama drenan a los ganglios linfáticos paraesternales o a la mama contralateral, mientras que los cuadrantes inferiores pueden pasar a los ganglios linfáticos abdominales subdiafragmáticos o inferiores. La linfa de la piel de la mama, excepto del pezón y areola, drena a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, cervicales profundos inferiores e infraclaviculares, a su vez, estos drenan en los ganglios linfáticos claviculares (infraclaviculares y supraclaviculares) y desde estos, al tronco linfático subclavio. La terminación de estos troncos linfáticos varía para formar el conducto linfático corto derecho o al conducto torácico izquierdo. Sin embargo, en muchos casos, los troncos se abren en el ángulo venoso (zona de unión de la vena yugular interna y subclavia) para formar las venas braquicefálicas.

Su inervación se deriva de las ramas cutáneas anterior y lateral del cuarto al sexto nervio intercostal. Existen ramas comunicantes que conectan cada rama anterior al tronco simpático. Las ramas de los nervios intercostales pasan a través de la fascia profunda que cubre el pectoral mayor. Las ramas de los nervios intercostales contienen fibras sensitivas de la piel de la mama y fibras simpáticas para los vasos sanguíneos en las mamas y en la piel que cubre al pezón. <sup>(11)</sup>

## CÁNCER DE MAMA

Dentro de las manifestaciones clínicas más características para el diagnóstico del carcinoma mamario (Figura 1) son las masa palpables (que en su mayoría pueden ser palpables hasta obtener un diámetro mayor de los 2cm), telorrea y las lesiones ya observadas por imagen mediante ultrasonido o mamografía (en su mayoría).

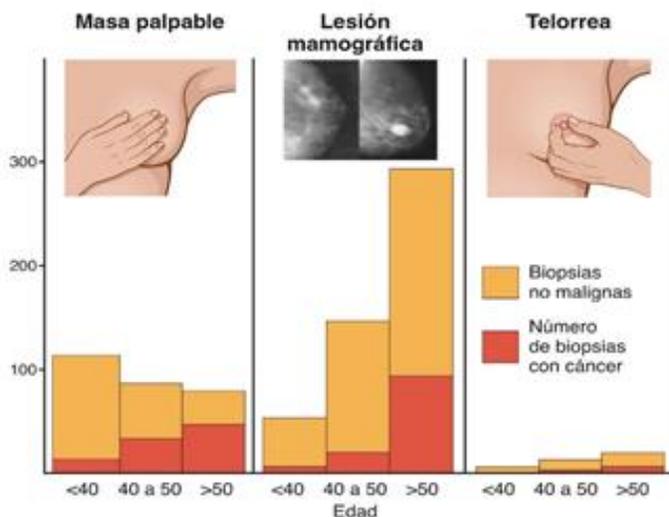


Figura 1. Lesiones diagnosticadas con más frecuencia de acuerdo con la presentación clínica:

Carcinoma (33%)	Carcinoma (23%)	Papiloma (50%)
Fibroadenoma (23%)	Fibroadenoma (20%)	Carcinoma (10%)
Quistes (10%)	Quistes (22%)	Quistes (20%)

Las lesiones palpables más comunes son los carcinomas invasivos, fibroadenomas y quistes.

Una masa llega a ser palpable cuando mide 2cm de tamaño, las cuales pueden ser más frecuentes en pacientes premenopáusicas, y aumenta la frecuencia con la edad, siendo más comunes, hasta en un 60% en edades superiores a los 50 años. En un 50% se presentan en el cuadrante superior externo, el 20% en región central o subareolar. El riesgo de malignidad relacionado con la telorrea es del 7% en pacientes menores de 60 años y en

un 30% en pacientes mayores de 60 años.

La probabilidad de que las lesiones reportadas por mamografía sean cancerígenas aumenta hasta en un 25% en las mujeres con edad superior a los 50 años. Los signos mamográficos principales del carcinoma mamario son las densidades (neoplasias son radiológicamente más densas) y calcificaciones (que se forma en estroma hialinizado). Las calcificaciones asociadas a malignidad, suelen ser pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas. El carcinoma ductal in situ cuenta con calcificaciones de patrón lineal ramificado conforme invade el sistema ductal. Los carcinomas invasivos se presentan como calcificaciones sin radiodensidades y en general de pequeños tamaños.

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres y la mayor parte de los carcinomas son positivos para receptores de estrógenos. Los carcinomas positivos para receptores de estrógenos y receptores negativos para estrógenos muestran diferencias notorias respecto a las características de las pacientes y anatomopatológicas, la respuesta al tratamiento y la evolución.

La población de células responsables de la carcinogénesis, dan lugar a lesiones morfológicamente reconocibles, sin embargo, no todas poseen esas características, y es por ello que se asocian a un riesgo aumentado de progresión al cáncer.

Las alteraciones más tempranas de progresión del cáncer consisten en cambios proliferativos que pueden proceder a pérdidas de señalización inhibitoria del crecimiento (sobreexpresión de receptores hormonales) o regulación anormal de la proliferación celular con disminución de la apoptosis; la pérdida de la heterocigosidad se hace más frecuente en la hiperplasia atípica (presente en el carcinoma in situ) o la inestabilidad del DNA en forma de aneuploidía manifestándose como agrandamiento nuclear, irregularidad o hiperchromasia.

Las características morfológicas y biológicas de los carcinomas suelen adquirirse durante la fase in situ, puesto que en la mayoría de los casos, la lesión in situ recuerda íntimamente al carcinoma invasivo acompañante.

a) Cáncer de mama hereditario:

El factor hereditario es el responsable de aproximadamente el 12% de los casos de cáncer de mama. La probabilidad aumenta cuando existen múltiples integrantes familiares de primera línea con antecedente de cáncer de mama o algún otro tipo de cáncer específico (cáncer de ovario, próstata, páncreas, tuba uterina, estómago, melanoma, vesicular, faríngeo), cuando se afectan previa a la menopausia o cuando la paciente posee múltiples cánceres.

Los genes de susceptibilidad principal para cáncer de mama son supresores tumorales que tienen funciones normales en la reparación del DNA, el control celular y la regulación en la apoptosis de muchos tejidos.

La mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables de la mayoría de los cánceres; la penetrancia varía entre 30-90% dependiendo de la mutación específica presente.

El gen BRCA1 también aumenta el riesgo de cáncer ovárico de un 20-40%, suelen ser poco diferenciados, tiene características medulares (patrón de crecimiento sincitial con márgenes compresivos y respuesta linfocítica) y no expresan receptores de hormonas ni sobre-expresan HER2/NEU (el llamado fenotipo triple negativo). Se asocia a pérdida del cromosoma X inactivo y reduplicación del cromosoma X activo.

El gen BRCA2, en cambio, se asocia con mayor frecuencia al cáncer de mama en varones, son poco diferenciados pero poseen receptores a estrógenos positivos.

#### b) Cáncer de mama no hereditario:

La mayoría ocurre en la población postmenopáusica y poseen receptores a estrógenos positivos. Los factores de riesgo de mencionarán más adelante en la epidemiología.

Una vez que existen células premalignas o malignas, las hormonas pueden estimular su crecimiento, así como el crecimiento de células epiteliales y estromales normales que pueden favorecer el desarrollo de tumoral. Los metabolitos de los estrógenos pueden causar mutaciones o generar radicales libres dañinos para el DNA en células y modelos animales, y aumentar el riesgo del cáncer de mama.

## CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA.

**Figura 2. Distribución de tipos histológicos de cáncer de mama**

Cánceres totales	Porcentaje
<b>CARCINOMA <i>IN SITU</i>*</b>	<b>15-30</b>
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	80
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	20
<b>CARCINOMA INVASIVO</b>	<b>70-85</b>
Carcinoma sin tipo especial («ductal»)	79
Carcinoma lobulillar	10
Carcinoma tubular/cribiforme	6
Carcinoma mucinoso (coloide)	2
Carcinoma medular	2
Carcinoma papilar	1
Carcinoma metaplásico	<1

\*La proporción de carcinomas *in situ* detectados depende del porcentaje de mujeres sometidas a cribado mamográfico y oscila desde menos del 5% en poblaciones no cribadas hasta casi el 50% en poblaciones bien cribadas. Las cifras observadas en la actualidad oscilan entre esos dos extremos.

Más del 95% de las neoplasias malignas mamarias (Figura 2) son adenocarcinomas divididas en:

a) Carcinoma *in-situ*.

El carcinoma *in-situ* se refiere a una proliferación neo plásica limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal.

No guardan relación con el sitio, ni con la célula de origen, sino que reflejan diferencias en la biología de las células tumorales, expresando o no proteínas de adherencia (E-cadherina). Se subdividen en los siguientes grupos:

### *1a. Carcinoma ductal in-situ*

Aproximadamente el 50% de los carcinomas pertenecen a este grupo. La mayor parte, se detectan a causa de calcificaciones y con menos frecuencia se manifiesta con fibrosis periductal cercano a la lesión, rara vez produce telorrea.

Las lesiones características de este grupo, consiste en una población clonal maligna limitada a los conductos y lobulillos por la membrana basal, las células mioepiteliales se encuentran conservadas.

Existen 5 subgrupos de morfología histopatológica:

- Comedocarcinomas
- Sólidos
- Cribiformes

- Papilares
- Micropapilares

Las mujeres con un carcinoma ductal in-situ pequeño de bajo grado tienen una probabilidad de desarrollar un carcinoma invasivo en menos del 1%. La mayoría de estos carcinomas se encuentran en el mismo cuadrante y tienen un grado y patrón de expresión de receptores de estrógenos y HER2/NEU similares.

En cambio, las mujeres con un carcinoma ductal in-situ de alto grado o extenso, progresan a carcinoma invasivo con mayor rapidez.

Los principales factores de recidiva son el grado de lesión, el tamaño de la lesión y los márgenes invadidos. La mastectomía en este tipo de cáncer, resulta curativa en más del 95% de los casos, mientras que la radioterapia y el tamoxifeno reducen el riesgo de recidiva, limitándose sólo a los tumores con receptores a estrógenos positivos.

#### *2a. Carcinoma lobulillar in-situ*

En la mayoría de las ocasiones es un hallazgo incidental en la biopsia debido a que no se asocia a calcificaciones o reacciones estromales. Su incidencia es del 1-6% de todos los carcinomas, es más frecuente en mujeres antes de la menopausia hasta en un 90% y se encuentra de manera bilateral hasta en un 40% de los casos.

Morfológicamente está compuesto por células no cohesivas con núcleos ovales y pequeños, carecen de E-cadherina lo que conduce a un aspecto redondo sin conexiones con las células adyacentes. Casi siempre expresan receptores para estrógenos y progesterona y no se expresa sobreexpresión de HER2/NEU.

Su tratamiento incluye mastectomía profiláctica bilateral y tamoxifeno; sin embargo en los casos más típicos, solo con vigilancia estrecha y detección selectiva mamográfica.

b) Carcinoma invasivo.

También conocido como carcinoma infiltrante, se manifiesta casi siempre con una masa palpable, penetra el estroma a través de la membrana basal, por lo que pueden invadir la vascularización y alcanzar ganglios linfáticos asociándose a metástasis axilares en más del 50% de las pacientes, o a metástasis a distancia; pueden estar fijos a la pared del tórax o causar retracción de la piel.

Existen algunas clasificaciones moleculares de este tipo de cánceres. El perfil de expresión genética puede medir las cantidades de ARNm identificando cinco patrones principales:

- Luminal A

Pertenecen al 44-55% de los tipos de carcinoma invasivo, más frecuente en la población postmenopáusica, en su mayoría son bien o moderadamente diferenciados. Compuesto por receptores estrógeno positivos y HER/NEU negativos y muestran una transcripción aumentada de genes característicos de las células lumbinales normales.

Su crecimiento en general es lento y responden adecuadamente a tratamiento hormonal, por el contrario, un grupo limitado responde a quimioterapia estándar.

- Luminal B

Pertenece al 20% de este tipo de carcinoma, son de grado más alto con una tasa de proliferación más elevada y poseen receptores a estrógenos y progestágenos positivos y sobre expresión a HER2/NEU (triple positivos) con mayor probabilidad de metástasis en ganglios linfáticos que pueden o no responder a quimioterapia.

- Similar a la mama normal

Corresponde al 10% de los carcinomas de esta clase, están bien diferenciados y poseen receptores a estrógenos positivos y HER2/NEU negativos.

- Similar al basal

Pertenecen hasta el 25% de los carcinomas de este grupo, y son notables por su ausencia a receptores de estrógenos, progestágenos y HER2/NEU, conocidos también como triple negativos, y ausencia a su vez de marcadores típicos de células mioepiteliales, células progenitoras o posibles células madre.

Dentro de este tipo de cánceres, se encuentran los carcinomas medulares, carcinomas metaplásicos, y carcinomas con un foco fibroso central. La mayoría de las mutaciones en el gen BRCA1 son de este subgrupo.

Son en general, de alto grado y tienen una proliferación elevada, se asocian a un curso agresivo, metástasis frecuentes en vísceras y sistema nervioso central y en un 20% responden adecuadamente a quimioterapia.

- HER2 positivo

Corresponde al 12% de los carcinomas infiltrantes. Comprende carcinomas con receptores estrógenos negativos que sobre expresan la proteína HER2/NEU, la cual se debe a una amplificación del segmento de DNA 17q21. Suelen ser poco diferenciados y tienen una tasa de proliferación elevada y se asocian a una frecuencia alta de metástasis encefálicas.

### *1b. Carcinoma lobulillar invasivo*

Difíciles de detectar por palpación y pueden causar cambios mamográficos sutiles, pueden ser difíciles de detectar las metástasis por medios clínicos y radiológicos debido al tipo de invasión y se ha descrito que conllevan a una mayor incidencia de bilateralidad.

Los carcinomas lobulillares invasivos bien y moderadamente diferenciados suelen ser diploides con receptores a estrógenos positivos y asociados a carcinomas lobulillares in-situ. La sobreexpresión de

HER2-NEU es rara, sin embargo tiene un perfil genético similares a los de tipo luminal A (ya antes descrito).

En contraste, los carcinomas lobulillares invasivos de alto grado o poco diferenciados carecen de receptores hormonales y pueden sobreexpresar HER2/NEU.

### *2b. Carcinoma medular*

Es el más frecuente en las mujeres durante la sexta década de la vida y se presenta como una masa delimitada. Su pronóstico es ligeramente mayor que los carcinomas invasivos sin tipo especial, las metástasis ganglionares son infrecuentes y por su patrón característico de crecimiento sincitial y bordes compresivos pueden deberse a la sobreexpresión de moléculas de adherencia (E-cadherina) que podrían limitar el proceso potencial metastásico.

Tienen un perfil de expresión genética similar al de las células basales y un 13% de los cánceres originados en portadores de BRCA1 poseen este tipo de carcinoma, lo que sugiere una asociación entre la morfología y la expresión genética subyacente.

### *3b. Carcinoma mucinoso*

También conocido como coloide, ocurren en mujeres mayores de 70 años y tienden a crecer con lentitud. El tumor es de un aspecto blando o gomoso con consistencia y aspecto gelatinoso gris-azulado. Las células están dispuestas en grupos o islotes pequeños con mucina. Son bien diferenciados o moderadamente diferenciados y poseen receptores positivos para estrógenos, sus metástasis ganglionares son raras y su pronóstico es ligeramente mejor en comparación al resto de los tumores invasivos sin tipo específico.

#### *4b. Carcinoma tubular.*

Los carcinomas tubulares son detectados entre los 40-50 años, son poco frecuentes y constituyen hasta el 10% de los tumores menores de 1cm de diámetro; son multifocales dentro de una mama o bilaterales.

#### *5b. Carcinoma papilar invasivo*

Representan menos del 1% de todos los cánceres invasivos, poseen receptores positivos para estrógenos y tienen un pronóstico favorable, en contraste con los carcinomas micropapilares invasivos que tienen con mayor frecuencia receptores negativos a estrógenos y HER/NEU positivos. Las metástasis a los ganglios linfáticos resultan muy comunes y el pronóstico es desfavorable.

#### *6b. Carcinoma metaplásico*

Comprende una variedad de tipos raros de cáncer de mama, corresponden a menos del 1% de los carcinomas mamarios, son triple negativo y están relacionados con los carcinomas similares a las células basales. Las metástasis a ganglios linfáticos son infrecuentes, sin embargo, son los de peor pronóstico.

#### c) Tumores estromales

Existen dos tipos de estroma en la mama, el intralobulillar y el interlobulillar, y dan lugar a tipos distintos de neoplasia.

Los que se originan del estroma intralobulillar son tumores bifásicos como:

### *1c. Fibroadenoma*

Son tumores benignos más comunes de la mama. La mayoría de ellos ocurren en mujeres de 20-40 años de edad y con frecuencia son múltiples y bilaterales. Las mujeres jóvenes se presentan como masa palpable y las mayores con una densidad o con calcificaciones mamográficas. El epitelio del fibroadenoma responde a las hormonas y el aumento de tamaño por cambios de la lactancia y puede imitar a un carcinoma.

El estroma experimenta con frecuencia hialinización densa después de la menopausia y puede calcificarse adoptando un aspecto de palomitas de maíz.

### *2c. Tumor filoides*

Aunque ocurren en cualquier edad, la mayoría se presenta en la sexta década de la vida, son masas palpables, pero pocos se encuentran en la mamografía. Tienen un comportamiento benigno y la mayor parte no son quísticos.

Estos tumores, deben ser extirpados con márgenes amplios o mediante mastectomía para evitar recidivas locales. Solo la tercera parte de estos tumores se metastatizan, y dentro de estas metástasis, se realizan al componente estromal.

Los que se originan del estroma interlobulillar son precursores de otros tipos de tumores encontrados en el tejido conjuntivo de otros sitios del cuerpo, así como tumores encontrados con más frecuencia en la mama como la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, microfibroblastoma y tumores fibrosos.

Los tumores estromales malignos comprenden el angiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, leiomiomasarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma, con frecuente diseminación hematógica a pulmón.

Las dos terceras partes son angiosarcomas y la mayoría de ellos se originan en la piel supraadyacente. Se pueden formar en la piel de un brazo con linfedema crónico por mastectomía previa con disección de ganglios linfático o también conocido como Síndrome de Stewart-Treves. <sup>(19)</sup>

## *EPIDEMIOLOGÍA*

En países en vías de desarrollo, la supervivencia a 5 años es de 30-45%, y lo anterior depende del acceso a la detección oportuna del cáncer (DOC) y a un tratamiento óptimo.

Por otra parte, la tasa de incidencia varían entre región y país, señalando como posibles causas los factores reproductivos como la edad, la menarca, la menopausia, primer parto, tiempo de lactancia; exposición a terapia hormonal sustitutiva, obesidad postmenopáusica, ingesta de alcohol y acceso a DOC y mutación de genes BRCA1 y BRCA2.

Según el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Mama, en México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad, secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa DOC. Las últimas estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) indican que en el año 2013 hubo 23,683 nuevos casos de cáncer de mama en nuestro país y fallecieron 5,902 pacientes.

A partir del 2007, el Seguro Popular garantizó la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todos los estadíos. Se identificó un promedio de edad al momento de diagnóstico 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%). El tamaño del tumor en esta población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3cm; en relación al inmunofenotipo, el 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% HER-2 positivo y 16% triple negativo.

Las actividades de prevención incluyen comunicación educativa, reconociendo los factores de riesgo (TABLA 1) y promoción de nuevos estilos de vida que incluyen actividad física, componentes nutricionales e índice de masa corporal, los cuales modifican la posibilidad de desarrollar de forma

esporádica el cáncer de mama. La Organización Mundial de la Salud, recomienda la sensibilización a la población femenina la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica oportuna si descubren alguna anomalía.

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad. La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías de extrema prevalencia en la actualidad y con alto impacto en la sociedad. Las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia, esto parece tener explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes.

<b>FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA</b>			
<b>FACTORES BIOLÓGICOS</b>	<b>%</b>	<b>FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA</b>	<b>%</b>
Sexo femenino. Envejecimiento. Antecedente personal o familiar de cáncer de mama (madre, hija, hermanas). Antecedente de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, carcinoma lobulillar in situ por biopsia. Vida menstrual mayor de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años). Densidad mamaria. Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2.		Alimentación rica en carbohidratos y baja fibra. Dieta rica en grasa tanto en animales como ácidos grasos trans. Obesidad. Sedentarismo. Consumo de alcohol mayor de 15g/día Tabaquismo.	
<b>FACTORES RELACIONADOS CON LOS ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS</b>	<b>%</b>	<b>FACTORES IATRÓGENICOS O AMBIENTALES</b>	<b>%</b>

<p>Nuligesta. Primer embarazo a término después de los 30 años. Terapia hormonal en la perimenopausia o postmenopausia por más de 5 años.</p>		<p>Exposición a radiación ionizante (principalmente durante el desarrollo o crecimiento in útero o adolescencia). Radioterapia de tórax.</p>	
---	--	--	--

TABLA 1. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

*ESTUDIOS DE IMAGEN.*

El uso de estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido y la resonancia magnética, permite detectar, caracterizar, evaluar la extensión de la enfermedad y dar seguimiento a las lesiones mamarias.

El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico: las biopsias percutáneas con aguja de corte y sistema de corte de aspiración con guía por rayos X o por ultrasonido son el método de elección en lesiones no palpables con sospecha de malignidad y en fechas más recientes también son aceptadas para las palpables.

a) MASTOGRAFÍA:

Es considerada por muchos años el único método de imagen que demostró disminución de la mortalidad de 15%-20% en mujeres de 40 a 74 años debido a la oportunidad de un diagnóstico temprano, mejorando la supervivencia global de las pacientes e incrementa el tiempo de vida.

La mastografía deberá ser interpretada y la conclusión emitida en sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems). (TABLA 2).

CLASIFICACIÓN BIRADS		
CATEGORIA		RECOMENDACIONES
0	Insuficiente para el diagnóstico. Existe el 13% de posibilidad de malignidad.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (ultrasonido o resonancia magnética), así como la comparación con estudios previos.
1	Negativo. Ningún hallazgo que reportar	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
2	Hallazgos benignos	
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad.	Requieren seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por 2-3 años.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a.- baja sospecha de malignidad 4b.- sospecha intermedia de malignidad. 4c.- hallazgos moderados de malignidad pero no clásicos.	Requiere biopsia
5	Clásicamente maligno	
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento

Tabla 2. Clasificación de BIRADS.

La mastografía diagnóstica se efectúa en caso de detección anormal y en situaciones como mama densa, masa o tumor palpable, secreción sanguinolenta por el pezón, cambios en la piel del pezón o la areola.

Sus indicaciones especiales son en mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de su edad y en historia familiar en edades tempranas (se indica 10 años antes de la edad de aparición del familiar más joven, no antes de los 25 años), y antecedentes de biopsia mamaria con reporte histológico de lesiones de alto riesgo.

#### b) ULTRASONIDO MAMARIO

Es complemento de la mastografía diagnóstica por su utilidad para diferenciar nódulos quísticos de sólidos, y de éstos, benignos y malignos. Los hallazgos de malignidad en nódulos sólidos incluyen especulaciones, márgenes angulares, hiperecogenicidad marcada, sombra acústica posterior, microcalcificaciones, extensión ductal, patrón ramificado, microlobulaciones de 1-2mm, más alto que ancho y/o engrosamiento de la piel y ligamentos de Cooper.

Está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa (se han identificado de 2-5 carcinomas ocultos por 1000 mujeres); en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama que no toleran la resonancia magnética, en pacientes con implantes mamarios, planeación de tratamiento con radioterapia y para la evaluación de ganglios, medir lesiones de gran tamaño, valorar multifocalidad y/o enfermedades multicéntricas. El ultrasonido es la herramienta básica para evaluar ganglios axilares; tiene sensibilidad moderada, pero puede ser específico, en especial cuando los criterios morfológicos están afectados. <sup>(1)</sup>

El 10% de los casos no se detectan en la mamografía. Las causas principales son tejido radiodenso adyacente, la ausencia de calcificaciones, el tamaño pequeño, patrón infiltrante difuso o una localización próxima a la pared torácica en la periferia de la mama. La ecografía distingue entre lesiones sólidas y quísticas, y puede definir con mayor precisión los márgenes de las lesiones sólidas.

La resonancia magnética (RNM) detecta cánceres por la captación rápida de contraste debido a la vascularización y el flujo sanguíneo aumentados del tumor. Es útil en la detección selectiva del cáncer para determinar la extensión de la invasión de la pared torácica y para la evaluación de la ruptura de implantes mamarios. <sup>(19)</sup>

El papel del radiólogo en la etapificación del cáncer de mama es demostrar, antes de un procedimiento quirúrgico, la presencia de metástasis axilares. La presencia de metástasis axilares y el tamaño del tumor primario son dos factores pronósticos para evaluar a los pacientes con cáncer de mama invasor y determinar el uso de quimioterapia sistémica y radioterapia.

## VII. MATERIAL Y MÉTODO

### *ASPECTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO*

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Tipo de muestreo: Estratificado

Proceso estadístico: Medidas de tendencia central.

### *ASPECTO ÉTICO Y DE SEGURIDAD*

Estudio sin riesgo.

Cobertura de aspectos éticos:

Valores de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Pacientes se mantendrá confidencial, sólo se utilizarán datos clínicos del expediente electrónico.

No se realizarán intervenciones experimentales que ameritan consentimiento extraordinario

Se apega a los valores bioéticos de Helsinki de autonomía, beneficencia, justicia, validez científica, dignidad de la persona, consentimiento informado y representatividad

### *ASPECTOS LOGÍSTICOS*

1.- *Recolección de datos:* Mediante expediente clínico electrónico se obtienen datos de biometría hemática de pacientes sometidas a mastectomía radical antes y después de la cirugía programada. Se clasifican a las pacientes por técnica anestésica.

2.- *Análisis estadístico:* pacientes se clasifican por rangos. Pacientes con relación neutrófilo linfocito menor a 2.5 (primer grupo), relación neutrófilo linfocito entre 2.5-4.5 (segundo grupo), relación neutrófilo linfocito mayor de 4.5 (tercer grupo). Los del primer grupo tendrán un valor predictivo de por lo menos 5 años de periodo libre de enfermedad (basándose en la literatura), los del segundo grupo tendrán un valor predictivo intermedio, y los del tercer grupo un valor predictivo menor, es decir un periodo libre de enfermedad menor a 5 años.

3.- *Discusión y conclusiones.*

## *RECURSOS*

Computadora con expediente electrónico.

Programa operativo. Registro interno de pacientes y cirugías que se llevan a cabo anualmente desde el 2011-2016.

## *UNIVERSO DE TRABAJO*

Pacientes del sexo femenino entre 30-65 años de edad con antecedente de cáncer de mama BIRADS III-V sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general o anestesia neuroaxial, sin previo manejo con radioterapia o quimioterapia, con biometría hemática previa a la cirugía y al mes de la misma, así como control previo al inicio y término del tratamiento con quimioterapia.

## *SELECCIÓN DE LA MUESTRA*

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes del sexo femenino derechohabientes del Hospital Central Norte de Pemex
- Edad entre 30-65 años
- BIRADS III-V.
- ESTADIOS I-IIB
- Sometidas a mastectomía radical bajo anestesia general o anestesia neuroaxial.
- Biometría hemática antes y después de la cirugía (mastectomía radical) y biometría hemática antes del inicio de quimioterapia y posterior a la última sesión de quimioterapia.
- ASA II-III

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sometidas a tumorectomías o cuadrantectomías
- Pacientes con quimioterapia o radioterapia previa a cirugía
- Pacientes con tumoración recidivante
- Pacientes que cursen con infecciones o procesos inflamatorios durante la toma de biometría hemática
- Pacientes con patologías inmunitarias que alteren el conteo de neutrófilos y linfocitos.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes sometidas a mastectomía radical sin control de biometría hemática posterior a cirugía
- Pacientes que no ameriten tratamiento con quimioterapia
- Pacientes sometidas a transfusión sanguínea durante el procedimiento quirúrgico
- Analgesia insuficiente, en caso de haber sido manejadas con anestesia neuroaxial, que implica cambio de técnica anestésica.

## DETERMINACIÓN DE VARIABLES

### a) Técnica anestésica

- DEFINICIÓN CONCEPTUAL: consiste en la utilización de una combinación de agentes intravenosos, inhalatorios y/o locales, para la inducción y el mantenimiento del estado anestésico.
- DEFINICIÓN OPERACIONAL: manejo anestésico con respecto a condiciones generales de la paciente y consentimiento por parte de la misma.
- DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA: dependiente
- ESCALA DE MEDICIÓN: cualitativa nominal policotómica
- INDICADOR: anestesia general balanceada; anestesia general endovenosa; anestesia neuroaxial

### b) BI-RADS:

- DEFINICIÓN CONCEPTUAL: método radiológico utilizado para interpretar de manera estandarizada los resultados de estudios de mastografía para detectar cáncer de mama.
- DEFINICIÓN OPERACIONAL: Estadíos BI-RADS III-V. BI-RADS III hallazgo probablemente benigno. BI-RADS IV hallazgo con sospecha de malignidad. IVa hallazgo con sospecha baja de cáncer IVb hallazgo con sospecha mediana de cáncer IVc hallazgo con sospecha alta de cáncer. BI-RADS V hallazgo con alta sospecha de malignidad

- DEFINICIÓN EPIDEMIOLOGICA: independiente
- ESCALA DE MEDICIÓN: cualitativa nominal policotómica

c) Relación Neutrófilo/Linfocito:

- DEFINICIÓN CONCEPTUAL: recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento de linfocitos, siendo un marcador efectivo de la inflamación como valor pronóstico.
- DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pacientes con relación neutrófilo linfocito menor a 2.5 presentan un valor predictivo favorable con un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años, relación neutrófilo linfocito entre 2.5-4.5 valor predictivo intermedio con un periodo libre de enfermedad de 2-5 años y una relación neutrófilo linfocito mayor de 4.5 valor predictivo poco favorable con un periodo libre de enfermedad menor a dos años.<sup>(13)</sup>
- DEFINICIÓN EPIDEMIOLOGICA: dependiente
- ESCALA DE MEDICIÓN: cuantitativo nominal
- INDICADOR: rango menor a 2.5 (favorable), rango entre 2.5-4.5 (intermedio), rango superior a 4.5 (no favorable).

d) Edad:

- DEFINICIÓN CONCEPTUAL: tiempo que ha vivido una persona o ser vivo desde su nacimiento
- DEFINICIÓN OPERACIONAL: tiempo que ha vivido una persona en años cumplidos
- DEFINICIÓN EPIDEMIOLOGICA: Independiente
- ESCALA DE MEDICIÓN: cualitativa nominal policotómica

## VIII. RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo con un periodo de tiempo de 5 años (enero 2011- diciembre 2016) con revisión del expediente electrónico y registro interno de base de datos del servicio de anestesiología, se encontraron 70 pacientes femeninos en un rango de edad de 34-65 años, con diagnóstico de cáncer de mama en diferentes estadíos teniendo la siguiente distribución:

### EDAD DE PACIENTES MANEJADAS CON ANESTESIA REGIONAL

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
EDAD	35	34.0	65.0	56.486	9.2589

Tabla 3

### EDAD DE PACIENTES MANEJADAS CON ANESTESIA GENERAL

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
EDAD	35	38.0	64.0	54.029	6.7278

Tabla 4

De las 70 pacientes que fueron sometidas a mastectomía, se dividieron en dos grupos dependiendo el manejo anestésico: anestesia regional (grupo 1) con una población de 35 pacientes; anestesia general (grupo 2) con una población de 35 pacientes. Del grupo 1 encontramos un mínimo de edad de 34 años y un máximo de 65 años con una media de 56 años; mientras que en el grupo 2 se obtuvo un mínimo de 38 años y un máximo de 64 años con una media de 54 años.

De la población anterior, se tomaron muestras de biometría hemática, con el objetivo de calcular la relación neutrófilo linfocito (NLR) previo evento quirúrgico, posterior a cirugía con un mes de intervalo de tiempo, pre quimioterapia y post quimioterapia, estas dos últimas con variación en el tiempo por cantidades oscilantes de tratamientos con quimioterapia (en promedio fueron de 6 a 8 sesiones de la misma).

### ANESTESIA REGIONAL BH PRE QUIRÚRGICA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	.34	7.16	3.7129	1.55138	2.407
LF	35	.55	4.40	2.3291	.84973	.722
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.6181</b>	<b>3.8571</b>	<b>1.6966</b>	<b>.7745</b>	<b>.600</b>

Tabla 5

### ANESTESIA GENERAL BH PRE QUIRURGICO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	1.90	8.80	4.3043	1.58879	2.524
LF	35	1.29	3.70	2.3157	.69156	.478
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.5277</b>	<b>5.2666</b>	<b>2.0578</b>	<b>1.062</b>	<b>1.130</b>

Tabla 6

En la Tabla 5 se puede observar el rango mínimo y máximo de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes que se manejaron con anestesia regional, con valor mínimo de 3.85 y valor máximo de 1.69; con una media de 1.69 con una desviación estándar de 0.7, el resultado se traduce a un NLR menor de 2.5.

En la Tabla 6 se encuentra la relación NLR en pacientes manejadas con anestesia general previo evento quirúrgico, el rango mínimo de 0.5277 y valor máximo de 5.266, con una media de 2.05, con una desviación estándar de 1.06.

### ANESTESIA REGIONAL BH POST QUIRURGICA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	.16	18.00	4.8591	3.60022	12.962
LF	35	.50	3.80	2.0637	.81438	.663
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.1702</b>	<b>31.8000</b>	<b>3.5052</b>	<b>6.1673</b>	<b>38.037</b>

Tabla 7

### ANESTESIA GENERAL BH POST QUIRÚRGICA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	1	15	5.62	3.217	10.347
LF	35	.67	3.30	1.9597	.59493	.354
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.4000</b>	<b>12.0000</b>	<b>3.4255</b>	<b>2.921</b>	<b>8.538</b>

Tabla 8

En la Tabla 7 se puede observar el rango mínimo y máximo de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes que se manejaron con anestesia regional, con valor mínimo de 0.1702 y valor máximo de 31.80; con una media de 3.50 con una desviación estándar de 6.16, el resultado se traduce a un NLR mayor de 5.0.

En la Tabla 8 se encuentra la relación NLR en pacientes manejadas con anestesia general posterior a evento quirúrgico, el rango mínimo de 0.40 y valor máximo de 12.0, con una media de 2.92, con una desviación estándar de 2.92, por lo que el NLR se encuentra en un rango mayor a 5.

### ANESTESIA REGIONAL PRE QUIMIOTERAPIA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	.40	9.10	3.6266	1.93152	3.731
LF	35	.97	3.20	2.0066	.58196	.339
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.2500</b>	<b>4.4226</b>	<b>1.8905</b>	<b>1.0209</b>	<b>1.042</b>

Tabla 9

### ANESTESIA GENERAL BH PRE QUIMIOTERAPIA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	.04	8.52	3.5177	1.99795	3.992
LF	35	.88	2.90	1.9143	.53563	.287
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.02409</b>	<b>7.1000</b>	<b>1.9198</b>	<b>1.2835</b>	<b>1.647</b>

Tabla 10

En la Tabla 9 se puede observar el rango mínimo y máximo de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes que se manejaron con anestesia regional, previo evento de quimioterapia, con valor mínimo de 0.25 y valor máximo de 4.42; con una media de 1.89 con una desviación estándar de 1.02, el

resultado se traduce, en su mayoría, a un NLR entre 2.5-5; sin embargo una proporción mínima de la población poseen un NLR mayor a 5.

En la Tabla 10 se encuentra la relación NLR en pacientes manejadas con anestesia general previo tratamiento con quimioterapia, el rango mínimo de 0.024 y valor máximo de 7.10, con una media de 1.91, con una desviación estándar de 1.28 lo que se traduce, a un NLR entre 2.5-5 y en menor proporción, un NLR mayor de 5.

#### ANESTESIA REGIONAL POST-QUIMIOTERAPIA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	0.90	13.64	3.3917	2.2506	5.065
LF	35	0.49	4.30	1.7726	0.7818	0.611
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>0.6000</b>	<b>21.3125</b>	<b>2.5662</b>	<b>3.4407</b>	<b>11.839</b>

TABLA 11

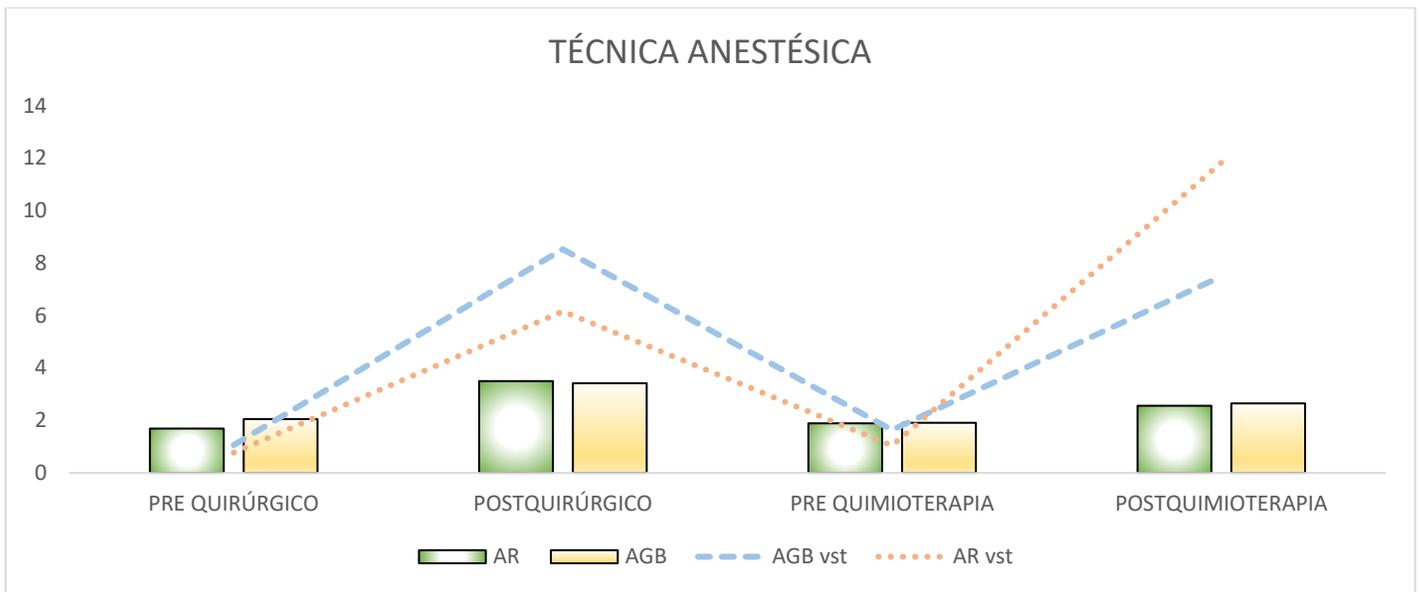
#### ANESTESIA GENERAL POST QUIMIOTERAPIA

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	Varianza
NEU	35	.30	15.85	3.4937	2.83589	8.042
LF	35	.70	2.70	1.4529	.48122	.232
<b>NLR</b>	<b>35</b>	<b>.2727</b>	<b>15.0952</b>	<b>2.6535</b>	<b>2.7427</b>	<b>7.522</b>

Tabla 12

En la Tabla 11 se puede observar el rango mínimo y máximo de la relación neutrófilo-linfocito (NLR) en pacientes que se manejaron con anestesia regional posterior a su última sesión de quimioterapia, con valor mínimo de 0.600 y valor máximo de 21.31; con una media de 2.55 con una desviación estándar de 3.44, el resultado se traduce a un NLR entre 2.5-5 y en una proporción mínima de la población con un NLR mayor a 5.

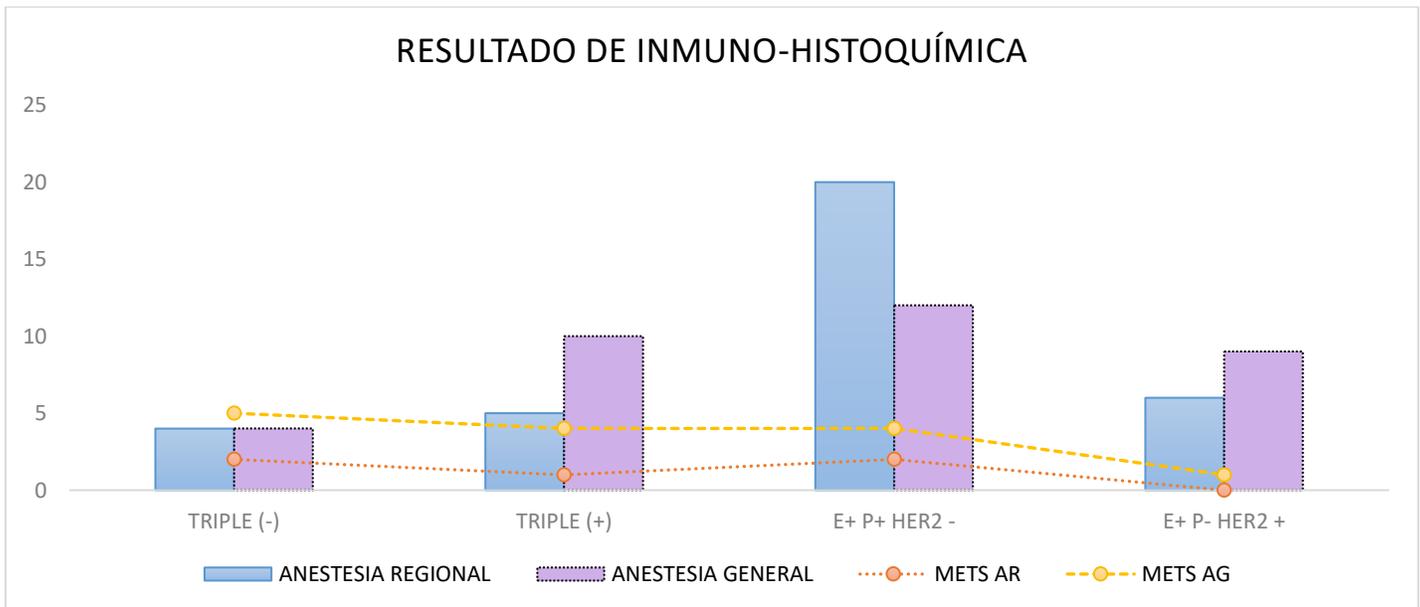
En la Tabla 12 se encuentra la relación NLR en pacientes manejadas con anestesia general posterior a la última sesión de quimioterapia, el rango mínimo de 0.272 y valor máximo de 15.09, con una media de 2.65, con una desviación estándar de 2.74 lo que se traduce en un NLR mayor a 5 y en mínima proporción, un NLR entre 2.5-5.



Gráfica 1

En la gráfica 1 se representa el índice neutrófilo linfocito en cada una de las etapas analizadas en el estudio (pre quirúrgica, post quirúrgica, pre quimioterapia y post quimioterapia) bajo las dos técnicas anestésicas (anestesia regional y anestesia general)

Podemos observar que el índice neutrófilo linfocito mayor se obtuvo posterior a la cirugía en ambos manejos y el índice menor se obtuvo previo a la quimioterapia, sin embargo, independientemente de la etapa en la que se tomó la muestra de biometría hemática, se obtuvo una variación estadística menor en la relación neutrófilo linfocito en las pacientes que se expusieron a la anestesia regional.

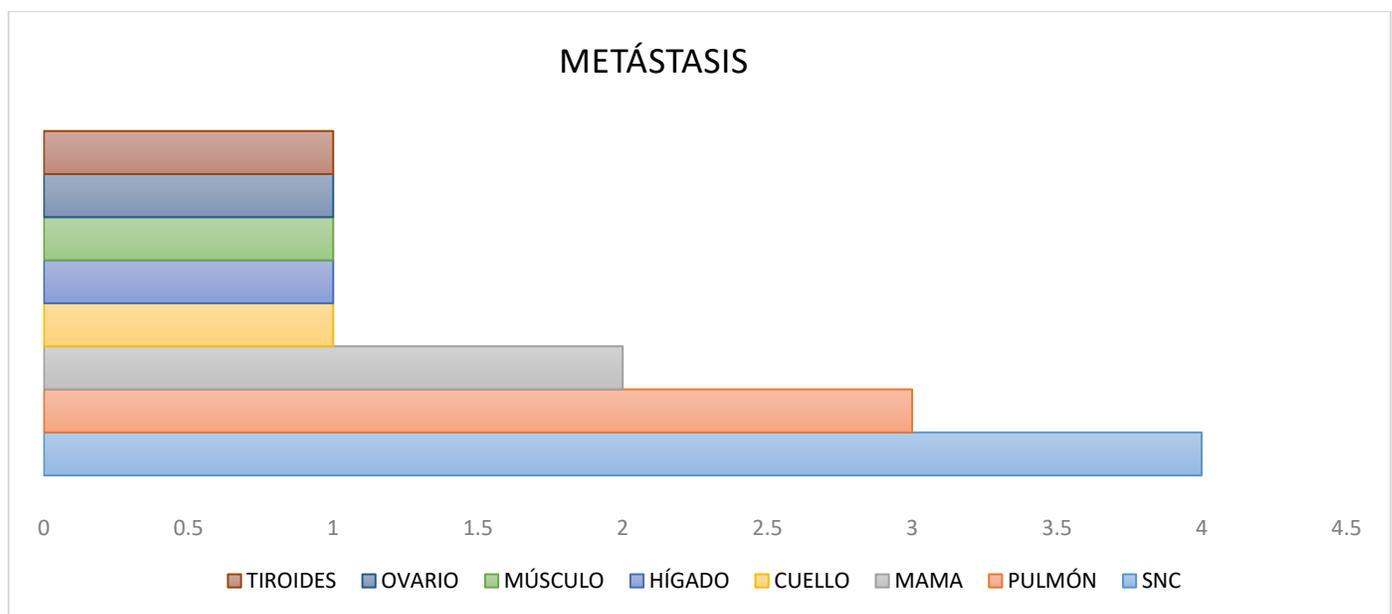


Gráfica 2

En la gráfica 2 podemos observar los resultados de inmunohistoquímica obtenidos posterior a la mastectomía manejada con las dos técnicas anestésicas ya antes comentadas, así como la presencia de metástasis diagnosticadas en el periodo del 2011-2016.

Dentro de la población estudiada observamos que predomina la estirpe con receptores positivos para hormonas pero negativos para HER2/NEU, y de menos frecuencia los triple negativos.

En cuanto al manejo anestésico y la relación de metástasis encontramos que hay mayor incidencia de metástasis en pacientes manejadas con anestesia general en comparación con anestesia regional, independientemente del tipo inmunohistoquímico.



Gráfica 3

En cuanto a las metástasis, se obtuvo un total de 14 pacientes, en la gráfica 3 se representan las metástasis más frecuentes siendo el sistema nervioso central el sitio más afectado, y las menos frecuentes fueron a cuello, tiroides, músculo y ovario.

## IX. DISCUSIÓN

Las lesiones más comunes en la patología mamaria son los carcinomas invasivos, fibroadenomas y quistes, las cuales pueden ser más frecuentes conforme aumenta la edad, hasta en un 60% en edades superiores a los 50 años y el riesgo de malignidad hasta en un 30% en pacientes mayores de 60 años.<sup>(19)</sup>

En este estudio se verificó lo ya reportado en la literatura en cuanto al rango de edad más frecuente para la aparición del cáncer de mama encontrando una media de 56.4 años, lo que nos indica que la mayor parte de las pacientes se encuentran en la postmenopausia

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres, la mayoría ocurre en la población postmenopáusica y poseen receptores a estrógenos positivos.<sup>(19)</sup>

Dentro de los resultados obtenidos, ya se comentó que la población estudiada en general pertenece a la etapa de la postmenopausia con una edad promedio de 56 años. Posterior al evento quirúrgico, se realizó un estudio inmunohistoquímico, predominando el carcinoma con receptores positivos a estrógenos, lo cual confirma lo previamente citado.

El llamado fenotipo triple negativo, está asociado al gen BRCA1. Esta estirpe suele ser poco diferenciada, tiene características medulares (patrón de crecimiento sincitial con márgenes compresivos y respuesta linfocítica) y no expresa receptores de hormonas ni sobre-expresan HER2/NEU<sup>(19)</sup>

En una mínima proporción, se reportan los carcinomas triple negativo, sugiriendo ser compatibles con el gen BRCA1, sin embargo no es posible corroborarlo más que con estudios especializados a los cuales no se tiene acceso en la unidad donde se realizó esta investigación.

En cuanto al objeto de estudio de nuestro trabajo, el índice neutrófilo-linfocito tiene una sensibilidad del 79.7% y una especificidad de 76.2%. <sup>(6)</sup>

Algunas de las investigaciones efectuadas en Tokio, Japón Londres y Liverpool, toman como referencia un cociente mayor a 5 para un período libre de enfermedad menor a cinco años; un cociente entre 2.5-4.5 para un periodo libre de enfermedad entre 2-5 años y un cociente menor a 2.5 para un periodo libre de enfermedad menor a 2 años. <sup>(13)</sup>

El NLR medido previo a la cirugía puede utilizarse como marcador predictor en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama, incluso previo a la evaluación histopatológica. <sup>(6)</sup>

El grupo sometido bajo anestesia regional reportó, previo al evento quirúrgico, valores de NLR de 1.69 con una desviación estándar de 0.77, concluyendo que tendrán un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años.

En el grupo de anestesia general encontramos un NLR de 2.05 con una desviación estándar de 1.06, lo que corresponde a un periodo libre de enfermedad entre 2-5 años.

Un mes posterior al evento quirúrgico, se realizó la toma de una biometría hemática, reportando un valor de NLR de 3.5 con una desviación estándar de 6.1 en los casos de anestesia regional; mientras que en las pacientes manejadas con anestesia general, se obtiene un NLR de 3.4 con una desviación estándar de 2.9.

Si se toma como referencia el índice neutrófilo linfocito postquirúrgico como único valor predictivo, en ambos manejos se encuentran con un cociente mayor a 5, concluyendo que ambos grupos presentan un periodo libre de enfermedad menor a 2 años

Otras investigaciones provenientes de países como Japón, Australia, Corea, España y China, toman el índice neutrófilo- linfocito como valor predictivo independiente para determinar la sobrevida y período

libre de enfermedad de los pacientes con cáncer, incluso con manejo de quimioterapia, la cual puede alterar a su vez la diferencia en dicha relación. <sup>(13)</sup>

Con base a lo expuesto en el párrafo anterior, se tomaron muestras de biometría hemática previo inicio al tratamiento quimioterapéutico.

En pacientes bajo anestesia regional, se obtuvo un índice promedio de 1.8 con una desviación estándar de 1.02 previo a la quimioterapia, con un NRL entre 2.5-4.5 sugiriendo un periodo libre de enfermedad entre 2-5 años.

El grupo de pacientes sometidos bajo la técnica de anestesia general, reportó un NRL promedio de 1.91, con una desviación estándar de 1.28 traduciéndose así mismo, en un periodo libre de enfermedad entre 2-5 años.

Es importante señalar que la población estudiada fue expuesta entre 6 a 8 sesiones de quimioterapia en promedio, por lo que se decide tomar como referencia la biometría hemática de la última sesión.

En pacientes bajo anestesia regional se obtiene un NRL promedio de 2.5 con una desviación estándar de 3.4. El resultado se traduce a un NRL mayor a 5, lo que según la literatura, corresponde a un periodo libre de enfermedad menor a 2 años; de igual manera, en los pacientes bajo anestesia general, su NRL posterior a la última sesión de quimioterapia, el promedio fue de 2.65, con una desviación estándar de 2.74, lo que se traduce en el mismo resultado obtenido en el grupo sometido a anestesia regional, es decir, un periodo libre de enfermedad menor a 2 años.

## X. CONCLUSIONES

De las 70 pacientes sometidas a mastectomía radical con los diferentes tipos de manejo anestésico, del grupo 1 (anestesia regional) encontramos una media entre 1.69-3.3. Dentro de nuestra población, 31 pacientes (88.5% de la población) presentan un NLR menor a 2.5, traduciéndolo a un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años, mientras que el resto de la población (4 pacientes que corresponden al 11.5% de la población) se obtiene un NLR promedio de 3.6 lo que sugiere un periodo libre de enfermedad de 2-5 años.

De igual manera, en las pacientes del grupo 2 (anestesia general), encontramos una media entre 2.5-3.42 por lo que se mantienen en un periodo libre de enfermedad de 2-5 años, tomando de referencia los reportes bibliográficos.

Por lo tanto, analizando nuestros resultados de estudio, no se encontró una diferencia significativa en cuanto al manejo anestésico y la relación neutrófilo linfocito. Sin embargo, creemos que la diferencia no significativa se debe a que no se contó con la muestra suficiente y que al obtener un 11.5% con NLR mayor (4 pacientes manejados bajo anestesia regional) nuestra hipótesis no se descarta, sugiriendo que al aumentar el universo de estudio, los resultados de nuestra investigación podría ser más significativos.

Como resultado secundario, se encontró que las pacientes manejadas con halogenado, en concreto con sevoflurano, presentaron mayores metástasis (en su mayoría con resultado histopatológico de receptores a estrógenos positivos) a sistema nervioso central, hígado y mama contralateral, en comparación con anestesia regional, lo cual concuerda con lo referido por la autora Patricia Ecimovic en su artículo "*Effects of sevoflurane on Breast cancer cell function In vitro*" donde hace mención sobre el efecto pro-tumoral del gas anestésico en las células cancerosas, en especial en células estrógeno-dependientes, facilitando la progresión y metástasis, sobre todo en el cáncer mamario.<sup>(10)</sup>

En nuestra revisión bibliográfica se comentan los efectos de los anestésicos sobre la inmunidad y las células tumorales, demostrándose de manera in vitro en ratones y de manera observacional en la práctica médica, incluso en nuestro estudio, que la anestesia regional resulta una opción menos riesgosa para la paciente con antecedente de cáncer sometida a un manejo quirúrgico, ya que los fármacos empleados poseen propiedades benéficas para la inmunidad celular, disminución de la

respuesta inflamatoria y menor consumo de agentes opioides que pueden promover la proliferación de células tumorales, sin embargo en estos momentos, no hemos encontrado algún modelo matemático que demuestre lo antes mencionado.

## **XI. AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme vivir cada día como si fuera el último, por darme la oportunidad de ejercer lo que más amo, que es la medicina, por darme la capacidad y la fuerza necesaria para seguir adelante con mis sueños y metas.

A mis padres y mi hermano por brindarme el apoyo moral, sobre todo en momentos cruciales de mi desarrollo, por inculcarme el valor del trabajo y aprender a disfrutar hasta los más mínimos detalles de la vida.

A la Doctora Nancy Fabiola Escobar Escobar por los regaños bien merecidos para que este trabajo saliera adelante, por nunca negarse a brindarme su apoyo y estar en los momentos más cruciales aunque el panorama estuviera sombrío en algún punto de mi desarrollo

Al Doctor Pedro García Chávez por hacerse siempre presente desde mi primer año de residencia, por creer en mí desde el inicio y afianzar mi seguridad y confianza en cuanto a lo profesional respecta y sobre todo por convertirse, de un compañero laboral a un maestro y amigo incondicional.

Al Doctor Héctor Santillán Paredes por enseñarme la magia de la anestesia, por hacerme entender que en esta profesión, y sobre todo en esta especialidad, se combina perfectamente la teoría con la práctica, la sabiduría con la experiencia y la habilidad con la inteligencia para llegar a un equilibrio.

A mis pacientes por llevarme a los puntos más críticos de mi desarrollo profesional y enseñarme que no hay mejor libro de medicina que ellos mismos.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Séptima revisión Colima 2017. Dr. Cárdenas Sánchez, Jesús et Al. Elsevier.
- 2.- Lactation. Boron, Walter F. Medical Physiology. Editorial Elsevier. Tercera edición. 2016 pp 1185-1189.
- 3.- Effect of anaesthetic Technique on immune Cell infiltration in Breast cáncer: a follow-up pilot Analysis of a prospective, randomised investigator masked study. Fiona Desmond et Al. 2015. Anticancer Research 35: 1311-1320 (2015).
- 4.- Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cáncer. Jie Chen et al. Elsevier 2015. Federation of European Biochemical Societies. 502-507 (2015).
- 5.- Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cáncer recurrence and survival. T. Tedore. British Journal Anaesthesia 115, 2015
- 6.- Diagnosis and prognosis importance of the neutrophil limphocyte ratio in breast cáncer. Gulzade Ozyalvacli el al. Assian Pacific Journal of Cancer prevention. Vol 15, 2014.
- 7.- Effects of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cáncer surgery: a pilot study. A. Buckley et Al. July 2014. British Journal of Anaesthesia 113: 2014.
- 8.- Effect of opiates, Anesthetic Techniques, and other perioperative factor son surgical cáncer patients. Alan David Kaye et Al. June 2014 The Ochsner Journal 14:216-228.
- 9.- Cervical epidural anesthesia is associated with increased cáncer-free survival in laryngeal and hypopharyngeal cáncer surgery. Fanette Merquiol, MD, et Al. 2013, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine

- 10.- Effects of sevoflurane on Breast cancer cell function In Vitro. Patricija Ecimovic et Al. 2013. Anticancer research 33: 4255-4260 (2013).
- 11.- Mamas. Moore Keith L. Anatomía con orientación clínica. Editorial Wolters Kluwer. 7ma. Edición 2013 cap. 1 tórax pp 101-111.
- 12.- Neutrophil to lymphocyte ratio may predict mortality in breast cancer patients. Sevket Balta et al. September 2013. Journal of Breast Cancer, 16(3): 354-355
- 13.- The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patient with cancer. Graeme J.K. Guthrie et Al. March 2013. Critical Reviews in oncology/hematology 88 (2013) 218-230.
- 14.- Anesthesia in patients with cancer disorders. Sin Kurosawa. Volumen 25, number 3, june 2012. Lippincott Williams & Wilkins
- 15.- Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis. A. Heaney et al. British Journal Anaesthesia 109, 2012.
- 16.- Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. Aniket N. Tavare, et. Al. International Journal of Cancer 130, 2011.
- 17.- Effects of anaesthetic technique and other perioperative factor son cancer recurrence. G. L. Snyder et al. British Journal of Anaesthesia 105, 2010
- 18.- Effects of anesthetic technique on serum vascular endotelial growth factor C and transforming growth factor B in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. Michael Looney, et. Al. Anesthesiology vol 113 number 5 November 2010
- 19.- Mama. Susan C. Lester. Patología estructural y funcional. Robbins y Cotran. Editorial Elsevier. Octava edición, 2010.pp 1065-1093
- 20.- Consideraciones especiales en el perioperatorio del paciente con cáncer. Dr Jauregui Flores, Luis A. Anestesia y alto riesgo perioperatorio. Editorial Corinter. Primera edición 2010 pp 735-753.