



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
CIENCIAS MÉDICAS

**EFFECTO DEL TETRALMIDÓN SOBRE EL ÍNDICE DE
NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS, CONTEO PLAQUETARIO, ÍNDICE
PLAQUETAS/LINFOCITOS Y PROTEÍNA C REACTIVA EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA DE MAMA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
FABIÁN RAMOS VÁZQUEZ

TUTOR PRINCIPAL
DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ
UIM EN MEDICINA REPRODUCTIVA, UMAE HOSPITAL DE GINECO
OBSTETRICIA NO. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, IMSS

COMITÉ TUTORAL
DR. EN C. NORMAND GARCÍA HERNÁNDEZ
UIM EN GENÉTICA HUMANA, UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
DR. SILVESTRE FRENK FREUND, CMN SIGLO XXI, IMSS

DRA. EN C. ROSENDA ISABEL PEÑALOZA ESPINOSA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2017.



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, papá, hermanas y sobrina, ya saben.

A Sofía Leticia por tener paciencia ilimitada para mi persona y el apoyo incondicional en todo momento.

A la Dra. Eunice López Muñoz, quien también me ha tenido mucha paciencia, por sus enseñanzas, regaños y sobretodo, creer en mi y darme la oportunidad aun cuando no me conocía.

Al Dr. Joaquín Sánchez Vergara, por todo su apoyo dentro y fuera del hospital.

A todos mis maestros, compañeros, amigos, enfermeras y personal del hospital, que han participado en mi aprendizaje profesional y humano.

Dedico el trabajo a todos los antes mencionados además de los que he podido omitir, pero sobre todo y en especial, a todas las pacientes que aceptaron participar en el protocolo, y para quienes es el propósito de mejorar cada anestesia.

Y porque hacer esta tesis fue como comer una naranja.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO.

- Servicio de Anestesiología en Oncología, Unidad de Oncología 111, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Servicio de Laboratorio Central, Unidad 205, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

El presente trabajo fue apoyado por:

La Dirección de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” a través del proyecto titulado: “Efecto del Tetralmidón sobre el índice de neutrófilos/linfocitos, conteo plaquetario, índice plaquetas/linfocitos y proteína C reactiva en mastectomía radical modificada unilateral”, con clave de registro: DI/16/203A/03/151.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
I. Resumen	10
II. Marco teórico	11
III. Justificación	15
IV. Planteamiento del problema	16
V. Objetivos	17
VI. Hipótesis	18
VII. Material y métodos	19
Diseño del estudio	19
Lugar de realización del estudio	19
Población de estudio	19
Criterios de selección	19
Tamaño de muestra, muestreo, asignación y cegamiento	20
Variables de estudio	21
Algoritmo de procedimientos	26
Valoración preanestésica	26
Área prequirúrgica	26
Transoperatorio	26
Postoperatorio y recuperación	27
Procedimiento de laboratorio	27
Análisis estadístico	28
Aspectos éticos	28
VIII. Resultados	30
IX. Discusión	53
X. Conclusión	57
XI. Referencias bibliográficas	58
XII. Anexos	62
Anexo 1. Estadificación TNM del cáncer de mama	62
Anexo 2. Clasificación del estado físico según la ASA (American Society of Anesthesiologists)	68
Anexo 3. Algoritmo servicio de anestesiología en oncología	70
Anexo 4. Hoja de recolección de datos	72
Anexo 5. Carta de consentimiento informado	73
Anexo 6. Carta de aprobación de los comités	79

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tabla de variables.	22
Tabla 2. Prueba de normalidad del sesgo y la curtosis.	32
Tabla 3. Prueba de normalidad del sesgo y la curtosis por grupos.	33
Tabla 4. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.	34
Tabla 5. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk por grupo.	35
Tabla 6. Prueba de Levene para homogeneidad de las varianzas.	36
Tabla 7. Características demográficas por grupo.	39
Tabla 8. Clasificación ASA del estado físico por grupo.	40
Tabla 9. Comparación de las presiones arteriales antes de la inducción anestésica.	42
Tabla 10. Comparación de las presiones arteriales después de la inducción anestésica.	43
Tabla 11. Comparación de las variables celulares y PCRu prequirúrgicas entre grupos.	45
Tabla 12. Comparación de las variables celulares y PCRu postquirúrgicas entre grupos.	47
Tabla 13. Comparación variables de control postquirúrgicas.	51

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en pacientes mayores de 25 años.	11
Figura 2. Distribución global y por grupos de la variable edad.	37
Figura 3. Distribución global y por grupos de la variable talla.	37
Figura 4. Distribución global y por grupos de la variable peso.	38
Figura 5. Distribución global y por grupos de la variable peso corregido.	38
Figura 6. Distribución global y por grupos de la variable índice de masa corporal (IMC).	39
Figura 7. Gráfico de barras de la frecuencia absoluta de la clasificación ASA del estado físico por grupo de estudio.	40
Figura 8. Gráfico de cajas y bigotes de las presiones arteriales preinducción y postinducción anestésica en el total de la población.	41
Figura 9. Gráfico de cajas y bigotes de la PAS, PAD y PAM antes de la inducción anestésica por grupos.	42
Figura 10. Gráfico de cajas y bigotes de la PAS posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio.	43
Figura 11. Gráfico de cajas y bigotes de la PAD posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio.	44
Figura 12. Gráfico de cajas y bigotes de la PAM posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio.	44
Figura 13. Gráfico de cajas y bigotes de neutrófilos, linfocitos e INL prequirúrgicos por grupo de estudio.	45
Figura 14. Gráfico de cajas y bigotes de conteo plaquetario e IPL prequirúrgicos por grupo de estudio.	46
Figura 15. Gráfico de cajas y bigotes de PCRu prequirúrgica por grupo de estudio.	46
Figura 16. Gráfico de cajas y bigotes de los neutrófilos (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	47
Figura 17. Gráfico de cajas y bigotes del INL (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	48
Figura 18. Gráfico de cajas y bigotes de la PCRu (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	48
Figura 19. Gráfico de cajas y bigotes de conteo plaquetario e IPL (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	49
Figura 20. Gráfico de cajas y bigotes de los neutrófilos (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	49

Figura 21. Gráfico de cajas y bigotes del HTTO prequirúrgico por grupos.	50
Figura 22. Gráfico de cajas y bigotes de la HB prequirúrgica por grupos.	50
Figura 23. Gráfico de cajas y bigotes de la HB y HTTO (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio.	51
Figura 24. Comparación del tiempo quirúrgico y sangrado al finalizar la cirugía por grupos.	52
Figura 25. Comparación del balance hídrico transoperatorio.	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos.

Anti-CRP: Anticuerpo policlonal anti-proteína C reactiva ligado a partículas.

ASA: American society of anesthesiologists.

DE: Desviación estándar.

FC: Frecuencia cardiaca.

g.: Fuerzas g.

HB: Hemoglobina.

HES: Hidroxietil almidón (Hydroxyethyl starch).

HGM: Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D.

HTTO: Hematocrito.

IC: Intervalo de confianza.

IMC: Índice de masa corporal.

INL: Índice de neutrófilos / linfocitos.

IP: Índice de perfusión.

IPL: Índice de plaquetas / linfocitos.

LYN: Linfocitos.

NEU: Neutrófilos.

NK: Natural killer.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PCR: Proteína C reactiva.

PCRu: Proteína C reactiva ultrasensible.

PLAQ: Plaquetas.

PVI: Índice de variabilidad pletismográfica (Plethysmographic variability index).

RIS: Respuesta inflamatoria sistémica.

rpm: revoluciones por minuto.

SpO₂: Saturación de oxígeno capilar periférica.

TNM: Clasificación de tumores malignos (Classification of Malignant Tumours).

vWF: Factor de Von Willebrand.

Efecto del tetralmidón sobre el índice de neutrófilos/linfocitos, conteo plaquetario, índice plaquetas/linfocitos y proteína c reactiva en cirugía oncológica de mama

I. RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama constituye un problema de salud pública en el mundo. Actualmente, la cirugía conservadora de la mama se considera como una buena opción de tratamiento para los estadios iniciales. Desafortunadamente, el riesgo de metástasis o recurrencia después de la cirugía continua siendo elevado. Evidencia reciente ha mostrado que la diseminación de células tumorales puede ocurrir en el periodo intra-operatorio dada la supresión de la inmunidad celular y el estado hipercoagulable durante y unas horas después de la cirugía, por lo que la prevención de la diseminación metastásica es un nuevo enfoque en la investigación clínica. Se ha demostrado que el Hidroxietil almidón (HES), una solución comúnmente usada en el periodo perioperatorio para reemplazo de volumen, reduce la respuesta inflamatoria y el estado de hipercoagulabilidad, lo que a su vez pudiera reducir la diseminación de células neoplásicas. La evaluación inicial de la respuesta inflamatoria y estado hipercoagulable puede realizarse mediante estudios simples que son parte de la evaluación clínica estándar como la biometría hemática (mediante el índice neutrófilos/linfocitos (INL), índice plaquetas/linfocitos (IPL) y conteo plaquetario) y la cuantificación de la proteína C reactiva (PCR). **Objetivo:** Comparar el efecto de una carga de 10ml/Kg de Tetralmidón (HES 130/0.4 al 6%) vs. Solución NaCl 0.9% previo a mastectomía radical modificada unilateral, sobre el índice de neutrófilos/linfocitos (INL), conteo plaquetario, índice de plaquetas/linfocitos (IPL) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) postquirúrgicos. **Metodología:** Estudio longitudinal, prospectivo, analítico, aleatorizado, ciego (Registro DI/16/203A/03/151 Comité de Ética e Investigación HGM) que incluyó 52 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama programadas para mastectomía radical modificada unilateral, 26 fueron asignadas al grupo control y 26 al grupo experimental. Se evaluó la edad, peso, talla, IMC, estado físico ASA, presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) pre y pos inducción anestésica, balance hídrico quirúrgico, sangrado quirúrgico, tiempo quirúrgico, hematócrito, PCRu, INL, conteo plaquetario e IPL pre y postquirúrgico. Se realizó prueba X^2 , Prueba T para muestras independientes y Prueba U de Mann Whitney.

Resultados: Se observaron diferencias significativas en la PAS ($p=0.002$), PAD ($p=0.000$) y PAM ($p=0.000$), así como en el INL ($p=0.036$) e IPL ($p=0.035$) postquirúrgicos entre los grupos de estudio.

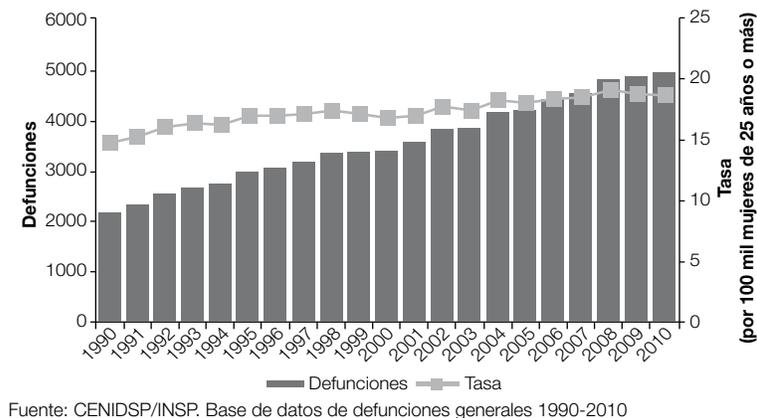
Conclusión: El grupo que recibió Tetralmidón presentó mayor estabilidad hemodinámica, lo cual se ha asociado con menor respuesta adrenérgica y menos efectos deletéreos sobre las células NK (del inglés *Natural killer*). Los valores elevados de INL e IPL pre y postquirúrgicos se han asociado con mal pronóstico en diversos tipos de cáncer, sin embargo observamos que el uso de Tetralmidón redujo significativamente estos índices, lo cual puede tener implicaciones importantes a corto y largo plazo en el manejo anestésico durante la cirugía oncológica

II. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo considerado como la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con cerca de 500 mil muertes por año, de las cuales el 70% ocurre en países emergentes como el nuestro (1).

En México, a partir del año 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años (2,3), desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años (Figura 1) (2).

Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 25 años



Debido a que las tasas de supervivencia y mortalidad son influidas directamente por el estadio clínico al momento del diagnóstico (4,5), se han tratado de implementar programas para la detección temprana del cáncer de mama, sin embargo a pesar de los esfuerzos realizados, en nuestro país un gran porcentaje de las pacientes se diagnostican en estadio clínico II (34.4%) y en estadios III y IV (42.1%), es decir, en estadios localmente avanzados y sistémicos (sistema de estadificación TNM para cáncer de mama) (Anexo 1) (6). Aún cuando la resección quirúrgica es la principal modalidad de tratamiento en cáncer de mama, la

recurrencia por metástasis continua siendo una causa de muerte (7). Diversas teorías han tratado de explicar la frecuencia de recurrencia, siendo las más notables: la enfermedad mínima residual (7-9), la diseminación del tumor dentro del tiempo quirúrgico (7,10-12) y la inactividad tumoral (periodo cuando las células de cáncer permanecen quiescentes antes de un crecimiento progresivo) (5-7,13,14).

En cuanto a la diseminación de células tumorales durante la cirugía, se sabe que la cirugía genera un ambiente de estrés metabólico, neuroendócrino, inflamatorio e inmunológico, en el cual se liberan mediadores químicos que pueden ser asociados directa o indirectamente en el crecimiento tumoral. Estos mediadores pueden inducir la regulación de vías promotoras de malignización promoviendo las metástasis locales y a distancia. Se ha sugerido que el sistema inmune puede eliminar células de cáncer antes de ser clínicamente detectables, sin embargo es incapaz de destruirlas completamente, ya que un tumor puede persistir a pesar de un sistema inmunológico competente. Surge entonces la teoría de la inmunoección la cual propone que el sistema inmune inadvertidamente promueve la progresión tumoral al seleccionar algunas células tumorales resistentes que escapan a él o lo evaden (7,15,16). Así, el evento quirúrgico, el cual por si mismo implica efectos inmunosupresores, puede plantearse como un evento que promovería aún mas la evasión y crecimiento celular tumoral, el sustrato necesario para la enfermedad mínima residual y micrometástasis. Se ha propuesto incluso, que la cirugía acelera el desarrollo de micrometástasis preexistentes y promueve el desarrollo de nuevas metástasis al suprimir la inmunidad mediada por células (7,11,17). En el contexto clínico, la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) y algunos marcadores, entre los que se incluyen: niveles de células *natural killer* (NK), niveles de proteína c reactiva ultrasensible (PCRu) y el índice neutrófilos/linfocitos (INL), se han propuesto como factores pronósticos asociados con la supervivencia postquirúrgica en diversos tipos de cáncer (8).

Por otro lado, la cirugía también se ha propuesto como un factor que agrava el estado hipercoagulable, trombocitosis y excesiva activación plaquetaria presente

en los pacientes con cáncer (18-22), contribuyendo al potencial metastásico, no sólo por la secreción de factores de crecimiento por las plaquetas activadas, sino también por la protección que las mismas plaquetas ejercen sobre las células tumorales para evadir la vigilancia inmunológica y por promover el arresto de las células tumorales en el endotelio, potenciando el crecimiento y motilidad celular tumoral (20,23-26). Nuevamente, en el contexto clínico, la trombocitosis reactiva, el conteo plaquetario y el índice plaquetas/linfocitos (IPL) se han propuesto como marcadores de pronóstico asociados con la supervivencia postquirúrgica en pacientes con diferentes tipos de cáncer (27-39).

De esta manera, tanto la vía inflamatoria como la vía de coagulación constituyen no sólo blancos de estudio para evaluar el resultado peri-operatorio, sino también para el desarrollo de estrategias que modifiquen, tanto la respuesta inflamatoria como el estado hipercoagulable potenciado por el evento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama.

Un abordaje recientemente estudiado para tratar de reducir la respuesta al estrés que genera la cirugía en pacientes con cáncer, es la influencia que las intervenciones anestésicas pueden tener sobre las vías relacionadas con la progresión tumoral (7). Una de estas intervenciones tiene que ver con la administración de Hidroxietil almidón (HES), una solución coloide comúnmente usada durante el periodo perioperatorio para reemplazo de volumen (40), ya que tanto en modelos animales como en humanos se ha asociado con reducción de la respuesta inflamatoria, inhibición de la permeabilidad vascular, reducción de edema tisular, disminución de la infiltración tisular con neutrófilos y además, inhibición de la función plaquetaria (41).

Se ha demostrado que HES 200/0.5 al 10% y HES 130/0.4 al 6% son capaces de regular a la baja, la expresión de mediadores de la inflamación e inhibir las lesiones de tejidos mediadas por neutrófilos, proporcionando de este modo efectos protectores (42-46). El uso de HES evita la activación de algunos factores de

transcripción y reduce la expresión algunos mediadores de inflamación y la aparición de una respuesta inflamatoria exagerada (42-46).

Por otro lado, el HES reduce los niveles del factor de von Willebrand y del factor VIII de la coagulación así como el conteo y función plaquetaria (47-49). Sin embargo, este efecto es proporcional al peso molecular y el grado de sustitución molar, es decir que el HES 200/0.5 al 10% se ha asociado como mayores cambios hematológicos.

Dos estudios realizados por Liang y cols. (20,22) demostraron que la administración de una carga prequirúrgica de HES 200/0.5 al 10% en comparación con el uso de HES 130/0.4 al 6% en pacientes con cáncer de colon sometidos a colectomía radical asistida por laparoscopia, producía una mayor reducción en el estado de hipercoagulabilidad e inhibición de la función plaquetaria, así como disminución del número de células tumorales circulantes, reduciendo así el potencial metastásico de las células cancerosas (22).

De esta manera el uso de HES en el perioperatorio pudiera tener una potencial participación en la reducción tanto de la respuesta inflamatoria como del estado de hipercoagulabilidad y de la activación plaquetaria de pacientes con cáncer sometidos a cirugía oncológica, incluida la de cáncer de mama.

Como se comentó con anterioridad, una de las formas accesibles que han sido propuestas para evaluar el grado de inflamación sistémica, es el INL o factor de estrés, el cual también ha sido evaluado como marcador de pronóstico en pacientes oncológicos (50), por lo que consideramos que el uso de este índice así como la determinación de la PCRu, en conjunto con la evaluación del conteo plaquetario e IPL (estos dos últimos, también considerados marcadores de pronóstico en cáncer) pudieran proporcionar información inicial sobre los cambios que induce la carga prequirúrgica de HES 130/0.4 al 6% en comparación con solución salina 0.9% en pacientes sometidas a mastectomía radical modificada.

III. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama ocupa uno de los primeros lugares de incidencia y mortalidad; en México, desplazó hace varios años al cáncer cervicouterino como primera causa de muerte por neoplasia en mujeres mayores de 25 años.

A pesar de las campañas de detección oportuna y temprana de esta patología, aun se siguen diagnosticando de inicio estadios clínicos localmente avanzados, de ahí la importancia de realizar estudios en este grupo de pacientes.

Parte del tratamiento actual del cáncer de mama en estadios localmente avanzados consiste en resección quirúrgica del tumor, por lo que es esencial para el anestesiólogo evaluar si el manejo anestésico perioperatorio de este grupo de pacientes puede alterar algunos de los factores que han sido asociados con mayor tasa de recurrencia posterior de la cirugía oncológica.

Tomando en cuenta que la respuesta inflamatoria y la trombocitosis se han asociado con mayor tasa de recurrencia y mal pronóstico en pacientes con cáncer y que en la literatura se han descrito las propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas del HES, en este estudio se pretenden evaluar los cambios, que su administración prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía de mamaria, generan en el INL, conteo plaquetario, IPL y PCR (marcadores de fácil acceso y bajo costo que si bien, representan la evaluación inicial de inflamación y coagulación, han sido asociados a pronóstico en pacientes con diversos tipos de cáncer) postquirúrgicos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es un problema de salud pública, en nuestro país es frecuente detectarlo en estadios avanzados con prevalencia del 30 al 60%. El tratamiento de esta patología es multidisciplinario e incluye la resección quirúrgica del tumor, desafortunadamente, el riesgo de recurrencia o metástasis después de la cirugía continua siendo elevado.

El mismo evento quirúrgico puede plantearse como un suceso que promovería aún mas la evasión y crecimiento celular tumoral, creando un estrés inflamatorio e inmunológico, que agrava el estado hipercoagulable, trombocitosis y excesiva activación plaquetaria.

El periodo transanestésico implica inmunosupresión, por lo que identificar estrategias en el manejo perioperatorio que reduzcan la respuesta inflamatoria y la hipercoagulabilidad es una prioridad. El HES (solución intravenosa comúnmente utilizada en el periodo peri-operatorio para remplazo de volumen intravascular) se plantea como una estrategia porque modula la respuesta inflamatoria y la hipercoagulabilidad.

Pregunta de investigación

En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga":

1. ¿Existen diferencias en la media del INL, conteo plaquetario, IPL y valores de PCRu postquirúrgicos en pacientes sometidas a mastectomía al recibir una carga de 10 ml/Kg de peso preoperatoria de HES 130/0.4 al 6% en comparación con pacientes que reciben una carga de Solución NaCl al 0.9%(10 ml/Kg de peso)?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la media del INL, conteo plaquetario, IPL y valores de PCRu postquirúrgicos en pacientes sometidas a mastectomía al recibir una carga de 10 ml/Kg de peso preoperatoria de HES 130/0.4 al 6% con respecto a las pacientes que reciben una carga de Solución NaCl al 0.9%(10 ml/Kg de peso).

Objetivos específicos

- Evaluar el INL, IPL, conteo plaquetario y PCRu postquirúrgicos en un grupo de pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía que recibieron una carga de HES 130/0.4 al 6% previo a la cirugía.
- Evaluar el INL, IPL, conteo plaquetario y PCRu postquirúrgicos en un grupo de pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía que recibieron una carga de Solución NaCl al 0.9%(10 ml/Kg de peso).
- Comparar el INL, IPL, conteo plaquetario y PCRu postquirúrgicos en un grupo de pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía que recibieron una carga de HES 130/0.4 al 6% previo a la cirugía con respecto a las pacientes que recibieron una carga de Solución NaCl al 0.9%(10 ml/Kg de peso).

VI. HIPÓTESIS

Las pacientes que reciben una dosis de HES 130/0.4 al 6% (10 ml/Kg de peso) previo a la mastectomía radical modificada unilateral tienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la media del INL, IPL, PCRu y conteo plaquetario postquirúrgico (reducción de al menos 40%) con respecto a las pacientes que reciben una dosis de Solución NaCl al 0.9% (10 ml/Kg de peso).

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Longitudinal, prospectivo, prolectivo, analítico, aleatorizado, ciego simple.

Lugar donde se desarrolló el estudio

Servicio de tumores mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D.

Población

Pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama programadas para la realización de mastectomía radical modificada unilateral por el servicio de tumores mamarios de la unidad de Oncología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama programadas para cirugía oncológica mamaria:

- Entre 20 y 60 años de edad.
- Estado físico ASA II y III.
- Sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, enfermedad renal, anemia hemolítica, transfusión de hemoconcentrado en los 3 meses previos o tratamiento con esteroides.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama programadas para cirugía oncológica mamaria:

- Con reconstrucción mamaria inmediata.
- Con infección aguda preoperatoria.
- Que se nieguen a participar en el protocolo de investigación.

Criterios de eliminación

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama programadas para cirugía oncológica mamaria con:

- Valor elevado de PCRu prequirúrgico ($>10\text{mg/L}$).
- INL prequirúrgico elevado (>8.4).
- Tiempo quirúrgico mayor a 180 min.
- Transfusión de hemoconcentrado 24 horas previas o durante la cirugía.
- Complicaciones y/o eventos adversos en el transoperatorio.

Cálculo del tamaño de muestra.

En un estudio piloto realizado por nuestro grupo de investigación (51) se observó una media de 24.68 en la PCR postquirúrgica (varianza 58.82) de 11 pacientes que recibieron HES 130/0.4 al 6% y de 36.67 (varianza 420.25) en quienes no lo recibieron.

Al efectuar el cálculo de tamaño de muestra para diferencia de medias con los datos previos utilizando el programa G*Power 3.1, contemplando un alfa de 0.05 y un poder del 80%, se obtiene una $n= 22$ para cada grupo de estudio. Considerando una pérdida de 25% (de acuerdo a los criterios de selección establecidos), la $n= 28$ pacientes para cada grupo de estudio.

Muestreo

De casos consecutivos.

Asignación

Aleatoria por tabla de números.

Cegamiento

Simple, de las pacientes participantes.

Variables de estudio

Descriptoras

Edad, peso, talla, IMC, ASA, estadio clínico de cáncer de mama.

Hematocrito (HTTO), hemoglobina (HB), conteo plaquetario (PLAQ), PCRu, neutrófilos (NEU), linfocitos (LYN), INL e IPL prequirúrgicos, presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) previa a la inducción anestésica.

Confusoras

Sangrado quirúrgico, balance hídrico quirúrgico y tiempo quirúrgico.

Control

HTTO y HB postquirúrgicos.

Independiente

Uso o no de HES 130/0.4 al 6%

Dependientes

PLAQ, PCRu, NEU, LYN, INL e IPL postquirúrgicos así como PAS, PAD y PAM postinducción anestésica.

Se describen las variables a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Definición de las variables de estudio.

VARIABLES DESCRIPTORAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de las pacientes hasta el diagnóstico de cáncer de mama.	Cuantitativa continua	Años
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Masa corporal de la paciente obtenida en báscula de pie, expresada en kilogramos.	Cuantitativa continua	Kilogramos (Kg)
Talla	Altura de una persona, medida desde los pies a la cabeza.	Altura de una persona desde los pies a la cabeza, sin calzado y en posición de bipedestación erecta, obtenida con escalímetro, expresada en metros.	Cuantitativa continua	Metros (m)
Índice de masa corporal	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Cociente de peso dividido entre el cuadrado de la talla expresada en metros.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Clasificación ASA (ver anexo 2)	Sistema de clasificación que utiliza la <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	Sistema de clasificación que utiliza la <i>American Society of Anesthesiologists</i> (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.	Ordinal.	I= 1 V= 5 II= 2 VI= 6 III= 3 IV= 4
Etapla clínica del cáncer de mama (ver anexo 1)	Extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM).	Extensión anatómica de un tumor maligno de la mama y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint Committee on Cancer</i> (TNM).	Ordinal	0= 1 IV= 9 IA= 2 Benigno= 10 IB= 3 IIA= 4 IIB= 5 IIIA= 6 IIIB= 7 IIIC= 8
Hematócrito prequirúrgico	Cálculo matemático que relaciona el recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio determinados por el método electrónico con autoanalizador de hematología con la siguiente fórmula: Hematócrito= recuento de eritrocitos x volumen corpuscular medio /10. Obtenido antes de la cirugía.	Cálculo matemático que relaciona el recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio determinados por el método electrónico con autoanalizador de hematología con la siguiente fórmula: Hematócrito= recuento de eritrocitos x volumen corpuscular medio /10. Obtenido una hora antes de la de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Porcentaje

Hemoglobina prequirúrgica	Hemoproteína presente en la sangre que transporta el dióxigeno (O ₂), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono (CO ₂), desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre. Obtenida antes de la cirugía.	Hemoproteína presente en la sangre que transporta el dióxigeno (O ₂), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono (CO ₂), desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre. Obtenida una hora antes de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	g/dl
Conteo plaquetario prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología antes de la cirugía.	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología una hora antes de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Número de plaquetas x mm ³
Proteína C reactiva ultrasensible prequirúrgica	Proteína producida por el hígado que aumenta sus niveles plasmáticos circulantes en respuesta a la inflamación e infección. Cuantificada antes de la cirugía mediante nefelometría cinética.	Proteína producida por el hígado que aumenta sus niveles plasmáticos circulantes en respuesta a la inflamación e infección. Cuantificada mediante nefelometría cinética una hora antes de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mg/L
Índice de neutrófilos/linfocitos prequirúrgico	Valor absoluto de neutrófilos obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía.	Valor absoluto de neutrófilos obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica una hora antes de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Índice de neutrófilos/linfocitos prequirúrgico
Índice plaquetas/linfocitos prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía.	Valor absoluto de plaquetas obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica una hora antes de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Índice plaquetas/linfocitos prequirúrgico
Presión arterial preinducción anestésica	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, medida antes de la inducción anestésica.	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, medida indirectamente con baumanómetro 3 minutos antes de la administración de medicamentos anestésicos para la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mm de Hg
Presión arterial media preinducción anestésica	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo volumen minuto cardíaco, que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica), calculada antes de la inducción anestésica.	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo volumen minuto cardíaco, que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica), calculada antes de la inducción anestésica, para la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mm de Hg

VARIABLES CONFUSORAS				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Sangrado quirúrgico	Salida de sangre desde el aparato circulatorio por la ruptura de vasos sanguíneos, provocada por la cirugía.	Salida de sangre desde el aparato circulatorio por la ruptura de vasos sanguíneos provocada por la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	ml
Balance hídrico	Relación cuantificada de los ingresos y egresos de líquidos, que ocurren en el organismo en un tiempo específico, incluyendo pérdidas insensibles.	Relación cuantificada de los ingresos y egresos de líquidos en el periodo transoperatorio de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	ml
Tiempo quirúrgico	Periodo de tiempo transcurrido desde la incisión quirúrgica hasta el final de la reconstrucción.	Periodo de tiempo transcurrido desde la incisión quirúrgica hasta el final de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Minutos
VARIABLES DE CONTROL				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Hematocrito postquirúrgico	Cálculo matemático que relaciona el recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio determinados por el método electrónico con autoanализador de hematología con la siguiente fórmula: Hematócrito= recuento de eritrocitos x volumen corpuscular medio /10. Obtenido después de la cirugía.	Cálculo matemático que relaciona el recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio determinados por el método electrónico con autoanализador de hematología con la siguiente fórmula: Hematócrito= recuento de eritrocitos x volumen corpuscular medio /10. Obtenido 2 horas después de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Hemoglobina posquirúrgica	Hemoproteína presente en la sangre que transporta el dioxígeno (O ₂), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono (CO ₂), desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre. Obtenida después de la cirugía.	Hemoproteína presente en la sangre que transporta el dioxígeno (O ₂), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono (CO ₂), desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre. Obtenida dos horas después de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	g/dl
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Uso de Hidroxietil almidón (HES) 130/0.4 al 6%	Administración o no de hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% en dosis única antes de la cirugía.	Administración o no de hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% a dosis única de 10mL/Kg en 30 minutos, 60 minutos antes de la cirugía de mama.	Cualitativa dicotómica	No= 0 Si= 1

VARIABLES DEPENDIENTES				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Conteo plaquetario postquirúrgico	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología después de la cirugía.	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología 2 horas después de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Número de plaquetas x mm ³
Proteína C reactiva ultrasensible postquirúrgica	Proteína producida por el hígado que aumenta sus niveles plasmáticos circulantes en respuesta a la inflamación e infección. Cuantificada después de la cirugía mediante nefelometría cinética.	Proteína producida por el hígado que aumenta sus niveles plasmáticos circulantes en respuesta a la inflamación e infección. Cuantificada mediante nefelometría cinética dos horas después de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mg/L
Índice de neutrófilos/linfocitos postquirúrgico	Valor absoluto de neutrófilos obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica después de la cirugía.	Valor absoluto de neutrófilos obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica 2 horas después de la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Índice de neutrófilos/linfocitos postquirúrgico
Índice plaquetas/linfocitos postquirúrgico	Valor absoluto de plaquetas obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica después de la cirugía.	Valor absoluto de plaquetas obtenido mediante método electrónico con autoanalizador de hematología dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica 2 horas cirugía de mama.	Cuantitativa continua	Índice plaquetas/linfocitos postquirúrgico
Presión arterial postinducción anestésica	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias después de la inducción anestésica.	Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, medida indirectamente con baumanómetro 2 minutos después de la intubación orotraqueal para la cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mm de Hg
Presión arterial media postinducción anestésica	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo volumen minuto cardíaco, que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica), calculada después de la inducción anestésica.	Presión constante que, con la misma resistencia periférica produciría el mismo volumen minuto cardíaco, que genera la presión arterial variable (presión sistólica y diastólica), calculada 2 minutos después de la intubación orotraqueal, para cirugía de mama.	Cuantitativa continua	mm de Hg

Algoritmo de Procedimientos

Valoración preanestésica

1. Se seleccionó a las pacientes de acuerdo a criterios (se les invitó a participar en el estudio).
2. Se solicitó consentimiento informado a las participantes.
3. Se calculó el peso corregido en caso de ameritarlo (cuando tenían índice de masa corporal (IMC) ≥ 25).

$$\text{Peso corregido} = \text{Peso ideal} + [0.3(\text{Peso real} - \text{Peso Ideal})]$$

$$\text{Peso ideal} = (\text{Talla} \times \text{Talla}) (21)$$

4. Se realizó asignación aleatoria al grupo de pacientes que recibirían una carga de 10 ml/Kg de peso preoperatoria de HES 130/0.4 al 6% o bien al grupo de pacientes que recibirían una carga de Solución NaCl al 0.9%(10 ml/Kg de peso).

Área prequirúrgica

1. En pacientes que no contaban con un acceso venoso funcional, se canalizó una vena periférica.
2. Se realizó la toma de muestra de 10 ml de sangre periférica.
3. Se administró carga hídrica de 10ml/Kg de peso de solución según el grupo correspondiente, en 30 minutos.
4. Al finalizar, se cambió la solución por solución Hartmann y se cerró la perfusión.
5. Se llevó la muestra de sangre periférica al laboratorio para su análisis de forma inmediata.

Transoperatorio

1. Se realizó inducción anestésica con:

Midazolam 20 mcg/Kg.

Sufentanilo 0.4 mcg/Kg intravenoso (IV) en perfusión durante 2 minutos.

Rocuronio 0.6 mg/Kg.

Propofol 2 mg/Kg.

2. El mantenimiento se efectuó con:

FiO₂ de 60%.

Desflurano rango de 6-7 volúmenes porcentuales.

Sufentanilo 2 a 12 pg/Kg/min dependiendo el tiempo quirúrgico.

Coadyuvantes: Antibiótico, Metoclopramida 10mg IV, Omeprazol 40mg IV. No se utilizaron: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dexametasona ni lidocaína intravenosa.

Ondansetron 8mg IV 40 min antes de la extubación.

3. La analgesia postoperatoria se llevó a cabo con:

Paracetamol 1gr IV 30 min antes de la extubación.

Tramadol IV: Dosis de 1mg/Kg de peso, 30 minutos antes de la extubación.

Postoperatorio

1. Se tomó una muestra de sangre periférica 2 horas después de la cirugía (10 ml).
2. Se llevó la muestra de sangre periférica al laboratorio para su análisis inmediato.
3. Después de la toma de muestra, se autorizó la utilización de AINES.

Procedimiento de Laboratorio

Se tomó la muestra de 10 ml de sangre periférica y se colocó en dos tubos de laboratorio. Uno de ellos para la cuantificación de la PCRu, el cual estaba señalado con tapón dorado-amarillo (contenía activador de la coagulación y gel separador), se llenó con 5 ml de sangre e inmediatamente se homogenizó manualmente con suavidad en 5 ocasiones. El otro tubo para el procesamiento de la biometría hemática, el cual estaba señalado con tapón lila (contenía anticoagulante EDTA-K2), se llenó con 4 ml de sangre y se homogenizó suavemente de forma manual e inmediata de 8 a 10 veces.

La muestra se llevó para su análisis al Laboratorio Central del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Para la determinación de la PCRu, se introdujo el tubo en una centrífuga calibrada y se hizo el correcto balance de muestras, la centrífuga se programó a 3500 revoluciones por minuto (rpm), que equivale a 4900 g. (fuerzas g.) durante 15 minutos, el sobrenadante fue transferido a un tubo seco donde se le agregó diluyente y anticuerpos anti-CRP (anticuerpo policlonal anti-proteína C reactiva ligado a partículas; cabra); y finalmente se analizó mediante el método de nefelometría cinética con el equipo INMAGE-800 que mostró los resultados en valores de mg/dl.

La muestra para biometría hemática se colocó en el equipo analizador hematológico COULTER LH 780, el cual homogenizó nuevamente la muestra de forma automática, la analizó por medio del método de Coulter (impedancia) y el software mostró los resultados.

Análisis estadístico

Se diseñó una hoja de recolección de datos (Anexo 4) para facilitar la creación de la base de datos.

Se realizó análisis descriptivo en el que se obtuvieron frecuencias y porcentajes de las variables nominales y ordinales, se efectuó prueba X^2 de Pearson para identificar diferencias de proporciones entre los grupos de estudio. Para las variables numéricas se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de las variables cuantitativas (aproximada a la normal o no) se realizó prueba T o prueba U de Mann Whitney. El análisis se ejecutó con el software SPSS v.22 IBM para Mac.

Aspectos éticos

El protocolo de este estudio cumple con los aspectos éticos de la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, Capítulo I, artículo 17. Se clasifica como una investigación de riesgo bajo dado que se utilizan soluciones

intravenosas de uso clínico para el remplazo de volumen intravascular durante el periodo peri-operatorio (HES 130/04 al 6% y solución NaCl al 0.9%) en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, dado que se asignó aleatoriamente para recibir una u otra solución, se solicitó la participación voluntaria de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección, mediante la firma de carta de consentimiento informado (Anexo 5).

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México, el cual dictaminó su APROBACIÓN, con el código de registro: DI/16/203A/03/151 (Anexo 6).

Para proteger la confidencialidad de las pacientes se codificó mediante la primera letra de nombre y apellidos más un número consecutivo conforme fueron incluidas en el estudio para ser ingresados a la base de datos .

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 56 pacientes que fueron atendidas en la Unidad Médica de Oncología por el Servicio de Tumores Mamarios del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y que cumplieron con los criterios de selección.

Durante la consulta de valoración preanestésica, se invitó a las pacientes a participar en el estudio, después de una amplia explicación sobre los riesgos, beneficios y posibles complicaciones sobre el protocolo de investigación, además de resolver las dudas que les surgieron, las pacientes comprendieron y aceptaron participar voluntaria y libremente en el estudio, por lo que firmaron la carta de consentimiento informado. Posteriormente se realizó la asignación aleatoria simple mediante tabla de números de 28 pacientes (50%) al grupo control (NaCl al 0.9%) y 28 pacientes (50%) al grupo experimental (HES 130/0.4 al 6%).

Se eliminaron del estudio 4 pacientes que presentaron efecto adverso a la tinción con "Azul patente V" previo a la incisión quirúrgica, siendo descrito a continuación cada caso:

Una paciente presentó únicamente reacción local caracterizada por tumefacción, vasodilatación local y eritema, como parte del tratamiento se administró Clorfenamina (Cloro-Trimetón) 10mg IV, con lo que se autolimitó la reacción y el procedimiento quirúrgico continuo sin efectos adversos agregados.

Otra pacientes presentó absorción vascular del "Azul patente V", provocando coloración azul en las mucosas de la paciente e hipotensión leve que respondió a reposición de volumen y a dosis bajas de vasopresor (Efedrina 15mg IV fraccionada durante la cirugía). El resto de los parámetros clínicos se mantuvieron estables frecuencia cardiaca (FC), saturación de oxígeno capilar periférica (SpO₂), índice de variabilidad pletismográfica (PVI), índice de perfusión (IP) y la temperatura. Se tomó una muestra de sangre arterial para cuantificación de gases

en sangre, diferentes tipos de hemoglobina, pH y electrolitos séricos; los resultados del estudio gasométrico se encontraron dentro de parámetros normales. Una vez que se estabilizó a la paciente se realizó el procedimiento quirúrgico. Al finalizar la cirugía se tomó nuevamente una muestra para gases arteriales, obteniendo parámetros dentro de los rangos normales. La paciente fue extubada y se mantuvo en estrecha vigilancia en el área de cuidados postanestésicos.

Dos pacientes desencadenaron choque anafiláctico por "Azul patente V", ante lo que se administró inicialmente Clorfenamina 10 mg IV, Hidrocortisona 500 mg IV, Epinefrina 0.5 mg intramuscular (IM) y se colocó catéter venoso central. Se iniciaron aminas intravenosas, se estabilizó a las pacientes, se revirtió el cuadro y se suspendió la perfusión de medicamentos vasopresores, solicitando ingreso de las pacientes a terapia intensiva.

Los datos obtenidos de las 52 pacientes restantes fueron analizadas. En el caso de las variables cuantitativas, se utilizó prueba de sesgo y curtosis (Tablas 2 y 3) y Shapiro-Wilk (Tablas 4 y 5) para comprobar la normalidad de los datos (de todas las pacientes y por grupo de pacientes).

Tabla 2. Prueba de normalidad del sesgo y curtosis				
	N	Sesgo	Curtosis	p
Edad	56	-0.006	2.14	0.1667
Peso	56	0.15	2.42	0.5935
Talla	56	-0.03	2.49	0.7797
IMC	56	0.31	2.75	0.5584
Peso corregido	56	0.2	2.51	0.6288
PAS preinducción	56	-0.1	2.96	0.8866
PAD preinducción	56	0.83	4.22	0.0134
PAM preinducción	56	-0.83	4.42	0.0102
PAS postinducción	56	0.73	3.44	0.0497
PAD postinducción	56	1.38	4.9	0.0004
PAM postinducción	56	0.19	2.58	0.7312
PCRu prequirúrgica	56	3.15	16.3	0.0001
NEU prequirúrgicos	56	0.49	2.92	0.2482
LYN prequirúrgicos	56	0.37	2.42	0.2947
INL prequirúrgico	56	0.24	1.99	0.0405
PLAQ prequirúrgicas	56	0.22	2.54	0.6464
IPL prequirúrgico	56	1.37	5.54	0.0002
HTTO prequirúrgico	56	-0.03	2.43	0.6882
HB prequirúrgica	56	-0.15	2.26	0.3125
PCRu postquirúrgica	52	1.93	8.81	0.0001
NEU postquirúrgicos	52	0.4	2.47	0.3248
LYN postquirúrgicos	52	0.93	4.82	0.0051
INL postquirúrgica	52	1.18	4.12	0.0034
PLAQ postquirúrgicas	52	-0.002	2.18	0.2664
IPL postquirúrgico	52	1.25	4.69	0.0013
HTTO postquirúrgico	52	-0.34	2.31	0.264
HB postquirúrgico	52	-0.39	2.26	0.1792
Tiempo quirúrgico	52	-0.23	2.12	0.1337
Sangrado	52	0.54	2.32	0.1175
Balance hídrico	52	-0.45	3.43	0.1845

N: número de pacientes; p: valor de probabilidad.

Valores de sesgo y curtosis, probabilidad combinada de sesgo y curtosis (X^2) para toda la población.

Tabla 3. Prueba de normalidad del sesgo y curtosis por grupos							
	N	Control			HES		
		Sesgo	Curtosis	p	Sesgo	Curtosis	p
Edad	28	0.114	2.12	0.49	-0.13	2.14	0.5144
Peso	28	0.15	2.71	0.9196	0.11	1.96	0.2315
Talla	28	-0.09	2.48	0.9324	0.03	2.5	0.966
IMC	28	0.22	2.52	0.8315	0.4	3.06	0.4639
Peso corregido	28	0.24	2.89	0.7626	0.16	2.05	0.3571
PAS preinducción	28	0.37	2.13	0.3268	-0.56	3.48	0.1807
PAD preinducción	28	1.43	6.28	0.0014	0.14	2.03	0.3257
PAM preinducción	28	-0.9	5.09	0.0165	-0.72	2.9	0.1712
PAS postinducción	28	1.27	5.1	0.0053	0.8	3.62	0.0805
PAD postinducción	28	2.17	7.28	0.0001	1.78	6.39	0.0004
PAM postinducción	28	0.89	3.76	0.0539	0.58	3.69	0.1384
PCRu prequirúrgica	28	2.91	12.7	0.0001	1.74	5.88	0.0007
NEU prequirúrgicos	28	0.25	2.46	0.7531	0.54	2.67	0.3696
LYN prequirúrgicos	28	0.4	2.43	0.5259	0.35	2.35	0.5577
INL prequirúrgico	28	0.3	2.2	0.4644	0.23	1.79	0.0768
PLAQ prequirúrgicas	28	0.13	2.74	0.9285	0.37	2.42	0.5765
IPL prequirúrgico	28	0.47	2.46	0.4407	1.87	6.88	0.0002
HTTO prequirúrgico	28	-0.05	2.44	0.919	-0.01	2.42	0.9203
HB prequirúrgica	28	-0.16	2.28	0.6999	-0.16	2.19	0.5667
PCRu postquirúrgica	26	1.63	6.73	0.0007	0.95	2.77	0.0937
NEU postquirúrgicos	26	0.19	1.7	0.0599	0.06	3.12	0.7666
LYN postquirúrgicos	26	0.5	2.73	0.4473	1.86	7.31	0.0002
INL postquirúrgica	26	0.65	2.53	0.2578	0.31	2.52	0.7138
PLAQ postquirúrgicas	26	-0.05	2.74	0.9744	0.07	1.76	0.0852
IPL postquirúrgico	26	1.03	3.4	0.0513	0.42	2.28	0.4482
HTTO postquirúrgico	26	-0.6	2.25	0.2348	-0.09	2.51	0.9503
HB postquirúrgico	26	-0.57	2.16	0.2158	-0.22	2.46	0.8201
Tiempo quirúrgico	26	-0.18	2.02	0.3332	-0.31	2.23	0.5181
Sangrado	26	0.78	2.9	0.1509	0.26	1.96	0.2305
Balance hídrico	26	-0.53	3.55	0.1915	-0.42	3.35	0.3369

N: número de pacientes; p: valor de probabilidad.

Valores de sesgo y curtosis, probabilidad combinada de sesgo y curtosis (X^2) por grupos experimentales.

Tabla 4. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk			
Variable	N	z	p
Edad	56	-0.66	0.74536
Peso	56	-1.006	0.84284
Talla	56	-3.246	0.99941
IMC	56	-0.512	0.69568
Peso corregido	56	0.032	0.48712
PAS preinducción	56	-0.773	0.78010
PAD preinducción	56	1.792	0.03654
PAM preinducción	56	2.264	0.01179
PAS postinducción	56	1.59	0.05593
PAD postinducción	56	3.918	0.00004
PAM postinducción	56	0.228	0.40995
PCRu prequirúrgica	56	5.902	0.00001
NEU prequirúrgicos	56	0.5	0.30843
LYN prequirúrgicos	56	0.593	0.27658
INL prequirúrgico	56	1.482	0.06913
PLAQ prequirúrgicas	56	-0.068	0.52718
IPL prequirúrgico	56	3.518	0.00022
HTTO prequirúrgico	56	0.15	0.44042
HB prequirúrgica	56	0.7	0.24189
PCRu postquirúrgica	52	4.567	0.00001
NEU postquirúrgicos	52	1.029	0.15184
LYN postquirúrgicos	52	1.962	0.02485
INL postquirúrgica	52	3.438	0.00029
PLAQ postquirúrgicas	52	0.498	0.30941
IPL postquirúrgico	52	3.34	0.00042
HTTO postquirúrgico	52	0.608	0.27161
HB postquirúrgico	52	0.978	0.16399
Tiempo quirúrgico	52	0.712	0.23827
Sangrado	52	2.238	0.01262
Balance hídrico	52	3.619	0.05299

N: número de pacientes; z: estadístico z; p: valor de probabilidad.
Prueba de normalidad Shapiro-Wilk de forma global.

Tabla 5. Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk por grupo					
Variable	N	Control		HES	
		Estadístico	Sig.	Estadístico	Sig.
Edad	28	-0.805	0.78965	-1.041	0.85115
Peso	28	-2.721	0.99675	0.616	0.26894
Talla	28	-3.451	0.99972	-2.099	0.98208
IMC	28	-1.533	0.93734	-1.082	0.8604
Peso corregido	28	-1.147	0.87437	0.358	0.36033
PAS preinducción	28	1.093	0.13724	0.888	0.18716
PAD preinducción	28	2.673	0.00376	-0.058	0.52304
PAM preinducción	28	2.191	0.01422	1.57	0.0582
PAS postinducción	28	2.147	0.01591	0.942	0.17297
PAD postinducción	28	4.359	0.00001	3.447	0.00028
PAM postinducción	28	1.352	0.08812	0.256	0.39894
PCRu prequirúrgica	28	4.636	0.0001	3.673	0.00012
NEU prequirúrgicos	28	-1.352	0.91187	0.531	0.29762
LYN prequirúrgicos	28	-0.275	0.6084	0.186	0.42624
INL prequirúrgico	28	-0.01	0.50396	1.529	0.06317
PLAQ prequirúrgicas	28	-2.605	0.99541	0.055	0.47826
IPL prequirúrgico	28	0.811	0.2088	3.665	0.00012
HTTO prequirúrgico	28	-0.995	0.84019	-0.98	0.83636
HB prequirúrgica	28	0.075	0.47014	-0.249	0.59823
PCRu postquirúrgica	26	3.001	0.00135	2.551	0.00538
NEU postquirúrgicos	26	1.41	0.07923	-0.156	0.56187
LYN postquirúrgicos	26	0.208	0.41765	3.08	0.00104
INL postquirúrgica	26	1.604	0.05436	-1.136	0.87198
PLAQ postquirúrgicas	26	-0.752	0.77383	1.023	0.1531
IPL postquirúrgico	26	2.346	0.0095	0.343	0.36571
HTTO postquirúrgico	26	1.487	0.06849	-2.96	0.99846
HB postquirúrgico	26	1.528	0.0632	-2.291	0.98903
Tiempo quirúrgico	26	-0.656	0.74411	-0.761	0.77656
Sangrado	26	1.242	0.10706	0.833	0.20237
Balance hídrico	26	3.234	0.27454	-0.902	0.8164

N: número de pacientes; sig.: valor de p.

Prueba de normalidad Shapiro-Wilk por grupos, con su valor p de significancia estadística.

Exceptuando las variables PAD y PAM preinducción anestésica, la PAS y PAD postinducción anestésica, la PCRu pre y postquirúrgica, el IPL pre y postquirúrgico y los LYN postquirúrgicos, que no mostraron distribución aproximada a la normal en al menos un grupo se utilizó prueba U de Mann-Whitney. En el resto de las variables se utilizó prueba T de Student previa verificación de la homocedasticidad con prueba de Levene (Tabla 6), resultando que solo el INL postquirúrgico presentaba varianzas heterogéneas.

Tabla 6. Prueba de Levene para homogeneidad de las varianzas			
Variable	Varianzas	F	Sig.
Edad	Homogéneas	1.0337	0.932
Peso	Homogéneas	1.1568	0.7078
Talla	Homogéneas	1.0239	0.9515
IMC	Homogéneas	1.1858	0.661
Peso corregido	Homogéneas	1.0368	0.926
PAS preinducción	Homogéneas	0.9815	0.9616
PAM postinducción	Homogéneas	1.3379	0.4545
NEU prequirúrgicos	Homogéneas	0.5031	0.0798
LYN prequirúrgicos	Homogéneas	1.2344	0.5881
INL prequirúrgico	Homogéneas	0.873	0.7268
PLAQ prequirúrgicas	Homogéneas	0.6702	0.3045
HTTO prequirúrgico	Homogéneas	1.041	0.9176
HB prequirúrgica	Homogéneas	1.0812	0.8407
NEU postquirúrgicos	Homogéneas	1.898	0.1157
INL postquirúrgica	Heterogéneas	4.3858	0.0004
IPL postquirúrgico	Homogéneas	0.865	0.7197
HTTO postquirúrgico	Homogéneas	0.8699	0.7302
HB postquirúrgico	Homogéneas	0.9311	0.8598
Tiempo quirúrgico	Homogéneas	0.928	0.8534
Sangrado	Homogéneas	0.6438	0.2776
Balance hídrico	Homogéneas	1.151	0.7279

F: Estadístico F, Sig.: valor de p

Se muestra el valor estadístico y el valor de p, para la significancia estadística de la prueba.

Datos demográficos y preoperatorio.

El promedio global de edad de las pacientes fue de 46.1 ± 8.9 años, del peso 66.4 ± 10.8 Kg, de la talla 1.56 ± 0.7 m y del IMC 27.1 ± 4.2 Kg/m². Dado que la mayoría de las pacientes (69.70%) fueron clasificadas con sobrepeso y obesidad, se calculó el peso corregido obteniendo una media de 55.9 ± 5.2 Kg para esta variable. La distribución global y por grupo de estas variables fue de tipo normal como se muestra en los histogramas (Figuras.2 a 6).

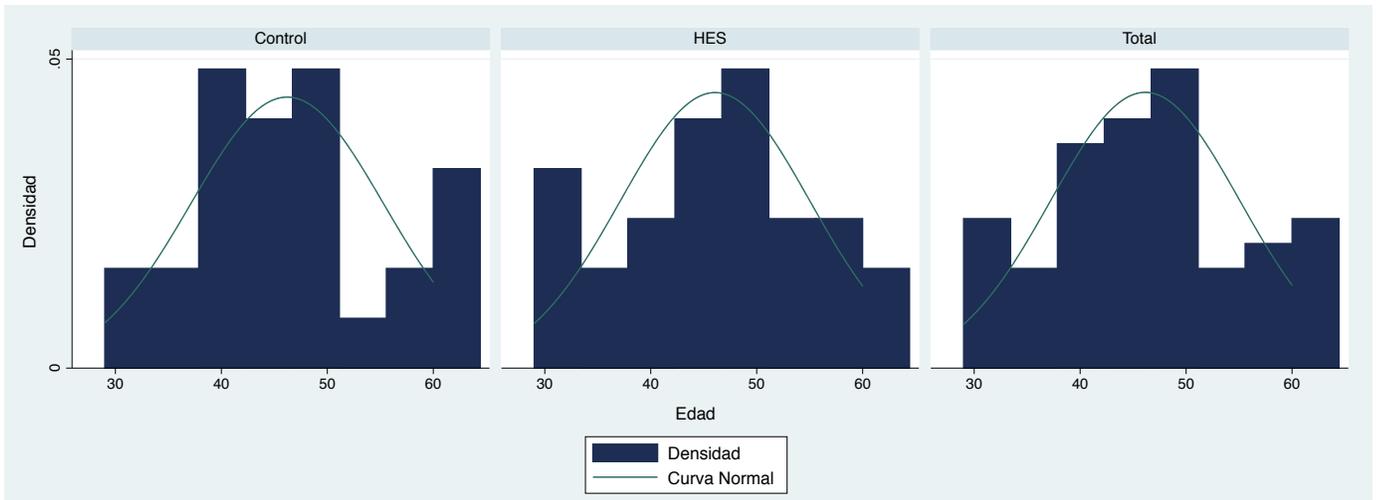


Figura 2. Distribución global y por grupos de la variable edad. Se muestra la curva de distribución normal en cada uno de los histogramas.

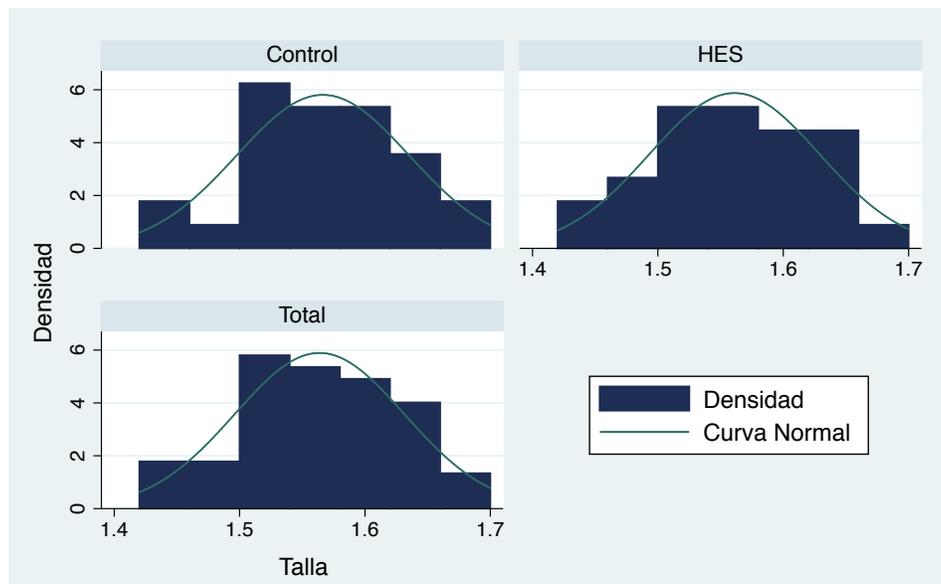


Figura 3. Distribución global y por grupos de la variable talla. Se muestra la curva de distribución normal en cada uno de los histogramas.

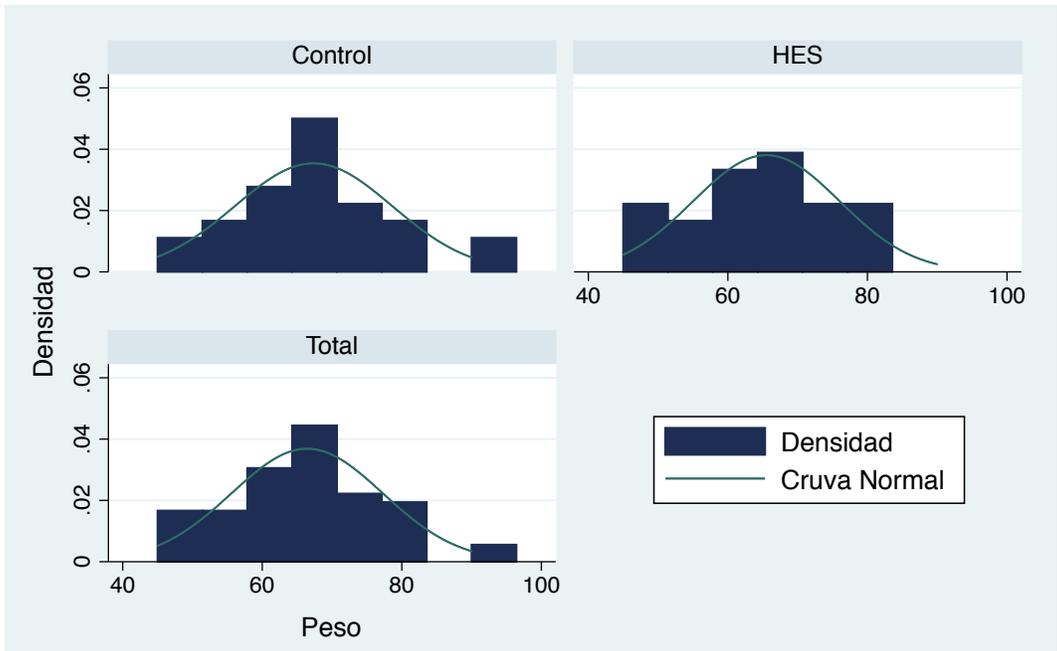


Figura 4. Distribución global y por grupos de la variable peso. Se muestra la curva de distribución normal en cada uno de los histogramas.

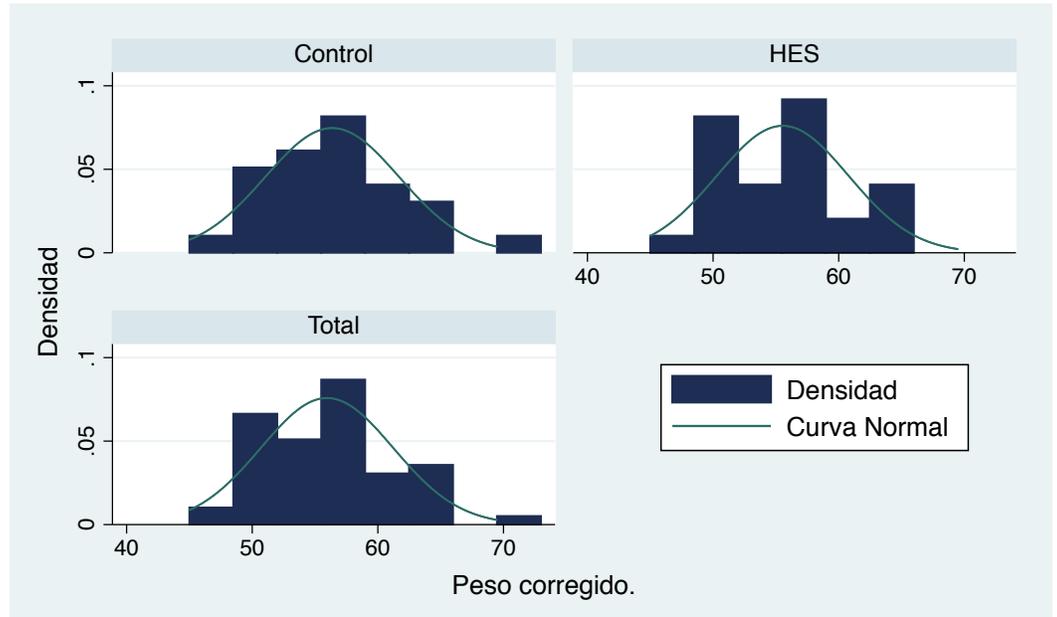


Figura 5. Distribución global y por grupos de la variable peso corregido. Se muestra la curva de distribución normal en cada uno de los histogramas.

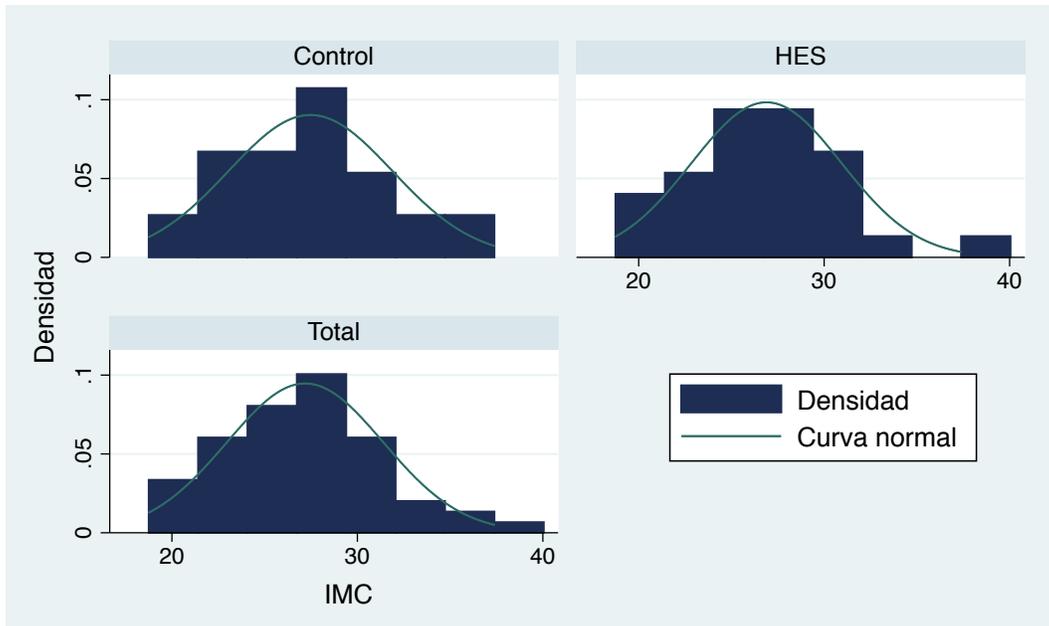


Figura 6. Distribución global y por grupos de la variable índice de masa corporal (IMC). Se muestra la curva de distribución normal en cada uno de los histogramas.

Al comparar las características demográficas entre ambos grupos de estudios mediante prueba T de Student para varianzas homogéneas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

Tabla 7. Características demográficas por grupo					
				95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Control Media ± DE	HES Media ± DE	<i>p</i>	Inferior	Superior
Edad (años)	46.2 ± 9.09	46.1 ± 8.9	0.953	-4.69	4.97
Peso (Kg)	67.3 ± 11.2	65.5 ± 10.4	0.529	-3.99	7.67
Talla (m)	1.56 ± 0.07	1.56 ± 0.07	0.771	-0.03	0.04
IMC (Kg/m ²)	27.4 ± 4.41	26.8 ± 4.05	0.611	-1.69	2.85
Peso-C*(Kg)	56.3 ± 5.34	55.5 ± 5.24	0.564	-2.01	3.65

Peso-C*: Peso corregido, DE: desviación estándar.

Resultado de la prueba T de Student, se muestra media, DE, valor de *p* e intervalo de confianza al 95% para cada variable.

Con respecto a la clasificación del estado físico de la ASA, 41 (73.21%) pacientes correspondieron al estado II y 15 (26.79%) al estado III (Tabla 8 y Figura 7). Al comparar la frecuencia del estado físico por grupo de estudio mediante prueba exacta de Fisher se obtuvo una $p=0.227$.

Tabla 8. Clasificación ASA del estado físico por grupo			
ASA	Grupo		Total
	Control	HES	
	N (%)	N (%)	N (%)
2	23 (82.14)	18 (64.28)	41 (73.21)
3	5 (17.85)	10 (35.71)	15 (26.78)
Total	28 (100.00)	28 (100.00)	56 (100.00)

N= número de pacientes; HES, tetralmidón.

Distribución por numero de pacientes y porcentaje en relación a el estado físico y grupo experimental.

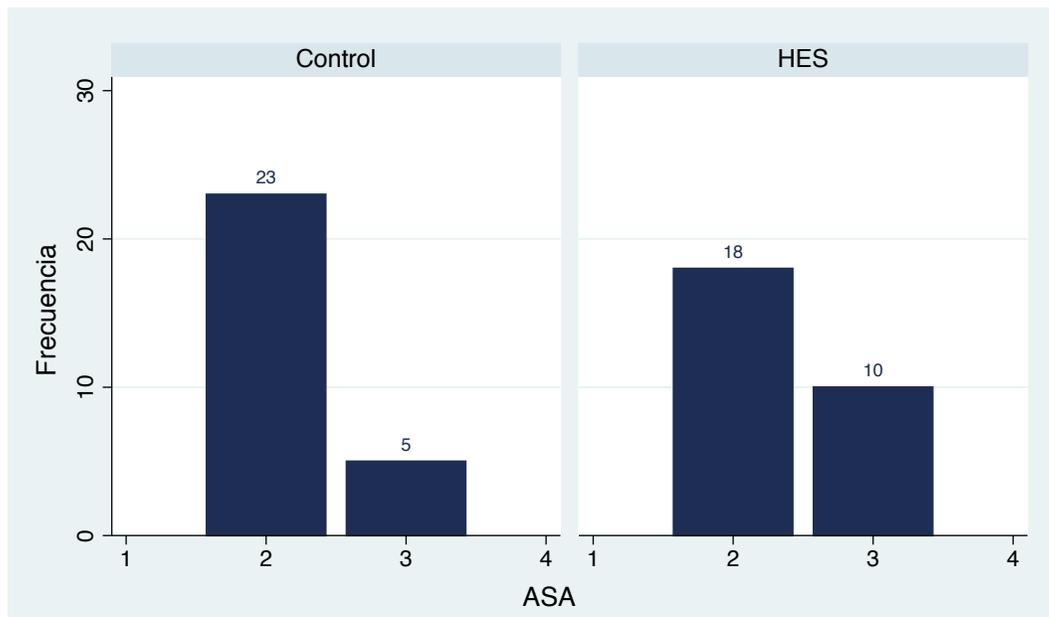


Figura 7. Gráfico de barras de la frecuencia absoluta de la clasificación ASA del estado físico por grupo de estudio.

Evaluación de las presiones arteriales

La media y desviación estándar global de la PAS, PAD y PAM preinducción anestésica de la población de estudio fue 128.1 ± 11.8 , 70.0 ± 8.4 y 85.4 ± 10.9 mm de Hg, respectivamente. La media y desviación estándar global de la PAS, PAD y PAM postinducción anestésica de la población de estudio fue de 106.9 ± 16.3 , 60.1 ± 17.7 y 85.4 ± 10.9 mm de Hg, respectivamente (Figura 8).

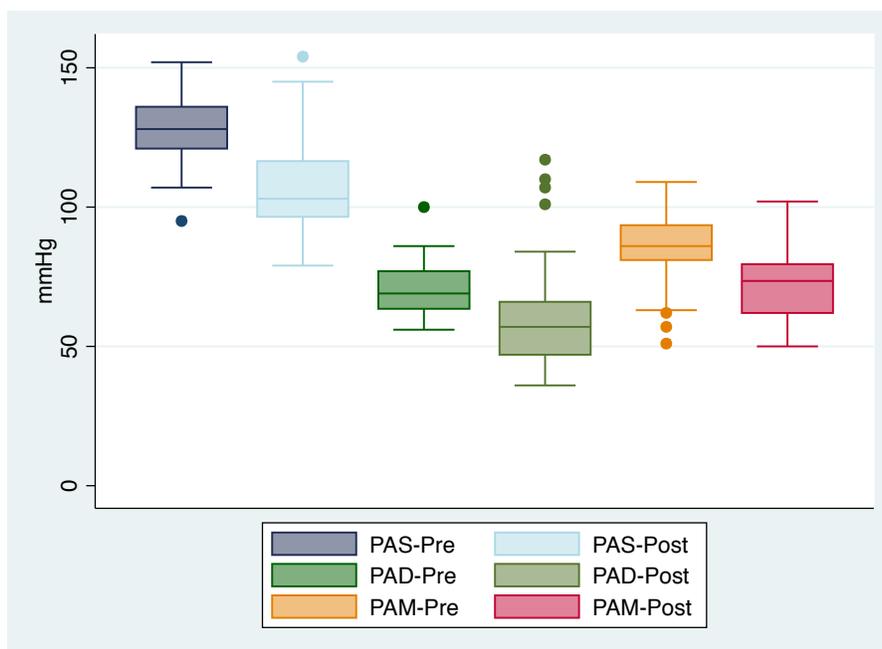


Figura 8. Gráfico de cajas y bigotes de las presiones arteriales preinducción y postinducción anestésica en el total de la población.

Pre: preinducción anestésica, Post: postinducción anestésica.

Se realizó prueba T de Student para muestras independientes (varianzas homogéneas) para comparar la PAS pre y postinducción anestésica, así como la PAM postinducción anestésica entre ambos grupos de estudio. El resto de las mediciones de la presión arterial fueron comparadas mediante prueba U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las presiones arteriales previas a la inducción anestésica entre los grupos de estudio (Tabla 9 y Figura 9), sin embargo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la PAS, PAD y PAD postinducción anestésica entre grupos de estudio, con menor reducción de los valores en el grupo de HES (Tabla 10 y Figuras 10,11 y 12).

Tabla 9. Comparación de las presiones arteriales antes de la inducción anestésica					
	Control		HES		p
	Media ± DE	Mediana (rango)	Media ± DE	Mediana (rango)	
PAS (mm de Hg)	129.1 ± 11.8	126 (107-152)	127.2 ± 11.9	131 (95-149)	0.5776
PAD (mm de Hg)	69.5 ± 8.7	69 (59-100)	70.6 ± 8.2	69 (56-86)	0.5114
PAM (mm de Hg)	85.6 ± 11.9	87 (51-109)	85.2 ± 10.1	86 (62-99)	0.9151

DE: desviación estándar; p: valor de probabilidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media. Se muestra la media, desviación estándar, mediana y rango, de cada variable por grupo. Para PAS se aplicó prueba T de Student, PAD y PAM U de Mann-Whitney, con su probabilidad estadística *p*.

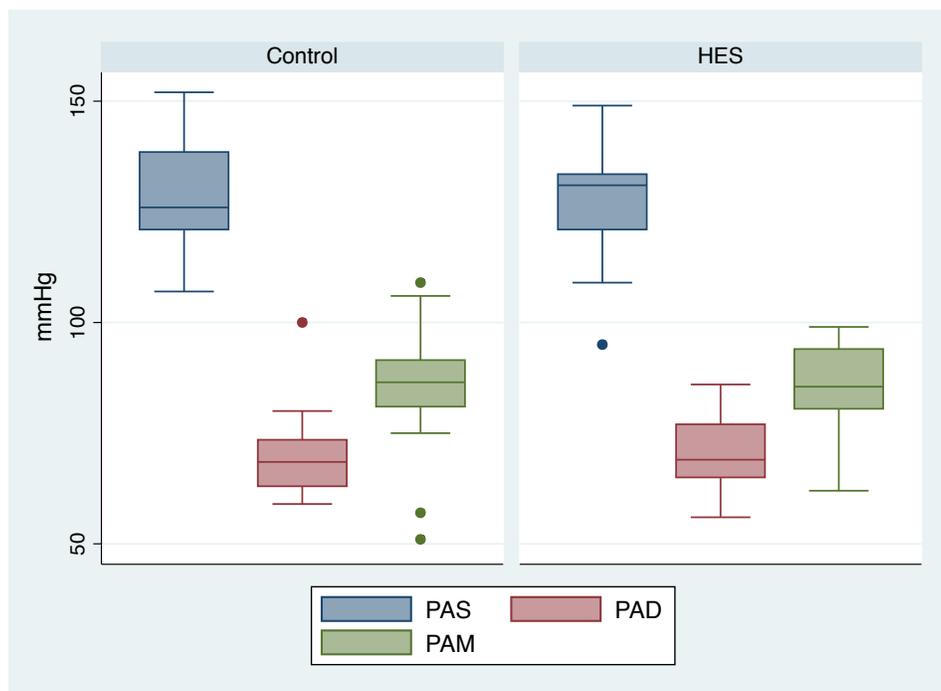


Figura 9. Gráfico de cajas y bigotes de la PAS, PAD y PAM antes de la inducción anestésica por grupos ($p=0.577$, $p=0.511$ y $p=0.915$, respectivamente).

Tabla 10. Comparación de las presiones arteriales después de la inducción anestésica					
	Control		HES		p
	Media ± DE	Mediana (rango)	Media ± DE	Mediana (rango)	
PAS (mm de Hg)	99.1 ± 14.2	98 (79-145)	114.6 ± 14.7	111 (87-154)	0.0001
PAD (mm de Hg)	52.7 ± 17.2	48 (36-110)	67.5 ± 15.2	64 (62-99)	0.0001
PAM (mm de Hg)	65.2 ± 9.4	64 (50-93)	79.6 ± 8.1	79 (62-102)	0.0001

DE: desviación estándar; p: valor de probabilidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media. Se muestra la media, desviación estándar, mediana y rango, de cada variable por grupo. Para PAS y PAM se aplicó prueba T de Student, y PAD U de Mann-Whitney, con su probabilidad estadística p.

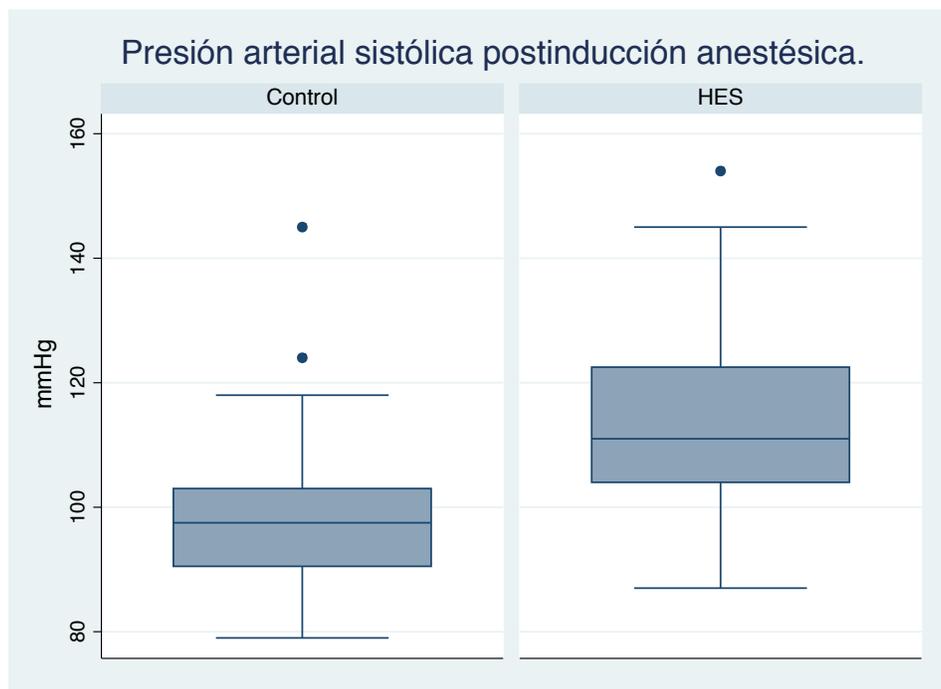


Figura 10. Gráfico de cajas y bigotes de la PAS posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio (p=0.0001).

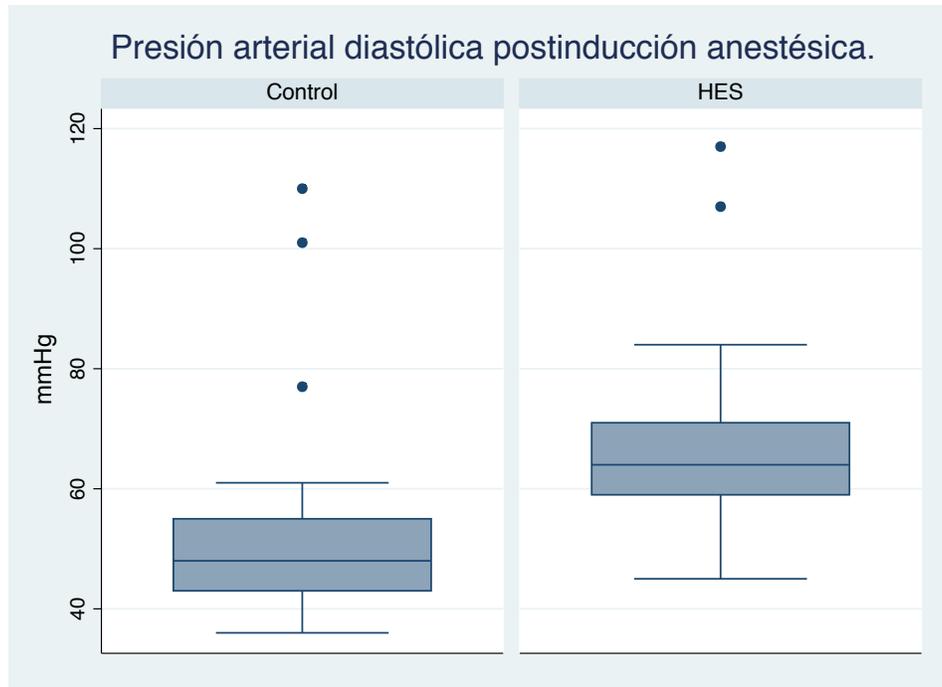


Figura 11. Gráfico de cajas y bigotes de la PAD posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio ($p=0.0001$).

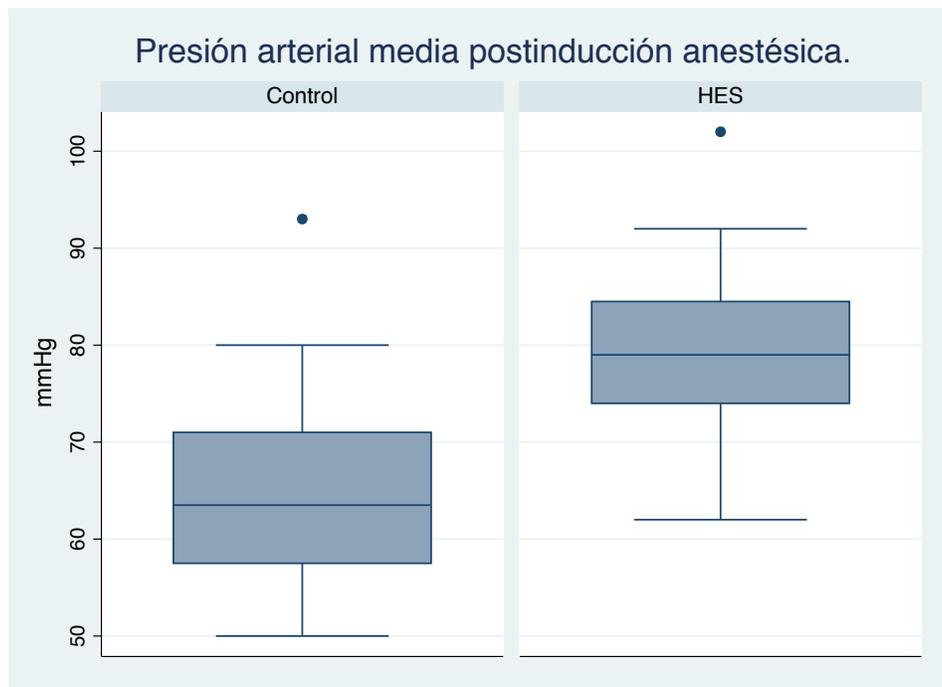


Figura 12. Gráfico de cajas y bigotes de la PAM posterior a la inducción anestésica (dos minutos después de la intubación orotraqueal) por grupo de estudio ($p=0.0001$).

Conteo celular y PCRu.

Se realizó prueba T de Student para muestras independientes (varianzas homogéneas, excepto para INL posquirúrgico) para comparar NEU, LYN, PLAQ e INL prequirúrgicos y NEU, PLAQ e INL postquirúrgicos. El resto de las variables analizadas en este segmento (PCRu pre y postquirúrgica, IPL pre y postquirúrgico, así como LYN postquirúrgicos) fueron comparadas mediante prueba U de Mann-Whitney. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables prequirúrgicas entre los grupos de estudio (Tabla 11 y Figuras 13 a 15).

Tabla 11. Comparación de las variables celulares y PCRu prequirúrgicas entre grupos					
	Control		HES		p
	Media ± DE	Mediana (rango)	Media ± DE	Mediana (rango)	
Neutrófilos x 10 ³	3.7 ± 1.0	3.8 (1.9-6.1)	3.7 ± 1.4	3.4 (1.1-7.2)	0.9835
Linfocitos x 10 ³	2.4 ± 0.69	2.4 (1.3-4.0)	2.4 ± 0.62	2.3 (1.4-3.7)	0.857
INL	1.7 ± 0.65	1.6 (0.6-3.0)	1.6 ± 0.69	1.4 (0.5-3.0)	0.563
Plaquetas x 10 ³	253 ± 46.2	253 (159-359)	242 ± 56.4	242 (157-369)	0.4111
IPL	114 ± 37.6	103.99 (55.55-206.87)	108 ± 47.3	102.66 (45.13-263.57)	0.3503
PCRu mg/L	4.09 ± 3.22	3.1 (1.1-17.8)	3.4 ± 1.8	3.0 (1.4-8.7)	0.4558

DE: desviación estándar; p: valor de probabilidad; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos; PCRu: proteína C reactiva ultrasensible. Se muestra la media, desviación estándar, mediana y rango, de cada variable por grupo. Para neutrófilos, linfocitos, conteo plaquetario e INL se aplicó prueba T de Student, PCRu e IPL U de Mann-Whitney, con su valor p de cada variable según la prueba.

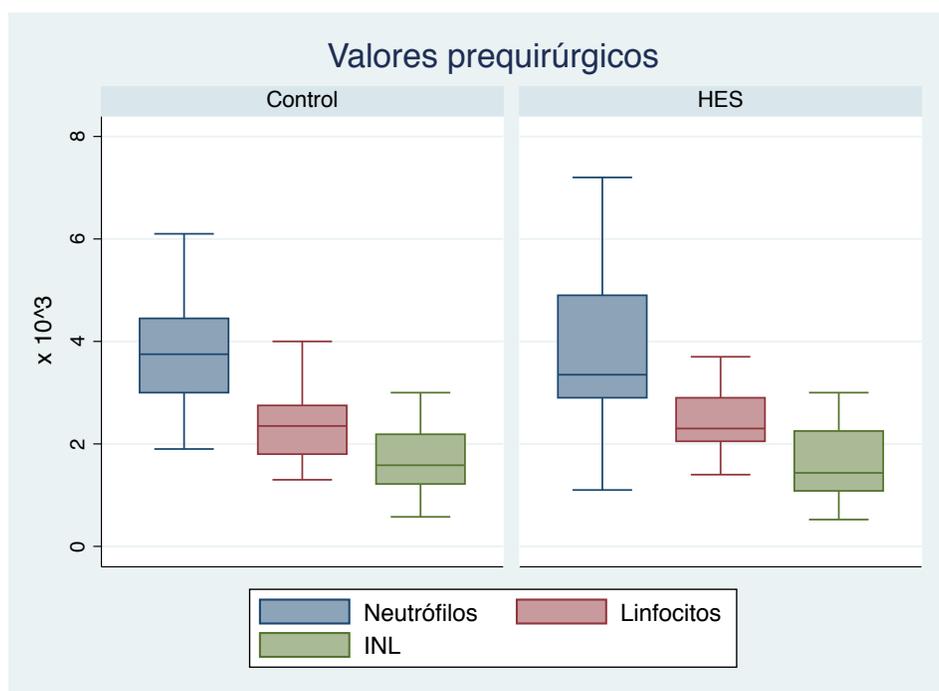


Figura 13. Gráfico de cajas y bigotes de neutrófilos, linfocitos e INL prequirúrgicos por grupo de estudio (p=0.983, p=0.857 y p=0.563, respectivamente).

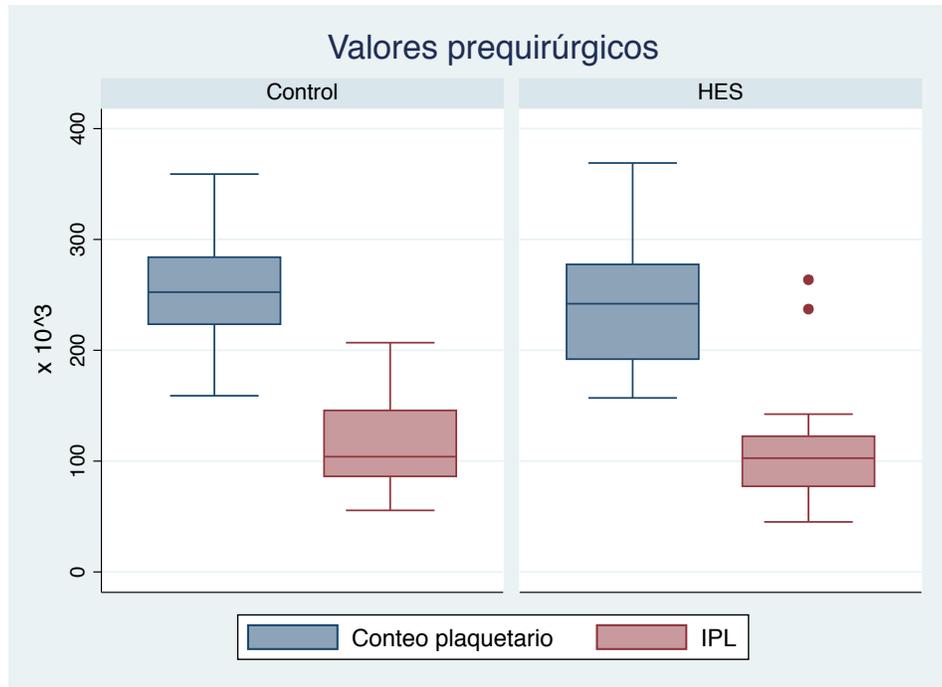


Figura 14. Gráfico de cajas y bigotes de conteo plaquetario e IPL prequirúrgicos por grupo de estudio ($p=0.411$ y $p=0.350$, respectivamente).

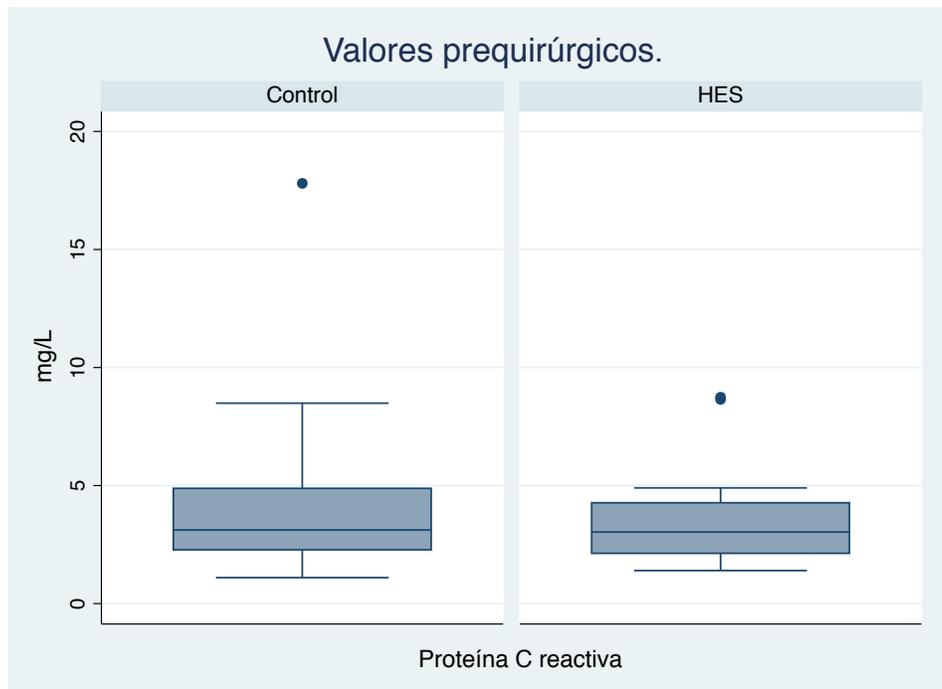


Figura 15. Gráfico de cajas y bigotes de PCRu prequirúrgica por grupo de estudio ($p=0.455$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables postquirúrgicas de NEU ($p=0.0218$), INL ($p=0.0052$) y PCRu ($p=0.0135$) (Tabla 12, Figuras 16-18), mientras que el resto de las variables posquirúrgicas no mostraron diferencias entre grupos (Tabla 12, Figuras 19 y 20).

Tabla 12. Comparación de las variables celulares y PCRu postquirúrgicas entre grupos					
	Control		HES		p
	Media \pm DE	Mediana (rango)	Media \pm DE	Mediana (rango)	
Neutrófilos $\times 10^3$	7.4 \pm 2.5	7.5 (3.7-12.1)	5.9 \pm 1.8	5.7 (2.2-10.1)	0.0218
Linfocitos $\times 10^3$	1.7 \pm 0.5	1.7 (0.8-2.9)	1.9 \pm 0.5	1.9 (1.3-3.8)	0.1656
INL	4.8 \pm 2.5	4.50 (1.48-10.27)	3.14 \pm 1.2	2.99 (1.04-5.94)	0.0052
Plaquetas $\times 10^3$	224.6 \pm 46.5	231 (133-323)	215.1 \pm 50.0	218 (144-304)	0.482
IPL	139.7 \pm 54.2	120.45 (77.36-290.00)	112.3 \pm 32.4	106.56 (63.21-180.62)	0.0714
PCRu mg/L	6.5 \pm 4.4	5.7 (1.8-22.0)	3.9 \pm 2.3	3.5 (1.3-8.8)	0.0135

DE: desviación estándar; p: valor de probabilidad; INL: índice neutrófilos/linfocitos; IPL: índice plaquetas/linfocitos; PCRu: proteína C reactiva ultrasensible. Se muestra la media, desviación estándar, mediana y rango, de cada variable por grupo. Para neutrófilos, conteo plaquetario e INL se aplicó prueba T de Student, PCRu, linfocitos e IPL U de Mann-Whitney, con su valor p de cada variable según la prueba.

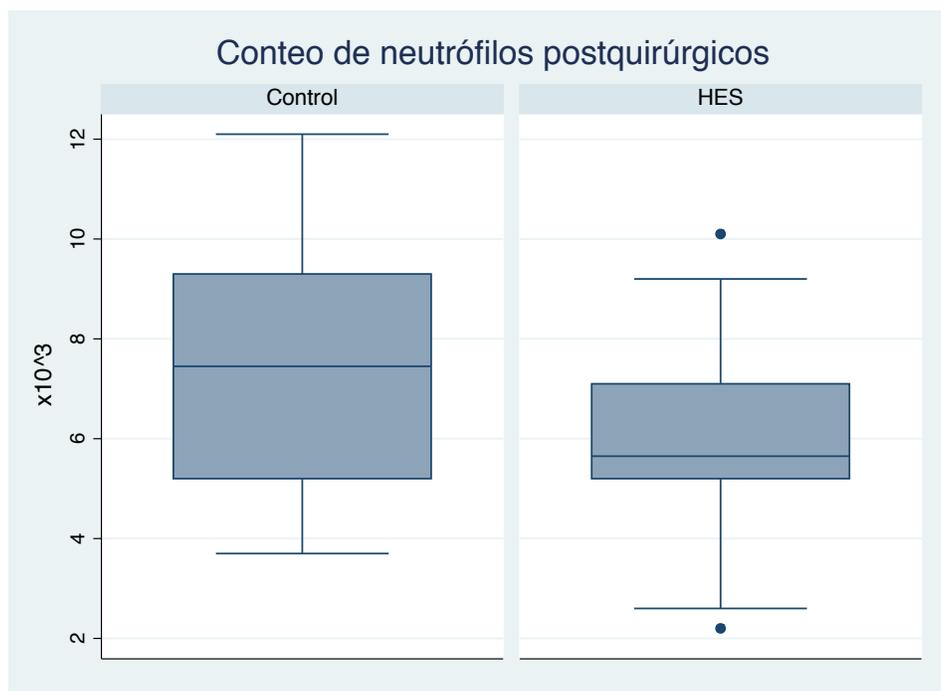


Figura 16. Gráfico de cajas y bigotes de los neutrófilos (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio ($p=0.0218$).

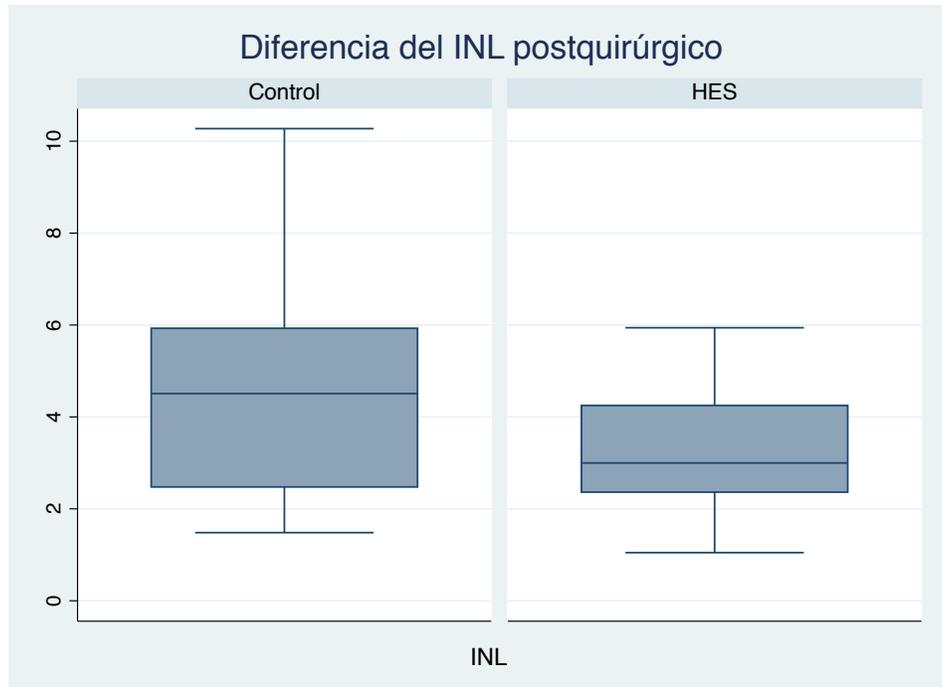


Figura 17. Gráfico de cajas y bigotes del INL (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio ($p=0.0052$).

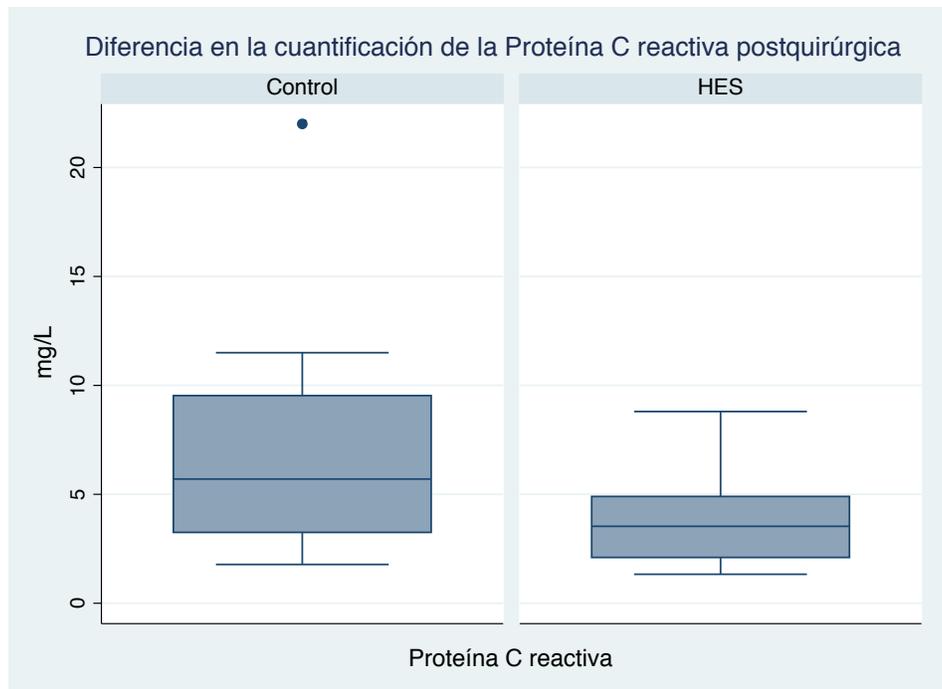


Figura 18. Gráfico de cajas y bigotes de la PCRu (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio ($p=0.0135$).

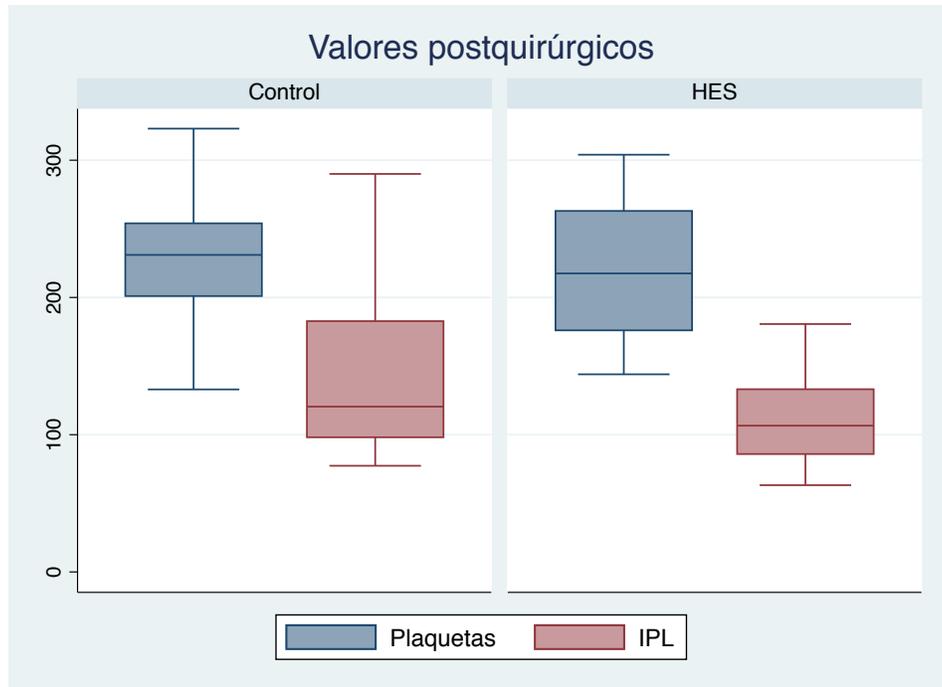


Figura 19. Gráfico de cajas y bigotes de conteo plaquetario e IPL (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio (p=0.482 y p=0.0714 respectivamente).

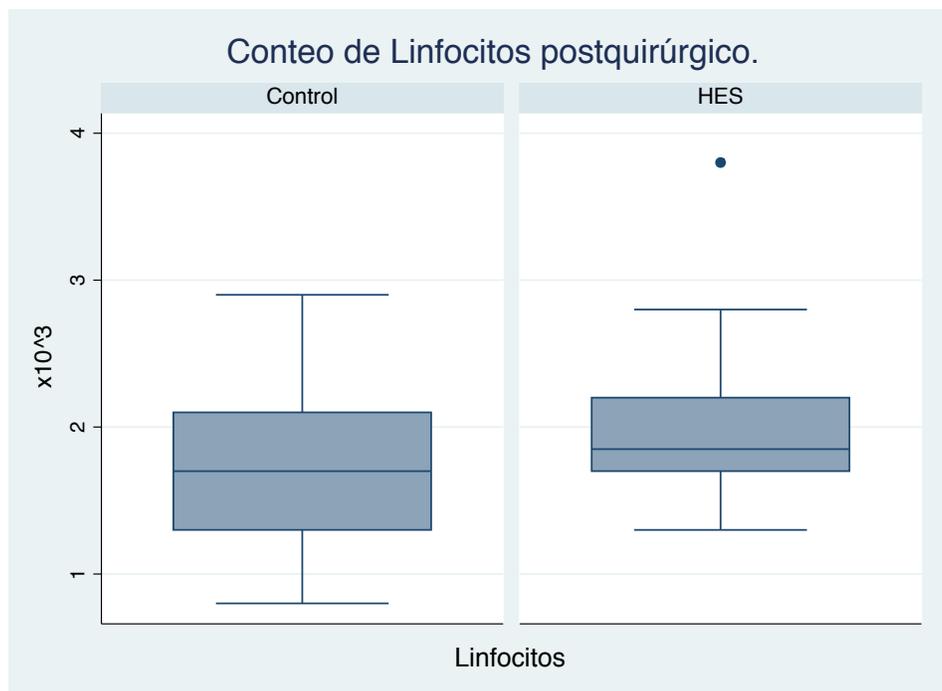


Figura 20. Gráfico de cajas y bigotes de los neutrófilos (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio (p=0.1656).

VARIABLES DE CONTROL

Al comparara la HB y el HTTO antes de la cirugía mediante prueba T de Student no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio $p=0.4633$; IC 95% -0.42 a 0.92 y $p=0.5641$; IC 95% -1.49 a 2.7, respectivamente (Figuras 21 y 22).

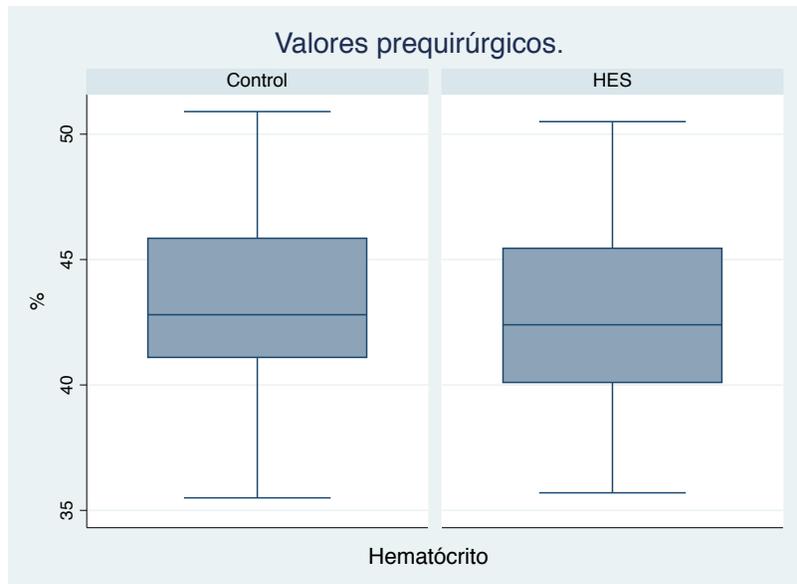


Figura 21. Gráfico de cajas y bigotes del HTTO prequirúrgico por grupos ($p=0.5641$).

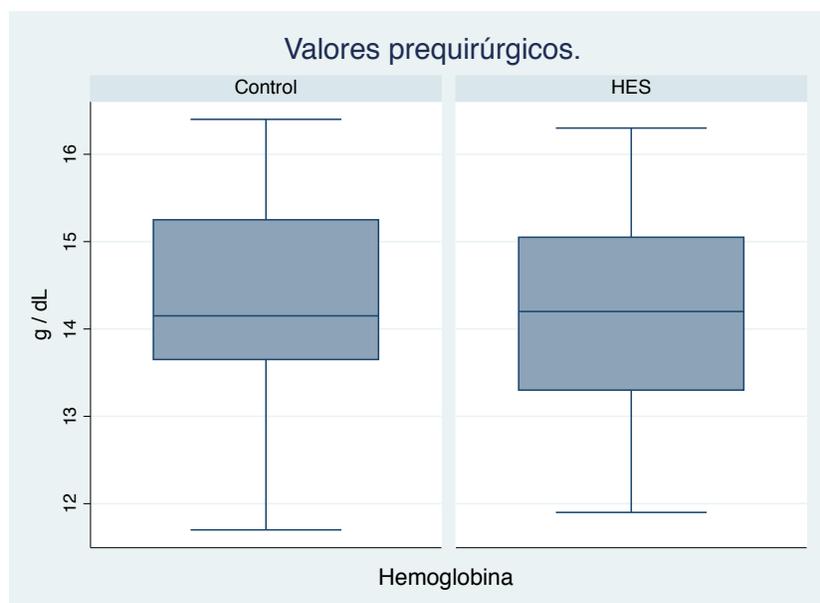


Figura 22. Gráfico de cajas y bigotes de la HB prequirúrgica por grupos ($p=0.4633$).

A las dos horas de finalizar la cirugía, mediante prueba T de Student tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la HB, HTTO, sangrado quirúrgico, tiempo de la cirugía y balance de líquidos (Tabla 13 y Figuras 23-25).

Tabla 13. Comparación variables de control postquirúrgicas				95% Intervalo de confianza para la diferencia	
	Control	HES	p	Inferior	Superior
Hemoglobina (g/dl)	12.6 ± 1.3	12.2 ± 1.4	0.2973	-0.37	1.20
Hematócrito (%)	37.8 ± 4.1	36.6 ± 4.4	0.322	-1.20	3.60
Tiempo quirúrgico (min)	85.0 ± 35.9	95.3 ± 37.2	0.3167	-30.66	10.12
Sangrado (ml)	149 ± 101	195 ± 126	0.1539	-110.1	17.87
Balance hídrico (ml)	85.3 ± 144.1	58.8 ± 134.3	0.4955	-51.09	104.1

HES: tetralmidón; p: valor de probabilidad. Se muestra la media y desviación estándar de cada variable por grupo, se aplicó la prueba T de Student a todas las variables, mostrando su valor p de cada una.

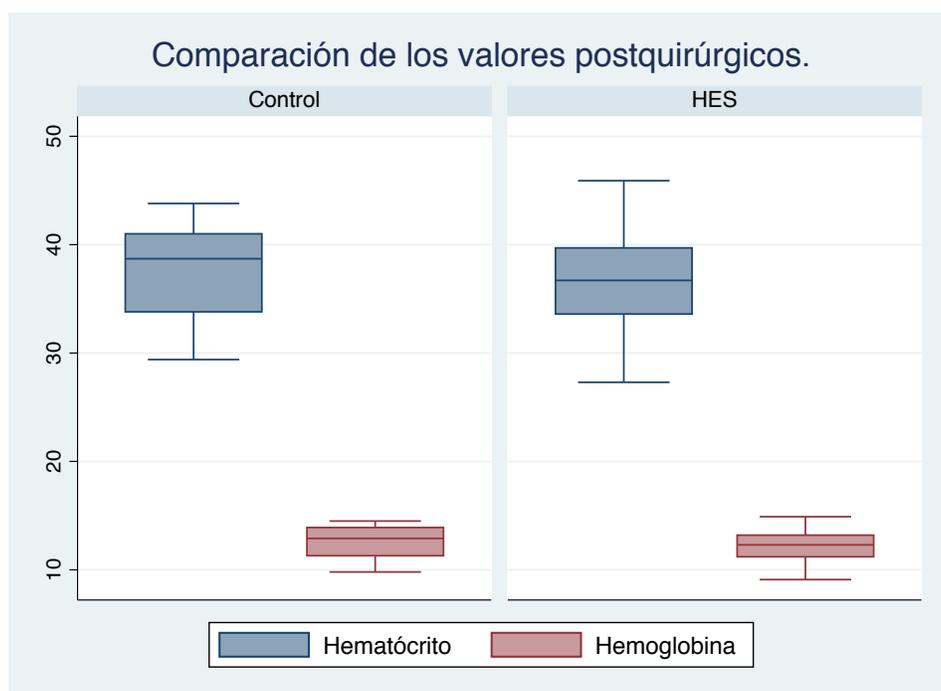


Figura 23. Gráfico de cajas y bigotes de la HB y HTTO (dos horas después de finalizar la cirugía) por grupo de estudio ($p=0.297$ y $p=0.322$, respectivamente).

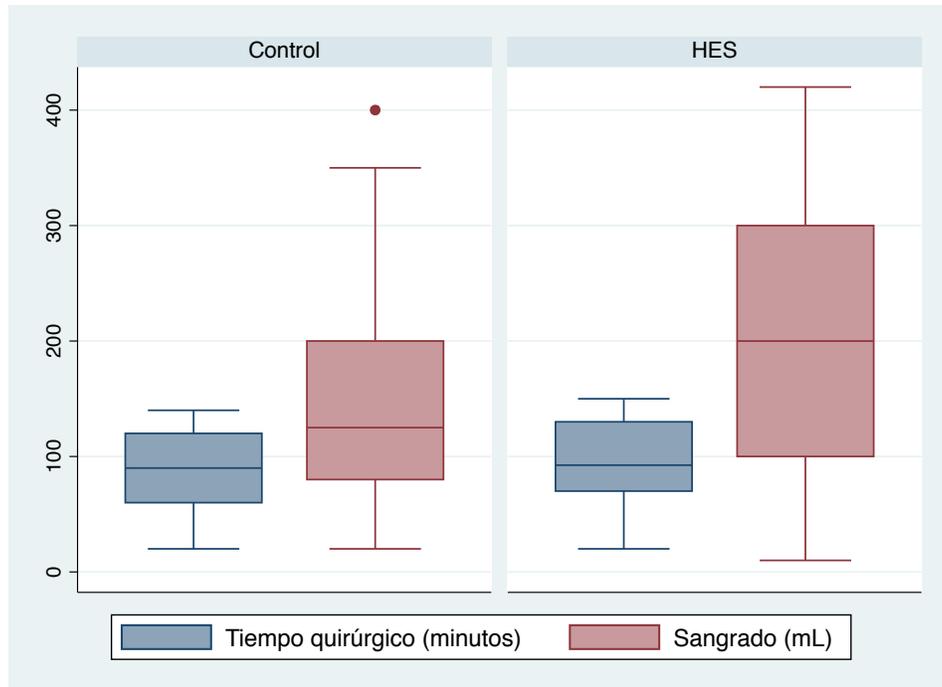


Figura 24. Comparación del tiempo quirúrgico y sangrado al finalizar la cirugía por grupos. Gráfica de cajas y bigotes en la cual no se observan diferencias entre los grupos para las variables tiempo quirúrgico ($p=0.3167$) y sangrado ($p=0.1539$).

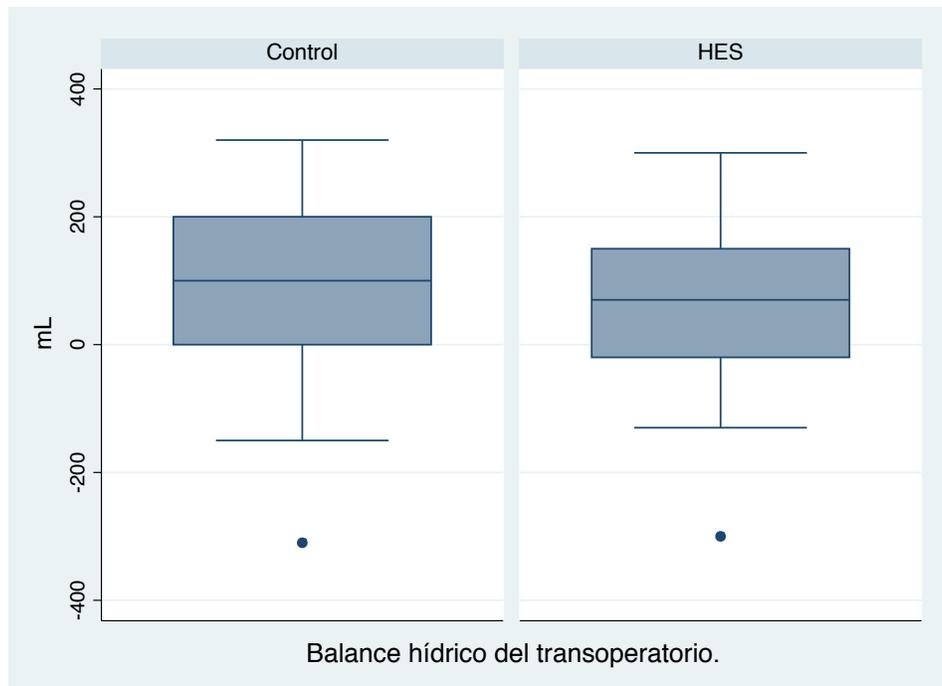


Figura 25. Comparación del balance hídrico transoperatorio. Gráfica de cajas y bigotes en la cual no se observan diferencias entre los grupos ($p=0.4955$).

IX. DISCUSIÓN.

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública a nivel mundial y en México, siendo considerado como la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer (1). A pesar de los programas de escrutinio, se sigue diagnosticando una gran parte en etapas clínicas avanzadas, lo que repercute directamente en la supervivencia de las pacientes, ya que estos estadios clínicos en los que se efectúa el diagnóstico y se otorga el tratamiento se asocian a una menor supervivencia global (3-6). Aún cuando la resección quirúrgica es la principal modalidad de tratamiento en cáncer de mama, la recurrencia por metástasis continua siendo una causa de muerte. Diversas teorías han tratado de explicar la frecuencia de recurrencia, una de las más notables es la diseminación del tumor dentro del tiempo quirúrgico y la participación de la inflamación en este proceso (7,10-12).

En nuestro estudio encontramos que el 69.64% de las pacientes están dentro de la clasificación de sobrepeso según su IMC, estos datos son congruentes con lo publicado en la literatura internacional sobre la relación de sobrepeso y obesidad con el diagnóstico de cáncer de mama; y no solo con esta patología, si no con el desarrollo y aumento de probabilidad de un síndrome metabólico, ambas patologías estrechamente relacionadas en su fisiopatología con procesos inflamatorios sistémicos crónicos, lo cual al sumarse con el proceso inflamatorio agudo que *per se* crea el evento quirúrgico. Con un sistema en constante estimulación de citocinas inflamatorias, y en la fase (inmunológica del cáncer) de evasión por parte de las células tumorales, un estímulo agudo en el momento de la resección quirúrgica del tumor podría ser un factor importante para la diseminación de células tumorales circulantes, mismas que debieran ser identificadas y eliminadas por linfocitos NK ($CD56^+ CD3^-$) en la circulación sanguínea (15).

Como parte de la evaluación de este proceso inflamatorio (agudo y crónico) se ha propuesto el uso de diferentes escalas e índices, entre los que se incluyen el INL e IPL (17, 22, 23, 28) como parte de la valoración integral que debe de tener una paciente diagnosticada con cáncer de mama.

En un abordaje multidisciplinario se han propuesto estrategias para modular la respuesta inflamatoria que se desencadena en el periodo peri-operatorio de las pacientes oncológicas. Una de estas estrategias es el uso de Hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% (Tetraalmidón, HES), cuyo uso se ha reportado en la literatura internacional con asociación a la disminución del INL, IPL y riesgo de trombocitosis en otros tipos de cáncer (cirugía oncológica de colon), mejorando el pronóstico de los pacientes (17, 22-23, 28). Dado este antecedente, se decidió evaluar el INL, IPL y conteo plaquetario en pacientes sometidas a cirugía oncológica mamaria en un grupo de pacientes en quienes se administró una carga hídrica de 10ml/Kg de Tetraalmidón (HES 130/0.4 al 6%) en comparación con un grupo de pacientes que recibieron Solución NaCl 0.9%. Las características demográficas, presión arterial y valores hematológicos e índices propuestos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Sin embargo, se observaron diferencias en el INL, conteo total de neutrófilos y proteína C reactiva ultrasensible ($p=0.0052$, $p=0.0218$ y $p=0.0135$, respectivamente) después de la cirugía, con un menor conteo de neutrófilos y por lo tanto un valor menor de INL, así como un menor valor de PCRu.

Koh, *et al.* (53), posterior al análisis de una base de datos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama propusieron un punto de corte para el INL de 4.0, ya que a partir de este valor o superior aumenta el riesgo de muerte por la patología. En nuestro estudio el grupo de pacientes que no recibieron el HES tuvo una media de INL de 4.8, mientras que las pacientes que lo recibieron mostraron una media de INL de 3.14, lo cual, en relación con el reporte de Koh, pudiera ser sugestivo de un pronóstico favorable para las pacientes que recibieron HES (73% de las pacientes de este grupo tuvieron un valor menor a 4 en comparación con el 38% de las que no recibieron HES en nuestro estudio). Si bien es poco claro el mecanismo por el cual HES impide la elevación del INL postquirúrgico, en nuestro estudio confirmamos que sí existió una diferencia estadísticamente significativa y también una mayor proporción de pacientes con un punto de corte menor al que incrementa el riesgo de mortalidad cuando se utilizó HES.

En relación al conteo plaquetario y el IPL, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Koh *et al.*, (53) en el mismo artículo concluye que el punto de corte para el IPL es de 185 (≥ 185 aumenta el riesgo de muerte por cáncer de mama), en nuestro estudio las medias de ambos grupos se encuentran por debajo de este valor (Tabla 12), pero en el grupo control 25% de las pacientes rebasaron este punto de corte, mientras que las que recibieron el tetralmidón ninguna de ellas supero este punto (Figura 19), además de una dispersión mayor de los valores del IPL en el grupo control (Tablas 3 y 5). Debido a que el hidroxietil almidón 130/0.4 no afecta directamente a las plaquetas, su mecanismo de interferencia es interactuando con el factor de von Willebrand (vWF) impidiendo la funcionalidad de este, y por lo tanto la no activación de las plaquetas que a la postre, no liberaran citocinas proinflamatorias y no producen la activación de otras plaquetas.

Durante el estudio también se pudo evaluar la estabilidad de las presiones arteriales posterior a la intubación orotraqueal, considerando una precarga hídrica. En la literatura internacional únicamente se encontraron dos artículos que hacen referencia a una precarga hídrica antes de la inducción anestésica (54,55): Turner *et al* (55), quien al estandarizar las dosis de medicamentos y administrar a un grupo de pacientes una carga hídrica de cristaloides de 20ml/Kg de peso durante 20 minutos antes de la inducción anestésica, lo comparó con un grupo de pacientes que no recibieron líquidos intravenosos, reportó que en ambos grupos se observó una disminución ($<75\%$ de la basal) de la presión arterial sistólica; y Al-Ghamdi *et al.* (54) quien comparó tres grupos (sin líquidos, HES 500 ml y HES 1000 ml) administrados 20 minutos antes de la inducción, obteniendo resultados similares que Turner. En el actual estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la presión arterial sistólica, diastólica y media entre el grupo control y el grupo en el que se utilizó HES ($p=0.0001$). El grupo que recibió HES mostró una mejor estabilidad en las presiones arteriales, en ambos descendieron sus valores posterior a la inducción anestésica, para esto se analizó el porcentaje del cambio en relación a las presiones basales, encontrando que en el grupo control las presiones arteriales sistólica, diastólica y media descendieron

23.2%, 24.1% y 23.7%; mientras que en el grupo del almidón descendieron 10%, 4.3% y 6.2% respectivamente. La reducción de la presión arterial podría favorecer un estado de hipoperfusión, con la subsecuente activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y finalmente la liberación de noradrenalina como respuesta fisiológica, además de citocinas proinflamatorias, que en conjunto serían deletéreos para la modulación de la respuesta inmune en las pacientes con cáncer, ya que, tanto la noradrenalina como IL-6 (que se libera principalmente) son moléculas que interactúan con los linfocitos NK para mantenerlos inactivos y así no podrían reconocer a las células tumorales circulantes. Desafortunadamente no se cuenta con reportes en la literatura internacional sobre la cuantificación de moléculas que participan en la modulación de la respuesta inmune (Noradrenalina e IL-6) inmediatamente después de la inducción anestésica y/o intubación orotraqueal.

De acuerdo a los hallazgos de nuestro estudio el uso de HES pudiera también ser benéfico en cirugía oncológica mamaria dado que se logró una menor reducción de las presiones arteriales, aunque en general, la hipotensión observada en las pacientes fue transitoria (no mayor a 10 min) por las maniobras que se realizaron para incrementar dichos valores (administración de Efedrina).

VI. CONCLUSIONES

En nuestro estudio el uso de hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% se asoció con menor conteo de neutrófilos, menor INL y menor PCRu postquirúrgicos en pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía oncológica, sin embargo no se ha detallado la vía específica ni el mecanismo exacto por el cual el HES module la respuesta inflamatoria.

Se ha reportado que un INL mayor a 4 es un factor que eleva la probabilidad de muerte por cáncer de mama, en nuestro estudio el uso de HES impidió que el INL sobrepasará este punto de corte (dos horas después del término de la cirugía).

En nuestro estudio se observó una mayor estabilidad de las presiones arteriales con el uso de HES, situación que pudiera modular indirectamente la respuesta inflamatoria, a través de la no sobre-estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal durante la cirugía.

Se requieren mayores estudios para evaluar el impacto del uso de HES en cirugía oncológica mamaria sobre citocinas de respuesta inmune, células tumorales circulantes y resultados a largo plazo (supervivencia), para diseñar estrategias perioperatorias inmunomoduladoras.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández CS, León AG, Herrera TM, Salazar SE, Sánchez DM, Alcalá OR, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD; 2011 [consultado en mayo de 2013].
Disponibile en:
http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/00_PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010_PORTADA.pdf
2. Quinta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, Colima 2013. AMC, 2013-09-09 21:44:53.256761.
3. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979–2006. *Salud Pública Mex* 2009;51(Suppl 2):S208-S218.
4. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151(10):716-726.
5. Hendrick RE, Helvie MA. United States Preventive Services Task Force Screening Mammography Recommendations: Science Ignored. *AJR Am J Roentgenol* 2011 Feb;196(2):W112-6.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (INEGI) 2014. “Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero)”, Datos nacionales. Recuperado el 31 de Enero de 2014, de: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/cancer0.pdf>.
7. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. *Anesth Analg* 2010;110(6):1636-1643.
8. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006-2007;26:99-114.
9. Rezai M, Kraemer S, Kimmig R, Kern P. Breast conservative surgery and local recurrence. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S100-7.
10. Yamashita JI, Kurusu Y, Fujino N, Saisyoji T, Ogawa M. Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(5):899-905.
11. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl 1):S27–36.
12. Bharati SJ, Chowdhury T, Bergese SD, Ghosh S. Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know?. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):464-8.
13. Demicheli R, Miceli R, Moliterni A, Zambetti M, Hrushesky WJ, Retsky MW, Valagussa P, Bonadonna G. Breast cancer recurrence dynamics following adjuvant CMF is consistent with tumor dormancy and mastectomy-driven acceleration of the metastatic process. *Ann Oncol* 2005;16:1449-57.

14. Dillekås H, Demicheli R, Ardoino I, Jensen SA, Biganzoli E, Straume O. The recurrence pattern following delayed breast reconstruction after mastectomy for breast cancer suggests a systemic effect of surgery on occult dormant micrometastases. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158(1):169-78.
15. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004;21:137-48.
16. Domschke C, Schneeweiss A, Stefanovic S, et al. Cellular Immune Responses and Immune Escape Mechanisms in Breast Cancer: Determinants of Immunotherapy. *Breast Care (Basel)* 2016;11(2):102-7.
17. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben.Eliyahu S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun* 2005;19(2):114-26.
18. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4(6):465-73.
19. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3(7):425-30.
20. Liang H, Cheng-Xiang Y, Li H, Wen XJ, Zhou QL, Gu MN. The effects of preloading infusion with hydroxyethyl starch 200/0.5 or 130/0.4 solution on hypercoagulability and excessive platelet activation of patients with colon cancer. *Blood Coagul and Fibrinolysis* 2010;21(5):406-413.
21. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-Ekiaby M. The platelet-cancer loop. *Eur J Intern Med* 2013;24(5):393-400.
22. Liang H, Yang C, Zhang B, Wang H, Liu H, Zhao Z, Zhang Z, Wen X, Lai X. Hydroxyethyl starch 200/0.5 decreases circulating tumor cells of colorectal cancer patients and reduces metastatic potential of colon cancer cell line through inhibiting platelets activation. *Med Oncol* 2015;32:151.
23. Zhang Y, Jiang C, Li J, Sun J, Qu X. Prognostic significance of preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with gallbladder carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015;17:810-818.
24. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011;11:123-134.
25. Takagi S, Sato S, Oh-hara T, Takami M, Koliike S, Mishima Y, Hatake K, Fujita N. Platelets promote tumor growth and metastasis via direct interaction between Aggrus/podoplanin and CLEC-2. *PLoS One* 2013;8:e73609.
26. Cho MS, Bottsford-Miller J, Vasquez HG, Stone R, Zand B, Kroll MH, Sood AK, Afshar-Kharghan V. Platelets increase the proliferation of ovarian cancer cells. *Blood* 2012;120:4869-4872.
27. Bugada D, Allegri M, Lavand'homme P, De Kock M, Fanelli G. Inflammation-based scores: a new method for patient targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. *Biomed Res Int* 2014;2014:142425.
28. Lee Y, Kim SH, Han JY, Kim HT, Yun T, Lee JS. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving ge tinib or standard

- chemotherapy as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(12):2009-16.
29. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Piñol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, Abad A. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer - a preliminary study. *Thromb Haemost* 1998;79(5):916-918.
 30. Takahashi Y, Bucana CD, Akagi Y, Liu W, Cleary KR, Mai M, Elis LM. Significance of platelet-derived endothelial cell growth factor in the angiogenesis of human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(2):429-434.
 31. Browder T, Folkman J, Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis. *J Biol Chem* 2000;275(3):1521-4.
 32. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, Miyazaki A, Gunji H, Yamamoto H, Nagata M. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010;13(3):170-6.
 33. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;106(7):887-91.
 34. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000;86(3):203-7.
 35. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, Takeda A, Gunji Y, Ochiai T. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198(5):737-41.
 36. Schwarz RE, Keny H. Preoperative platelet count predicts survival after resection of periampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001 Sep-Oct;48(41):1493-8.
 37. Suzuki K, Aiura K, Kitagou M, et al. Platelets counts closely correlate with the disease-free survival interval of pancreatic cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2004;51(57):847-53.
 38. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 2005;189(3):278-82.
 39. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;23;109(2):401-7.
 40. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - the importance of being Earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:61.
 41. Moral V, Aldecoa C, Asuero MS. Tetrastarch solutions: are they definitely dead?. *Br J Anaesth* 2013;111(3):324-7.
 42. Tian J, Wang y, He Z, Gao Y, Rundhaug JE, Wang X. Hydroxyethyl Starch (130 kD) Inhibits Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathways in Rat Lungs Challenged with Lipopolysaccharide. *Anesth Analg* 2011;113(1):112-119.
 43. Wang P, Li Y, Li J. Protective Roles of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in Intestinal Inflammatory Response and Oxidative Stress After Hemorrhagic Shock and Resuscitation in Rats. *Inflammation* 2009;32(2):71-82.

44. Xie J, Lv R, Yu L, Huang W. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Exerts its Anti-Inflammatory Effect in Endotoxemic Rats by Inhibiting the TLR4/NF- κ B Signaling Pathway. *Annals Clin Lab Sci* 2010;40(3):240-246.
45. Lv R, Zhou ZQ, Wu HW, Jin Y, Zhou W, Xu JG. Hydroxyethyl Starch Exhibits Antiinflammatory Effects in the Intestines of Endotoxemic Rats. *Anesth Analg* 2006;103(1):149-155.
46. Tian J, Lin X, Zhou W, Xu J. Hydroxyethyl Starch Inhibits NF- κ B Activation and Prevents the Expression of Inflammatory Mediators in Endotoxic Rats. *Annals Clin Lab Sci* 2003;33(4):451-458.
47. Godinho 2013 Zampieri FG, Ranzani OT, Morato PF, Campos PP, Caruso P. Effect of intraoperative HES 6% 130/0.4 on the need for blood transfusion after major oncologic surgery: a propensity-matched analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(4):501-9.
48. Sossdorf M, Marx S, Schaarschmidt B, Otto GP, Claus RA, Reinhart K, Hartog CS, Lösche W. HES 130/0.4 impairs haemostasis and stimulates pro-inflammatory blood platelet function. *Crit Care* 2009;13(6):R208.
49. Kozek 2005 Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005;103(3):654-60.
50. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
51. Ramos-Vázquez F, Sanchez-Vergara J. Efecto del hidroxietil almidón 130/0.4 al 6% sobre la proteína c reactiva y el índice de neutrófilos / linfocitos en pacientes postoperadas de mastectomía radical unilateral. 2014. Tesis. UNAM. Facultad de Medicina.
52. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesth Analg* 2017;124(5):1697-1708.
53. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, Jamaris S, Taib NA. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer* 2015;113(1):150-8.
54. Al-Ghamdi A. Hydroxyethylstarch 6% preload does not prevent the hypotension following induction with propofol and fentanyl. *Middle East J Anaesthesiol* 2004;17(5):959-68.
55. Turner RJ, Gatt SP, Kam PC, Ramzan I, Daley M. Administration of a crystalloid fluid preload does not prevent the decrease in arterial blood pressure after induction of anaesthesia with propofol and fentanyl. *Br J Anaesth* 1998;80(6):737-41.

XII. ANEXOS.

ANEXO 1. ESTADIFICACION TNM DE CANCER DE MAMA.

Tumor primario

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estadios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones tales como la mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM de acuerdo al tumor.

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma <i>in situ</i> en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en base al tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe ser anotada.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor ≥ 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor ≥ 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor ≥ 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos en la piel).
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir adherencia/invasión del músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, sin cumplir los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

La clasificación de los ganglios linfáticos regionales mediante la evaluación clínica se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM de acuerdo la evaluación de ganglios linfáticos regionales.

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (por ejemplo, previamente removidos)
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, móviles ipsilaterales, nivel I y II
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, nivel I y II, que están clínicamente fijos o Metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectables en ausencia de ganglios linfáticos axilares clínicamente detectables
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, nivel I y II fijos a alguna estructura
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos sólo clínicamente detectables y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos clínicamente evidentes nivel I y II
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afección de ganglios linfáticos axilares nivel I y II o Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectables con metástasis a ganglios linfáticos axilares nivel I y II clínicamente detectables o Metástasis en ganglio linfático supraclavicular ipsilateral con o sin metástasis a ganglios linfáticos axilares o mamaros internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

La evaluación puede realizarse mediante el estudio histopatológico (pN) o por biología molecular como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, evaluación por estudio histopatológico y por biología molecular.

Pnx	No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales (por ejemplo han sido removidos previamente)
pN0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales histológicamente.
<p>Nota: ITCs (células tumorales aisladas) son definidos como pequeños grupos de células ≤ 0.2 mm, o células tumorales únicas, o un grupo de < 200 células en una sola sección histológica. ITCs pueden ser detectadas por histología de rutina o por métodos de IHC (inmunohistoquímica). Ganglios que contienen solo ITCs, son excluidos del total del conteo de ganglios positivos para fines de la clasificación N pero deberían ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.</p>	
pN0(i-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Inmunohistoquímica negativa.
pN0 (i+)	Células malignas en ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante Hematoxilina & Eosina o IHC incluyendo ITC)..
pN0 (mol-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR negativa.
pN0 (mol+)	No hay metástasis por histología o IHC en ganglios linfáticos regionales. RT-PCR positiva.
pN1	Micrometástasis o Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no identificable clínicamente.
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm y/o > 200 células, pero menor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2.0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela pero no detectable clínicamente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o Metástasis clínicamente detectable con ganglios mamarios internos en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares

pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 depósito tumoral >2mm)
pN2b	Metástasis clínicamente detectable en ganglios mamaros internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares <ul style="list-style-type: none"> o Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilares) o Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente detectables en la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos nivel I y II o Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares o ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable o Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2.0mm) <ul style="list-style-type: none"> o Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	Metástasis clínicamente detectables en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos <ul style="list-style-type: none"> o Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no detectable
pN3c	Metástasis en ganglios superclaviculares ipsilaterales
Post tratamiento ypN	
-Post tratamiento yp "N" debería ser evaluado por los mismos métodos clínicos pretratamiento "N" antes mencionados. El modificador "SN" es usado solo si se efectúa la evaluación del nodo centinela después del tratamiento. Si no se adjunta el anterior, se asume que la evaluación de ganglios axilares se efectuó por disección de ganglios axilares (AND).	
-La clasificación X será usada (ypNX) si no se efectuó yp SN o AND post tratamiento	
-Categorías N son las mismas que las usadas para pN	

El apartado M se refiere a la presencia de metástasis a distancia como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, clasificación de acuerdo a la presencia de metástasis.

M0	No hay metástasis a distancia clínica o radiográficamente
cM=(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero se han detectado molecular o microscópicamente, depósitos de células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o en otro tejido ganglionar no regional que son ≤ 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable mediante métodos clínico o radiográficos clásicos y/o histológicamente >0.2 mm

Clasificación M post tratamiento: La categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estadio clínico, previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de metástasis a distancia después del inicio de la terapia en casos donde la evaluación pre tratamiento no mostró metástasis es considerada como progresión de la enfermedad. Si el paciente fue asignado con presencia de metástasis a distancia (M1) antes de la quimioterapia, el paciente será asignado como M1 a través del tratamiento.

La clasificación por estadios quedaría como se puede ver en la Tabla 5.

Tabla 5. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADIO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page3>

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO SEGÚN LA ASA (American Society of Anesthesiologists)

Evaluar el estado físico del paciente, así como, los factores que pueden afectar la toma de decisiones para el manejo anestésico, calificando al paciente en la escala del I a VI, con base en las siguientes condiciones:

- I. Paciente sano que requiere cirugía sin antecedente o patología agregada.
- II. Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica, pero compensada.
- III. Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica descompensada.
- IV. Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica incapacitante.
- V. Paciente que, se le opere o no, tiene el riesgo inminente de fallecer dentro de las 24 horas posteriores a la valoración.
- VI. Paciente con muerte encefálica, cuyos órganos se extirpan para trasplante.

Recuperado de: NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2011, Para la práctica de la anestesiología.

ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM

Last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014

ASA PS Classification	Definition	Examples, including, but not limited to:
ASA I	A normal healthy patient	Healthy, non-smoking, no or minimal alcohol use
ASA II	A patient with mild systemic disease	Mild diseases only without substantive functional limitations. Examples include (but not limited to): current smoker, social alcohol drinker, pregnancy, obesity ($30 < \text{BMI} < 40$), well-controlled DM/HTN, mild lung disease
ASA III	A patient with severe systemic disease	Substantive functional limitations; One or more moderate to severe diseases. Examples include (but not limited to): poorly controlled DM or HTN, COPD, morbid obesity ($\text{BMI} \geq 40$), active hepatitis, alcohol dependence or abuse, implanted pacemaker, moderate reduction of ejection fraction, ESRD undergoing regularly scheduled dialysis, premature infant PCA < 60 weeks, history (>3 months) of MI, CVA, TIA, or CAD/stents.
ASA IV	A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life	Examples include (but not limited to): recent (<3 months) MI, CVA, TIA, or CAD/stents, ongoing cardiac ischemia or severe valve dysfunction, severe reduction of ejection fraction, sepsis, DIC, ARD or ESRD not undergoing regularly scheduled dialysis
ASA V	A moribund patient who is not expected to survive without the operation	Examples include (but not limited to): ruptured abdominal/thoracic aneurysm, massive trauma, intracranial bleed with mass effect, ischemic bowel in the face of significant cardiac pathology or multiple organ/system dysfunction
ASA VI	A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes	
<p>*The addition of "E" denotes Emergency surgery: (An emergency is defined as existing when delay in treatment of the patient would lead to a significant increase in the threat to life or body part)</p>		

Recuperado de: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>

El día 10 de octubre de 2016, a las 21:00 horas.

ANEXO 3. ALGORITMO SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA EN ONCOLOGÍA.

Algoritmo

VALORACIÓN PREANESTÉSICA (en el mundo de lo ideal, en la practica todo esto es en el prequirúrgico).

1. Colectar pacientes (Se invitará a participar en el estudio).
2. Solicitar consentimiento informado a las participantes.
3. **Calcular peso corregido si lo amerita (cuando tengan un Índice de Masa Corporal (IMC) \geq 25).**

$$\text{Peso corregido} = \text{Peso ideal} + [0.3(\text{Peso real} - \text{Peso Ideal})]$$

$$\text{Peso ideal} = (\text{Talla} \times \text{Talla}) (21)$$

4. Asignación de grupo (aleatorizar).

ÁREA PREQUIRÚRGICA.

1. Canalizar vena periferica si no presenta acceso venoso funcional.
2. Toma de muestras (10mL de sangre periférica) y homogeneizar.
3. Administrar carga hídrica de 10mL/Kg de peso de solución según el grupo correspondiente, en 30 minutos.
4. Al finalizar, cambiar la solución por una Hartmann y cerrar la perfusión.
5. Llevar muestras al laboratorio para analizar de forma inmediata, con las solicitudes (Biometria hemática e Inmunología II, esta ultima para la proteína C reactiva, original y copia por cada tubo).

*** Si no es posible, tapar y etiquetar correctamente las muestras y resguardarlas en el refrigerador de recuperación, en la parte mas baja de este.**

Algoritmo

TRANSOPERATORIO.

1. Inducción anestésica:

Midazolam 30 mcg/Kg.

Sufentanilo 0.3 mcg/Kg IV en perfusión durante 2 minutos.

Rocuronio 0.6 mg/Kg.

Propofol 2 mg/Kg.

2. Mantenimiento

FiO₂ de 60%.

Desflurano rango de 6-7 volúmenes porcentuales.

Sufentanilo 2 a 12 pg/kg/min dependiendo el tiempo quirúrgico.

Coadyuvantes: Antibiótico, Metoclopramida 10mg IV, Omeprazol 40mg IV.

No utilizar : AINES, dexametasona ni lidocaina intravenosa.

Ondansetron 8mg IV 40 min antes de extubación.

3. Analgesia postoperatoria.

Paracetamol. 1gr IV 30 min antes de extubación.

Morfina IV: Dosis de carga 0.1 a 0.15 mg/kg de peso, 40 minutos antes de la extubación.

POSTOPERATORIO

1. Tomar muestra 2hrs. posterior al final de la cirugía (10ml de sangre periférica) y homogeneizar.
2. Llevar las muestra obtenida al laboratorio para su análisis inmediato (Biometria hemática e Inmunología II, esta ultima para la proteína C reactiva, original y copia por cada tubo)..
3. Después de la toma de muestras, se podrán utilizar AINES y cualquier otro medicamento indicado.

ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

“Efecto del Tetralmidón sobre el índice de neutrófilos/linfocitos, conteo plaquetario, índice plaquetas/linfocitos y proteína C reactiva en cirugía oncológica de mama”

Fecha: _____

Nombre de la paciente: _____

Número de expediente HGM (ECU): _____

Número de expediente Oncología: _____

Siglas de la paciente: _____ Grupo experimental: _____

Edad: _____ Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____

Peso corregido (si lo requiere): _____ Cirugía: _____

ASA: _____ Etapa clínico del cáncer de mama: _____

Variable	Pre quirúrgica	Post quirúrgica
Proteína C reactiva		
Índice de neutrófilos/linfocitos		
Índice plaquetas/linfocitos		
Conteo plaquetario		
Hematocrito		

Variable	Preinducción Anestésica	Postinducción Anestésica
Presión arterial		
Presión arterial media		

Tiempo quirúrgico: _____

Sangrado quirúrgico: _____

Balance hídrico: _____

ANEXO 5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



Efecto del tetralmidón sobre el índice de neutrófilos/linfocitos, conteo plaquetario, índice plaquetas/linfocitos y proteína c reactiva en cirugía oncológica de mama



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio se realizará en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, por parte del servicio de Anestesiología en Oncología, Unidad 111.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación clínica con **riesgo mínimo**. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes puntos. Este proceso se conoce como consentimiento informado, siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier cosa que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces, se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de mama es la primera causa de muertes por cáncer en mujeres mayores de 25 años en México.

La inflamación juega un papel importante en la supervivencia de las pacientes operadas de cáncer de mama, el tetralmidón (un tipo de suero que se administra por la vena) puede tener efectos antiinflamatorios, al confirmar esto, podría ser una herramienta más para ayudar a mejorar el pronóstico de estas pacientes.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos: demostrar que el uso del tetralmidón 130/0.4 al 6% (uno de los sueros que se pueden administrar por la vena, durante la cirugía), disminuye los niveles de algunas células y sustancias que reflejan el estado de inflamación en pacientes después de una cirugía oncológica.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio no tiene beneficio directo para usted, pero permitirá que en un futuro otras pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido sobre los efectos de la regulación de la inflamación, al administrar tetralmidón 130/0.4 al 6%.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizarán algunas preguntas sobre sus hábitos y antecedentes médicos, y se le tomarán muestras sanguíneas en dos ocasiones (10ml cada una); la primera se obtendrá en el momento de colocarle el suero como parte de su preparación antes de la cirugía, y la segunda, 2 horas después de finalizar la cirugía, en esta ocasión se tomará de una vena que no esté en el brazo del lado que la operaron.

1/6



ANESTESIOLOGÍA,
www.fgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtemoc
México D.F 06726

Tel. 2789 2000
Ext. 4150 -4160

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica una valoración antes de la cirugía (consulta preanestésica), realizada por el servicio de Anestesiología del pabellón de Oncología (Unidad 111), en esta consulta se le asignará por medio del azar a uno de los dos posibles grupos, el que recibe el suero tetralmidón o al grupo que recibirá suero salino (usted no sabrá que tipo de suero se le colocará).

Posteriormente, el día de su cirugía se le colocará su suero en una vena en el brazo del lado que no la van a operar (este procedimiento puede generar dolor leve), y se obtendrá una muestra de sangre (10ml) a través de este procedimiento con la finalidad de disminuir las molestias (puede ocurrir que no se logre canalizar la vena en el primer intento, por lo que será necesario intentar nuevamente, y se podría generar moretes y dolor leve en el sitio donde se intento colocar el suero); a continuación se administrará suero salino o tetralmidón según se asignó en la consulta preanestésica (usted no sabrá que suero se le administra).

La anestesia y la cirugía se realizarán de forma rutinaria.

Después de la cirugía pasará al área de recuperación preanestésica.

Dos horas después de que finalizo la cirugía se tomará una muestra de sangre(10ml) nuevamente, para esta se tendrá que picar una vena diferente a la del suero y que no este en el brazo del lado que la operaron. De la misma forma que la vez anterior, puede ocurrir que no se logre picar la vena y generar dolor leve, además de moretes.

Al tomar la segunda muestra de sangre, se da por terminada su participación directa en esta investigación, pero se le seguirá brindando la atención por parte del personal del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

6. ACLARACIONES

- En caso de que usted desarrolle alguna reacción adversa no prevista, tiene derecho al tratamiento disponible para corregirla, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio. Reacción alérgica, que puede variar en la intensidad, desde enrojecimiento de piel hasta hinchazón generalizada.
- La información y datos obtenidos podrán almacenarse y utilizarse con fines científicos para otros estudios, sin revelar su identidad.
- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo deseé, aún cuando el investigador responsable le pida lo contrario, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su totalidad.
- No tendrá que hacer gasto extra para el estudio.
- No recibirá pago por su participación.

2/6



- En el transcurso del estudio, usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricto secreto por el grupo de investigadores.
- Existen circunstancias que harán que no continúe en el estudio:
 - o La cirugía dure mas de 180 minutos.
 - o Por causas de su salud se necesite transfundirle sangre o derivados de esta, antes o durante la cirugía.
- Si no continua en el estudio, se le seguirá brindando la atención por el personal de Hospital General de México.
- El número aproximado de personas para este estudio es de 58
-
-
- En caso de que tenga dudas como participante del estudio puede comunicarse con:
 - o Dr. Joaquín Sánchez Vergara.
 - o Médico Especialista en Anestesiología
 - o Hospital General de México O.D. "Dr. Eduardo Liceaga".
 - o Servicio de Anestesiología - Oncología, Unidad 111
 - o Teléfono: 2789-2000, extensión: 4150 y 4160.
 - o Teléfono celular: 044 (55)32003805
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informada y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, sin revelar mi identidad. Acepto participar en esta investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de este documento.

Firma de la paciente,
responsable o tutor

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

Nombre testigo #1

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

Nombre testigo #2

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

4/6



ANESTESIOLOGIA,
www.fiqm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtemoc
México D.F 06726

Tel. 2789 2000
Ext. 4150 -4160

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado a la Sra. _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre del investigador

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

Dirección: Calle Dr. Balmis 148, Colonia doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono: 27892000 Ext. 4150 y 4160.

Dra. María Georgina Andrade Morales.
Presidente del comité de Ética
Teléfono: 27892000 Ext.1164.

8. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo:

“Efecto del tetralmidón sobre el índice de neutrófilos/linfocitos, conteo plaquetario, índice plaquetas/linfocitos y proteína c reactiva en cirugía oncológica de mama ”.

Investigador principal: Dr. Joaquín Sánchez Vergara.

Sede donde se realizará el estudio:

Hospital General de México O.D. “Dr. Eduardo Liceaga”

Nombre del participante: _____

Por esta carta deseo informar mi decisión de retirarme de esta investigación por las siguientes razones:

(Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si la paciente así lo desea, podrá pedir que se le entregue toda la información que se obtuvo de ella, por su participación en la investigación.

Firma de la paciente,
responsable o tutor

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

Nombre testigo #1

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

Nombre testigo #2

Firma

Fecha
(dd-mmm-aaaa)

6/6



ANESTESIOLOGIA,
www.hgms.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtemoc
México D.F 06726

Tel. 2789 2000
Ext. 4150 -4160

ANEXO 6. CARTA DE APROBACIÓN DE LOS COMITÉS.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICEAGA

2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal

Of. No. DI/03/16/591

Ciudad de México, a 9 de diciembre de 2016

DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ VERGARA
Servicio de Anestesiología
Presente

Estimado Dr. Sánchez:

Por este medio hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: "EFECTO DEL TETRALMIDON SOBRE EL ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS, CONTEO PLAQUETARIO, ÍNDICE PLAQUETAS/LINFOCITOS Y PROTEÍNA C REACTIVA EN MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA UNILATERAL" con clave de registro DI/16/203A/03/151, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTIN ISLAS ANDRADE

SAIA/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtemoc
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3842
Cen +52 (55) 2789 2000
Ext 1164