



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**RESULTADO DEL PRECONDICIONAMIENTO ISQUÉMICO
REMOTO Y/O FARMACOLÓGICO EN DONADORES RENALES
SOBRE EL INJERTO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE RENAL DONADOR VIVO.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ANESTESIOLOGÍA

P R E S E N T A:

BELÉM MEJÍA PEÑALOZA



**DIRECTOR DE TESIS:
RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO
ANESTESIOLOGÍA TRASPLANTES**

CIUDAD DE MÉXICO, AÑO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión por isquemia reperusión es una entidad producida por la privación de flujo sanguíneo a un órgano (isquemia) y su posterior restablecimiento (reperusión). Esto desencadena una serie de respuestas moleculares (respuesta leucocitaria, liberación de mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo) que pueden llegar a ocasionar daño celular tanto en el órgano afectado como a nivel sistémico. (1, 2)

La primera fase del síndrome de isquemia reperusión, se caracteriza por la lesión isquémica, en la que se interrumpe el aporte de oxígeno al órgano y el metabolismo celular del mismo se transforma de aerobio en anaerobio. A partir de este hecho, si el flujo sanguíneo no se restablece se produce una secuencia de hechos bioquímicos que llevan a la disfunción celular, al edema intersticial y finalmente a la muerte celular. El metabolismo anaerobio existente, junto con el aumento del ácido láctico local, provocan una acidosis metabólica, con disminución del nivel energético que se asocia a alteraciones del sistema de transporte transmembrana, lo que activa diferentes sistemas enzimáticos implicados fundamentales en la respuesta inflamatoria que posteriormente se desarrollará. (1,).

Durante la reperusión, proceso imprescindible para la viabilidad del órgano, se produce el restablecimiento del flujo sanguíneo y se recupera el nivel energético que había disminuido durante la isquemia. Es en esta fase cuando se producen la mayoría de las lesiones o, al menos, se ponen de manifiesto aquellas que se habían iniciado durante la isquemia y que son consecuencia de los metabolitos tóxicos, que se habían formado durante la fase previa (1, 4).

El daño por isquemia reperusión es multifactorial y especialmente atribuible a la rápida reoxigenación de los tejidos hipóxicos, resultando en daño oxidativo y sobrecarga de calcio debido a la pérdida de homeostasis de las bombas de iones encargadas de mantener la homeostasis. (3)

La isquemia a los riñones priva a las células de ATP lo que lleva a apoptosis o necrosis si una pronta reperusión no ocurre. Aunque cualquier segmento de la nefrona es susceptible al daño por isquemia reperusión, las partes más afectadas son el túbulo renal proximal y la médula del asa ascendente gruesa de Henle, esto es por el alto metabolismo aerobio y también por su limitada capacidad para el metabolismo anaerobio. (3)

El daño por isquemia causa también pérdida apical de los bordes en cepillo de las células proximales tubulares. Las microvellosidades disgregadas se separan de la superficie apical formando vesículas unidas a la membrana que se liberan en el lumen tubular. El desprendimiento y la pérdida de células tubulares, en combinación con los restos de vesículas y los restos celulares, dan como resultado moldes tubulares que pueden causar obstrucción. (3)

También puede observarse congestión microvascular marcada e hipoperfusión que persiste aún después de la restauración del flujo sanguíneo, contribuyendo así a prolongar aún más el daño por isquemia reperusión. El daño endotelial y la disfunción endotelial son los principales responsables de este fenómeno, conocido como la fase de extensión del daño renal agudo. (3)

Entonces, las estrategias para limitar el daño por isquemia reperusión deben de basarse principalmente en una reperusión pronta y en reducir el tiempo de isquemia caliente y fría en los trasplantes renales. (3)

Entre los medios para mejorar la resistencia a la isquemia y/o reducir el daño por isquemia reperusión se encuentra el acondicionamiento isquémico. (3)

Hasta ahora no es claro el resultado del acondicionamiento en pacientes que se someten a trasplante renal pero de tener un impacto positivo podría ser una práctica de rutina sencilla, segura y barata que mejoraría el pronóstico del injerto a corto plazo.

Por esta razón se establece la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el resultado sobre la función renal del receptor al aplicar acondicionamiento isquémico remoto y/o farmacológico en el donador vivo?

JUSTIFICACIÓN

Los trasplantes renales como terapia definitiva para el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal son una opción cada vez más frecuente en nuestro medio. De acuerdo a estadísticas del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) se han llevado a cabo un total de 2652 trasplantes de riñón desde enero hasta de octubre de 2016, mientras que un total de 12670 pacientes se encuentran en lista de espera para recibir un injerto renal. (17)

La vida media del injerto después del trasplante es limitada, dependiendo de la literatura y de la población estudiada se puede hablar de 7-10 años en promedio, lo que significa que una parte importante de la población post-trasplantada requerirá de terapia sustitutiva renal o de un nuevo injerto.

Durante la nefrectomía el flujo sanguíneo hacía el injerto es suspendido causando daño celular debido a metabolismo anaerobio y acumulación de metabolitos tóxicos. (2) Aunque en el trasplante renal donador vivo el periodo de isquemia se encuentra disminuido éste puede ser suficiente para tener un impacto negativo en el injerto, entonces, ¿existe algún método durante el periodo intra-operatorio que mejore el pronóstico del injerto a corto plazo?

El preconditionamiento isquémico remoto y con sevoflurano son dos técnicas principalmente descritas en cirugías o procedimientos cardiacos, que han demostrado disminuir el tamaño del infarto y marcadores de necrosis e inflamación. (5,6)

Debido a los resultados positivos del preconditionamiento en procedimientos cardiacos se ha traslapado su uso en procedimientos que involucren un periodo de isquemia-reperusión, incluyendo trasplantes.

En este trabajo se propone el preconditionamiento como una forma sencilla, segura y barata de mejorar el pronóstico del injerto a corto plazo.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer si el preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico en el donador renal mejorará la función renal del injerto en los pacientes que han sido sometidos a trasplante renal donador vivo.

Objetivos Específicos.

1. Comparar las concentraciones de creatinina en receptores de injertos renales de donador vivo cuando se realiza preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico
2. Comparar la TFG mediante CKD-EPI en receptores de injertos renales de donador vivo cuando se realiza preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico
3. Conocer los tiempos de isquemia caliente, tibia y fría de los injertos renales y su relación con la función renal.
4. Conocer los niveles de lactato dentro de los quince minutos de la reperusión del injerto renal y su relación con la función renal.

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación

El preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico en el donador vivo mejora la función del injerto en el receptor de trasplante renal.

Hipótesis nula

El preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico en el donador vivo no mejora la función del injerto en el receptor de trasplante renal.

Hipótesis alternativa

El preconditionamiento isquémico remoto pero no farmacológico en el donador vivo mejora la función del injerto en el receptor de trasplante renal.

El preconditionamiento isquémico farmacológico pero no remoto en el donador vivo mejora la función del injerto en el receptor de trasplante renal.

ANTECEDENTES

El concepto de preconditionamiento isquémico fue introducido por Murry et al en 1986, quien describió el efecto cardioprotector de múltiples episodios cortos de isquemia antes de un periodo sostenido subsecuente de isquemia en perros con infarto de miocardio. (6)

La protección que se logra con el uso del preconditionamiento no sólo actúa localmente sino que puede proteger a órganos distales; fenómeno que se conoce como preconditionamiento isquémico remoto. (6)

El preconditionamiento isquémico remoto fue primero demostrado en tejido cardiaco en el que periodos cortos de isquemia y reperfusión aplicados a un territorio vascular redujeron el tamaño del infarto a diferencia del tejido adyacente que no había recibido preconditionamiento. (6)

Estudios subsecuentes demostraron que periodos cortos de isquemia a tejido no-objetivo, principalmente un brazo o una pierna, conferían protección a un sitio remoto como el cerebro, pulmón, riñón, etc. El preconditionamiento isquémico remoto causa un grado similar de protección tisular como lo hace el preconditionamiento isquémico. (6)

Los riñones son uno de los mayores órganos de interés para la aplicación clínica del preconditionamiento isquémico remoto, esto debido a la alta demanda energética y la compleja microvasculatura de este órgano y al hecho de que los riñones son especialmente sensibles al daño por isquemia. (6)

En el 2015, se llevó a cabo el protocolo REPAIR (REmote preconditioning for Protection Against Ischaemia-Reperfusion in renal transplantation), donde se reclutaron a 406 donadores vivos relacionados para evaluar el resultado del preconditionamiento isquémico remoto. El hallazgo principal fue el efecto del preconditionamiento isquémico remoto temprano sobre la TFG.

El grupo que recibió preconditionamiento isquémico remoto temprano tenía una mayor TFG a los 12 meses además de que se observaba un eGFR aumentado a una concentración aproximada de 5 ml/minuto/1,73m². (3)

Dada una tasa media anual de disminución de la eGFR después de trasplante de donante vivo de 1.5 ml/minuto/1,73m², un paciente que comienza después del trasplante con una ventaja de eGFR de 5 ml/minuto/1,73m² podría razonablemente esperar una extensión de 2 a 3 años de la vida del injerto renal. (3)

MARCO TEÓRICO

Precondicionamiento isquémico y anestésico

El preconditionamiento isquémico se refiere a periodos transitorios de isquemia antes de un periodo prolongado de isquemia subsecuente, que ha demostrado disminuir la extensión de daño a órgano. (6)

El preconditionamiento isquémico fue descrito por primera vez por Murry y colaboradores en el año de 1986. Fue más bien un resultado paradójico, pues se esperaba que por un efecto acumulativo sobre el metabolismo celular se produjera mayor daño en el miocardio después de varios periodos breves de isquemia antes de una isquemia sostenida. El resultado: una reducción en el tamaño del infarto en aquellos corazones preconditionados. (5)

El preconditionamiento puede entonces entenderse como un fenómeno de protección endógena por el cual se tolera mejor una agresión “potencialmente letal” cuando previamente ha recibido agresiones “sub-letales”. (5) Existen dos fases de protección: la fase temprana que ocurre minutos después del estímulo preconditionante y dura hasta por cuatro horas y una fase tardía que ocurre a las 24 y dura hasta 72 horas después, conocida también como la “segunda ventana de protección”. (3)

Durante la fase temprana se activan mediadores que se desarrollan durante la hipoxia, por ejemplo, la adenosina, e inician una cascada de protección al activar proteínas G asociadas a receptores, promoviendo el reclutamiento de mediadores de la proteína-cinasa como PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), PKC (kinase C) y JAK (Janus kinase). (3)

Estos mecanismos de protección convergen en la mitocondria; los canales de potasio dependientes de ATP se activan y llevan al cierre de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial, previniendo la entrada de iones a través de este canal, los cuáles podrían inducir la ruptura mitocondrial y la muerte celular por apoptosis. (3)

En la fase tardía se inicia una respuesta compleja que incluye la regulación de transcripción de genes antiapoptóticos y antiinflamatorios. La fase tardía de protección requiere la síntesis de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), proteínas de choque y ciclooxigenasa 2 (COX-2); estos a su vez actúan localmente a través de los receptores de MPTP o KATP para inducir un estado de protección. (3)

De forma más reciente, se ha demostrado que periodos breves de isquemia sobre órganos no objetivos, comúnmente extremidades, ejercen un efecto protector sobre órganos sólidos remotos (corazón, pulmón, riñón o intestino) en contra del daño por isquemia, toxinas, choque hemorrágico y medio de contraste. (7)

El preconditionamiento isquémico de las extremidades logrado por el inflado y desinflado de un manguito de presión arterial en forma cíclica en el brazo o la pierna es un protocolo libre de costo, directo y atractivo que se conoce como preconditionamiento isquémico remoto. (7)

Un meta-análisis de Wever et al examinó un total de 58 estudios experimentales sobre el efecto del preconditionamiento isquémico (incluido el preconditionamiento isquémico de extremidades) en modelos animales de falla renal aguda y concluyó que el preconditionamiento isquémico tiene un efecto protector sobre la lesión renal aguda inducida por lesión por isquemia reperusión. El preconditionamiento isquémico previene exitosamente la reducción de la función renal según lo evalúan los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico en suero y también minimiza el daño histológico renal. Además, las propiedades protectoras hacia el riñón del preconditionamiento isquémico parecen ser más efectivas en animales cuando se aplica el estímulo de preconditionamiento isquémico 24 horas antes de la lesión isquémica (ventana de protección tardía). (7)

Zarbock et al. compararon el resultado del preconditionamiento isquémico remoto en pacientes con alto riesgo para sufrir falla renal aguda post-operatoria al someterse a cirugía cardiaca mayor. En su estudio los pacientes fueron aleatorizados para recibir preconditionamiento isquémico remoto o preconditionamiento isquémico remoto impostor (grupo control). Después de la inducción de la anestesia y antes de la incisión de la piel, se practicó en el grupo de preconditionamiento isquémico remoto 3 ciclos de inflado de 5 minutos hasta alcanzar una presión de 200 mmHg (o al menos una presión 50 mmHg más alta que la presión arterial sistólica). En los pacientes asignados al grupo control, se indujo preconditionamiento isquémico remoto impostor con 3 ciclos de isquemia con baja presión (inflado del manguito de presión a una presión de 20 mmHg). En este estudio se observó una reducción de más de 15% en la presencia de insuficiencia renal perioperatoria (en las primeras 72 horas después de la cirugía): 37.5 vs 52.5%. Especialmente el daño renal moderado a severo fue disminuido por el preconditionamiento isquémico remoto: 12.5 vs 25.8%. Además también pudo observarse una reducción del uso de terapia de reemplazo renal (5.8% vs 15.8%) y una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos (3 vs 4 días). Finalmente también pudo observarse una reducción en la expresión de biomarcadores de daño renal post-bypass, incluyendo N-GAL (20).

Así mismo en el 2015 se llevó a cabo el protocolo REPAIR (REmote preconditioning for Protection Against Ischaemia–Reperfusion in renal transplantation) donde se evaluó el efecto del preconditionamiento isquémico remoto en la tasa de filtración glomerular sobre injertos renales. Se reclutaron un total de 406 parejas de donadores y receptores que se aleatorizaron a uno de los cuatro grupos: el grupo que recibiría preconditionamiento isquémico remoto impostor, el que recibiría preconditionamiento isquémico remoto temprano (inmediatamente antes de la cirugía), preconditionamiento isquémico remoto tardío (24 horas previas al inicio de la cirugía) o preconditionamiento isquémico remoto dual (temprano y tardío). El preconditionamiento isquémico temprano resultó en un pequeño incremento en la tasa de filtrado glomerular a los doce meses: de 58.6 ml/min/1.73m² en el grupo que recibió preconditionamiento isquémico remoto temprano contra 54.9 ml/min/1.73m² el grupo que recibió preconditionamiento isquémico remoto impostor. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos que recibieron preconditionamiento isquémico remoto tardío o dual comparándose con el preconditionamiento isquémico impostor (3).

Hasta la fecha, el protocolo óptimo para el preconditionamiento isquémico remoto para activar la protección de órganos en seres humanos sigue siendo desconocido, pero al menos en ratas, 3 o 4 (no 1 o 2) ciclos de 5 minutos

de preconditionamiento isquémico remoto son necesarios para conferir protección al corazón. La mayoría de los ensayos clínicos que muestran los efectos beneficiosos del preconditionamiento isquémico utilizaron más de 3 ciclos de preconditionamiento isquémico de 5 a 10 minutos. (7)

Además, algunos anestésicos inhalatorios pueden provocar el preconditionamiento y proteger contra lesiones renales. (7) Hasta ahora desflurano y sevoflurano son los únicos agentes anestésicos que han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad perioperatoria. (8)

Los efectos cardioprotectores de los anestésicos volátiles fueron descubiertos en 1988. Waltier et al., demostraron que pretratamiento con halotano o isoflurano mejoraba la función sistólica del ventrículo izquierdo después de un periodo de oclusión de 15 minutos de la arteria descendente anterior. Nueve años después, Cason et al. demostraron que una corta exposición a isoflurano antes de la isquemia activa una señal que protege el miocardio. De esta forma se introdujo el concepto de preconditionamiento anestésico. (8)

El preconditionamiento con anestésicos inhalados también fue demostrado por Kersten et al. Se anestesiaron perros con 1 MAC de isoflurano por 30 minutos y después el anestésico fue suspendido por 30 minutos previos a la oclusión de la arteria coronaria y la reperusión. El miocardio permaneció resistente al infarto y el tamaño del infarto disminuyó a 50% comparado con el grupo control. (9)

Un meta-análisis de 22 estudios mostró una disminución significativa de infartos y muerte en pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca con desflurano o sevoflurano cuando se comparan los resultados con TIVA. (10)

El preconditionamiento anestésico depende de la concentración de anestésico utilizado y de la duración de la administración. Además, es independiente del preconditionamiento isquémico y no requiere de un periodo de isquemia previo. (8)

Aún no se conoce el mecanismo exacto por el que los anestésicos inhalados proveen protección pero algunos consideran que puede ser debido a un efecto directo vascular, mientras que otros sugieren una mediación a través de canales iónicos (11), sin embargo está demostrado que reducen la adhesión de neutrófilos y plaquetas a la pared vascular después de la isquemia. (8)

Marcadores de daño renal

En la práctica actual, la falla renal aguda es típicamente diagnosticada con la medición de creatinina sérica. Desafortunadamente la creatinina es un marcador poco fiable durante los cambios agudos en la función renal. Primero, las concentraciones de creatinina sérica podrían no cambiar hasta que el 50% de la función renal se ha perdido. Y segundo, la creatinina sérica no refleja exactamente la función renal hasta que se alcanza un estado estable, lo que podría tomar varios días. (12)

NGAL es una proteína de 25 kDa que se une de forma covalente a la gelatinasa de los neutrófilos humanos. Es generalmente expresada en muy bajas concentraciones en varios tejidos humanos, incluyendo riñones, tráquea, pulmones, estómago y colon. La expresión de NGAL es inducida por la lesión epitelial, por ejemplo, las concentraciones se aumentan en el suero de pacientes con infecciones agudas, en el esputo de aquellos pacientes con asma o EPOC, y en los fluidos bronquiales de los pulmones enfisematosos. (12)

En el riñón que ha sido sometido a isquemia, NGAL es regulada en varios segmentos de la nefrona, y la proteína se acumula principalmente en los túbulos proximales. NGAL es rápidamente inducida en las células del túbulo renal en respuesta a daño isquémico, y su aparición temprana en la orina y el suero es independiente de la filtración glomerular, pero es altamente predictiva de una caída en tasa de filtración glomerular que podría ocurrir varios días después. (12)

NGAL constituye entonces un marcador precoz de daño renal pues su concentración sérica se incrementa a las 2 horas de daño y precede en 24 horas al incremento de creatinina en suero. (13)

NGAL ha sido evaluado como un biomarcador de lesión renal aguda en trasplantes renales. Las biopsias de los riñones obtenidas 1 hora después de las anastomosis vasculares revelaron una correlación significativa entre la intensidad de la tinción de NGAL y el desarrollo subsecuente de función retrasada del injerto. (15)

La β 2-microglobulina, que es un polipéptido de 11.8 Kd, de 100 aminoácidos que es sintetizada en todas las células nucleadas del organismo, y forma parte de la cadena liviana del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Es filtrada por el riñón y reabsorbida por el túbulo contorneado proximal. (14)

La β 2-microglobulina tiene una fuerte asociación con muerte, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal comparada con la creatinina. (16)

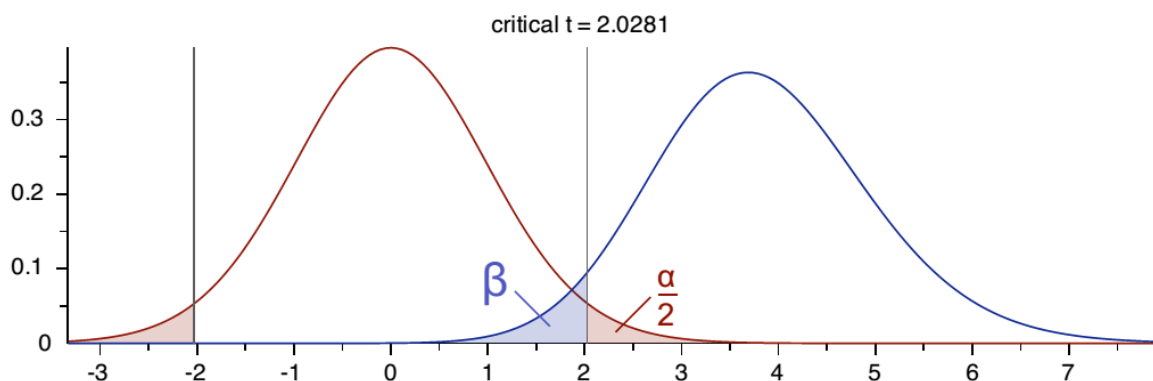
METODOLOGÍA

- **Diseño de estudio**
Ensayo clínico aleatorizado
- **Tipo de estudio**
Prospectivo
- **Lugar**
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán
- **Tiempo**
Periodo comprendido de mayo a julio de 2017.
- **Grupo de estudio**
Pacientes sometidos a trasplante renal donador vivo relacionado en el INCMNSZ
- **Sujetos de intervención**
Donadores renales que decidan participar en el protocolo de estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando en cuenta el protocolo REPAIR donde se compara la tasa de filtración glomerular a los doce meses del trasplante renal entre el grupo que recibió acondicionamiento isquémico remoto tardío y el que recibió acondicionamiento isquémico impostor y que fue de 58.6 ml/min/1.73m² y de 54.9ml/min/1.73m², respectivamente (3). Esperando obtener un aumento de la tasa de filtración glomerular de 5 ml/min/1.73m² en los pacientes que se someten a acondicionamiento isquémico y farmacológico, con un error alfa de 0.05 y un error β de 0.95, y con ayuda del programa informático GPower (21) se ha calculado una muestra total de 76 pacientes. La muestra total será dividida en cuatro grupos, cada uno con 19 pacientes, que serán aleatorizados como se muestra a continuación.

1. **Grupo control:** sin acondicionamiento isquémico remoto ni farmacológico (TIVA sin acondicionamiento isquémico remoto)
2. **Acondicionamiento farmacológico pero no isquémico** (AGB con sevoflurano y fentanilo sin acondicionamiento isquémico remoto)
3. **Acondicionamiento remoto pero no farmacológico** (TIVA + acondicionamiento remoto)
4. **Acondicionamiento remoto y farmacológico** (AGB con sevoflurano y fentanilo + acondicionamiento isquémico remoto)



CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

- Potenciales donadores renales vivos
- Pacientes que firmen el consentimiento informado
- Edad entre los 18-65 años de edad
- Sexo femenino o masculino
- ASA I-II

Criterios de exclusión

- Pacientes con alto riesgo inmunológico
- Negación del paciente para participar en el protocolo
- Embarazadas
- Que no se lleve a cabo la procuración y el trasplante por algún motivo

Criterios de eliminación

- Injertos renales de receptores en los que debido a accidentes o incidentes de la procuración, preservación y/o trasplante se hubiesen presentado complicaciones en las que se hayan documentado causas atribuibles de disfunción inicial (lesiones quirúrgicas, necesidad de neumoperitoneo de más de 15 mmHg) ajenas a la intervención del protocolo.
- Toma de muestras incorrectas o análisis erróneo
- Quienes no firmen el consentimiento informado
- Aplicación incorrecta del acondicionamiento isquémico remoto

INTERVENCIÓN

A continuación se realiza la descripción de las intervenciones del protocolo:

1. El donador y el receptor firman el consentimiento informado.
2. Se definirá de forma aleatorizada a cuál de los 4 grupos de estudio pertenecerán los pacientes.
 - a. Grupo control: sin acondicionamiento isquémico remoto ni farmacológico (TIVA sin acondicionamiento isquémico remoto)
 - b. Acondicionamiento farmacológico pero no isquémico (AGB con sevoflurano y fentanilo sin acondicionamiento isquémico remoto)
 - c. Acondicionamiento remoto pero no farmacológico (TIVA + acondicionamiento remoto)
 - d. Acondicionamiento remoto y farmacológico (AGB con sevoflurano y fentanilo + acondicionamiento isquémico remoto)
3. Toma de muestra para creatinina y cálculo de TFG mediante CKD-EPI.
4. En el donador:
 - a. Ingreso a quirófano para nefrectomía. Monitoreo básico en todos los pacientes (PANI, oximetría de pulso, ECG de cinco derivaciones, temperatura). En caso de pertenecer al grupo que recibirá TIVA se colocará monitor BIS desde un inicio.
 - b. Inducción para todos los grupos: Fentanilo, rocuronio y propofol a dosis habituales y que provean un grado adecuado que permita una laringoscopia segura sin que esto implique exclusión o eliminación del protocolo mientras se garantice la seguridad del paciente.
 - c. Una vez intubado el paciente se iniciará el medicamento de mantenimiento, dependiendo del grupo:

- Propofol en infusión, en mcg/kg/min. La dosis necesaria para mantener al paciente entre un BIS de 40-60.
 - Sevoflurano: al volumen porcentual necesario para mantener un CAM entre 0.8-1
- d. Después de colocar al paciente en decúbito lateral derecho o izquierdo, una vez asegurado el paciente y con los sitios de presión debidamente protegidos, se procederá a la colocación de un brazaletes de PANI (presión arterial no invasiva) en la extremidad superior derecha o izquierda en caso de que el paciente pertenezca al grupo en el que se aplique el acondicionamiento isquémico remoto.
 - e. Una vez colocados los puertos de laparoscopia se iniciará con el acondicionamiento isquémico remoto, cinco ciclos de cinco minutos, hasta antes de clipaje de la vena renal alcanzando una presión de 150-180 mmHg. Durante la realización del acondicionamiento isquémico remoto se vigilará el miembro torácico evaluando cambios en la coloración de la piel o temperatura. De ser necesario se suspenderá el acondicionamiento isquémico remoto por seguridad del paciente, lo que lo excluirá del protocolo. También se vigilará que la presión del neumoperitoneo no exceda más de 15 mmHg.
 - f. El resto del procedimiento anestésico de la nefrectomía laparoscópica seguirá la rutina habitual, con el fármaco de mantenimiento (propofol o sevoflurano) de acuerdo al grupo de estudio. El uso de otros fármacos y sus dosis quedan a cargo del anestesiólogo tratante, sin que esto implique un criterio de exclusión o eliminación, para proveer un plano de anestesia adecuado y la seguridad del donador.
5. Se registrarán tiempos de isquemia caliente, tibia y fría del injerto renal.
 6. En el receptor renal:
 - a. La inducción y el mantenimiento anestésico así como el evento quirúrgico se realizarán de forma rutinaria, sin embargo dentro de los quince minutos en que se haya realizado la reperfusión del injerto se procederá a la toma de gasometría (arterial o venosa) para medición de lactato.
 - i. Se vigilarán los valores de creatinina para la evaluación de la función renal y medición de tasa de filtración glomerular por medio de la fórmula CKD-EPI en los días 1, 3, 7, 30 y al año del trasplante renal.

En conclusión se planea la siguiente toma de muestras en los siguientes días establecidos:

- Toma de muestras para creatinina basal una noche antes de la cirugía en el receptor renal y cálculo de la TFG mediante la fórmula CKD-EPI.
- Medición de lactato (arterial o venoso) dentro de los quince minutos después de la reperfusión.
- Se realizarán mediciones de creatinina los días 1, 3, 7, 30 y al año además del cálculo de TFG mediante la fórmula CKD-EPI.

Una vez que se haya completado la mitad de la muestra (38 pacientes) se realizará un análisis interino de los resultados. Si los resultados que se observan son desfavorables para la función renal se dará por terminado el protocolo de estudio. En caso contrario se continuará hasta completar el total de la muestra.

ALEATORIZACIÓN

Se aleatorizarán los pacientes mediante sobres cerrados en cuatro grupos de estudio, divididos en cuatro bloques. Cada bloque incluirá a los cuatro grupos y será conformado por 19 pacientes. Los sobres serán abiertos por el investigador principal, el Dr. Rafael Paulino Leal Villalpando quién informará a que grupo pertenecerá el paciente.

Se realizará un análisis interino al completar la mitad de la muestra.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevará a cabo análisis por protocolo y por intención a tratar.

Las variables continuas con distribución normal se compararán mediante prueba de T de Student o Anova de 1 vía según aplique, mientras que aquellas con distribución anormal con U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararán con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según aplique. Se considerará significativa una p menor de 0.05.

Se evaluará el impacto potencial en el desenlace principal, de las variables independientes correspondientes a las características de manejo del donante, injerto y en relación al receptor a través de un modelo de regresión logística multivariado.

VARIABLES

Variables independientes

Variable	Cualitativa	Cuantitativa discreta	Cuantitativa continua	Unidad de medición
Edad		X		Años
Sexo	X			Femenino Masculino
Precondicionamiento isquémico remoto	X Sí No			
Precondicionamiento farmacológico	X Sí No			
TFG			X	mL/min/m ²
Creatinina sérica			X	mg/dl
Lactato post-reperfusión			X	mmol/L
PRA (panel reactive antibody)	X Sí No			
Tiempo de falla renal en receptor		X		Meses
Causa de falla renal	X DM2, HAS, criptogénica, autoinmune			
Tipo de terapia sustitutiva	X Ninguna Hemodiálisis Diálisis peritoneal			
Diuresis residual		X		mililitros
Isquemia fría		X		minutos
Isquemia caliente		X		minutos
Isquemia tibia		X		minutos

Variables dependientes (principales)

Variable	Cualitativa	Cuantitativa discreta	Cuantitativa continua	Unidad de medición
Delta de creatinina 0-1 días			X	mg/dl
Delta de creatinina 0-3 días			X	mg/dl
Delta de creatinina 0-7 días			X	mg/dl
TFG día 1			X	mL/min/m ²
TFG día 3			X	mL/min/m ²
TFG día 7			X	mL/min/m ²
TFG día 30			X	mL/min/m ²
Delta de TFG 0-30 días			X	mL/min/m ²

Variables dependientes (secundarias)

Variable	Cualitativa	Cuantitativa discreta	Cuantitativa continua	Unidad de medición
Rechazo del injerto a los 90 días	X Sí No			
Uso de terapia sustitutiva a los 90 días	X Sí No			

DEFINICIONES CONCEPTUALES

Precondicionamiento isquémico remoto: una respuesta rápida y adaptativa a una isquemia breve, que enlentece la tasa de muerte celular durante un posterior período de isquemia prolongada.

Precondicionamiento farmacológico: el uso de sevoflurano se ha asociado con una disminución del daño por isquemia-reperfusión.

Terapia sustitutiva renal: recurso terapéutico de soporte renal en cualquiera de las modalidades: diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal.

Creatinina sérica: compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.

PRA (panel reactive antibody): estudio de laboratorio inmunológico, expresado como porcentaje, de 0-99%

Isquemia fría: intervalo transcurrido, en horas, entre la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría a 4º C, y el desclampaje arterial en el receptor (paso de la sangre del receptor por el órgano del donante, tras finalizar la anastomosis venosa y arterial).

Isquemia caliente: referido al trasplante renal, intervalo transcurrido, en minutos, entre el clipaje de los vasos renales y el enfriamiento del injerto con el líquido de preservación a 4º C. Lo ideal es que ambas cosas se realicen al unísono y sea de 0 minutos.

Isquemia tibia: tiempo que transcurre después de que el riñón esta fuera de la solución de preservación fría hasta el momento de la reperusión.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo ha sido aprobado por el comité de ética del instituto además en todo momento garantiza la seguridad del paciente (donador y receptor) así como el máximo cuidado con el injerto renal (ver criterios de exclusión y eliminación).

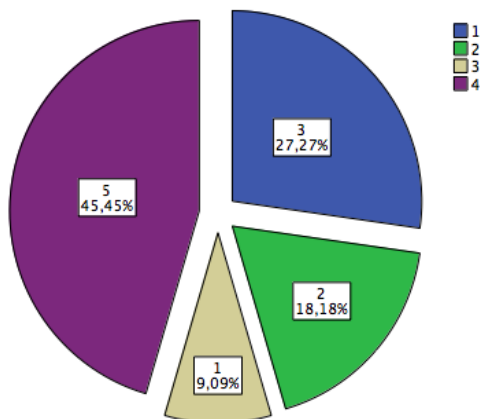
ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron un total de once pacientes que se repartieron en cuatro grupos de forma aleatorizada. De los once pacientes tres se incluyeron en el grupo 1, dos en el grupo 2, uno en el grupo 3 y cinco en el grupo cuatro (Tabla 1). La desigualdad entre el número de pacientes asignados a cada grupo es esperable debido a la metodología usada.

Grupo de estudio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	3	27,3	27,3	27,3
2	2	18,2	18,2	45,5
3	1	9,1	9,1	54,5
4	5	45,5	45,5	100,0
Total	11	100,0	100,0	

Tabla 1. Grupos de estudio. Grupo 1: TIVA, Grupo 2: AGB con sevofluorano, Grupo 3: TIVA + preconditionamiento isquémico remoto, Grupo 4: AGB con sevofluorano + preconditionamiento isquémico remoto.

Gráfica 1. Distribución de los cuatro grupos por porcentaje.



El grupo con mayor porcentaje de pacientes corresponde al grupo 4 (45.4%), siguiéndole en cantidad el grupo 1 y el grupo 2 (27.7% y 18.1%, respectivamente). El grupo con el menor porcentaje fue el 3 (9.09%).

En cuanto a la etiología de la falla renal la causa más frecuente fue la etiología desconocida que se observó en 5 de los 11 pacientes (45.5%). Se puede también apreciar que se incluyen otras etiologías como amiloidosis, nefropatía por IgA, DM 2, ERPA, DM1 y LEG, que contribuyen a una muestra diversa en el estudio (Tabla 2).

Etiología	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Desconocida	5	45,5	45,5	45,5
Amiloidosis	1	9,1	9,1	54,5
Nefropatía por IgA	1	9,1	9,1	63,6
DM II	1	9,1	9,1	72,7
ERPA	1	9,1	9,1	81,8
DM I	1	9,1	9,1	90,9
LEG	1	9,1	9,1	100,0
Total	11	100,0	100,0	

Tabla 2. Etiología de la ERCT.

Respecto a los receptores renales se pudo ver una inclusión similar respecto a pacientes del sexo masculino y femenino; hasta ahora se cuenta con 5 receptores femeninos y 6 masculinos, con rangos de edad que también son similares (30-46 años) (Tabla 3).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	3	2	1	5
Edad receptor (media)	46.61	31.5	45	40.8
Edad donador (media)	46.67	22	37	43.4
Genero receptor (f/m)	0/3	1/1	1/0	3/2

Tabla 3. Características de la población.

Un día previo al trasplante renal se puede observar que la TFG entre los grupos es muy similar entre los grupos 1, 2 y 4 con una media que va debajo de los 10 ml/min/1.73 m², el único grupo que mantiene un TFG mayor a 10 ml/min/1.73 m² es el grupo 3 del cual solo se obtuvo un paciente. Respecto a la diuresis residual pre-trasplante el grupo que muestra la media más alta es el grupo 1, con una diuresis promedio de 2,000 ml/día, en segundo lugar tenemos al grupo 2 con una diuresis residual promedio arriba de los 1,000 ml/día, mientras que el grupo 3 y 4 tienen un promedio de diuresis residual de casi 500 ml/día. Así mismo, la creatinina de los receptores renales previa al día del trasplante se muestra en promedio de 3 a 14 mg/dl entre todos los grupos, el grupo que tiene más altos niveles de creatinina es el 2, con un valor de 14.36 mg/dl (Tabla 4).

Descriptivos Variables previas al trasplante	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Min	Máx	
					Límite inferior	Límite superior			
TFG previa al trasplante renal	1	3	10,3333	4,16333	2,40370	-,0090	20,6756	7,00	15,00
	2	2	4,0000	2,82843	2,00000	-21,4124	29,4124	2,00	6,00
	3	1	14,0000	14,00	14,00
	4	5	6,0000	5,04975	2,25832	-,2701	12,2701	3,00	15,00
	Total	11	7,5455	4,96716	1,49766	4,2085	10,8824	2,00	15,00
Diuresis residual pretrasplante	1	3	2166,6667	288,67513	166,66667	1449,5579	2883,7755	2000,00	2500,00
	2	2	1250,0000	1060,66017	750,00000	-8279,6536	10779,6536	500,00	2000,00
	3	1	500,0000	500,00	500,00
	4	5	460,0000	864,86993	386,78159	-,613,8779	1533,8779	,00	2000,00
	Total	11	1072,7273	1007,06595	303,64181	396,1712	1749,2834	,00	2500,00
Cr (día previo al trasplante)	1	3	6,4500	,41869	,24173	5,4099	7,4901	6,16	6,93
	2	2	14,3650	8,42164	5,95500	-,61,3004	90,0304	8,41	20,32
	3	1	3,6600	3,66	3,66
	4	5	9,6540	2,98105	1,33316	5,9525	13,3555	4,65	12,50
	Total	11	9,0918	4,63095	1,39628	5,9807	12,2029	3,66	20,32

Tabla 4. Creatinina, TFG y diuresis residual previa al día del trasplante renal.

Al observar la tabla número 5 se puede determinar que ninguno de los valores de TFG, creatinina o diuresis residual pre-trasplante tienen una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Gracias a esta razón se asegura que los grupos han sido pareados en forma parecida.

ANOVA			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
TFG previa al trasplante renal	Entre grupos	(Combinado)	102,061	3	34,020	1,646	,264
		Término lineal					
	Dentro de grupos	No ponderados	1,429	1	1,429	,069	,800
		Ponderados	16,582	1	16,582	,802	,400
		Desviación	85,478	2	42,739	2,068	,197
		Total	144,667	7	20,667		
Total		246,727	10				
Diuresis residual pretrasplante	Entre grupos	(Combinado)	5858151,515	3	1952717,172	3,191	,093
		Término lineal					
	Dentro de grupos	No ponderados	5469349,206	1	5469349,206	8,938	,020
		Ponderados	5480018,182	1	5480018,182	8,955	,020
		Desviación	378133,333	2	189066,667	,309	,744
		Total	4283666,667	7	611952,381		
Total		10141818,182	10				
Cr (día previo al traspl)	Entre grupos	(Combinado)	107,635	3	35,878	2,351	,159
		Término lineal					
	Dentro de grupos	No ponderados	,190	1	,190	,012	,914
		Ponderados	3,622	1	3,622	,237	,641
		Desviación	104,013	2	52,007	3,408	,093
		Total	106,821	7	15,260		
Total		214,457	10				

Tabla 5. Análisis de varianza de un factor para creatinina, TFG y diuresis residual previa al día del trasplante renal.

Cabe mencionar que todos los donares se sometieron a nefrectomía laparoscópica respetando siempre el no exceder presiones de neumoperitoneo mayores a 15 mmHg. Respecto a los tiempos de isquemia caliente entre los grupos tienen una media en cuatro grupos de 3.8 minutos, de isquemia fría de 64 minutos y el de isquemia tibia de 54 minutos (Tabla 6), sin diferencia estadísticamente significativa como se observa en la tabla 7.

Descriptivos Comparación de tiempos de isquemia entre grupos									
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Tiempo de isq caliente (min)	1	3	3,6667	1,15470	,66667	,7982	6,5351	3,00	5,00
	2	2	5,0000	1,41421	1,00000	-7,7062	17,7062	4,00	6,00
	3	1	3,0000	3,00	3,00
	4	5	3,6000	2,07364	,92736	1,0252	6,1748	2,00	7,00
	Total	11	3,8182	1,60114	,48276	2,7425	4,8938	2,00	7,00
Tiempo de isq fría (min)	1	3	62,0000	19,07878	11,01514	14,6057	109,3943	44,00	82,00
	2	2	53,0000	4,24264	3,00000	14,8814	91,1186	50,00	56,00
	3	1	60,0000	60,00	60,00
	4	5	64,0000	12,14496	5,43139	48,9200	79,0800	53,00	84,00
	Total	11	61,0909	12,30004	3,70860	52,8276	69,3542	44,00	84,00
Tiempo de isq tibia (min)	1	3	60,3333	27,75488	16,02429	-8,6136	129,2803	35,00	90,00
	2	2	52,5000	14,84924	10,50000	-80,9151	185,9151	42,00	63,00
	3	1	50,0000	50,00	50,00
	4	5	53,6000	16,10279	7,20139	33,6057	73,5943	40,00	80,00
	Total	11	54,9091	17,11990	5,16184	43,4078	66,4104	35,00	90,00

Tabla 6. Tiempos de isquemia entre grupos

				ANOVA				
				Suma de	gl	Media	F	Sig.
				cuadrados		cuadrática		
Tiempo de isq caliente (min)	Entre grupos	(Combinado)		3,770	3	1,257	,402	,756
			Término lineal	No ponderados	,768	1	,768	,246
			Ponderados	,356	1	,356	,114	,745
			Desviación	3,413	2	1,707	,546	,602
		Dentro de grupos		21,867	7	3,124		
	Total		25,636	10				
Tiempo de isq fría (min)	Entre grupos	(Combinado)		176,909	3	58,970	,309	,819
			Término lineal	No ponderados	26,825	1	26,825	,141
			Ponderados	35,129	1	35,129	,184	,681
			Desviación	141,780	2	70,890	,371	,703
		Dentro de grupos		1336,000	7	190,857		
	Total		1512,909	10				
Tiempo de isq tibia (min)	Entre grupos	(Combinado)		132,542	3	44,181	,111	,951
			Término lineal	No ponderados	81,792	1	81,792	,205
			Ponderados	64,604	1	64,604	,162	,700
			Desviación	67,938	2	33,969	,085	,919
		Dentro de grupos		2798,367	7	399,767		
	Total		2930,909	10				

Tabla 9. Tabla 7. Análisis de varianza de un factor para tiempos de isquemia entre grupos

Los niveles de lactato post-reperfusión más altos se observaron en los grupos 3 y 4 que fueron los que recibieron preconditionamiento isquémico remoto (Tabla 8), sin que esta diferencia sea clínicamente o estadísticamente significativa (Tabla 9).

		95% del intervalo de confianza para la media						
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
1	3	1,2667	,37859	,21858	,3262	2,2071	1,00	1,70
2	2	1,5000	,28284	,20000	-1,0412	4,0412	1,30	1,70
3	1	1,6000	1,60	1,60
4	5	1,8200	,70852	,31686	,9403	2,6997	,70	2,40
Total	11	1,5909	,54489	,16429	1,2248	1,9570	,70	2,40

Tabla 8. Lactato post-reperfusión

			Suma de	gl	Media	F	Sig.	
			cuadrados		cuadrática			
Entre grupos	(Combinado)		,594	3	,198	,584	,644	
		Término lineal	No ponderados	,492	1	,492	1,449	,268
			Ponderados	,589	1	,589	1,737	,229
			Desviación	,005	2	,003	,008	,992
Dentro de grupos			2,375	7	,339			
Total			2,969	10				

Tabla 9. Análisis de varianza de un factor para el lactato post-reperfusión.

Analizando el comportamiento de la creatinina de los cuatro grupos encontramos que existe una disminución de la creatinina en todos los grupos y que los grupos con los niveles más bajos se ven en los que recibieron preconditionamiento isquémico remoto durante el día 1, 3 y 7. Niveles similares de creatinina en todos los grupos se observan en el día 30 (Tabla 10). Los cambios son estadísticamente significativos hasta el séptimo día mediante la prueba de ANOVA de un factor (Tabla 11).

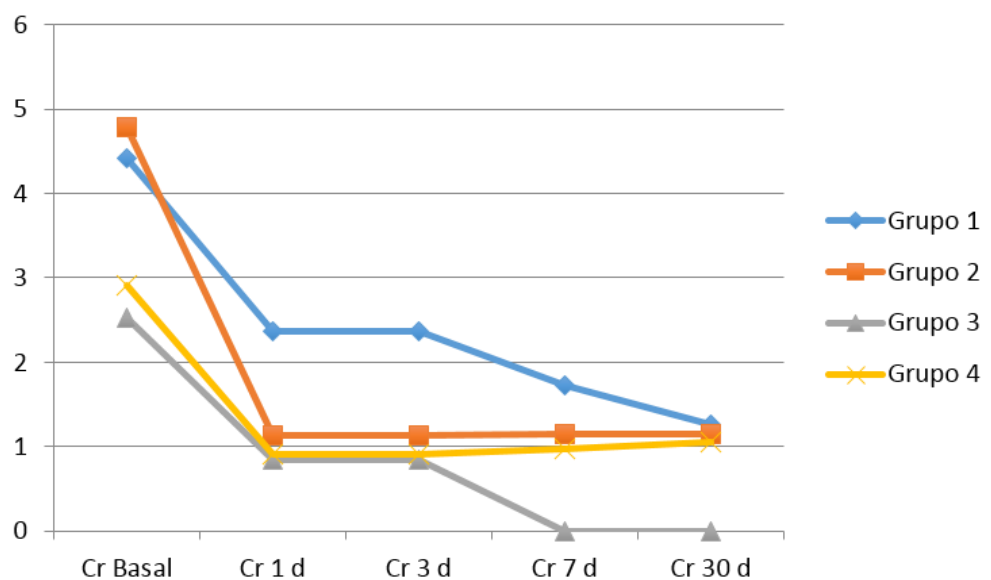
		Descriptivos							
		N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Cr (día previo al trasp)	TIVA (Control)	3	6,4500	,41869	,24173	5,4099	7,4901	6,16	6,93
	AGB (Sevoflorano)	2	14,3650	8,42164	5,95500	-61,3004	90,0304	8,41	20,32
	TIVA + PIR	1	3,6600	3,66	3,66
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	9,6540	2,98105	1,33316	5,9525	13,3555	4,65	12,50
	Total	11	9,0918	4,63095	1,39628	5,9807	12,2029	3,66	20,32
Cr 1 día	TIVA (Control)	3	4,4200	1,46728	,84713	,7751	8,0649	3,39	6,10
	AGB (Sevoflorano)	2	4,7800	3,94566	2,79000	-30,6703	40,2303	1,99	7,57
	TIVA + PIR	1	2,5300	2,53	2,53
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	2,9140	,83754	,37456	1,8741	3,9539	1,61	3,71
	Total	11	3,6291	1,75984	,53061	2,4468	4,8114	1,61	7,57
Cr 3 días	TIVA (Control)	3	2,37667	1,937842	1,118814	-2,43720	7,19053	1,140	4,610
	AGB (Sevoflorano)	2	1,13000	,282843	,200000	-1,41124	3,67124	,930	1,330
	TIVA + PIR	1	,85000	,850	,850
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	,91200	,152217	,068073	,72300	1,10100	,710	1,120
	Total	11	1,34545	1,102319	,332362	,60491	2,08600	,710	4,610
Cr 7 días	TIVA (Control)	3	1,7267	,42665	,24633	,6668	2,7865	1,35	2,19
	AGB (Sevoflorano)	2	1,1550	,12021	,08500	,0750	2,2350	1,07	1,24
	TIVA + PIR	1	,7800	,78	,78
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	,9800	,15700	,07021	,7851	1,1749	,78	1,19
	Total	11	1,1973	,41613	,12547	,9177	1,4768	,78	2,19
Cr 30 días	TIVA (Control)	2	1,2650	,03536	,02500	,9473	1,5827	1,24	1,29
	AGB (Sevoflorano)	1	1,2700	1,27	1,27
	TIVA + PIR	0
	AGB (Sevoflorano + PIR)	4	1,0550	,08583	,04291	,9184	1,1916	,98	1,17
	Total	7	1,1457	,12921	,04884	1,0262	1,2652	,98	1,29

Tabla 10. Niveles de creatinina pre-trasplante y durante los días 1, 3, 7 y 30. PIR (precondicionamiento isquémico remoto)

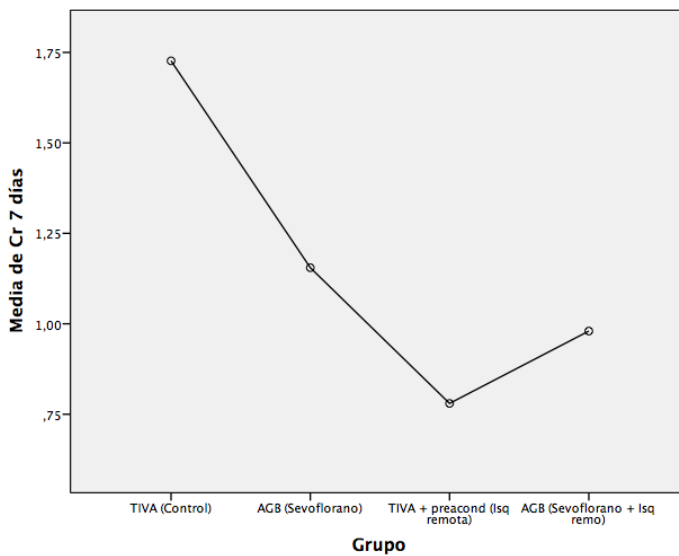
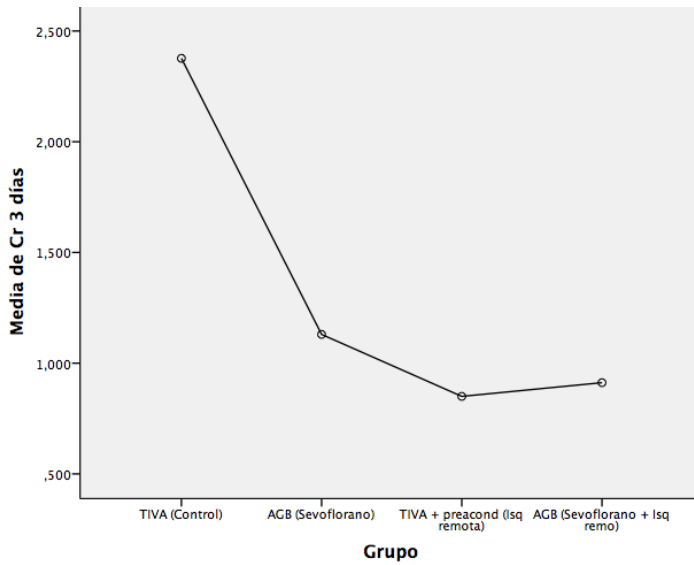
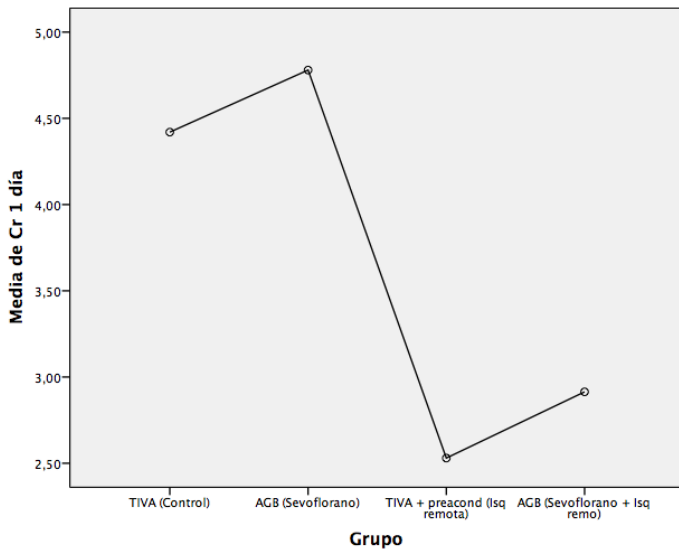
		ANOVA					
		Suma de		Media			
		cuadrados	gl	cuadrática	F	Sig.	
Cr (día previo al trasplante)	Entre grupos	107,635	3	35,878	2,351	,159	
	Dentro de grupos	106,821	7	15,260			
	Total	214,457	10				
Cr 1 día	Entre grupos	8,291	3	2,764	,853	,508	
	Dentro de grupos	22,680	7	3,240			
	Total	30,970	10				
Cr 3 días	Entre grupos	4,468	3	1,489	1,357	,332	
	Dentro de grupos	7,683	7	1,098			
	Total	12,151	10				
Cr 7 días	Entre grupos	1,255	3	,418	6,135	,023	
	Dentro de grupos	,477	7	,068			
	Total	1,732	10				
Cr 30 días	Entre grupos	,077	2	,038	6,580	,054	
	Dentro de grupos	,023	4	,006			
	Total	,100	6				

Tabla 11. Análisis de varianza de un factor para los niveles de creatinina entre los grupos de estudio.

Al analizar la gráfica 2 se puede observar como hubo una mayor disminución de los niveles de creatinina en los grupos que recibieron AGB con sevoflurano (grupo 2 y 4) y en los que se sometieron a preconditionamiento isquémico remoto (grupos 3 y 4). Disminuciones que se mantienen a partir de las 24 horas post-trasplante renal.



Gráfica 2. Niveles de creatinina entre los grupos de estudio



La gráfica 3 muestra las medias de creatinina en el primer, tercer y séptimo día post-trasplante renal. Las medias menores de creatinina se observaron en los grupos que recibieron preconditionamiento isquémico remoto.

Gráfica 3. Media de creatinina en los grupos de estudio

En la tabla 12 se observa la diferencia entre la creatinina basal y las de los días 1, 3 y 7 post-trasplante. La diferencia es mayor en los grupos que recibieron anestesia general balanceada con sevoflurano independientemente de si recibieron preconditionamiento isquémico remoto o no. Sin embargo esta diferencia sólo es significativa estadísticamente en el primer día de acuerdo a la prueba ANOVA de un factor (Tabla 13).

		N	Descriptivos		Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
			Media	Desviación estándar		Límite inferior	Límite superior		
Dif entre Cr B y 1er día	TIVA (Control)	3	2,0300	1,71222	,98855	-2,2234	6,2834	,06	3,16
	AGB (Sevoflorano)	2	9,5850	4,47599	3,16500	-30,6301	49,8001	6,42	12,75
	TIVA + PIR	1	1,1300	1,13	1,13
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	6,7400	2,24846	1,00554	3,9482	9,5318	3,04	8,79
	Total	11	5,4627	3,77342	1,13773	2,9277	7,9977	,06	12,75
Dif entre Cr B y 3er día	TIVA (Control)	3	4,0733	2,23214	1,28872	-1,4716	9,6183	1,55	5,79
	AGB (Sevoflorano)	2	13,2350	8,13880	5,75500	-59,8892	86,3592	7,48	18,99
	TIVA + PIR	1	2,8100	2,81	2,81
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	8,7420	2,96904	1,32779	5,0555	12,4285	3,75	11,65
	Total	11	7,7464	4,91440	1,48175	4,4448	11,0479	1,55	18,99
Dif entre Cr B y 7 días	TIVA (Control)	3	4,7233	,80996	,46763	2,7113	6,7354	3,97	5,58
	AGB (Sevoflorano)	2	13,2100	8,30143	5,87000	-61,3754	87,7954	7,34	19,08
	TIVA + PIR	1	2,9400	2,94	2,94
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	8,6740	2,88713	1,29116	5,0892	12,2588	3,87	11,46
	Total	11	7,9000	4,66723	1,40722	4,7645	11,0355	2,94	19,08

Tabla 12. Diferencia entre la creatinina basal y la de los días 1, 3 y 7

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Dif entre Cr B y 1er día	Entre grupos	96,267	3	32,089	4,870	,039
	Dentro de grupos	46,120	7	6,589		
	Total	142,387	10			
Dif entre Cr B y 3er día	Entre grupos	130,048	3	43,349	2,722	,124
	Dentro de grupos	111,466	7	15,924		
	Total	241,513	10			
Dif entre Cr B y 7 días	Entre grupos	114,263	3	38,088	2,574	,137
	Dentro de grupos	103,568	7	14,795		
	Total	217,831	10			

Tabla 13. Análisis de varianza de un factor para la diferencia entre la creatinina basal y la de los días 1, 3 y 7

Al medir tasa de filtración glomerular (TFG) se trata de evaluar la función renal sin el sesgo de creatinina. En la tabla 14 se puede observar que la TFG pre-trasplante en orden ascendente a descendente entre los grupos es la siguiente: la mejor TFG la tiene el grupo 3 (TIVA + PIR), seguido del grupo 1 (TIVA) y el grupo 4 (AGB con sevoflurano + PIR); la peor TFG la obtuvo el grupo 2 (AGB con sevoflurano).

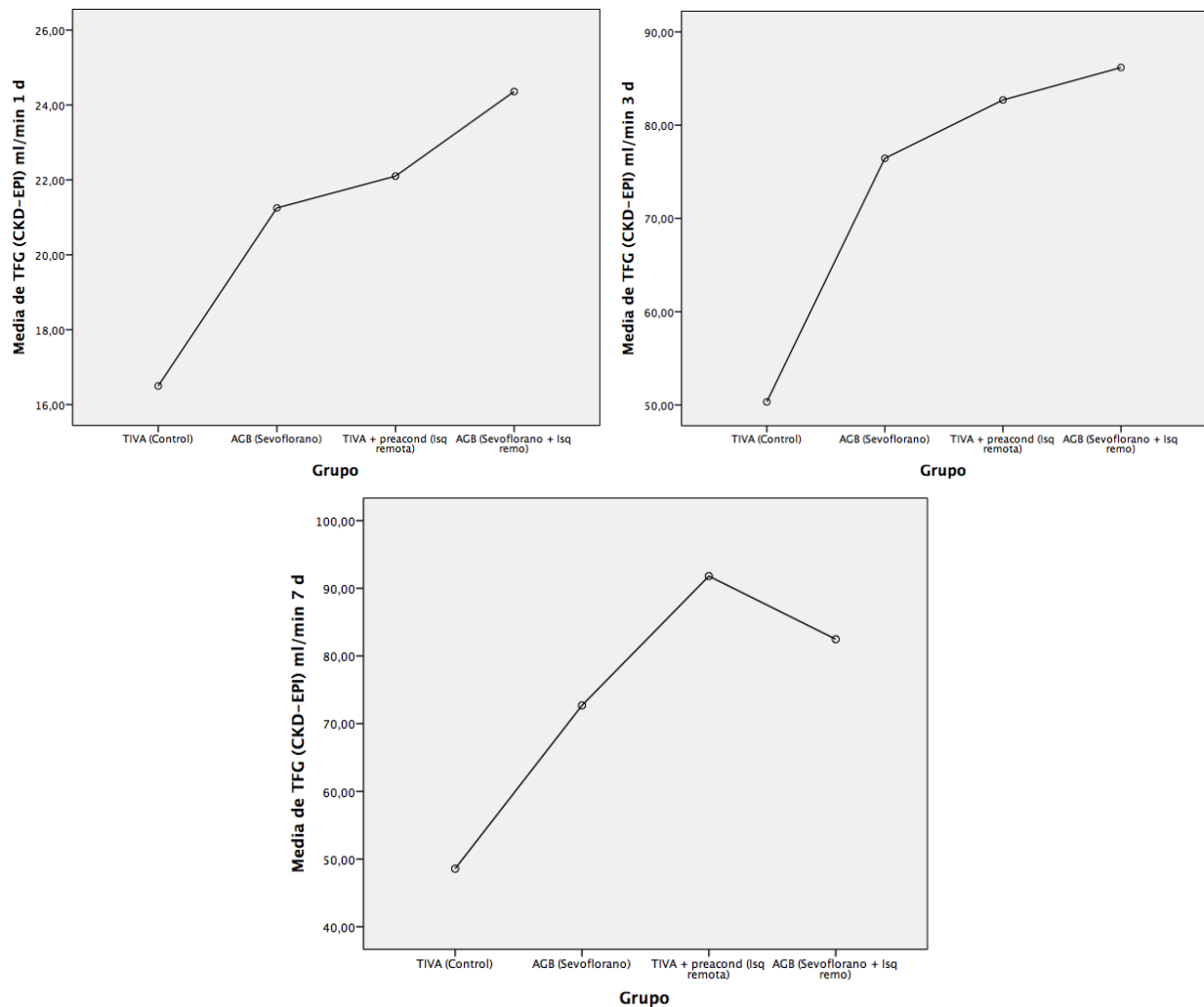
En el primer, tercer y séptimo día, los niveles más altos de TFG se ven en los grupos que recibieron preconditionamiento isquémico remoto independientemente del tipo de anestesia (Gráfica 4), sin embargo este resultado sólo es estadísticamente significativo en el séptimo día (Tabla 15).

		95% del intervalo de confianza para la media							
		N	Desviación			Límite inferior	Límite superior	Mínimo	Máximo
			Media	estándar	Error estándar				
TFG (CKD-EPI) ml/min basal	TIVA (Control)	3	9,5000	1,57162	,90738	5,5959	13,4041	7,80	10,90
	AGB (Sevoflorano)	2	4,2500	2,47487	1,75000	-17,9859	26,4859	2,50	6,00
	TIVA + PIR	1	14,2000	14,20	14,20
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	6,0000	3,55879	1,59154	1,5812	10,4188	3,60	12,30
	Total	11	7,3818	3,88377	1,17100	4,7727	9,9910	2,50	14,20
TFG (CKD-EPI) ml/min 1 d	TIVA (Control)	3	16,5000	6,55057	3,78197	,2275	32,7725	9,90	23,00
	AGB (Sevoflorano)	2	21,2500	18,45549	13,05000	-144,5660	187,0660	8,20	34,30
	TIVA + PIR	1	22,1000	22,10	22,10
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	24,3600	11,59064	5,18349	9,9683	38,7517	15,50	44,30
	Total	11	21,4455	10,39301	3,13361	14,4633	28,4276	8,20	44,30
TFG (CKD-EPI) ml/min 3 d	TIVA (Control)	3	50,3333	31,55540	18,21852	-28,0546	128,7213	13,90	69,00
	AGB (Sevoflorano)	2	76,4500	13,50574	9,55000	-44,8943	197,7943	66,90	86,00
	TIVA + PIR	1	82,7000	82,70	82,70
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	86,1800	10,33402	4,62151	73,3486	99,0114	70,50	97,10
	Total	11	74,3182	22,60473	6,81558	59,1321	89,5042	13,90	97,10
TFG (CKD-EPI) ml/min 7 d	TIVA (Control)	3	48,5667	12,53847	7,23909	17,4194	79,7140	34,10	56,30
	AGB (Sevoflorano)	2	72,7000	,14142	,10000	71,4294	73,9706	72,60	72,80
	TIVA + PIR	1	91,8000	91,80	91,80
	AGB (Sevoflorano + PIR)	5	82,4800	16,86081	7,54038	61,5445	103,4155	64,70	106,40
	Total	11	72,3000	20,10010	6,06041	58,7966	85,8034	34,10	106,40
TFG (CKD-EPI) ml/min 30 d	TIVA (Control)	2	72,8000	14,70782	10,40000	-59,3445	204,9445	62,40	83,20
	AGB (Sevoflorano)	1	70,7000	70,70	70,70
	TIVA + PIR	0
	AGB (Sevoflorano + PIR)	4	74,7250	6,45310	3,22655	64,4567	84,9933	66,90	81,90
	Total	7	73,6000	7,70281	2,91139	66,4761	80,7239	62,40	83,20

Tabla 14. Tasa de filtración glomerular basal, en el día 1, 3, 7 y 30.

		ANOVA					
		Suma de		Media			
		cuadrados	gl	cuadrática	F	Sig.	
TFG (CKD-EPI) ml/min basal	Entre grupos	89,111	3	29,704	3,369	,084	
	Dentro de grupos	61,725	7	8,818			
	Total	150,836	10				
TFG (CKD-EPI) ml/min 1 d	Entre grupos	116,350	3	38,783	,282	,837	
	Dentro de grupos	963,797	7	137,685			
	Total	1080,147	10				
TFG (CKD-EPI) ml/min 3 d	Entre grupos	2508,677	3	836,226	2,250	,170	
	Dentro de grupos	2601,060	7	371,580			
	Total	5109,736	10				
TFG (CKD-EPI) ml/min 7 d	Entre grupos	2588,545	3	862,848	4,161	,055	
	Dentro de grupos	1451,595	7	207,371			
	Total	4040,140	10				
TFG (CKD-EPI) ml/min 30 d	Entre grupos	14,752	2	7,376	,086	,919	
	Dentro de grupos	341,248	4	85,312			
	Total	356,000	6				

Tabla 15. Análisis de varianza de un factor para la tasa de filtración glomerular basal, en el día 1, 3, 7 y 30.



Gráfica 4. Tasa de filtración glomerular entre los grupos en los días 1, 3 y 7.

DISCUSIÓN

A pesar de un número limitado de pacientes hasta el momento del estudio y la diversidad en la etiología la enfermedad renal crónica los grupos de pacientes estudiados parecen ser homogéneos ya que no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Los grupos con la mejor TFG previa al trasplante renal son los que recibieron TIVA, con una media de TFG de 14 ml/min/1.73 m² para el grupo 3 (TIVA + PIR) y de 10.3 ml/min/1.73 m² para el grupo 1 (TIVA), de forma contraria los grupos que recibieron AGB con sevofluorano tienen una TFG de 4 ml/min/1.73 m² y de 6 ml/min/1.73 m² para los grupos 2 (AGB) y 4 (AGB + PIR), respectivamente. Es de notoria atención que en el primer, tercer y séptimo día después del trasplante renal los niveles más altos de TFG se observan en los grupos que recibieron preconditionamiento isquémico remoto independientemente del tipo de anestesia que el donador recibió además de que el grupo que recibió TIVA (grupo 1) presenta la TFG más bajo entre los cuatro grupos, observándose así una inversión del orden respecto a la mejor TFG entre los grupos (recordemos que el grupo con TIVA fue uno de los que con mejor TFG inició). Este resultado puede ser un indicador del posible efecto positivo del preconditionamiento isquémico remoto en la función renal.

El papel del sevoflurano como medio de acondicionamiento farmacológico comparado con el de TIVA parece también contar con un efecto positivo sobre la función renal. Los pacientes que recibieron AGB con sevoflurano iniciaron con la TFG más baja entre los 4 grupos: 4 ml/min/1.73 m² para AGB y de 6 ml/min/1.73 m² para los de AGB + PIR, alcanzando el primer y tercer lugar respecto a la mejor TFG en el primer, tercer y séptimo día. En primer lugar se ubicó al grupo 4 (AGB + PIR) y en tercer lugar el grupo 2 (AGB).

Respecto a la aplicación del acondicionamiento isquémico remoto debe de señalarse que éste originalmente estaba planeado para aplicarse en la extremidad inferior pero debido a la utilización de medias de compresión neumáticas intermitentes por el alto riesgo tromboembólico de los donadores (cirugía laparoscópica mayor a 45 minutos) se decidió utilizar uno de los miembros superiores a fin de no interferir con la compresión intermitente y que esta a su vez no alterara la técnica del acondicionamiento isquémico remoto. No hubo dificultades técnicas en cuanto a la aplicación del acondicionamiento isquémico remoto y pudo realizarse de acuerdo al plan original: 5 ciclos de 5 minutos en los que el brazalete de presión arterial se inflaba hasta lograr una presión de 150-180 mmHg en promedio. No se realizó revisión de rutina con ultrasonido de la extremidad sometida a la maniobra y tampoco se observó alguna complicación derivada (ningún caso reportado de trombosis, daño neurológico o dolor de la extremidad acondicionada hasta el alta de los donadores).

Debe de mencionarse que los niveles de lactato dentro de los quince minutos post-reperusión fueron similares entre los cuatro grupos, con un promedio de 1.5 mmol/L, lo que probablemente se explica por tiempos de isquemia caliente, tibia y fría similares entre los grupos.

Es importante mencionar que en el instituto las nefrectomías de los donadores renales se realizan vía laparoscópica y que de forma protocolizada se les administra 50 gr de manitol dentro de los 30-15 minutos antes del clipaje de la arteria renal. De acuerdo a Andrews y colaboradores (22), el uso de manitol dentro de este rango de tiempo, en nefrectomías laparoscópicas, reduce el edema de las células del túbulo contorneado proximal que puede derivar en necrosis tubular aguda y enlentecer la recuperación de los riñones hasta dos semanas después del trasplante. Algunos de los mecanismos protectores del manitol son: incremento en el flujo sanguíneo renal, disminución del edema celular y barrido de radicales libres. El impacto específico que tiene sobre la función renal es desconocido.

Por último debe tomarse en cuenta que se utilizó creatinina como marcador indirecto de la función renal con sus debidas limitaciones (variaciones de acuerdo a la edad, sexo, producción proporcional a la masa muscular, etc.). Lo ideal sería el uso de otros marcadores de función renal como por ejemplo el aclaramiento de inulina, cistatina C, B2-microglobulina, N-GAL, etc., a fin de poder hacer una determinación más exacta de la función renal del receptor.

CONCLUSIONES

De acuerdo a este estudio la función renal parece ser mejor en el día 1, 3 y 7 post-trasplante renal en los grupos que recibieron anestesia general balanceada con sevoflurano y/o acondicionamiento isquémico remoto. Esta mejora de la función renal de los grupos que recibieron acondicionamiento isquémico remoto y/o farmacológico que se observa en los primeros días tiende a perderse a los treinta días, momento en el que la función renal se iguala entre los cuatro grupos, lo que probablemente se debe a la terapia inmunosupresora.

Aparentemente la anestesia general con sevoflurano más acondicionamiento isquémico remoto pueden ser una forma de disminuir la lesión isquemia-reperusión. Por esta razón podría ser una mejor opción en los trasplantes renales donador cadavérico (mayor lesión isquemia-reperusión comparado con los trasplantes renales donador vivo). Sin embargo este tipo de pacientes no se incluyen en este modelo de estudio debido al difícil acceso a los donadores que generalmente se encuentran fuera del instituto.

Dentro de las limitaciones de este estudio se observan: un número reducido de muestra y la inclusión de números diferentes de participantes entre los grupos de estudio así como el uso de una solo marcador como dato indirecto de función renal (creatinina).

Debido a estas razones es necesario completar el número de muestra y de ser posible incluir otros marcadores de función renal esperando obtener resultados estadísticamente significativos que nos permitan definir el papel del preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico en los injertos renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen M., Downey J. (2000). Precondicionamiento isquémico: de los mecanismos básicos a las aplicaciones clínicas. *Revista Argentina de Cardiología*, 68: 2
2. Zarbock A, Kellum JA. (2016). Remote ischemic preconditioning and protection of the kidney: a novel therapeutic option. *Crit Care Med*. 44: 607-16
3. MacAllister R, Clayton T, Knight R, Robertson S, Nicholas J, Motwani M, et al. (2015) Remote preconditioning for Protection Against Ischaemia–Reperfusion in renal transplantation (REPAIR): a multicentre, multinational, double-blind, factorial designed randomised controlled trial. *Efficacy Mech Eval*; 2(3).
4. Raffan F.,Kling C. (2000). Síndrome de reperfusión: fisiopatología, prevención y manejo. *Revista Colombiana de Anestesiología*. Vol. XXVIII, Núm. 4
5. Belziti C. (2007). Precondicionamiento isquémico. *Revista Argentina de Cardiología*; 75: 5
6. Gassanov N. (2014) Remote Ischemic Preconditioning and Renoprotection: From Myth to a Novel Therapeutic Option? *J Am Soc Nephrol*25: 216–224
7. Liu A., Gong R. (2015). Remote Ischemic Preconditioning for Kidney Protection: GSK3b-Centric Insights Into the Mechanism of Action. *Am J Kidney Dis*. 66(5):846-856
8. Landoni G. (2009). Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anestesiologica*. 75:269-73
9. Shim Y., Kersten J. (2008). Preconditioning, anesthetics, and perioperative medication. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 22, No. 1, pp. 151–165
10. Miller T. et al. (2015). Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 29, No S1: pp S11–S15
11. De Hert S. G. (2004) Cardioprotection with volatile anesthetics: clinical relevance. *Curr Opin Anaesthesiol*, 17(1):57-62.
12. Mishra J. et al. (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 365: 1231–38
13. Seijas M. et al. (2014). Definición y biomarcadores de daño renal agudo:nuevas perspectivas. *Med Intensiva*. 38(6):376-385
14. Briones J. (2010). Una nueva prueba de función renal. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. Vol 24, num 1. pp 20-34
15. Devarajan P. (2008). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 241: 89–94. doi:10.1080/00365510802150158
16. Inker L. (2016). GFR Estimation Usingb-Trace Protein andb2-Microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis*. 67(1):40-48
17. CENATRA. Estadísticas. Recuperado el 27 de noviembre de 2016 de: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
18. CENETEC. *Tratamiento sustitutivo de la función renal*. Recuperado el 27 de noviembre de: www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/.../IMSS-727.../727GRR.pdf

19. *Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico. Recuperado el 27 de noviembre de:* <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/tiempo-isquemia-fria>

20. Zarbock A. et al. (2015). Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Volume 313, Number 21

21. Faul F., Erdfelder, E., Lang, A-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: Aflexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.

22. Andrews P. et al. (2014). Mannitol infusion within 15 min of cross-clamp improves living donor kidney preservation. *Trasplantation*;98: 893-897