



**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:**

**CARLOS EDUARDO MEDINA SANCHEZ**



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

**AÑO 2019  
CD.MX.**



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.



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



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INCMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
SECRETARÍA DE ENSEÑANZA  
MÉXICO, D.F.

DR. VICTOR MANUEL ACOSTA  
JEFE DEPARTAMENTO ANESTESIOLOGÍA

DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO  
TUTOR DE TESIS



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios y a mis padres por permitirme llegar hasta aquí, a Martín Medina y a Alejandro Medina por ser los motores que impulsan este proyecto llamado vida, a mi familia por su amor y apoyo incondicional, al Dr Paulino Leal por su nobleza, gran conocimiento y paciencia al enseñarme, al Dr. Mario Ulibarri, gran maestro y amigo.

A México, por darme la oportunidad de aprender y disfrutar del hermoso arte de la anestesiología.

Gracias totales.

## INDICE

Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Objetivo principal	8
Objetivos específicos	8
Hipótesis	9
Hipotesis nula	9
Hipotesis alternativa	9
Antecedentes	9
Marco teórico	10
Metodología	15
Tamaño de muestra	15
Grupos de estudio	15
Criterios	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	17
Intervención	17
Aleatorización	19
Análisis estadístico	19
Variables	20
Definiciones conceptuales	21
Aspectos éticos	22

Análisis de resultados	22
Discusión	25
Conclusión	27
Bibliografía	28
Anexos	30

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La lesión por isquemia reperfusión es una entidad producida por la privación de flujo sanguíneo a un órgano (isquemia) y su posterior restablecimiento (reperfusión). 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 reperfusión, 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 reperfusión, 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 reperfusión 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 reperfusión no ocurre. Aunque cualquier segmento de la nefrona es susceptible al daño por isquemia reperfusión, 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 preconditionamiento isquémico. (3)

Hasta ahora no es claro el resultado del preconditionamiento 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 preconditionamiento 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 farmacológico 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 trasladado 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 si los tiempos de isquemia son diferentes entre los grupos de estudio

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis de investigación**

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

### **Hipótesis nula**

El preconditionamiento isquémico remoto y/o farmacológico o combinado 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/1,73m<sup>2</sup>. (3)

Dada una tasa media anual de disminución de la eGFR después de trasplante de donante vivo de 1.5 ml/minuto/1,73m<sup>2</sup>, un paciente que comienza después del trasplante con una ventaja de eGFR de 5 ml/minuto/1,73m<sup>2</sup> 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 protein-quinasa 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/1.73m<sup>2</sup> en el grupo que recibió preconditionamiento isquémico remoto temprano contra 54.9 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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 acondicionamiento 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 acondicionamiento isquémico remoto son necesarios para conferir protección al corazón. La mayoría de los ensayos clínicos que muestran los efectos beneficiosos del acondicionamiento isquémico utilizaron más de 3 ciclos de acondicionamiento isquémico de 5 a 10 minutos. (7)

Además, algunos anestésicos inhalatorios pueden provocar el acondicionamiento 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 acondicionamiento anestésico. (8)

El acondicionamiento 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 reperfusión,. 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 acondicionamiento anestésico depende de la concentración de anestésico utilizado y de la duración de la administración. Además, es independiente del acondicionamiento 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 un 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  $\beta$ 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  $\beta$ 2-microglobulina tiene una fuerte asociación con muerte, enfermedad cardiovascular o enfermedad renal comparada con la creatinina. (16)

## METODOLOGÍA

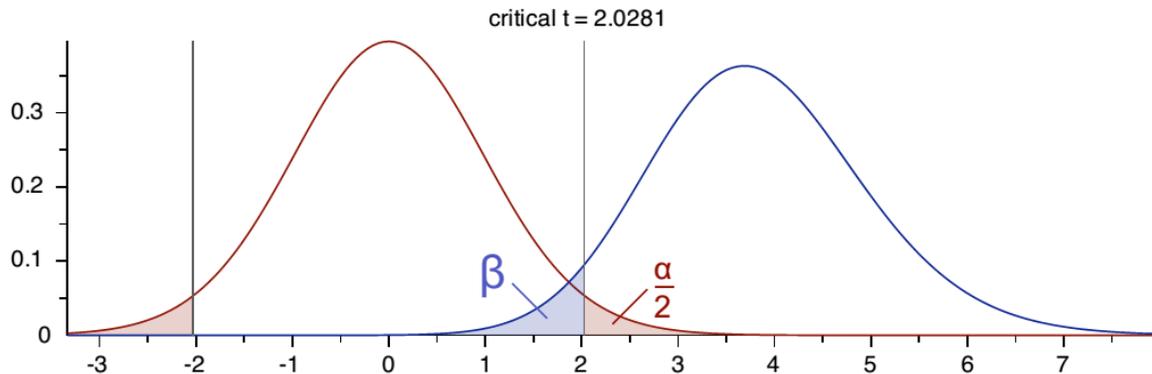
- **Diseño de estudio**  
Ensayo clínico aleatorizado
- **Tipo de estudio**  
Prospectivo
- **Lugar**  
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán
- **Tiempo**  
Periodo comprendido de mayo de 2017 hasta completar tamaño de la muestra
- **Grupo de estudio**  
Pacientes sometidos 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/1.73m<sup>2</sup> y de 54.9ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente (3). Esperando obtener un aumento de la tasa de filtración glomerular de 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en los pacientes que se someten a acondicionamiento isquémico y farmacológico, con un error alfa de 0.05 y un error  $\beta$  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. **Precondicionamiento remoto pero no farmacológico** (TIVA + preconditionamiento remoto)
4. **Precondicionamiento remoto y farmacológico** (AGB con sevoflurano y fentanilo + preconditionamiento isquémico remoto)



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

### Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a TRDV
- Pacientes que firmen el consentimiento informado
- Edad entre los 18-65 años de edad
- Sexo femenino o masculino

### Criterios de exclusión

- Pacientes con alto riesgo inmunológico (trasplante previo con rechazo o con nivel de anticuerpos elevados)
- Negación del paciente para participar en el protocolo
- Embarazadas
- Pacientes con variables anatómicas

## **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.
- Necesidad de cambio de técnica anestésica en el donador
- Toma de muestras incorrectas o análisis erróneo
- Aplicación incorrecta del acondicionamiento isquémico remoto
- Que no se lleve a cabo la procuración y el trasplante por algún motivo

## **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, cisatracurio (o cualquier otro relajante) 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 brazalete 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 preconditionamiento isquémico remoto.
  - e. Una vez colocados los puertos de laparoscopia se iniciará con el preconditionamiento 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 preconditionamiento isquémico remoto se vigilará el miembro torácico evaluando cambios en la coloración de la piel o temperatura. De ser necesario se suspenderá el preconditionamiento isquémico remoto por seguridad del paciente, lo que lo excluirá del protocolo. También se vigilará que la presión del pneumoperitoneo 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 registraran 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 reperusión 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 reperusión.
- 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 informara 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 <sup>2</sup>
Creatinina sérica			X	mg/dl
Lactato post-reperusión			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 <sup>2</sup>
TFG día 3			X	mL/min/m <sup>2</sup>
TFG día 7			X	mL/min/m <sup>2</sup>
TFG día 30			X	mL/min/m <sup>2</sup>
Delta de TFG 0-30 días			X	mL/min/m <sup>2</sup>

## 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 4° 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 4° 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 reperfusión.

## **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**

En el periodo de tiempo desde el inicio del estudio en mayo del 2017 hasta la fecha, se incluyeron un total de cincuenta y seis pacientes que se repartieron en cuatro grupos de forma aleatorizada. De los cincuenta y seis pacientes, doce se incluyeron en el grupo 1, catorce en el grupo 2, catorce en el grupo 3 y dieciseis en el grupo 4 (Tabla 1). La desigualdad entre el número de pacientes asignados a cada grupo es esperable debido a la metodología usada.

El grupo con mayor porcentaje de pacientes corresponde al grupo 4 (28.6%), siguiéndole en cantidad el grupo 2, 3 (25% y 25%, respectivamente). El grupo con el menor porcentaje fue el 1 (21.4%). (Gráfica 1)

En cuanto a la etiología de la falla renal la causa más frecuente fue la etiología desconocida que se observó en 25 de los 56 pacientes (44.6%). Se puede también apreciar que se incluyen otras etiologías como amiloidosis, nefropatía por IgA, DM 2, ERPA, DM1 y LEG, glomerulonefritis focal y segmentaria, hipoplasia renal, reflujo uretero vesical que contribuyen a una muestra diversa en el estudio (Tabla 2).

Respecto a los receptores renales se puede ver una inclusión similar respecto a pacientes del sexo masculino y femenino; hasta ahora se cuenta con 28 receptores femeninos y 28 masculinos ( $p=0.143$ ) (tabla 3) con rangos de edad media que también son similares (33-43 años), (edad donador  $p=0.223$  y edad del receptor  $p=0.331$ ) (Tabla 4).

Un día previo al trasplante renal se puede observar que la TFG entre los grupos es muy similar entre los grupos 1, 2, 3 y 4 con una media debajo de los 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, el grupo con mayor media de TFG fue el control con 9.56 ml/min/1.73 m. Respecto a la diuresis residual pre-trasplante el grupo que muestra la media más alta es el grupo 1, con una diuresis promedio de 1491.6 ml/día, los grupos 2, 3 y 4 muestran una diuresis residual promedio similar de 645 ml/día. La creatinina de los receptores renales previa al día del trasplante se muestra en rango promedio de 6 a 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en todos los grupos, el grupo que tiene más altos niveles de creatinina es el 2, con un valor de 10.07 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Tabla 5).

Analizando las variables estudiadas como son edad de donador, receptor, creatinina pretrasplante, tasa de filtrado glomerular (CKD EPI) pretrasplante, diuresis residual, podemos encontrar que en los 4 grupos de estudio existe una homogeneidad en los resultados excepto en la variable de diuresis residual, en la cual si se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ( $p=0.019$ ).

Cabe mencionar que todos los donares se sometieron a nefrectomía laparoscópica respetando siempre el no exceder presiones de pneumoperitoneo mayores a 15 mmHg. Respecto a los tiempos de isquemia caliente entre los grupos tienen una media en cuatro grupos de 3.36 minutos, de isquemia fría de 69.21 minutos y el de isquemia tibia de 43.29 minutos (Tabla 6), sin diferencia estadísticamente significativa.

Analizando el comportamiento de la creatinina de los cuatro grupos a las 24h, 3, 7, 30, 90 y 180 días encontramos que existe una disminución de la creatinina en todos los grupos con respecto a la creatinina pre trasplante y el grupo con el nivel más bajo se ve en los que recibieron precondicionamiento isquémico remoto y preacondicionamiento remoto mas farmacológico en las primeras 24h (2.36 y 2.12 mg/dl respectivamente) y a los 3, 7, 30 y 90 días (gráfica 2) aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con la prueba ANOVA de un factor (Tabla 7).

Se realizó un analisis de la diferencia de creatinina de los diferentes grupos en los tiempos estudiados con el fin de determinar la disminucion de la creatinina con respecto a la medición basal, encontrando similitud en los 4 grupos de estudio y el en el resultado que se obtuvo no se encontró resultados estadísticamente significativos, (Tabla 8) para esta medición se tomo en cuenta solo los datos obtenidos hasta los 30 días, se considera que despues de este tiempo existen factores que influyen sobre el resultado como el tratamiento inmunosupresor o la falta de apego al tratamiento.

Asi mismo, se analizó la tasa de filtracion glomerular medida por CKD EPI en los 4 grupos de estudio encontrando en los resultados que los niveles más altos de TFG se ven en los grupos que recibieron precondicionamiento isquémico remoto y remoto más farmacológico (Gráfica 3) en los 7 primeros días, en el 1 mes la mayor TFG lo obtuvo el grupo de preacondicionamiento isquémico remoto con respecto al grupo control (grupo 3 = 82.23 vs grupo 1= 77.24 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) sin embargo este resultado no es estadísticamente significativo (Tabla. 9)

Posteriormente y teniendo en cuenta los datos obtenidos, se analiza la creatinina, esta vez se dividiendo la muestra ( n=56) en 2 grupos, los pacientes quienes no tuvieron preacondicionamiento isquémico y los que tuvieron preacondicionamiento remoto, farmacológico o ambos, se analizó con prueba T STUDENT, se encontró entonces que hasta los 3 meses de analisis, el grupo expuesto a precondicionamiento isquémico tenia una media de creatinina más baja que los pacientes que no tuvieron ningun tipo de preacondicionamiento, se evidencia que el menor valor de creatinina entre los 2 grupos de estudio fue a favor del preacondicionamiento isquemico (2.22 vs 3.55 mg/dl) la cual fue estadísticamente significativa en las primeras 24 horas ( $p=0.015$ ) pero no lo fue en los siguientes tiempos del estudio (Tabla 10)

Así mismo, se analizó la tasa de filtración glomerular en los 2 grupos mencionados, se encontró que en los pacientes que recibieron preconditionamiento isquémico tuvieron mayor tasa de filtración glomerular a 1, 3, 7, 30, 90, 180 días con respecto a los que no tuvieron preconditionamiento, sin embargo en el análisis estadístico resultó no significativo (Tabla 11)

Se realizó entonces el análisis de creatinina y tasa de filtración glomerular con 2 nuevos grupos de pacientes, esta vez, en los que recibieron preconditionamiento isquémico farmacológico con sevoflurano y los que no recibieron ningún tipo de preconditionamiento, los resultados de creatinina fue similar entre ambos grupos de estudio (Tabla 12), pero llama la atención que al momento de analizar con CKD EPI, los pacientes que tuvieron mayor tasa a 1, 3, 7, 30, 90 y 180 días fueron quienes estaban en el grupo que no recibieron preconditionamiento farmacológico, aunque estadísticamente no fue significativo (Tabla 13).

## **DISCUSIÓN**

A pesar de que hasta el momento, no se ha logrado completar el tamaño de la muestra del estudio, los grupos de pacientes parecen ser homogéneos ya que no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Los grupos con la mejor TFG previa al trasplante renal son los de grupo 1 (TIVA sin PI), con una media de TFG de 9.56 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y el grupo 3 (TIVA + PIR) de 8.29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, de forma contraria los grupos que recibieron AGB con sevoflurano tienen una TFG de 7.63 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y de 7.04 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> para el grupo 4 (AGB + PIR). 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). A pesar de que el resultado no fue significativo estadísticamente, este resultado puede ser un indicador del efecto positivo del preconditionamiento isquémico remoto en la función renal.

El papel del sevoflurano como medio de preconditionamiento farmacológico comparado con el de TIVA parece describir un efecto negativo sobre la función renal, desde las 24h hasta los

6 meses de seguimiento, los pacientes quienes recibieron precondicionamiento farmacológico, tuvieron valores menores de tasa de filtrado glomerular en comparación con el grupo control (TIVA) .

En el análisis de los grupos de precondicionamiento y no precondicionamiento, los resultados de creatinina y tasa de filtrado glomerular fueron favorables para el primer grupo, teniendo en cuenta los resultados desfavorables que se obtuvieron con los datos analizados en el grupo de precondicionamiento farmacológico, se puede intuir que los mejores resultados es debido al precondicionamiento isquémico remoto, se debe continuar el estudio hasta completar la muestra para llegar a una conclusión final.

Respecto a la aplicación del precondicionamiento 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 precondicionamiento isquémico remoto. No hubo dificultades técnicas en cuanto a la aplicación del precondicionamiento 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 precondicionada hasta el alta de los donadores).

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**

1. No se encontró relación estadísticamente significativa entre los 4 grupos de estudio y disminución de la creatinina con respecto a la basal.
2. En el grupo de pacientes que se realizó precondicionamiento isquémico, se encontró una disminución de la creatinina estadísticamente significativa a las 24 horas y a los 3 días.
3. Se encontró entre el 5 al 10% de mejoría en la tasa de filtración gomerular en los grupos que recibieron precondicionamiento isquémico remoto y farmacológico que sugiere una mejoría clínica, pero no estadísticamente significativa.
4. No se logró demostrar la hipótesis que se planteó en este estudio.

## BIBLIOGRAFIA

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](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](http://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

## ANEXOS

Tabla 1. NUMERO DE PACIENTES Y PORCENTAJE DE ACUERDO A LOS GRUPOS DE ESTUDIO				
GRUPO DE ESTUDIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
1	12	21,4	21,4	21,4
2	14	25	25	46,4
3	14	25	25	71,4
4	16	28,6	28,6	100
TOTAL	56	100	100	100

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

ETIOLOGIA	Frecuencia	Porcentaje
Desconocida	25	44.6
Amiloidosis	1	1.8
Nefropatía por IgA	2	3.6
DM tipo 2	9	16.1
ERPA	2	3.6
DM tipo 1	4	7.1
LES	6	10.7
Glomerulonefritis focal y segmentaria	3	5.4
Hiperplasia renal	1	1.8
Reflujo uretero-vesical	2	3.6
HAS	1	1.8
Total	56	100.0

**Tabla 2. Etiología de la ERCT.**

<b>Tabla 3. DISTRIBUCION POR GENERO</b>		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	28	50
FEMENINO	28	50
TOTAL	56	100

<b>Tabla 4. DISTRIBUCION ETAREA EN GRUPOS DE ESTUDIO</b>				
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
EDAD RECEPTOR (MEDIA)	40.58	34.86	36.85	42.5
EDAD DONADOR (MEDIA)	39.83	33.43	38.29	43.13

<b>Tabla 5. VARIABLES ESTADISTICAS DESCRIPTIVAS POR GRUPOS DE ESTUDIO</b>						
	GRUPO 1 MEDIA/ DE	GRUPO 2 MEDIA/ DE	GRUPO 3 MEDIA/ DE	GRUPO 4 MEDIA/ DE	TOTAL MEDIA/ DE	P
EDAD DONADOR	33.43±14.73	38.29±8.83	43.13±14.73	43.13 ±11.59	38.79±12.79	0.223
EDAD RECEPTOR	40.58±40.58	34.86±9.37	36.85±12.35	42.8±13.76	38.8±12.3	0.331
CREATININA PRETRASPLANTE	7.22±3.99	10.07±5.12	8.02±5.14	6.94±3.74	8.05±4.58	0.259
TFG PRETRASPLANTE	9.56±5.43	7.63±4.5	8.29±4.42	7.04±3.8	8.04±4.48	0.517
DIURESIS RESIDUAL	1491.5±791.6	645.71±791.3	642.86±6.14	645.63±769.48	826.25±844.31	0.019

<b>Tabla 6. TIEMPOS DE ISQUEMIA POR GRUPOS DE ESTUDIO</b>						
	GRUPO 1 MEDIA/ DE	GRUPO 2 MEDIA/ DE	GRUPO 3 MEDIA/ DE	GRUPO 4 MEDIA/ DE	TOTAL MEDIA/ DE	P
ISQUEMIA FRIA	83±74.05	69.21±40.06	47.79±36.57	57.19±19.59	63.38±45.41	0.222
ISQUEMIA TIBIA	54±19.67	43.29±15.59	50.93±19.66	48.13±17.29	48.88±17.96	0.977
ISQUEMIA CALIENTE	3.33±1.15	3.36±1.28	3.57±2.10	3.38±1.5	3.41±1.52	0.478

**Tabla 7. COMPARACION DE LOS VALORES DE CREATININA A LAS 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 y 180 DÍAS**

	GRUPO 1 MEDIA/ DE	GRUPO 2 MEDIA/ DE	GRUPO 3 MEDIA/ DE	GRUPO 4 MEDIA/ DE	TOTAL MEDIA/ DE	P
Cr 24 hrs (mg/dl)	3.38±2.95	3.77±2.23	2.36±1.51	2.12±1.15	2.86±2.08	0.094
Cr 3 días (mg/dl)	1.67±1.45	1.64±1.32	1.16±0.30	1.05±0.28	1.36±0.98	0.213
Cr 7 días (mg/dl)	1.35±0.53	1.55±1.30	1.40±1.09	1.05±0.27	1.33±0.89	0.488
Cr 1 mes (mg/dl)	1.18±0.39	1.34±0.62	1.12±0.33	1.08±0.26	1.18±0.42	0.359
Cr 3 meses (mg/dl)	1.22±0.23	1.22±0.27	1.12±0.26	1.09±0.28	1.16±0.26	0.453
Cr 6 meses (mg/dl)	1.13±0.26	1.61±1.23	1.99±2.97	1.09±0.22	1.44±1.54	0.453

**Tabla 8. DIFERENCIA DE LOS VALORES DE CREATININA A LAS 24 HORAS, 3, 7, 30 DIAS CON RESPECTO A LA MEDICION BASAL**

	GRUPO 1 MEDIA/ DE	GRUPO 2 MEDIA/ DE	GRUPO 3 MEDIA/ DE	GRUPO 4 MEDIA/ DE	TOTAL MEDIA/ DE	P
Diferencia de Creatinina 24 hrs (mg/dl)	3.84±4.68	6.30±3.79	5.65±5.49	4.83±3.7	5.19±4.41	0.528
Diferencia de Creatinina 3 días (mg/dl)	5.55±4.19	8.43±4.78	6.86±4.99	5.89±3.67	6.69±4.44	0.329
Diferencia de Creatinina 7 días (mg/dl)	5.86±3.94	8.52±4.94	6.62±5.12	5.89±3.70	6.12±4.47	0.358
Diferencia de Creatinina 1 mes (mg/dl)	6.04±3.9	8.73±5.10	6.51±5.11	5.87±3.71	6.79±4.51	0.309

**Tabla 9. TASA DE FILTRADO GLOMERULAR (CKD EPI) A LAS 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 y 180 DÍAS**

	GRUPO 1 MEDIA/ DE	GRUPO 2 MEDIA/ DE	GRUPO 3 MEDIA/ DE	GRUPO 4 MEDIA/ DE	TOTAL MEDIA/ DE	P
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 24hrs	35.46±32.31	24.91±14.64	37.58±20.09	36.83±20.48	33.74±22.28	0.401
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 3 días	65.86±39.08	64.53±27.21	78.20±19.90	79.92±20.73	72.63±27.23	0.300
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 7 días	67.21±23.99	68.64±25.07	77.66±27.08	81.18±22.24	74.17±24.65	0.364
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 1 mes	77.24±23.93	71.28±22.99	82.23±23.63	72.97±27.02	75.66±24.27	0.658
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 3 meses	68.89±10.67	67.21±24.07	79.94±21.06	75.65±20.17	73.3±19.92	0.354
TFG CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) 6 meses	76.25±16.04	63.8±31.19	73.41±30.75	75.25±15.94	72.45±23.88	0.597

**Tabla 10. ANALISIS CREATININA A 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 Y 180 DIAS EN GRUPO CON Y SIN PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO**

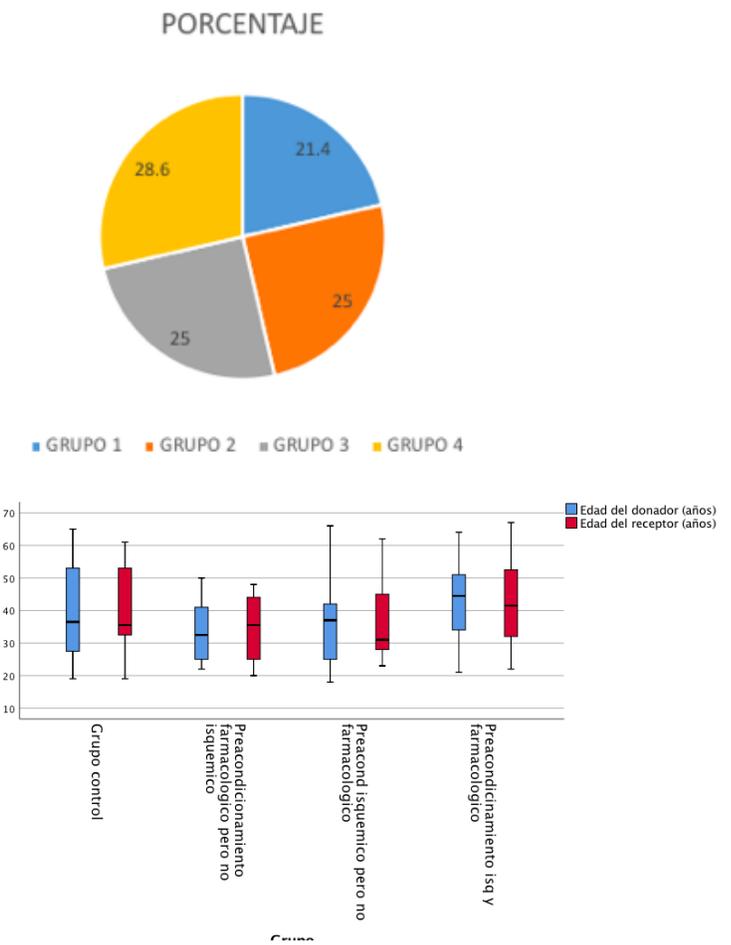
		N	Media	p
Cr 24 hrs (mg/dl)	Preacond. isquémico	29	2.2210	0.015
	Sin preacond. isquémico	27	3.5519	
Cr 3 días (mg/dl)	Preacond. isquémico	29	1.1148	0.053
	Sin preacond. isquémico	27	1.6178	
Cr 7 días (mg/dl)	Preacond. isquémico	29	1.2300	0.395
	Sin preacond. isquémico	27	1.4341	
Cr 1m (mg/dl)	Preacond. isquémico	28	1.1046	0.207
	Sin preacond. isquémico	27	1.2493	
Cr 3 m (mg/dl)	Preacond. isquémico	27	1.1104	0.172
	Sin preacond. isquémico	24	1.2104	
Cr 6 m (mg/dl)	Preacond. isquémico	26	1.5073	0.740
	Sin preacond. isquémico	23	1.3548	

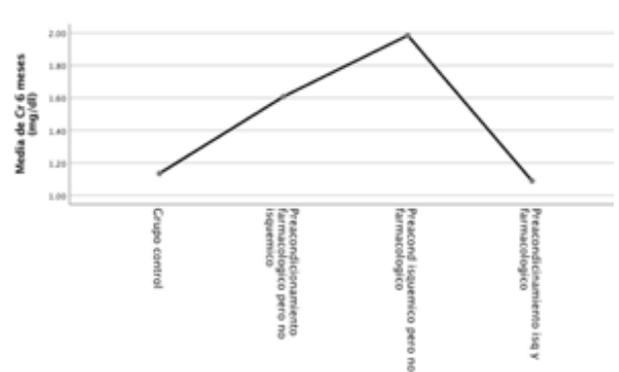
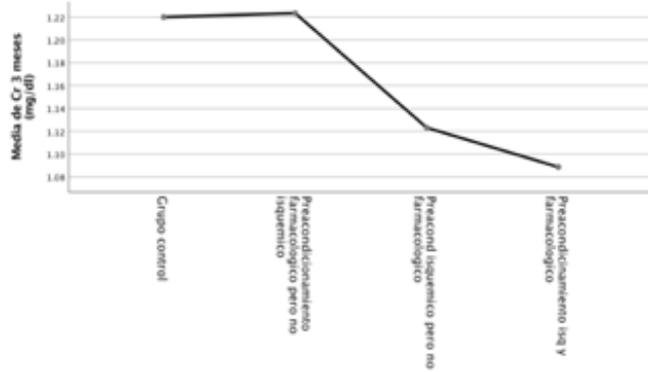
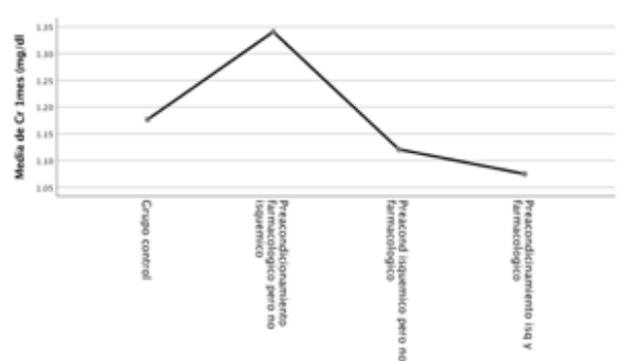
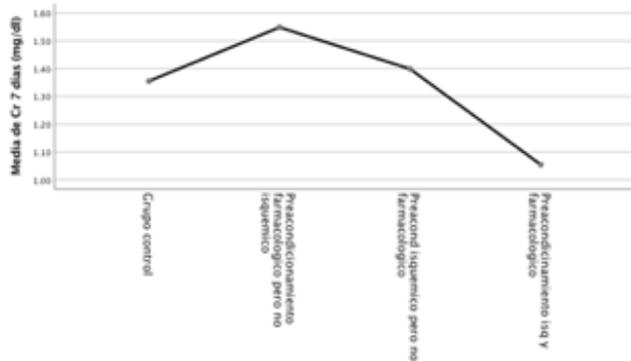
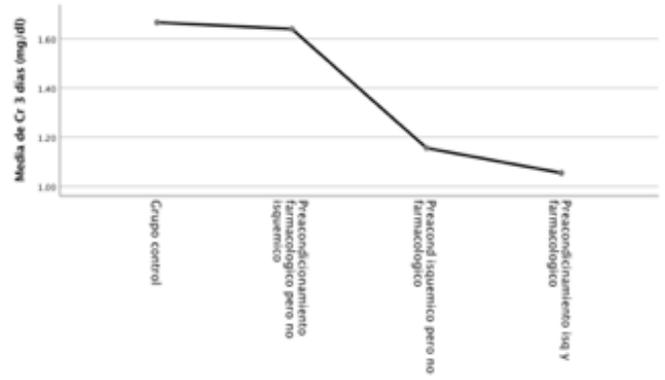
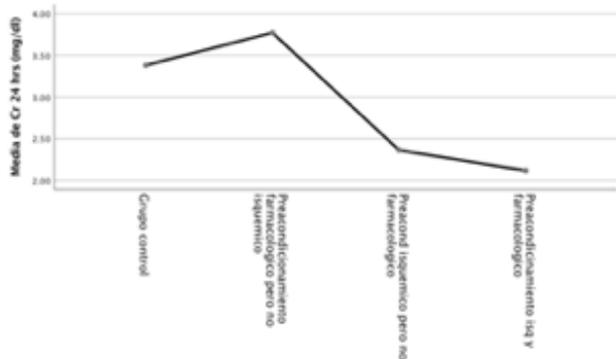
Tabla 11. ANALISIS TASA FILTRACION GLOMERULAR A 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 Y 180 DIAS EN GRUPO CON Y SIN PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO				
		N	Media	p
TFG CKD-EPI (mg/min) 24hrs	Preacond. isquémico	29	37.7000	0.170
	Sin preacond. isquémico	27	29.4926	
TFG CKD-EPI (mg/min) 3días	Preacond. isquémico	29	78.3590	0.103
	Sin preacond. isquémico	27	66.4756	
TFG CKD-EPI (mg/min) 7días	Preacond. isquémico	29	79.1172	0.121
	Sin preacond. isquémico	27	68.8593	
TFG CKD-EPI (mg/min) 3 m	Preacond. isquémico	27	77.8370	0.084
	Sin preacond. isquémico	24	68.1946	
TFG CKD-EPI (mg/min) 6 m	Preacond. isquémico	26	74.6154	0.506
	Sin preacond. isquémico	23	70.0087	

Tabla 12. ANALISIS CREATININA A 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 Y 180 DIAS EN GRUPO CON Y SIN PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO FARMACOLOGICO				
		N	Media	p
Cr 24 hrs (mg/dl)	Preacond. farmacológico	28	3.0671	0.466
	Sin preacond. farmacológico	28	2.6582	
Cr 3 días (mg/dl)	Preacond. farmacológico	28	1.3979	0.759
	Sin preacond. farmacológico	28	1.3168	
Cr 7 días (mg/dl)	Preacond. farmacológico	28	1.4736	0.224
	Sin preacond. farmacológico	28	1.1832	
Cr 1m (mg/dl)	Preacond. farmacológico	27	1.2348	0.312
	Sin preacond. farmacológico	28	1.1186	
Cr 3 m (mg/dl)	Preacond. farmacológico	25	1.1712	0.715
	Sin preacond. farmacológico	26	1.1442	
Cr 6 m (mg/dl)	Preacond. farmacológico	23	1.8057	0.125
	Sin preacond. farmacológico	26	1.1085	

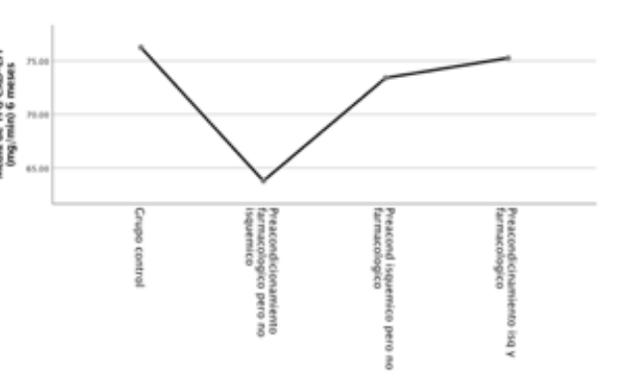
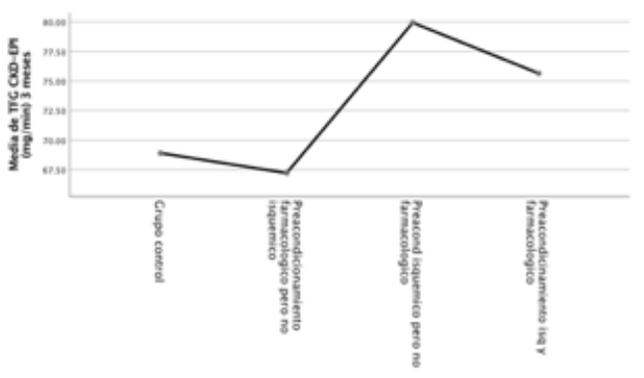
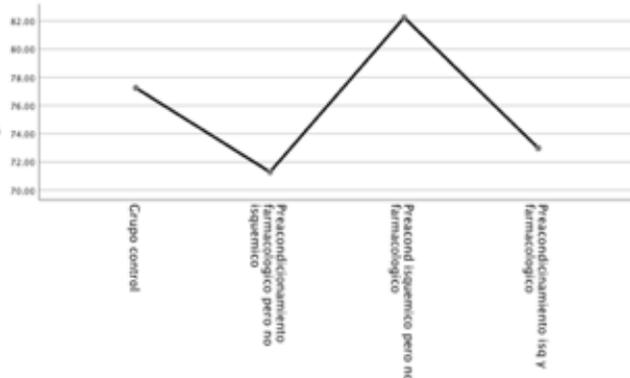
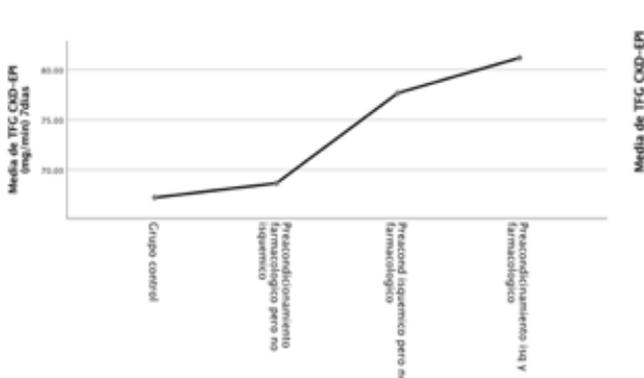
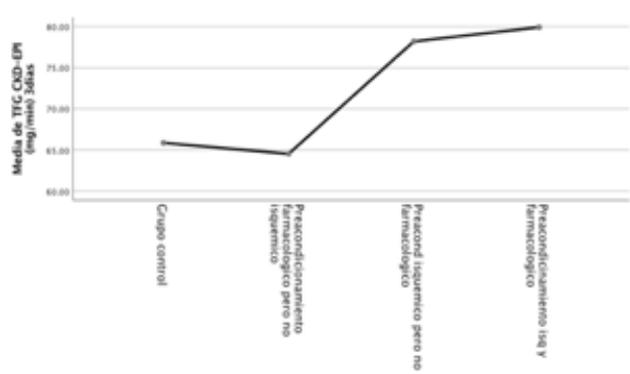
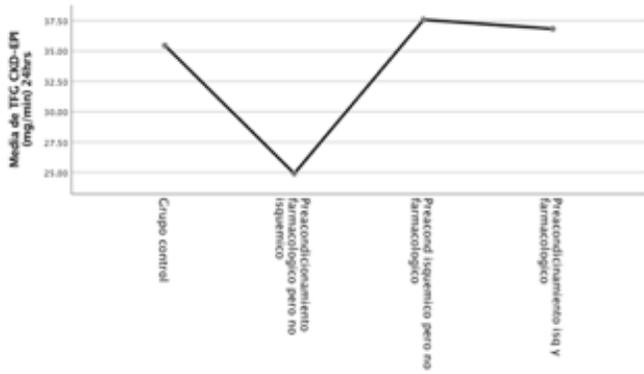
Tabla 13. ANALISIS TASA FILTRACION GLOMERULAR A 24 HORAS, 3, 7, 30, 90 Y 180 DIAS EN GRUPO CON Y SIN PREACONDICIONAMIENTO ISQUEMICO FARMACOLOGICO				
		N	Media	p
TFG CKD-EPI (mg/min) 24hrs	Preacond. farmacológico	28	31.2429	0.406
	Sin preacond. farmacológico	28	36.2429	
TFG CKD-EPI (mg/min) 3días	Preacond. farmacológico	28	71.3643	0.732
	Sin preacond. farmacológico	28	73.8946	
TFG CKD-EPI (mg/min) 7días	Preacond. farmacológico	28	73.1500	0.760
	Sin preacond. farmacológico	28	75.1929	
TFG CKD-EPI (mg/min) 3 m	Preacond. farmacológico	25	73.8308	0.854
	Sin preacond. farmacológico	26	72.7885	
TFG CKD-EPI (mg/min) 6 m	Preacond. farmacológico	23	68.8130	0.321
	Sin preacond. farmacológico	26	75.6731	

Gráfica 1. Distribución de los cuatro grupos por porcentaje.





Gráfica 2



Gráfica 3