



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



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

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

**INFLUENCIA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS SEVOFLURANE Y DESFLURANE EN
EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

Presenta:

Dra. María del Rocío Jaramillo Jante
Residente de tercer año de Anestesiología

Director de Tesis:

Dr. Jonathan Azpiroz Guerrero.
Médico Adscrito del departamento de Anestesiología HRAEB

Asesor Metodológico:

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales.
Investigador en Ciencias D. HRAEB

León, Gto. Febrero 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INFLUENCIA DE LOS ANESTÉSICOS INHALADOS SEVOFLURANE Y DESFLURANE EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL.

Dra. María del Rocío Jaramillo Jante
Residente de tercer año de Anestesiología

Director de Tesis:

Dr. Jonathan Azpiroz Guerrero.
Médico Adscrito del departamento de Anestesiología HRAEB

Asesor Metodológico:

Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales.
Investigador en Ciencias D. HRAEB

León, Gto. Febrero 2023

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su gran amor y apoyo incondicional, por ser el pilar principal en mi vida para seguir adelante; a mis hermanos Paco, Ana, Migue, Mely, Berna, María, Erika, Tere, David y mis sobrinos que han sido una fuente de apoyo, energía y amor a lo largo de mi carrera.

A mis amigos, que con sus palabras y consejos me ayudaron en momentos difíciles, en especial a Guillermo, porque en estos 3 años de formación fue un gran apoyo, por siempre brindarme su ayuda.

A mis compañeras de generación Karen, Gaby, Ale, por permitirme aprender de las experiencias de cada una.

A mis asesores, por haberme dado la confianza y su apoyo en este trabajo.

A mis compañeros, maestros y adscritos del servicio de anestesiología, por sus enseñanzas y haber contribuido en mi formación profesional.

A mis pacientes, que me brindaron la confianza, que me permitieron crecer profesionalmente y me hicieron dar lo mejor de mi para ellos.

CONTENIDO

Resumen.....	3
1 Introducción	5
2 Objetivos.....	6
3 Hipótesis.....	7
4 Justificación	7
5 Metodología y diseño.....	7
5.1 Diseño Estadístico	8
6 Resultados.....	9
6.1 Características basales de los pacientes de trasplante renal donador vivo.	9
6.1.1 Figura 1. Flujograma de tamaño de muestra	9
6.2 Análisis comparativo en los leucocitos y subpoblaciones de linfocitos, neutrófilos y monocitos entre los grupos de desflurane y sevoflurane.....	12
6.3 Análisis comparativo de elementos de función renal entre los grupos de desflurane y sevoflurane.	14
6.4 Dinámica de los leucocitos totales y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos pos exposición a desflurane y sevoflurane.	15
6.5 Análisis de las complicaciones postrasplante y su asociación con los valores de leucocitos totales y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos.	18
7 Discusión	19
8 Conclusiones	22
9 Referencias bibliográficas.....	23
10 Glosario.....	25
11 Anexos.....	27

RESUMEN

Introducción: Los anestésicos inhalados tienen una modulación directa que afecta la inmunidad innata y adaptativa. Pueden suprimir la inmunidad adaptativa, al disminuir la proliferación de linfocitos. La inmunomodulación temprana por agentes anestésicos puede ayudar a mitigar el inicio de respuestas autoinmunes durante el período perioperatorio de 24 horas en los pacientes de trasplante renal. (1,2)

Objetivo: Determinar si existe diferencia en el número de células de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos entre los pacientes con trasplante renal que recibieron manejo anestésico con desflurane o sevoflurane y evaluar la asociación de estas poblaciones con rechazo agudo del injerto.

Métodos: estudio de una cohorte de 30 pacientes, retrospectiva, observacional, analítico y comparativo en pacientes que fueron sometidos a trasplante renal donador vivo, 22 expuestos a desflurane y 8 a sevoflurane; el resultado primario fue la comparación de los valores de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos, medidos en el pre y a las 24 horas y 5 días pos trasplante entre ambos grupos. El análisis se consideró significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados: En análisis de los valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos, en las mediciones a las 24 horas hubo un menor número en los leucocitos totales y neutrófilos en el grupo de sevoflurane $p=0.0310$ y $p=0.0222$ respectivamente, pero no en linfocitos ni monocitos. No hubo diferencias significativas en la presentación de rechazo entre los grupos de estudio. Se observó una asociación en el análisis bivariado con la presentación de rechazo con el número de linfocitos pre trasplante con un valor de media de $1973/\text{mm}^3$ $p=0.046$.

Conclusiones: Los pacientes postrasplantados renales, expresan un menor número de leucocitos totales y neutrófilos a las 24 horas pos exposición del sevoflurane, sin embargo no se muestran diferencias significativas en la presentación de rechazo agudo entre los pacientes expuestos a sevoflurane o desflurane durante el trasplante renal.

Palabras clave: trasplante renal donador vivo, sistema inmune innato y adaptativo, rechazo, anestésicos inhalados.

1 INTRODUCCIÓN

El trasplante de riñón es la mejor opción para la terapia de reemplazo renal en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. El rechazo del aloinjerto, es un proceso inmunomediado y es una causa frecuente del fracaso del trasplante. (3)

Tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo juegan un papel importante en el rechazo, pero los linfocitos T son las principales células involucradas. Hay otras moléculas coestimuladoras y citocinas que también juegan un papel importante en esta reacción. Dependiendo de las características histopatológicas e inmunológicas, los rechazos de trasplante renal pueden clasificarse ampliamente en las siguientes categorías (4):

- 1) Rechazo hiperaguda: ocurre minutos después del trasplante y está relacionado con el anticuerpo preformado o la incompatibilidad ABO.
- 2) Rechazo agudo: puede ocurrir en <90 días después del trasplante. Se clasifica en las siguientes: Rechazo mediado por anticuerpos o Rechazo agudo mediado por células T.
- 3) Rechazo crónico: Suele desarrollarse después de los tres meses del trasplante. Puede ser por anticuerpos o por células T.(5) (6)

Los anestésicos inhalados tienen una modulación directa que afecta la inmunidad innata y adaptativa, de las cuales se encuentran involucradas principalmente: células asesinas naturales (NK), células dendríticas (DC), neutrófilos, macrófagos y linfocitos; afectando la adhesión de neutrófilos, monocitos y macrófagos. Además de suprimir la inmunidad adaptativa, al disminuir la proliferación de linfocitos. (7) Esto mediante diferentes mecanismos como en los canales iónicos del receptor GABA_A, GABA inhibe la proliferación de células T. Otro de los mecanismos se lleva a cabo por los receptores de Glicina, que se expresan en macrófagos y neutrófilos; la glicina aumenta la entrada de Cl⁻, hiperpolariza, atenúa la entrada de Ca²⁺ y reduce la producción de superóxido en los neutrófilos estimulados. Además, actúan en el receptor N- Metil, D Aspartato, él cual

es un receptor de glutamato ionotrópico, en neutrófilos se expresan NR1/NR2B, involucrados en la producción de especies reactivas y en células T activadas se expresan NR1, NR2A, NR2B y NR2D, efectos que son atenuados por los anestésicos inhalados inhiben NR1/NR2A y NR1/NR2. (8,9)

La inmunomodulación temprana por agentes anestésicos puede ayudar a mitigar el inicio de respuestas aloinmunes durante el período perioperatorio de 24 horas y funciona junto con el régimen inmunosupresor estándar para mantener sin problemas la supervivencia del injerto en pacientes con LDKT. (1,2)

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe diferencia en el número de células del sistema inmune innato entre los pacientes trasplantados renales que recibieron manejo anestésico con desflurane en comparación con quienes recibieron sevoflurane.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el efecto de inmunomodulación de los anestésicos desflurane y sevoflurane durante la anestesia general balanceada en pacientes sometidos a trasplante renal.
- Describir los niveles de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y compararlos antes y después del trasplante en los pacientes que recibieron uno de los dos anestésicos.
- Evaluar la asociación entre los niveles de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y el desarrollo de rechazo agudo del injerto en un seguimiento a 90 días en los que hayan sido expuestos a sevoflurane o desflurane durante el trasplante renal.

3 HIPÓTESIS

H0: No existe diferencia en el número de células del sistema inmune innato entre los pacientes trasplantados renales que recibieron manejo anestésico con desflurane en comparación con quienes recibieron sevoflurane.

Hi: Existe diferencia en el número de células del sistema inmune innato entre los pacientes trasplantados renales que recibieron manejo anestésico con desflurane en comparación con quienes recibieron sevoflurane.

4 JUSTIFICACIÓN

Aún existe una necesidad insatisfecha de nuevos tratamientos clínicos para promover la "tolerancia" inmunológica, a los órganos trasplantados, para restringir los fármacos inmunosupresores, sin provocar rechazo. Por lo que el uso de ciertos anestésicos podría ayudar a esta tarea. Aunque los objetivos específicos de los anestésicos inhalados en el sistema inmunológico no han sido bien definidos, se han identificado eventos moleculares y celulares involucrados en la modulación inmunológica por estos anestésicos, incluida una reducción en el número de células inmunes debido a la muerte celular y la supresión de las actividades inmunes.

Debido a esto, analizar el impacto inmunológico de los anestésicos inhalados, en el paciente pos trasplantado renal, es de gran importancia, por lo cual es indispensable encontrar las características inmunológicas de los anestésicos inhalados más favorables para el injerto renal.

5 METODOLOGÍA Y DISEÑO

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva, observacional, analítico y comparativo en pacientes que fueron sometidos a trasplante renal en el HRAEB durante el periodo de enero de 2016 al 30 de octubre de 2022 con exposición a sevoflurane o desflurane como mantenimiento en la anestesia general balanceada durante el trasplante renal. Estudio realizado en 22 pacientes en el grupo de pacientes expuestos a desflurane y 8 pacientes en el grupo de sevoflurane.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes mayores de 18 años que fueron intervenidos para trasplante renal donador de donador vivo en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) a partir del 1ro de enero del 2016 hasta el 31 de octubre del 2022.

La recolección de datos se realizó a través del sistema Clinic y Modulab, donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos, eventos de infección, rechazo del injerto, recuento de elementos de función renal, creatinina, BUN (por sus siglas en inglés Blood urea nitrogen), urea y de poblaciones leucocitarias, neutrófilos, linfocitos y monocitos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes menores de 18 años

Pacientes que no contarán con un estudio de biometría hemática pre y pos trasplante.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Expediente con información incompleto.

5.1 DISEÑO ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo para las variables demográficas y clínicas se reportaron con frecuencia y porcentajes, para las variables cuantitativas se reportó media y desviación estándar.

Se realizó prueba de normalidad de la distribución de datos mediante Shapiro-Wilk. La comparación de las variables cualitativas entre los dos grupos de exposición se realizó con la prueba Ji 2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher.

Para las variables cuantitativas la comparación entre los grupos de exposición fue mediante la prueba T student para dos muestras independientes, o su equivalente no paramétrico, Prueba U- Mann Whitney.

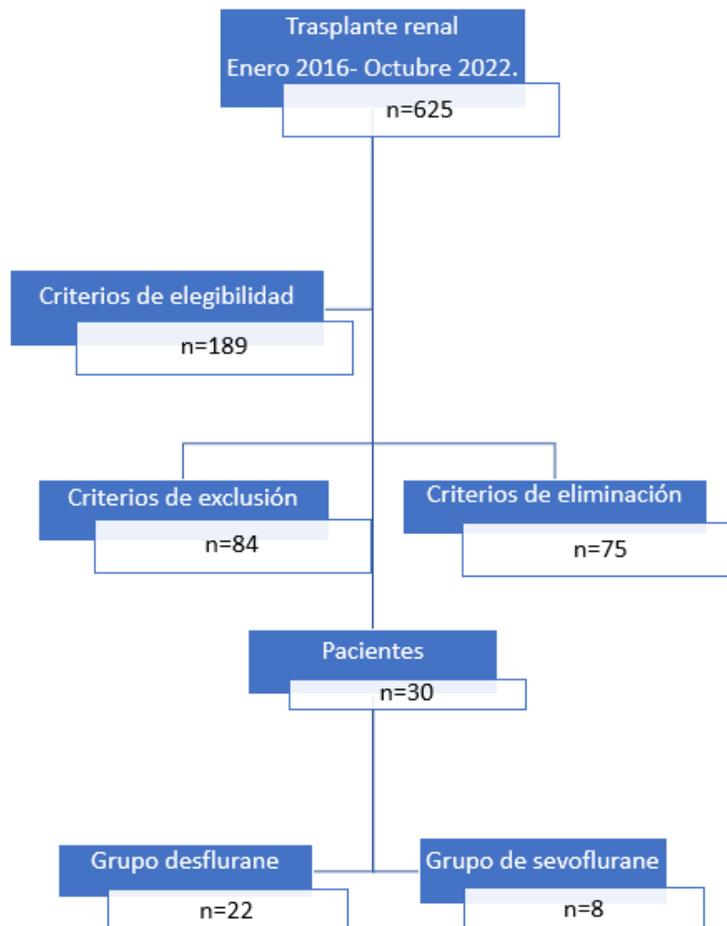
Para el análisis del número de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos pos exposición al sevoflurane y desfurane, se realizó con ANOVA tomando como valor control las mediciones pre trasplante con corrección de análisis múltiple con Test de Dunn. En el análisis comparativo entre ambos grupos de éstas mismas células y de los elementos de la función renal, se realizó un ANOVA con corrección del análisis múltiple con el Test de Bonferroni. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. El análisis se llevo a acabo mediante el paquete estadístico BM SPSS Statistics 29 y GraphPad Prims 6.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DE TRASPLANTE RENAL DONADOR VIVO.

Durante el periodo de 01 de enero de 2016 al 30 de octubre de 2022 se realizaron 625 trasplantes renales en el HRAEB, de los cuales se obtuvo una muestra de 30 pacientes 22 para el grupo de pacientes expuestos a desflurane y 8 pacientes para el grupo de sevoflurane, determinada por criterios de inclusión, exclusión y eliminación. (Figura 1).

6.1.1 Figura 1. Flujograma de tamaño de muestra



En el análisis de variables demográficas y clínicas de los pacientes trasplantados y los datos obtenidos de donador (edad y género) no se encontró ninguna diferencia estadística entre ambos grupos (Tabla 1), donde los valores expresados para edad e Índice de masa corporal, se determinaron con la media y desviación estándar; para el resto de las variables se presenta las frecuencias y porcentajes, observando homogeneidad en la población de estudio. Además, dentro de las variables clínicas también se analizó los valores pre trasplante de hemoglobina, plaquetas, elementos de función renal y población leucocitaria y subpoblaciones reportadas en la biometría hemática, encontrando una población mayor de células basófilas en el grupo del sevoflurane, con p significativa de 0.02 (Tabla 2).

Tabla de variables demográficas

Variables demográficas			
	Desflurane (n=22)	Sevoflurane (n=8)	Valor de p
Edad(años) media +/- DE	27 \pm 7.53	28 \pm 6.5	0.557
Género masculino(años) %	12 (54)	6 (75)	0.26
Edad Donante(años) media +/- DE	39 \pm 11	38 \pm 10.5	0.981
Género Donante femenino %	15 (68)	3(37)	0.092
IMC media +/- DE	22 \pm 3.22	23 \pm 2.1	0.186
Diálisis peritoneal %	4 (18)	2 (25)	0.89
Hemodiálisis %	15 (68)	5 (62)	0.898
HAS %	9 (43)	6 (75)	0.268
Etiología ERC			0.826
Indeterminada %	17 (77)	6(75)	
Hipoplasia %	3 (14)	1(12.5)	
Glomérulo Esclerosis F y S %	1(4.5)	1(12.5)	
Nefritis tubular %	1(4.5)	0	
Cirugías previas %	10 (45)	4 (50)	0.909
Transfusiones previas %	10 (45)	4 (50)	0.909
Tabaquismo %	4 (18)	2(25)	0.724
Alcoholismo %	5 (20)	2(25)	0.724
Alergias %	4 (18)	1(12.5)	0.677
PRA HLA II >15 %	2 (9.5)	0	0.366
PRA HLA I >15 %	3 (14.5)	2 (25)	0.495

Inmunosupresor inducción			0.577
Timoglobulina	4 (18)	3 (38)	
Basiliximab	14(63)	4 (50)	
Inmunosupresor mantenimiento			0.561
Tacrolimus+ Ac. M	14(63)	4 (50)	0.56
Ciclosporina+ Ac. M	8(36)	4 (50)	0.561

Tabla 1. Abreviaturas IMC(Índice de Masa Corporal), HAS(Hipertensión Arterial Sistémica) , PRA Detección de anticuerps anti-HLA (por sus siglas en inglés panel reactive antibody) HLA (por sus siglas en inglés human leukocyte antigens) Clase I y Clase II, Ac. M (ácido micofenólico).

Tabla de variables de laboratorio pre trasplantes

Variables de laboratorio basales	Desflurane n=22	Sevoflurane n=8	Valor de p
Hemoglobina (mg/dl)	11 + 0.4	12 + 0.97	0.59
Plaquetas *10 ³ /mm ³	197 + 11.5	178 + 18.5	0.5
Creatinina (mg/dl)	12 + 0.95	12 + 1.07	0.74
BUN (mg/dl)	52 + 4.4	52 + 4.7	0.88
Urea (mg/dl)	112 + 9.4	111 + 10.1	0.88
TFG ml/min/1.73 m ²	6 + 0.8	5 + 0.7	0.67
Leucocitos/mm ³	5776 + 377.5	6129 + 728	0.72
Neutrófilos/mm ³	3643 + 393	3273 + 694	0.5
Linfocitos/mm ³	1425 + 138	1555 + 216	0.64
Monocitos/mm ³	451 + 25	488 + 51	0.86
Basófilos/mm ³	59 + 72	101 + 15	0.02*
Eosinófilos/mm ³	199 + 196	210 + 180	0.73

Tabla 2. Abreviaturas.; TFG (Tasa de Filtrado Glomerular)

En relación al manejo anestésico, se obtuvieron los datos de lo anestésicos endovenosos usados durante la inducción y mantenimiento anestésico comparando las dosis totales usadas, se observó una dosis total mayor de fentanilo con una media de 654.38(DE ± 117) usada en el grupo de sevoflurane en comparación de una media de 311.73 (DE ± 66.9) en el grupo de desflurane, mostrando significancia estadística con p=0.0187.

Dentro del mismo rubro se analizó el uso o no de vasopresores durante la cirugía, en el grupo de sevoflurane no se usó en ningún paciente mientras que en el grupo de desflurane se usó en 7 pacientes con un porcentaje del 31%, sin alcanzar un valor de p con significancia estadística. También se analizó el volumen total líquidos de ingresos, tiempo de isquemia fría y tiempo anestésico total, de los cuales se mostraron valores muy similares. (Tabla 3).

Tabla de variables de manejo transanestésico

Manejo Trans-anestésico			
	Desflurane n=22	Sevoflurane n=8	Valor de p
Propofol mg media +/- DE	154.09 ± 10.94	128.75 ± 11.7	0.22
Sufentanilo µ media +/- DE	30.86 ± 9.26	12.00 ± 12	0.24
Fentanilo µ media +/- DE	311.73 ± 66.9	654.38 ± 117	0.0187*
Lidocaína mg media +/- DE	76.36 ± 26.9	60.00 ± 36	0.93
Dexmedetomidina µ media +/- DE	10.00 ± 5.3	0.00	0.27
Uso de aminas %	7 (31)	0	0.061
Líquidos ml, media +/- DE	1789.43 ± 143	1597.50 ± 250	0.57
T Isquemia fría min, media +/- DE	76.55 ± 5.1	76.63 ± 4.8	0.54
T Anestésico min, media +/- DE	300.45 ± 12.3	296.88 ± 15.7	0.95

Abreviaturas. T tiempo de isquemia fría, T- tiempo anestésico total

6.2 ANÁLISIS COMPARATIVO EN LOS LEUCOCITOS Y SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS, NEUTRÓFILOS Y MONOCITOS ENTRE LOS GRUPOS DE DESFLURANE Y SEVOFLURANE.

Para determinar el efecto del desflurane y sevoflurane en los valores de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y monocitos, se realizó un análisis comparativo de estas poblaciones en 3 momentos: pre trasplante, a los 24 horas inmediatas de la exposición de los anestésicos y a los 5 días posteriores de dicho evento. En la población de leucocitos se observó un número menor de leucocitos a las 24 hrs pos exposición de sevoflurane con una media de 8373/mm³ vs una media de 11209/mm³ en el grupo de

desflurane con un valor de p significativa de 0.0310; de igual manera en la población de neutrófilos se muestra un número menor en el grupo de sevoflurane en la medición a las 24hrs, con una media de 7636/mm³ en comparación con un valor de media de 10336/mm³ en el grupo de desflurane, con valor de p significativa de 0.022; en la medición a los 5 días también obtuvieron medias con valor menor en el grupo del sevoflurane para ambas poblaciones leucocitarias, sin embargo no mostraron significancia estadística. En cuanto a la población de linfocitos y monocitos tampoco mostraron diferencias significativas en ninguna de las mediciones. Figura de 2.

Figura 2. Comparación de número de leucocitos totales y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos.

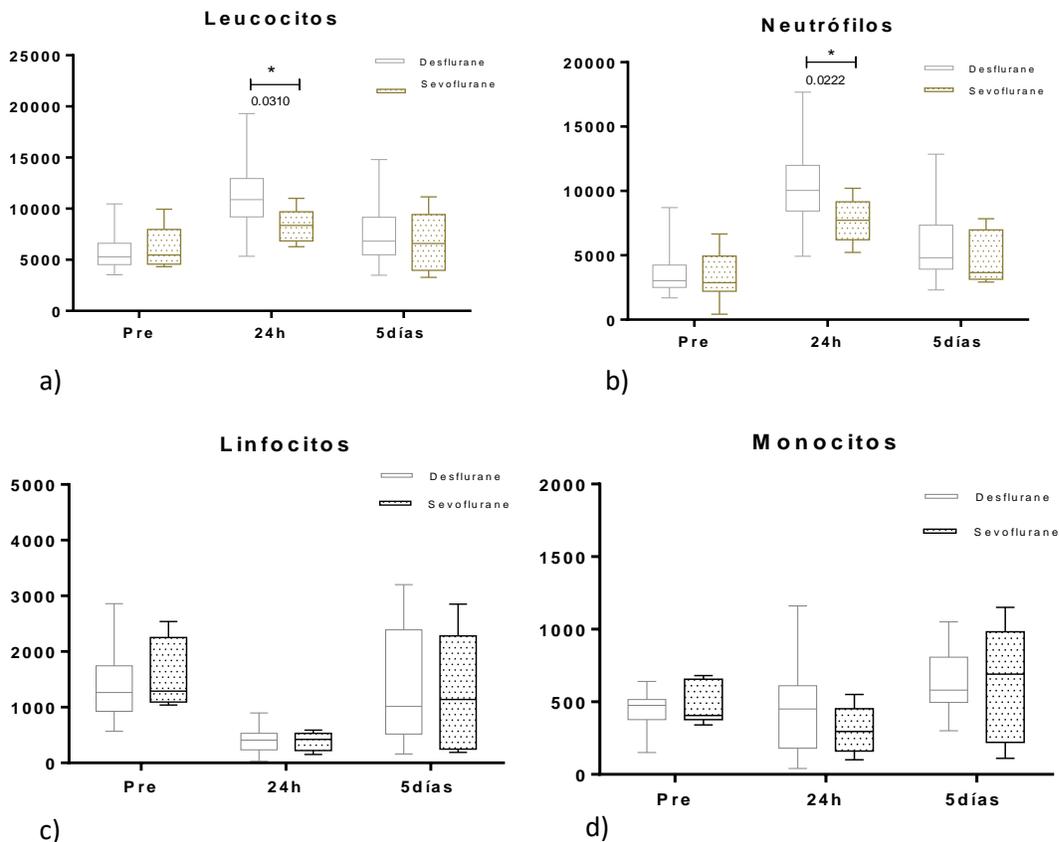


Figura 2. Análisis de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos, en sus mediciones pre trasplante y a las 24 horas y 5 días posttrasplante. Prueba de Anova con corrección de análisis múltiple con test de Holm-Sidak, valor de p significativa <0.05 *. a) Comparación de número de leucocitos totales, b) comparación de número neutrófilos, c) comparación de número linfocitos, d) comparación de número monocitos.

6.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE ELEMENTOS DE FUNCIÓN RENAL ENTRE LOS GRUPOS DE DESFLURANE Y SEVOFLURANE.

Para el análisis de la función renal, se recolectaron los valores de creatinina, BUN y Tasa de Filtrado glomerular calculado por CKD-EPI (por sus siglas en ingles Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), en los cuales no hubo diferencias dentro de estas variables en las mediciones pre trasplantes ni en las mediciones pos exposición a los anestésicos inhalados. Figura 3.

Figura 3. Comparación de elementos de función renal

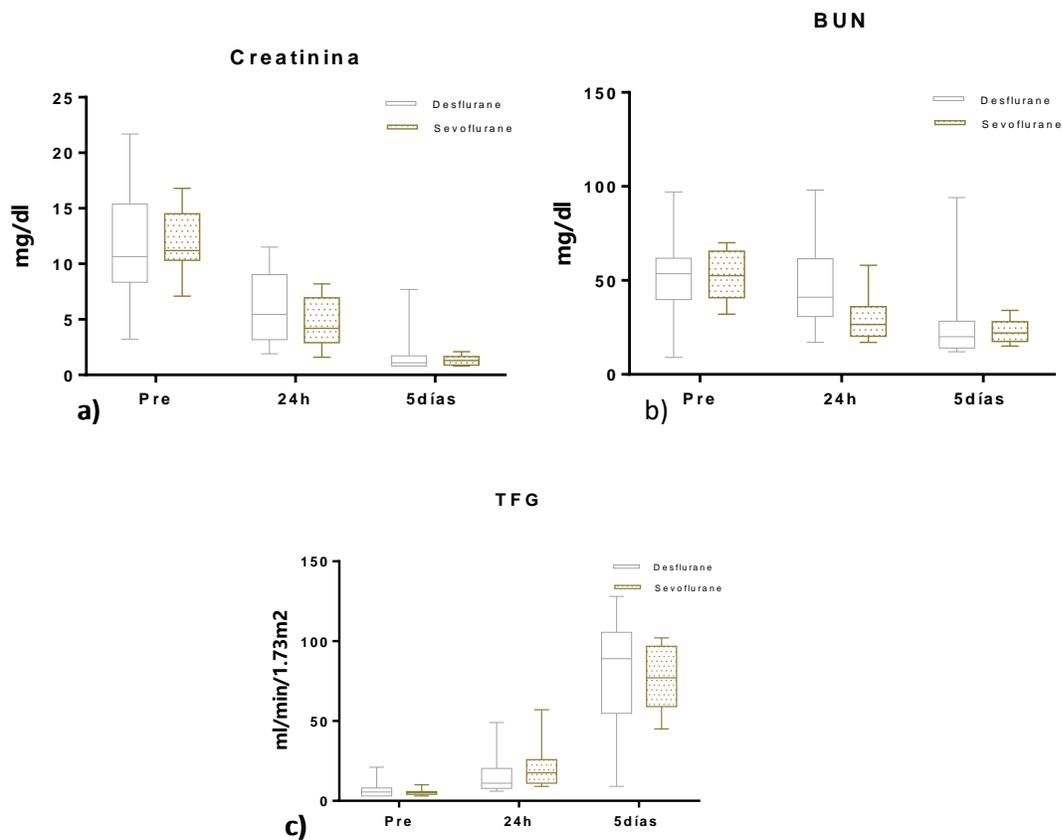
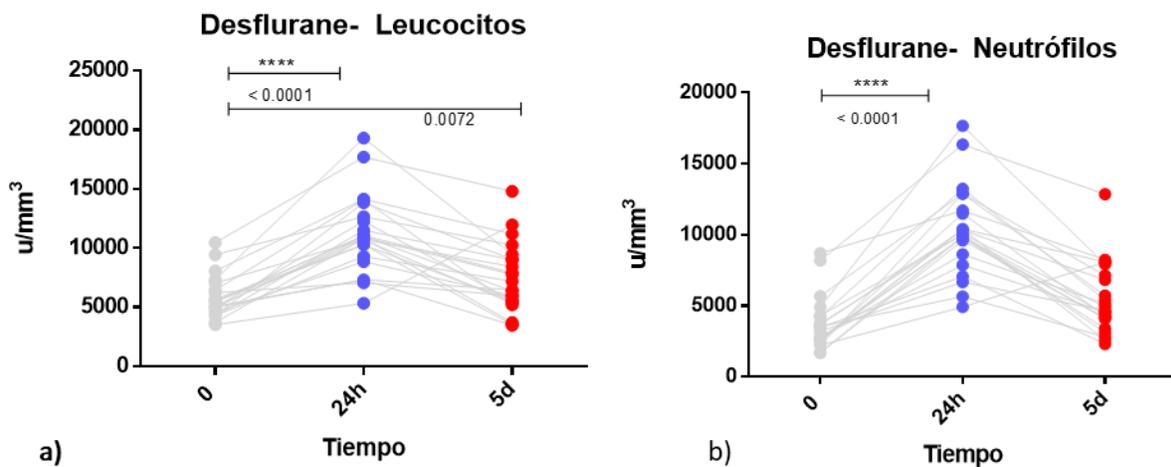


Figura 3. Análisis de los elementos para evaluar la función renal a través de creatinina, BUN (Nitrógeno ureico en sangre), TFG (tasa de filtrado glomerular, calculada por CKD-EPI), medidos en pre trasplante y a las 24horas y 5 días por trasplante. Prueba de Anova con corrección de análisis múltiple con test de Holm-Sidak, Sin diferencias significativas en el valor de $p < 0.05$. a) Comparación de niveles creatinina, b) comparación de los niveles de BUN, c) comparación de TFG.

6.4 DINÁMICA DE LOS LEUCOCITOS TOTALES Y SUBPOBLACIONES DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS Y MONOCITOS POS EXPOSICIÓN A DESFLURANE Y SEVOFLURANE.

Se evaluó la dinámica de las células leucocitarias en cada uno de los anestésicos inhalados, tomando como control el valor pre trasplantes en el análisis estadístico. Dentro de grupo de desflurane hubo cambios a las 24hrs: en el número de leucocitos totales, tuvieron un aumento con una media de 11209/mm³ vs el control de 5776/mm³, con valor de $p < 0.0001$; de igual manera en el número de neutrófilos, donde también se observó un aumento con una media de 10040/mm³ contra una media del control de 3020/mm³, con un valor de $p < 0.0001$, por el contrario, en los linfocitos hubo una con valor de 423/mm³ vs el control de 1425/mm³, con valor de $p < 0.0001$; sin mostrar cambios en el número de monocitos. En cuanto a los valores medidos a los 5 días pos trasplante hubo diferencias significativas en la población de linfocitos con una disminución en el número de linfocitos con una media de 630/mm³, con valor de $p < 0.0006$ y un aumento en el número de monocitos con una media de 630/mm³ vs el control de 451/mm³, con valor de $p < 0.0134$. Figura 4.

Figura 4. Dinámica de los valores de leucocitos totales y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos en el grupo de desflurane.



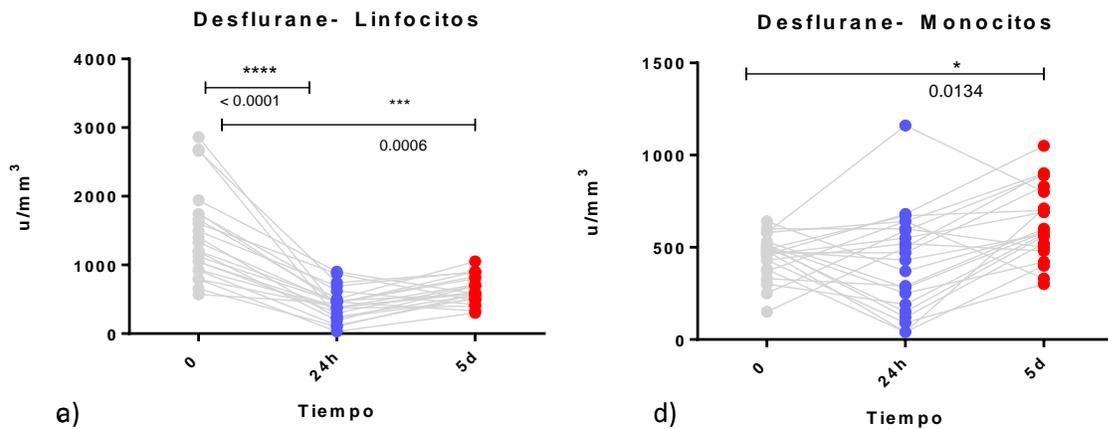


Figura 4. Gráfica de Plots de la Dinámica de valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos en los pacientes expuestos a desflurane pareada por paciente en sus mediciones pre trasplante (medida control) y a las 24 horas y 5 días postrasplante $n=22$. Prueba ANOVA, corrección de análisis múltiple con Test de Dunn valor de p significativa < 0.05 . a) Plot de la dinámica de número de leucocitos totales con aumento a las 24 horas y a los 5 días postrasplante, b) Plot de número de neutrófilos con aumento a las 24 horas postrasplante, c) Plot de número de linfocitos con disminución a las 24 horas y a los 5 días postrasplante, d) Plot de número de monocitos con aumento a los 5 días postrasplante.

En el grupo de sevoflurane en el número de leucocitos totales no hubo diferencias pos exposición del agente anestésico, en la población de neutrófilos al igual que en el grupo desflurane, hubo un aumento a las 24hrs, con una media de $7636/mm^3$ en comparación con el valor pre-trasplante de $3273/mm^3$ y un valor de p de 0.0023 ; en los linfocitos similar al grupo de desflurane, también hubo una disminución con una media de $385/mm^3$ vs el valor control de $1555/mm^3$, sin embargo no es una disminución sostenida, debido a que se muestra una recuperación de esta población con una media de $1241/mm^3$ medida a los 5 días postrasplante. No se muestran cambios significativos con la población de monocitos en las mediciones postrasplante. Figura 5.

Figura 5. Dinámica de los valores de leucocitos totales y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos en el grupo de sevoflurane.

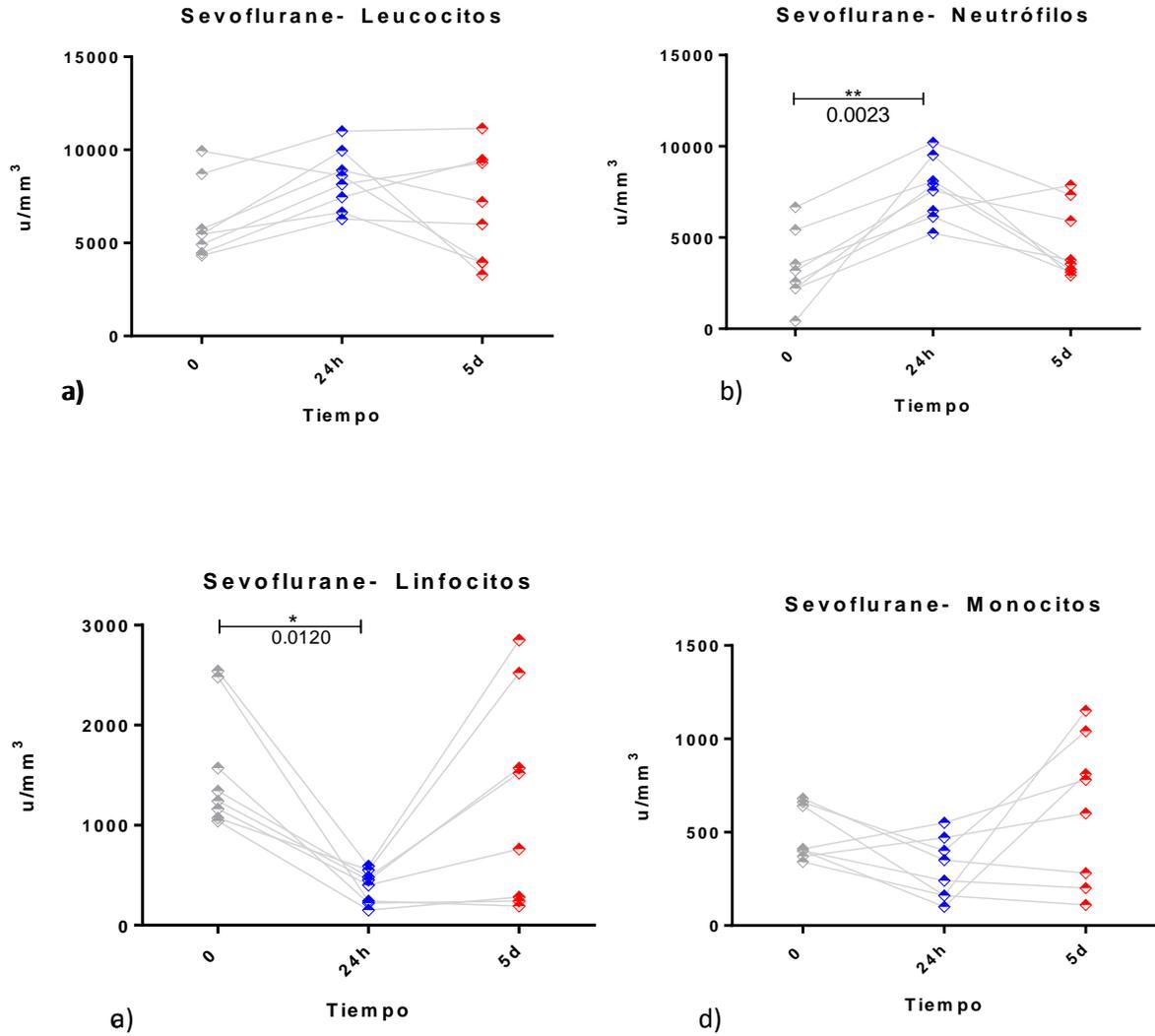


Figura 4. Gráfica de Plots de la Dinámica de valores de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos en los pacientes expuestos a sevoflurane pareada por paciente en sus mediciones pre trasplante (medida control) y a las 24 horas y 5 días postrasplante n=8. Prueba ANOVA, corrección de análisis múltiple con Test de Dunn valor de p significativa < 0.05. a) Plot de la dinámica de número de leucocitos totales, b) Plot de número de neutrófilos con aumento a las 24 horas pos trasplante, c) Plot de número de linfocitos con disminución a las 24 horas pos trasplante, d) Plot de número de monocitos .

6.5 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES POSTRASPLANTE Y SU ASOCIACIÓN CON LOS VALORES DE LEUCOCITOS TOTALES Y SUBPOBLACIONES DE NEUTRÓFILOS, LINFOCITOS Y MONOCITOS.

En un seguimiento a 90 días se identificaron a los pacientes que presentaron rechazo agudo, con diagnóstico por biopsia del injerto, falla del injerto e infección; de los cuales presentaron rechazo 5 pacientes en el grupo de desflurane y 1 en el de sevoflurane, sin mostrar diferencia estadística significativa, sin embargo en el rubro de infección hubo 10 casos para el grupo de desflurane y ningún caso en el grupo de sevoflurane, con valor de p significativa de 0.014 (tabla 5). Además, se realizó en un análisis bivariado de los pacientes que presentaron rechazo con el número de leucocitos totales y las subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos, medido en el pre trasplante y postrasplante; dónde se observó una asociación de un número mayor de linfocitos pre trasplante y la presentación de rechazo, con una media de 1973/mm³ en comparación del grupo que no presento rechazo con media de 1331/mm³, con significancia estadística de valor de p 0.046, el resto de las poblaciones medidas en pre trasplante no presentaron diferencias, sin embargo la tendencia en el grupo de rechazo son valores mayores. En cuanto a las mediciones pos trasplante: a los 24horas y 5días, se presentaron valores menores en los leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos en el grupo de rechazo, excepto en monocitos, los cuales presentan los valores menores que en el grupo que no presentó rechazo, sin embargo no hubo diferencias estadísticas significativas. Tabla 6.

Tabla 5 Frecuencia de la presentación de eventos adversos pos trasplante.

Complicaciones pos trasplante			
	Desflurane (n=22)	Sevoflurane (n=8)	Valor de p
Rechazo %	5(22.7)	1(12.5)	0.48
Falla de injerto %	2(9.5)	0	0.517
Infección %	10(45)	0	0.014*

Tabla 6. Valores de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos en los pacientes que presentaron rechazo agudo.

	Rechazo		
	Si	No	
	Media \pm DE	Media \pm DE	Valor de p
Prequirúrgico			
Leucocitos/mm ³	7046 \pm 2610	5576 + 1500	0.234
Neutrófilos/mm ³	4143 \pm 2294	3394 + 1750	0.481
Linfocitos/mm ³	1973 \pm 590	1331 \pm 584	0.046*
Monocitos/mm ³	496 \pm 101	452 \pm 129	0.386
24h			
Leucocitos/mm ³	12110 \pm 3208	10038 \pm 3098	0.195
Neutrófilos/mm ³	11215 \pm 2959	9216 + 2952	0.178
Linfocitos/mm ³	545 \pm 239	380 \pm 201	0.165
Monocitos/mm ³	335 \pm 208	403 + 262	0.509
5días			
Leucocitos /mm ³	8251 \pm 3756	7047 \pm 2649	0.486
Neutrófilos/mm ³	6075 \pm 3581	3581.96 \pm 1462	0.54
Linfocitos/mm ³	1565 \pm 1061	1215 + 962	0.486
Monocitos/mm ³	555 \pm 269	646 \pm 255	0.475

7 DISCUSIÓN

La búsqueda de mejores resultados en el paciente postrasplantando de riñón, ha dado lugar a varias investigaciones del manejo anestésico durante el trasplante renal, ya que éste, es de vital importancia para asegurar un adecuado funcionamiento del injerto. Dentro de este estudio se hizo un análisis que permitiría observar la dinámica de las

poblaciones leucocitarias y subpoblaciones de neutrófilos, linfocitos y monocitos en dos de los anestésicos inhalados usados con mayor frecuencia en el trasplante renal. Mostrando en el grupo de pacientes en el que se usó desflurane, aumentos significativos las primeras 24 horas en el número de leucocitos totales y neutrófilos, por el contrario, en los linfocitos se observa una disminución a las 24 horas y sostenida a los 5 días y un aumento en el número de monocitos a los 5 días pos trasplante. En el grupo de sevoflurane se observa una dinámica similar en cuál hay un aumento significativo de neutrófilos a las 24 horas y una disminución de linfocitos a las 24 horas, no obstante, esta disminución no es sostenida como se muestra en el grupo de pacientes en los que se usó desflurane durante el trasplante.

Esta dinámica en aumento en el número de neutrófilos, al igual que los monocitos puede ser una respuesta a la lesión por reperfusión, ya que estas son las primeras células del sistema inmune innato tras la reperfusión en migrar al injerto, donde liberan citocinas proinflamatorias; sin embargo está demostrado los efectos descritos por los anestésicos inhalados en la población de neutrófilos: una disminución de su función celular, en la producción de especies reactivas de oxígeno, en la adhesión al endotelio y en su infiltración al tejido, sin disminuir el número en esta población, por el contrario, los efectos reportados en los linfocitos es una disminución en el número de esta población y de su proliferación, en nuestro estudio, ésta disminución en su proliferación pudo observarse mejor en el grupo desflurane. (8,10)

Al hacer un análisis comparativo entre el número de poblaciones del sistema inmune, entre ambos grupos, se observó un número menor de leucocitos totales y de neutrófilos en el grupo de sevoflurane medidos a las 24 horas pos trasplante, pero sin mostrar diferencias en el número de linfocitos entre ambos grupos. De manera que el sevoflurane podría favorecer un ambiente más inmunosupresor los primeros días postrasplante. Sin embargo existen pocos estudios en los que se evalué los efectos de estos anestésicos inhalados en el sistema inmune dentro del contexto de trasplante renal, recientemente Chutipongtanate y col., 2020; en un estudio prospectivo aleatorizado, con una cohorte de 46 pacientes, divididos en 2 grupos a los que se les dio anestesia inhalado con los

mismos anestésicos inhalados en este estudio, ellos evaluaron elementos del sistema inmune adaptativo, midieron células T reguladoras (T reg), citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, en donde el grupo de desflurane tuvo un mayor número de Treg, demostrando que el desflurane podría ser más beneficioso para los receptores de injerto renal, debido a que los Tregs tiene mecanismos que ayudan a prevenir el rechazo del aloinjerto, a través de la secreción de citocinas antiinflamatorias(IL-10, IL-35, TGF- β y adenosina) y provocando directamente la muerte de células T efectoras. (3)

En el análisis de la función renal pos trasplante mediante la TFG y valores de Cr y BUN, nuestro estudio no se mostró diferencias entre ambos grupos; de los estudios reportados en la bibliografía, en 2015 Yildirim y col., en una cohorte de 240 pacientes realizaron un estudio comparativo entre la función temprana del aloinjerto en pacientes con trasplante renal, entre el sevoflurane e isoflurane, donde el isoflurane tuvo mejores resultados en diuresis y niveles de urea sugiriendo un papel potencialmente mejor para la función inmediata del aloinjerto. (11) Estudio más reciente realizado por Karadeniz y col. (2017), donde 70 pacientes divididos en 30 y 35 pacientes para el grupo de desflurane y sevoflurane respectivamente, en la medición de TFG, Creatinina, NGAL (por sus siglas en inglés Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) e IL-8, no mostraron diferencias entre ambos grupos en sus mediciones a las 24 horas ni a los 7 días pos trasplante. (12)

Igualmente se analizó los efectos adversos postrasplante entre los grupos de estudio, como fue la frecuencia de presentación de rechazo agudo, falla del injerto o infección, no encontrando diferencias entre los grupos en los dos primeros al igual que en el estudio de Karadeniz y col (12); pero si observando una mayor frecuencia de infecciones en el grupo de desflurane, lo cual podría sugerir un papel de mayor efecto inmunosupresor para este anestésico. De igual modo, se realizó un análisis entre la asociación del número de leucocitos totales y las subpoblaciones en estudio y los pacientes que presentaron rechazo (n=6), del cual pudimos observar que el grupo que presento rechazo, tenía un mayor número de linfocitos pre trasplante, aunque en las mediciones pos trasplante los valores fueron similares.

Debido a que el rechazo del aloinjerto es multifactorial, es difícil determinar que el número de leucocitos o sus subpoblaciones como neutrófilos, linfocitos y monocitos se asocie a este efecto adverso, sobre todo con un tamaño de muestra pequeña, que limitó hacer un análisis de asociación con regresión logística univariada, de tal foma, el tamaño de muestra una de las principales limitantes del estudio. A pesar de a que se recolectaron variables como valor de PRA del HLA clase I y II, pre trasplante no se contaban con mediciones postrasplante, ni se contaba con niveles de inmunosupresores que permitiría hacer un análisis de estas variables y u asociación con efectos adversos al aloinjerto renal, aún cuando no formaban parte de los objetivos de este estudio; son variables que se deben tomar en cuenta para futuras investigaciones.

Es indispensable medir otras variables del tanto del sistema inmune innato como del adaptativo, como medición de inmunoglobulinas, linfocitos CD4⁺, CD8⁺, citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias o la medición de células T reguladoras, para tener una visión más amplia del efecto que tienen los anestésicos inhalados como el sevoflurane y desflurane,

8 CONCLUSIONES

La exposición al desflurane en pacientes con trasplante renal presenta un aumento en el número leucocitos totales y en los neutrófilos a las 24 horas y una disminución del número de linfocitos a 24 horas y a los 5días, en relación a la población de monocitos también se muestra un aumento a los 5días pos exposición. En el mismo contexto, la exposición al sevoflurane muestra un aumento de neutrófilos y una disminución de linfocitos a las 24 horas.

En el estudio comparativo entre ambos grupos de anestésicos inhalados, el número de leucocitos totales fue menor en el grupo de sevoflurane al igual que el número de neutrófilos medidos a las 24 horas pos trasplante.

Sin embargo no hubo diferencias en la presentación de rechazo agudo entre el sevoflurane ni desflurane, ni asociación en el número de células de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y monocitos medidas en el pos trasplante y la presentación o no de rechazo.

Es importante que para el desarrollo de nuevos estudios se tomen en cuenta otras variables que permitan dar un panorama más amplio del papel tan importante que juegan los anestésicos inhalados en la regulación inmunológica del paciente pos trasplantado de aloinjerto renal.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fan H, Cao P, Game DS, Dazzi F, Liu Z, Jiang S. Regulatory T cell therapy for the induction of clinical organ transplantation tolerance. Vol. 23, Seminars in Immunology. 2011.
2. Edozie FC, Nova-Lamperti EA, Povoleri GAM, Scottà C, John S, Lombardi G, et al. Regulatory T-cell therapy in the induction of transplant tolerance: The issue of subpopulations. Vol. 98, Transplantation. 2014.
3. Chutipongtanate A, Prukviwat S, Pongsakul N, Srisala S, Kamanee N, Arpornsujaritkun N, et al. Effects of Desflurane and Sevoflurane anesthesia on regulatory T cells in patients undergoing living donor kidney transplantation: A randomized intervention trial. BMC Anesthesiol. 2020 Aug 27;20(1).
4. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2020;15(3).
5. Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Pathologic characteristics of early or late acute cellular rejection and outcome after kidney transplant. Experimental and Clinical Transplantation. 2014;12(4):314–22.
6. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the Kidney Allograft. New England Journal of Medicine. 2010 Oct 7;363(15):1451–62.

7. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. Vol. 125, *Anesthesiology*. 2016.
8. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Bosch DJ, Leuvenink HGD. Molecular aspects of volatile anesthetic-induced organ protection and its potential in kidney transplantation. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–24.
9. Yuki K, Eckenhoff RG. Mechanisms of the Immunological Effects of Volatile Anesthetics: A Review. Vol. 123, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 326–35.
10. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF, et al. Ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation: Relevant mechanisms in injury and repair. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.
11. Yildirim M, Kucuk HF, Demir T, Yakupoglu S, Yavuz A, Ari E. Early Allograft Function in Renal Transplant Recipients: Is it Affected by Volatile Anesthetics? In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier Inc.; 2015. p. 1352–5.
12. Karadeniz MS, Ciftci HS, Tefik T, Mammadov O, Yazıcı H, Nane I, et al. Comparison of Two Different Inhalation Anesthetics on Grafted Kidney Function in Patients Undergoing Renal Transplantation Surgery: Desflurane or Sevoflurane? *Transplant Proc*. 2017 Apr 1;49(3):448–53.
13. de-Leo-Cervantes C. Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. *Revista de Investigacion Clinica*. 2005;57(2).

10 GLOSARIO

Enfermedad renal crónica (ERC): la disminución de la función renal, expresada por una TFG < 60 mL/ min/1.73m² SC. Definiendo un estadio terminal como una TFG < 15 mL/ min/1.73 m² SC. Definición KDIGO y clasificación en anexos.

Trasplante renal donador vivo: es la extracción de un riñón de un donante vivo y su colocación en un receptor.

Anestesia General Balanceada: se define como un estado de inconsciencia, con efectos de analgesia, relajación muscular y protección neurovegetativa. La hipnosis se realiza mediante anestésicos endovenosos e inhalatorios. Se divide en 3 fases inducción, mantenimiento y recuperación.

Sistema Inmune Innato (SII): es la primera línea de defensa del huésped, los principales componentes son: barreras físicas y químicas, neutrófilos, células natural killer, sistema del complemento, citoquinas, receptores tipo Toll.

Sistema inmune adaptativo: es específico para distintas moléculas y se caracteriza por mejorar la capacidad defensiva frente exposiciones sucesivas. Los principales elementos del SIA son los linfocitos B y T que se activan frente a los antígenos, se han descrito dos grupos de linfocitos T CD4+ (helper): TH1 y TH2.

Rechazo agudo: Rechazo del injerto documentado por biopsia en los primeros 90 días postrasplante

Tiempo anestésico: Tiempo en minutos, desde la inducción anestésica hasta el despertar del paciente o en su defecto salida del paciente de sala de quirófano.

Tiempo de isquemia total: Tiempo en minutos el pinzamiento de la arteria renal del donador y el comienzo de la sutura vascular en el receptor.

PRA: prueba para la detección de anticuerpos Anti-HLA. permite conocer el grado de aloinmunización humoral, expresando el porcentaje de reactividad; un porcentaje mayor de PRA se traduce en un paciente más sensibilizado.

HLA: (por sus siglas en inglés human leukocyte antigens), son aquellos que al ser expresados por las células marcan la diferencia entre lo propio y lo extraño e inducen en el receptor de un trasplante una respuesta inmunitaria.

HLA clase I: son expresados en la mayoría de las células nucleadas y plaquetas, constituyen los blancos para las reacciones inmunes contra tejidos y órganos trasplantados.

HLA clase II: constituidos por HLA-DP, -DQ y -DR se encuentran solamente en las células propias del sistema inmunológico como macrófagos, linfocitos B y T, células dendríticas y están más relacionados con inmunorregulación. (13)

11 ANEXO

Definición de enfermedad renal crónica (KDIGO)
<p>1. Daño renal \geq 3 meses, con alteraciones renales funcionales o estructurales, con o sin disminución en la TFG, manifestado por cualquiera de los siguientes síntomas:</p> <p>Anormalidades por patología renal</p> <p>Marcadores de daño renal, incluyendo anomalías en la composición de la sangre u orina o anomalías en los estudios de imagen renal</p>
<p>2. Tasa de Filtrado Glomerular $<$ 60 mL/min/1.73 m² SC por \geq 3 meses, con o sin daño renal</p>

Clasificación de la ERC (KDIGO)		
Estadio	Descripción	TFGe (mL/min/1.73m ²)
1	Daño renal con TFGe normal o elevada	\geq 90
2	Daño renal con disminución leve de la TFGe	60-89
3	Disminución moderada de la TFGe	30-59
4	Disminución grave de la TFGe	15-29
5	Falla renal	$<$ 15 (o diálisis)

Efectos de los anestésicos inhalados sobre el sistema inmune.

Tipo de célula	Efecto
Sistema inmune innato	
Neutrófilos	↓ Función celular
	↓ producción de especies reactivas de oxígeno
	↓ expresión de moléculas de adhesión endotelial
	↓ adhesión al endotelio
	↓ infiltración tisular

Tipo de célula	Efecto
Monocitos/macrófagos	↓ número ↓ libera citoquinas proinflamatorias IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ↑ expresión iNOS y producción de NO Influencia en la función APC desconocida
Células asesinas naturales	↓ citotoxicidad ↓ liberación de citocinas proinflamatorias
Células dendríticas	Desconocido
Sistema inmune adaptativo	
células T	↓ número y proliferación ↓ relación Th1/Th2 Inducción de apoptosis ↓ liberación de citocinas proinflamatorias ↓ moléculas de adhesión
Células B	↓ número Inducción lesión de células B
Células T Reguladoras	Desconocido

Cuadro por G. J. Nieuwenhuijs-Moeke (2021). Abreviaturas: iNOS, óxido nítrico sintasa inducible, NO óxido nitroso.