FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

INFLUENCIA DE LA HORA DE CLAMPAJE Y DESCLAMPAJE EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

INFLUENCE OF CLAMPING AND UNCLAMPING TIME ON THE EVOLUTION OF KIDNEY TRANSPLANTATION

Autor/a: María Marabini Mesones

Director/es: Lara Belmar Vega
Emilio Rodrigo Calabia

Santander, mayo **20**23

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN…… 7

Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica …… 7

Prevalencia, incidencia e impacto de la enfermedad renal crónica…….. 8

Evolución del tratamiento renal sustitutivo…… 8

El trasplante renal…… 9

Donación en asistolia…….. 10

Supervivencia de los injertos renales ……..... 13

Daño por isquemia/reperfusión…….. 13

Ritmos circadianos biológicos…… 14

Regulación circadiana del riñón…… 16

Evidencias del tiempo de clampaje o el momento de realización de la cirugía en la evolución y supervivencia del injerto renal…… 16

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS…… 18

MATERIAL Y MÉTODOS…… 19

Población de estudio…… 19

Variables analizadas…… 20

Definiciones…… 20

Clasificación de la población…….. 22

Análisis estadístico…… 22

RESULTADOS…… 24

Descripción general de donantes y receptores……..... 24

Resultados del trasplante……..... 25

Asociación con la función retrasada del injerto…… 26

Evolución de la función renal…… 27

Análisis de supervivencia del injerto y del paciente en función de la hora de clampaje y desclampaje…… 27

DISCUSIÓN…… 29

CONCLUSIONES…… 31

BIBLIOGRAFÍA…… 32

AGRADECIMIENTOS…… 37

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Clasificación y pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de FG y de albuminuria…….. 7

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011)..…… 11

Tabla 3. Variables registradas…….. 20

Tabla 4. Criterios Banff 2019 para la clasificación del rechazo mediado por anticuerpos (AbMR) y del rechazo mediado por células T (TCMR) en el trasplante renal…….. 21

Tabla 5. Descripción general de donantes y receptores. Comparación en función del momento de clampaje/desclampaje…… 24

Tabla 6. Datos del trasplante. Comparación en función del momento de clampaje/desclampaje…… 25

Tabla 7. Asociación de variables con la función retrasada del injerto…….. 26

Figura 1. Evolución de la prevalencia de tratamiento renal sustitutivo en España (n por TRS y tasa global pmp)…… 9

Figura 2. Evolución de la actividad trasplantadora por órganos (tasa por millón de población) España 1989-2021…… 10

Figura 3. Actividad de trasplante renal (número absoluto y por millón de población) España 1891-2021…… 10

Figura 4. Procedimientos de trasplante renal realizados en España según el tipo de donante…… 12

Figura 5: Activación de la respuesta inmune por el reloj circadiano…… 15

Figura 6. Esquema de flujo de la selección de pacientes…… 19

Figura 7a. Supervivencia del injerto en función del momento del clampaje…….. 28

Figura 7b. Supervivencia del injerto en función del momento del desclampaje……. 28

Figura 8a. Supervivencia global del paciente en función del momento del clampaje…… 28

Figura 8b. Supervivencia global del paciente en función del momento del desclampaje…… 28

ABREVIATURAS

AbMR	Rechazo mediado por anticuerpos
CAPD	Diálisis peritoneal ambulatoria continua
Cr	Creatinina
DA	Donante en asistolia
DAc	Donante en asistolia controlada
DAnc	Donante en asistolia no controlada
DM	Diabetes mellitus
DME	Donante en muerte encefálica
DP	Diálisis peritoneal
DSA	Anticuerpo donante específico
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
FG	Filtrado glomerular
FRI	Función retrasada del injerto
FWIT	Tiempo de isquemia caliente funcional
GN	Glomerulonefritis
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
IC	Intervalo de confianza
IF	Inmunofluorescencia
IFTA	Fibrosis intersticial y atrofia tubular
IHC	Inmunohistoquímica
IL	Interleucina
K+	Potasio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LE	Lista de espera
ME	Muerte encefálica
MRC	Manejo renal conservador
Na+	Sodio
NAE	Nefroangioesclerosis
ND	Nefropatía diabética
NO	Óxido nítrico
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OR	Odds ratio
PCR	Parada cardiorrespiratoria
PMP	Por millón de población
PQ	Poliquistosis
RCP	Reanimación cardiopulmonar
REER	Registro Español de enfermos renales
Ref	Referencia
RIC	Rango intercuartílico
SD	Desviación estándar
TCMR	Rechazo mediado por células T
TIF	Tiempo medio de isquemia fría
TOS	Trasplante de órgano sólido
TRS	Terapia renal sustitutiva
Tx	Trasplante
TxR	Trasplante renal

RESUMEN

Introducción:

Se ha sugerido que el momento del día en que se realiza el trasplante renal (TxR) puede ser relevante debido a los efectos diferenciales de las variaciones circadianas sobre la isquemia-reperfusión.

Hipótesis y objetivos:

Consideramos que la hora de clampaje/desclampaje se encuentra asociada a los resultados postrasplante. El objetivo de este trabajo es analizar si la hora en que se llevan a cabo el clampaje y el desclampaje guarda relación con la evolución del TxR.

Material y métodos:

Estudio restrospectivo sobre 108 txR de donante en asistolia llevados a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 1/01/2010 y 31/12/2020. En función del momento del clampaje/desclampaje, la cohorte se dividió en grupo AM, entre las 00:01 y 12:00, grupo PM, entre las 12:01 y 00:00 horas.

Resultados:

Se observaron diferencias significativas en la función retrasada del injerto (FRI) según el momento del clampaje. Los análisis de supervivencia del injerto y del paciente no reflejaron diferencias significativas entre los momentos del clampaje o desclampaje.

Conclusiones:

El clampaje entre mediodía y medianoche podría encontrarse asociado a la FRI. No se encuentran datos sugestivos de que el momento del clampaje/desclampaje afecte a la supervivencia del injerto o del paciente.

Palabras clave: clampaje, desclampaje**,** donante en asistolia, función retrasada de injerto, trasplante renal.

ABSTRACT

Introduction:

It has been suggested that the time of day may be a relevant factor in kidney transplantation due to circadian rhythms over ischaemia-reperfusion.

Hypothesis and objectives:

It is considered that the clamping/unclamping time is associated with post-transplantation outcomes. The aim of this project is to analyse the relationship between clamping/unclamping time and kidney transplantation evolution.

Material and methods:

Retrospective study of 108 recipients of kidney transplantations from donors after circulatory death performed at the Marqués de Valdecilla University Hospital between 1/01/2010 and 31/12/2020. According to the clamping/unclamping time, the cohort was divided into the AM group, between 00:01 and 12:00, and the PM group, between 12:01 and 00:00.

Results:

Some significant differences were found in delayed graft function in relation to clamping time. No significant differences in clamping/unclamping time were found in graft and patient survival analysis.

Conclusions:

Clamping time between midday and midnight could be associated with delayed graft function. There is no evidence of an association between clamping/unclamping time and graft or patient survival.

Key words: clamping, unclamping, donation after circulatory death, delayed graft function, kidney transplantation.

INTRODUCCIÓN

Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública significativo que ocasiona una alta tasa de morbilidad y mortalidad, así como un elevado coste para el Sistema Nacional de Salud[1].

Según la definición, la ERC en adultos se produce cuando hay una alteración estructural o funcional del riñón que persiste durante más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal, o cuando el filtrado glomerular (FG) es inferior a 60 ml/min/1,73 m2 sin otros signos de enfermedad renal[2]. La lesión renal se puede poner de manifiesto a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal, o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen. Se consideran marcadores de daño renal la proteinuria elevada, las alteraciones en el sedimento urinario, las alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, las alteraciones estructurales histológicas y las alteraciones estructurales en las pruebas de imagen.

La vigente guía KDIGO para la evaluación y manejo de la ERC[3], clasifica la gravedad de la enfermedad en cinco categorías o grados según el FG y en tres categorías según la albuminuria (Tabla 1). La presencia persistente de altas concentraciones de albúmina en la orina no solo es un signo de lesión renal, sino que también puede indicar daño sistémico. El deterioro del FG es característico de los grados 3 a 5, aunque no es necesario que haya otros signos de daño renal. Sin embargo, para las categorías 1 y 2, se requiere la presencia de otros signos de daño renal[4].

Tabla 1. Clasificación y pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de FG y de albuminuria

			A1	A2	A3
			Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
			<30	30-300	>300
G1	*Normal o elevado*	*≥90*			
G2	*Ligeramente disminuido*	*60-89*			
G3a	*Ligera a moderadamente disminuido*	*45-59*			
G3b	*Moderada a gravemente disminuido*	*30-44*			
G4	*Gravemente disminuido*	*15-29*			
G5	*Fallo renal*	*<15*			

Código de colores: *Verde= bajo riesgo (en ausencia de otros marcadores de enfermedad renal, no ERC), amarillo= riesgo moderado de progresión, naranja= alto riesgo, rojo=muy alto riesgo.*
Adaptad de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

Prevalencia, incidencia e impacto de la enfermedad renal crónica.

Durante las últimas décadas, la ERC se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. En Asia Meridional y África, la prevalencia de la ERC varía del 7-8%, mientras que en América del Norte y Sudamérica se sitúa en torno al 11-12% y en Europa, Oriente Medio, Asia Oriental y América Latina en el 12%[5].

En España según el estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Prevalencia de Insuficiencia Renal Crónica en España) se estima que el 10% de la población adulta y más del 20% de los mayores de 60 años padecen de ERC, siendo a pesar de ello, una patología infradiagnosticada[6]. Además, se espera que la prevalencia de la ERC aumente debido al envejecimiento de la población y al incremento de factores de riesgo como la enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), obesidad y el diagnóstico precoz[7]. Más recientemente, el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) ha situado la prevalencia de la ERC en el 15,1%, afectando principalmente a varones, personas de edad avanzada o con ECV[8].

Evolución del tratamiento renal sustitutivo

Cuando la ERC avanza, es necesario considerar opciones de tratamiento renal sustitutivo (TRS) con hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP), trasplante (Tx) renal o bien manejo renal conservador (MRC), este último especialmente adecuado para pacientes con alta comorbilidad o edad avanzada que no deseen iniciar diálisis. Algunas guías, como las canadienses, recomiendan que los pacientes en estadios 4 y 5 de la ERC sean tratados en un entorno multidisciplinar que incluya médicos, enfermeras, dietistas y trabajadores sociales, si es posible. Además, estas guías sugieren que un programa educativo previo a la diálisis debe incluir cambios en el estilo de vida, manejo de medicamentos, elección de técnica y acceso vascular, así como información sobre opciones de trasplante renal[9].

Según el informe 2020 del Registro Español de Enfermos Renales[10,] el tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) mediante diálisis o Tx renal, aunque afecta únicamente al 1% de los sujetos con ERC, consume un 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios. La prevalencia de la ERC en sus fases más avanzadas y concretamente aquellas que requieren TRS ha crecido en España en la última década un 31,5%, superando el número de personas en TRS los 1.300 por millón de población (PMP) situándose por encima de las 60.000 personas. (Figura 1).

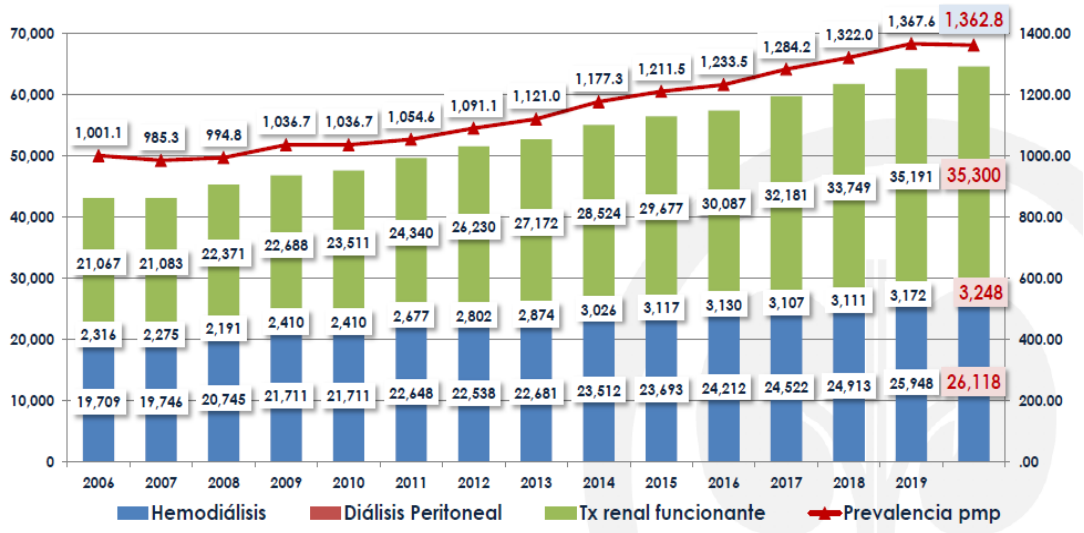

Figura 1. Evolución de la prevalencia de tratamiento renal sustitutivo en España (n por TRS y tasa global pmp).
Adaptado del Registro Español de enfermos renales (REER): Informe 2020

El trasplante renal

De todas las opciones de TRS, el Tx renal constituye el tratamiento de elección, pues ofrece una mejora importante de la calidad de vida del paciente, a la vez que supone una importante reducción del riesgo de mortalidad frente a las técnicas de diálisis, así como un menor coste asistencial para los servicios públicos de salud. Además, se ha demostrado que el coste asociado al Tx es menor que el coste de las otras modalidades de TRS después del primer año [11]

Sin embargo, la escasez relativa de donantes y órganos para satisfacer las necesidades crecientes de Tx es sin duda el mayor obstáculo que impide el pleno desarrollo de esta terapia. En España, aunque ha habido una actividad extraordinaria de donación y trasplante renal, con más de 62 trasplantes por millón de población, aún hay una gran cantidad de pacientes en lista de espera para trasplantes renales, con un total de 3,945 pacientes en diciembre de 2021, lo que hace necesario seguir trabajando para mejorar la disponibilidad de órganos y satisfacer las necesidades crecientes de trasplante renal en la población[12].

La Figura 2, adaptada de la Memoria actividad donación y trasplante, España 2021 de la ONT (Organización Nacional de Trasplantes), refleja la evolución de la actividad trasplantadora por órganos.

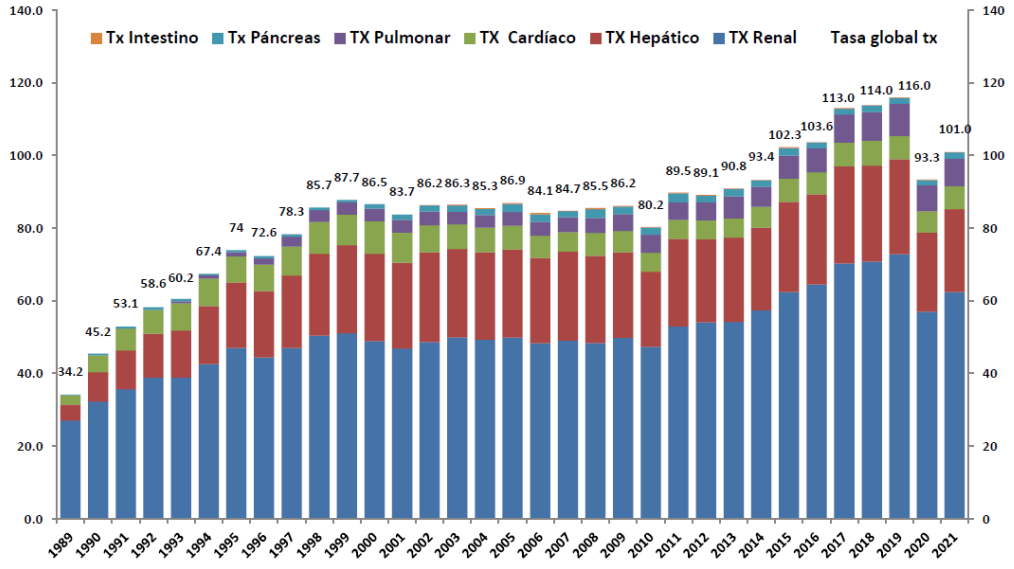

Figura 2. Evolución de la actividad trasplantadora por órganos (tasa por millón de población) España 1989-2021.
Adaptado de la Memoria actividad donación y trasplante. España 2021 de la ONT.

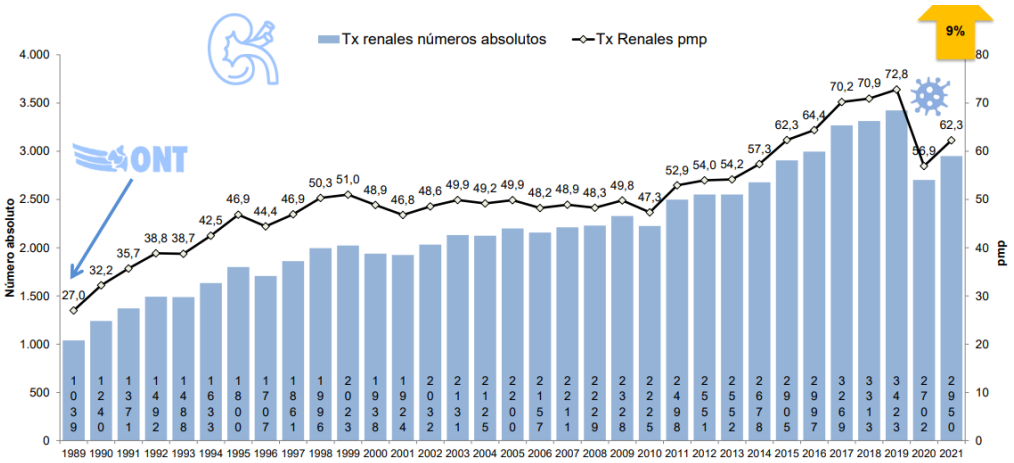

Figura 3. Actividad de trasplante renal (número absoluto y por millón de población) España 1891-2021.
Adaptado de la Memoria actividad donación y trasplante. España 2021 de la ONT.

Donación en asistolia

El elevado número de pacientes que permanecen en lista de espera (LE) para recibir un trasplante de órgano sólido (TOS) ha llevado a considerar la utilización de órganos de donantes que antes no se hubieran considerado adecuados para el Tx, como los de donantes en asistolia (DA), ya sea controlada (DAc) o no controlada (DAnc). Esto ha

permitido ampliar el número de órganos disponibles y reducir las listas de espera de trasplantes[13].

En la actualidad, el término más apropiado para referirse a la DA en el mundo anglosajón es 'Donation after the Circulatory Determination of Death', ya que el fallecimiento de la persona no se debe a la pérdida irreversible de la función cardiaca, sino de la función circulatoria y respiratoria.

La DAnc se refiere a la donación tipo II de la clasificación de Maastricht modificada de Madrid, que se produce a partir de personas que han sufrido una parada cardiorrespiratoria (PCR) no esperada, tras la aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) sin éxito. Dentro de la categoría II, se han establecido a su vez dos subcategorías, atendiendo a si la PCR ha acontecido en el ámbito extrahospitalario (II.a.) o intrahospitalario (II.b.) Por su parte, la DAc es la donación tipo III y se produce a partir de personas fallecidas por criterios circulatorios y respiratorios tras una limitación de tratamiento de soporte vital[14].

Tabla 2. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011).

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	**I**	**Fallecido fuera del hospital**	Víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
	II	**Resucitación infructuosa**	Pacientes que sufren una parada cardiaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías: **II.a. Extrahospitalaria** La parada cardiaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. **II.b. Intrahospitalaria** La parada cardiaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.

DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	**A la espera del paro cardiaco**	Pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	**Paro cardiaco en muerte encefálica**	Incluye pacientes que sufren una parada cardiaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardiaca, pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.
** Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)).*			

En la década de los 2000, se registró una disminución en el número de donantes fallecidos por muerte encefálica (ME) para TOS. La ONT decidió abordar este problema y en el año 2008 lanzó el "Plan Donación Cuarenta", una estrategia nacional con el objetivo de mejorar las tasas de donación y Tx a través del desarrollo de nuevos programas de donación, en especial el de DAc, tipo III de Maastricht. En la Figura 4 se puede apreciar la evolución de las distintas fuentes de Tx renal en los últimos diez años, mostrando que mientras los procedimientos basados en donantes vivos se mantuvieron estables, la DAc tuvo un notable aumento, pasando de 44 trasplantes en 2012 a 926 en 2021.

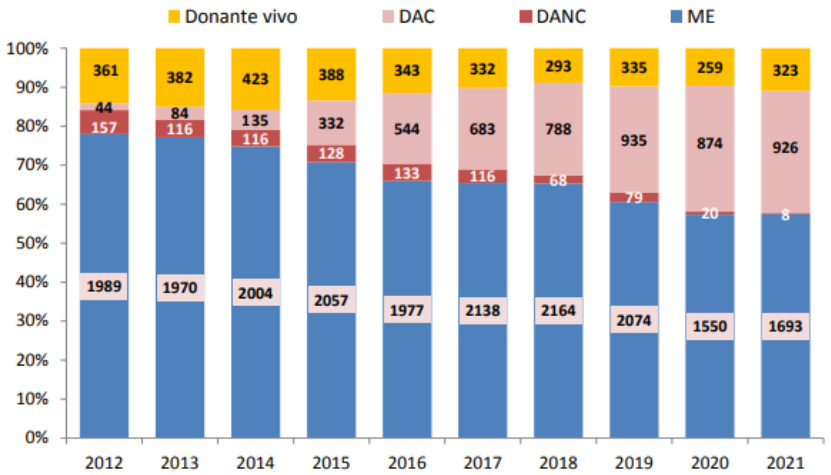

Figura 4. Procedimientos de trasplante renal realizados en España según el tipo de donante.
DAc: donación en asistolia controlada, DAnc: donación en asistolia no controlada. ME: muerte encefálica.
Adaptado de la Memoria actividad donación y trasplante. España 2021 de la ONT

Supervivencia de los injertos renales

Los avances en la atención de los pacientes trasplantados, junto a las mejoras en la obtención de órganos y las técnicas quirúrgicas, el desarrollo de regímenes de inmunosupresión con la introducción del micofenolato de mofetilo y tacrolimus que han propiciado un menor número de rechazos y una mejoría en la función del injerto renal, y las terapias profilácticas con antibióticos, entre otros, han llevado a excelentes tasas de supervivencia después del Tx a corto plazo. La isquemia que sufren estos órganos hacía temer que los resultados obtenidos con los injertos renales de DA fueran significativamente peores que los de injertos de los donantes de ME convencionales. Sin embargo, aunque la frecuencia de función retrasada del injerto (FRI) es más elevada en los injertos renales de DA (especialmente en la DAnc), los resultados de supervivencia del injerto renal a largo plazo son equiparables a la de los donantes de ME[15 , 16].

Actualmente, la incidencia de rechazo agudo es < 15 % y la supervivencia del injerto es > 90 % al año del Tx. Sin embargo, esta mejoría no se ha traducido en cambios tan significativos en los resultados a largo plazo. La tasa de pérdida del injerto a partir del año del Tx se sitúa entre 3-6 % anual y el retorno a diálisis tras el fracaso de un injerto es una de las causas más frecuentes de ingreso en programas de diálisis y de reentrada en LE[17].

Daño por isquemia/reperfusión

El proceso de privar de aporte sanguíneo a los órganos obtenidos, hasta volver a conectarlos al árbol vascular del receptor provoca una respuesta inflamatoria inmediata, mediada principalmente por el sistema inmunitario innato, conocida como lesión por isquemia-reperfusión, y caracterizada por la lesión y la destrucción de las células del injerto, la activación del sistema del complemento, y la infiltración del parénquima del injerto por neutrófilos y monocitos. El síndrome isquemia-reperfusión al que está sometido el injerto durante su extracción y posterior revascularización contribuye a explicar la fisiopatología de la disfunción inicial del riñón trasplantado, definida por la necesidad de diálisis durante la primera semana post-trasplante, y cuya incidencia oscila entre el 10-50%[18], parece que se asocia a un mayor riesgo de rechazo agudo y crónico, una disminución de la supervivencia del injerto a largo plazo y un incremento de los costes del Tx renal[19, 20]. Varios son los factores identificados en el síndrome isquemia-reperfusión: factores directos como los tiempos de isquemia (caliente, fría), y otros menos conocidos como los inmunológicos que modularían la respuesta inmune del injerto hacia un mayor riesgo de rechazo. El óxido nítrico (NO), la endotelina 1, las interleucinas (IL) 2 y 6, actuarían como mediadores de este síndrome[21].

La fisiopatología cardiaca constituye un gran ejemplo donde se hace evidente la influencia de los ritmos circadianos. Se ha demostrado que la tolerancia a la isquemia/reperfusión varía dependiendo del momento del día y está en relación con los ritmos circadianos de los cardiomiocitos. El momento de menor tolerancia coincide con el momento previo al despertar, lo que aumenta el riesgo de infarto. Por lo tanto, la regulación de los ritmos circadianos de los cardiomiocitos puede ser una estrategia efectiva para mejorar la tolerancia a la isquemia/reperfusión[22]. Asimismo, la

isquemia/reperfusión también afecta a los riñones y se ha demostrado que el daño producido por este mecanismo está relacionado con el estrés oxidativo y la activación del complejo NRF2/ARE como forma de defensa[23].

Dos formas diferentes de conservación de órganos (almacenamiento en frío estático y máquina de perfusión hipotérmica) se utilizan para los aloinjertos renales obtenidos de donantes fallecidos. El uso de soluciones de conservación en frío para enjuagar y enfriar rápidamente el riñón seguido de almacenamiento en frío estático en hielo ha sido la técnica de conservación de riñón estándar durante los últimos 50 años. Las temperaturas hipotérmicas inhiben los procesos enzimáticos y reducen el metabolismo de 2 a 3 veces por cada 10°C de reducción de la temperatura. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado de 2009, Moers et al[24], compararon la perfusión mecánica vs. almacenamiento en frío. La perfusión mecánica redujo significativamente el riesgo de FRI (odds ratio ajustado, 0,57; P = 0,01). Igualmente, la perfusión mecánica redujo significativamente la duración de la FRI y se asoció con niveles más bajos de creatinina (Cr) sérica durante las primeras 2 semanas después del Tx, un menor riesgo de fracaso del injerto (índice de riesgo, 0,52; p=0,03) y mayores tasas de supervivencia al año del aloinjerto (94% frente a 90%, p=0,04). Ningún evento adverso grave fue directamente atribuible a la máquina de perfusión. Las tasas de uso de máquinas de perfusión han aumentado constantemente durante la última década, pero siguen siendo muy variables entre los centros de Tx. Los elementos disuasorios e inconvenientes para la perfusión pulsátil son los importantes costes de recuperación añadidos y la mayor posibilidad de error técnico. No obstante, los cambios en la demografía de los donantes que incluyen órganos de donantes con criterios extendidos y la donación después de la muerte circulatoria han llevado a la adopción de técnicas de preservación más diversas. La máquina de perfusión hipotérmica proporciona un flujo dinámico de líquido de perfusión frío al aloinjerto durante el tiempo de preservación, y permite monitorizar parámetros de perfusión como el flujo, la temperatura, la presión y resistencia vascular renal. La evaluación seriada de los datos de la perfusión puede orientar a la decisión de trasplantar o descartar esos riñones[25] .

Ritmos circadianos biológicos

La mayoría de los seres vivos tienen una organización fisiológica, comportamental y metabólica que sigue un ciclo solar de 24 horas. Los cambios dependientes del tiempo en estos parámetros han evolucionado para permitir que las plantas y los animales maximicen su estado físico de acuerdo con señales externas. Los ritmos circadianos son una serie de respuestas anticipatorias a los cambios en el ambiente y se consideran los "relojes" internos que controlan estos cambios. Estos ritmos tienen cuatro características principales. En primer lugar, reflejan el ciclo solar de 24 horas, de ahí la palabra “circadian”, que proviene de las palabras latinas “circa” (cerca o alrededor) y “dian” (día). En segundo lugar, los ritmos circadianos se muestran incluso en ausencia de señales externas, lo que indica que son el resultado de un sistema de tiempo interno. En tercer lugar, estos ritmos pueden ajustarse a señales externas como la luz y el calor. Por último, la periodicidad de los ritmos se mantiene estable en un rango amplio de temperaturas, lo que se conoce como "compensación de temperatura"[26]. Las interrupciones del sistema de tiempo inherente, como la exposición a horarios de

iluminación anormales en el trabajo por turnos crónicos, se asocian con un mayor riesgo de ECV, cerebrovasculares, trastornos metabólicos y cáncer[27]. Además, muchas enfermedades humanas, como el infarto de miocardio, el asma o la artritis reumatoide presentan ritmos circadianos en su patología[28].

El reloj central que regula estos procesos se encuentra en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, pero para conseguir que todo el organismo siga estos ritmos circadianos, también existen relojes periféricos distribuidos por otras partes del cerebro y por el resto de las células del organismo como las cardíacas, las renales o las hepáticas. Estos relojes periféricos están controlados por el reloj central, que proporciona ritmicidad a las células y órganos a través de rutas neuronales y endocrinas[29, 30].

Además, los ritmos circadianos también tienen un papel importante en el sistema inmunológico, ya que los parámetros inmunológicos cambian según la hora del día y la interrupción de los ritmos circadianos se ha relacionado con enfermedades inflamatorias. Un sistema inmunológico controlado por el reloj circadiano permite al organismo anticipar los cambios diarios en la actividad y la alimentación, así como el riesgo de infección o daño tisular[31]. Es importante tener en cuenta que el sistema inmunológico puede ser beneficioso, pero también puede ser perjudicial si sus mecanismos no están regulados adecuadamente. El reloj circadiano ayuda a reducir los costos y aumentar los beneficios del sistema inmunológico, pero una alteración en este reloj puede resultar perjudicial para el organismo (Figura 5A).

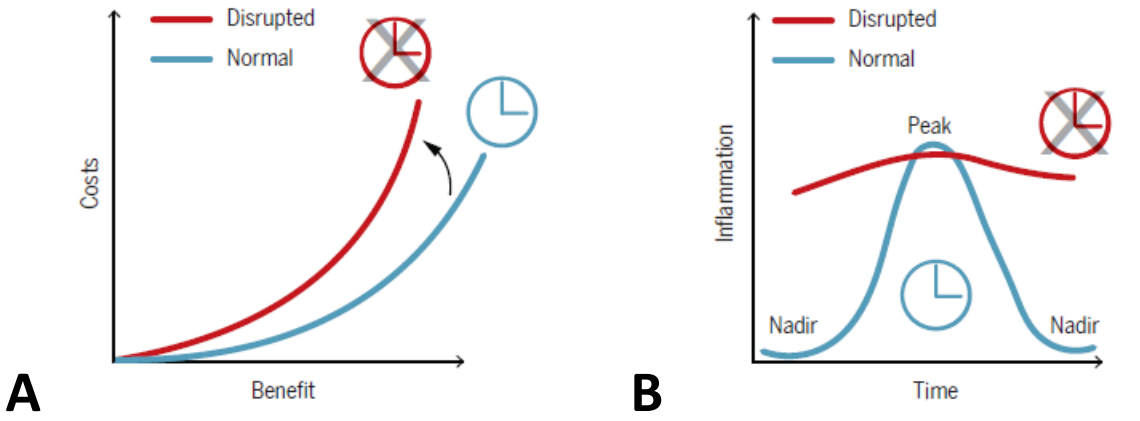

Figura 5: Activación de la respuesta inmune por el reloj circadiano.
Adaptado de Immunity around the clock [32]

Existen tres mecanismos mediante los cuales los ritmos circadianos reducen el daño causado por la activación del sistema inmune. En primer lugar, limitan temporalmente la activación de parte del sistema inmunitario innato para evitar una activación simultánea de todo el sistema. El segundo mecanismo consiste en controlar la duración de la respuesta inflamatoria, limitando la expresión de los genes implicados a una determinada fase del ciclo circadiano. Si el reloj circadiano pierde el control, la duración de la respuesta inflamatoria innata se prolonga (Figura 5B). En tercer lugar, se encargan de controlar el acceso de células de la inmunidad innata a los sitios de inflamación. Si

falla alguno de estos mecanismos, el riesgo de producir un shock séptico aumenta significativamente[32].

En un individuo sano, el sistema inmunológico funciona de manera diferente durante distintos momentos del día. Durante las horas de sueño, la actividad proinflamatoria aumenta, lo que permite el desarrollo de la memoria inmunológica. Por otro lado, los mediadores antiinflamatorios se elevan considerablemente al despertar, preparándose en caso de exposición a algún patógeno[33] .

Regulación circadiana del riñón

Los riñones son órganos cruciales en el mantenimiento de la homeostasis de los fluidos corporales. Históricamente, se ha entendido que la homeostasis es regulada a través de mecanismos renales autoajustables que operan mediante retroalimentación negativa, es decir, respondiendo a cambios ya ocurridos. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los riñones se adaptan a las transiciones homeostáticas inducidas por los ritmos circadianos mediante un mecanismo molecular autónomo que ajusta continuamente las funciones glomerulares y tubulares en previsión de estos cambios circadianos[34]. Aunque se conoce que el ciclo sueño-vigilia tiene este tipo de control, otras funciones importantes del cuerpo también lo tienen, como la regulación de la tensión arterial o la excreción de sodio a través de la orina[30, 35] . La regulación adecuada del ciclo sueño-vigilia es fundamental para el control metabólico del organismo, ya que durante el sueño el consumo de energía se reduce a dos tercios, lo que se traduce en un ahorro de energía destinado a otras funciones importantes del cuerpo, como la inmunidad y la neuroplasticidad.

La evidencia temprana de la existencia de un “reloj renal” proviene de un estudio de 1952 de 5 sujetos humanos en los que la actividad, la luz, la temperatura, la dieta y otras variables que pueden afectar los ritmos circadianos fueron cuidadosamente controladas y monitoreadas. Se observaron ritmos en el flujo de orina y el pH además de la producción de sodio (Na+) y potasio (K+), ambos alcanzando su punto máximo poco después de despertar[36]. En 1975, se observó el ritmo circadiano de excreción de potasio[37]. Estos estudios proporcionaron la primera evidencia de un reloj específico para el riñón. A nivel transcripcional, se ha demostrado que los genes del reloj, como Clock, Bmal1, Cry1, Cry2, Per1 y Per2, oscilan con un ritmo aproximado de 24 horas. En conclusión, la adaptación renal a los ritmos circadianos es un mecanismo importante para mantener la homeostasis del cuerpo y debe ser considerado en la comprensión de la función renal y su relación con otros sistemas del cuerpo[38].

Evidencias del tiempo de clampaje o el momento de realización de la cirugía en la evolución y supervivencia del injerto renal.

Son muchos los factores que pueden intervenir a la hora de llevarse a cabo el Tx renal, tales como las complicaciones secundarias a cuestiones técnicas de la cirugía, el estado físico y mental del cirujano que va a realizar la intervención, el día de la semana en el que se va a realizar la misma y la hora de clampaje/desclampaje del riñón[39, 40].

No son muchos los estudios que han analizado la influencia del momento del clampaje/desclampaje con la supervivencia del injerto y del paciente, y sus resultados, debidos a diferencias metodológicas y procedimentales resultan contradictorios. Así, Sugünes et al[39], concluyen que tanto la cirugía diurna como la nocturna no reflejaban asociación con la supervivencia del injerto. Por su parte, Montaigne et al[41], sobre el análisis retrospectivo de más de 10.000 trasplantes procedente de donantes en ME, informan que la hora del día en que se produce el clampaje influyó en los resultados, mientras que el desclampaje nocturno (frente al diurno) se asoció con una supervivencia postrasplante significativamente peor. Por su parte, Kienzl-Wagner et al[42], en un estudio retrospectivo sobre 873 trasplantes, no encontraron diferencias significativas en la supervivencia del injerto a uno y cinco años entre el Tx diurno o nocturno.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El momento del clampaje y desclampaje se encuentran asociado a los resultados postrasplante, presentando un importante impacto en la tolerancia del órgano a la lesión por isquemia/reperfusión.

Objetivos

El objetivo primario de este trabajo es determinar si el momento del clampaje o desclampaje en trasplantes procedentes de DA se encuentra asociado a la supervivencia del injerto.

Como objetivos secundarios se pretende analizar si el momento del clampaje y desclampaje se encuentra asociado a una función retrasada del injerto y a la supervivencia global de los receptores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio:

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo sobre pacientes trasplantados renales en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para la selección de pacientes:

- ✓ Criterios de inclusión:
  - Pacientes trasplantados renales entre el 1/01/2010 y 31/12/2020
  - Injertos procedentes de DAc y DAnc

- ✓ Criterios de exclusión:
  - Injertos procedentes de donante vivo
  - Injertos procedentes de donante en ME

Durante el período de tiempo señalado se realizaron un total de 497 Tx renales en el HUMV. De ellos, 108 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión propuestos y fueron incluidos en el estudio, (24 procedentes de donante en DAnc y 84 de DAc) los restantes 389 fueron excluidos del estudio (16 por proceder de donante vivo y 373 de donante en ME) (Figura 6).

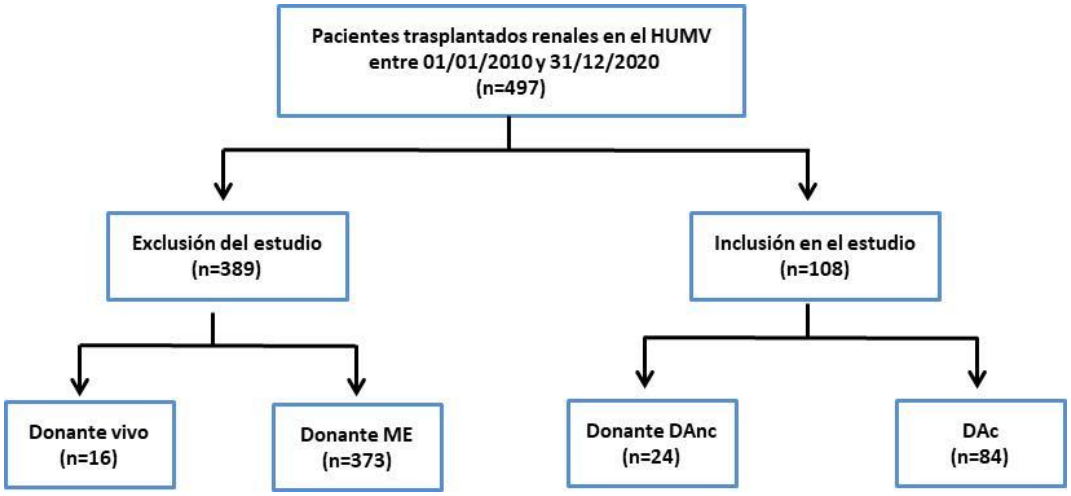

Figura 6. Esquema de flujo de la selección de pacientes.
DA: donante en asistolia, DAc: donante en asistolia controlada, DAnc: donante en asistolia no controlada, HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, ME: muerte encefálica.

Variables analizadas

Se registraron las siguientes variables (Tabla 3).

Tabla 3. Variables registradas

Datos del donante
Edad (años)
Sexo (hombre/mujer)
HTA (si/no)
DM (si/no)
Tipo de donante (DAc, DAnc)
Cr sérica en el momento de la donación (mg/dl)
Datos del receptor
Edad (años)
Sexo (hombre/mujer)
Causa de ERC (NAE, ND, GN, PQ, intersticial, otra)
TRS previo al trasplante (ERCA, HD, DP, Tx)
Número de trasplantes previos
Datos del trasplante
Tipo de trasplante (renal aislado, hepato-renal, páncreas-riñón)
Tratamiento de inducción (ninguno, timoglobulina, basiliximab)
Tiempo de isquemia fría (horas)
Hora de clampaje (AM/PM)
Hora de desclampaje (AM/PM)
Datos de la evolución
Función retrasada del injerto (si/no)
Pérdida del injerto renal durante el seguimiento (si/no)
Causa de pérdida del injerto renal (exitus, recidiva, trombosis, rechazo crónico, rechazo agudo)
Cr sérica a los 12 meses postrasplante (mg/dl)
Situación actual del receptor (exitus, Tx funcionante, reinicio HD, reinicio CAPD)
Días de seguimiento

CAPD: diálisis peritoneal ambulatoria continua, Cr: creatinina, DAc: Donante en asistolia controlada, DAnc: Donante en asistolia no controloda, DM: diabetes mellitus, DP: diálisis peritoneal, ERC: enfermedad renal crónica, ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, GN: glomerulonefritis, HD: hemodiálisis, HTA: hipertensión arterial, NAE: nefroangioesclersosis, ND: nefropatía diabética, PQ: poliquistosis, TRS: tratamiento renal sustitutivo, Tx: trasplante.

Definiciones:

Para la realización del presente trabajo se utilizaron las siguientes definiciones:

- ✓ **Función retrasada del injerto:** necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante
- ✓ **Rechazo durante el primer año:** se estableció el diagnóstico de rechazo conforme a los hallazgos histológicos obtenidos por biopsia renal de acuerdo a los criterios Banff 2019[43] (Tabla 4)

Tabla 4 Criterios Banff 2019 para la clasificación del rechazo mediado por anticuerpos (AbMR) y del rechazo mediado por células T (TCMR) en el trasplante renal.

Categoría 1: Biopsia normal o cambios inespecíficos

Categoría 2: Cambios mediados por anticuerpos

AbMR activo (se deben cumplir los 3 criterios para su diagnóstico):

1. **Evidencia histológica de daño tisular agudo (1 o más de los siguientes criterios):**
   - Inflamación microvascular (g>0 y/o ptc>0)
   - Arteritis de la íntima o transmural (v>0)
   - Microangiopatía trombótica aguda, en ausencia de cualquier otra causa
   - Daño tubular agudo, en ausencia de otra causa aparente

2. **Evidencia de interacción actual o reciente de anticuerpos con el endotelio vascular (1 o más de los siguientes criterios):**
   - Tinción C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes congelados, o C4d>0 por IHC en secciones de parafina
   - Inflamación microvascular moderada ([g + ptc] ≥2)
   - Expresión aumentada de genes fuertemente asociados con AbMR en la biopsia

3. **Evidencia serológica de DSA. La tinción C4d o la expresión de genes validados mencionados en el punto 2 pueden sustituir a los DSA. Sin embargo, la determinación de DSA, incluyendo anticuerpos anti-HLA y no HLA es recomendable cuando se cumplen los criterios 1 y 2**

AbMR crónico activo (se deben cumplir los 3 criterios para su diagnóstico):

1. **Evidencia morfológica de daño tisular crónico (1 o más de los siguientes criterios):**
   - Glomerulopatía del trasplante (cg>0)
   - Severa multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares
   - Fibrosis intimal arterial excluyendo otras causas

2. **Criterios idénticos a los del punto 2 para AbMR activo**

3. **Criterios idénticos a los del punto 3 para AbMR activo**

ABMR crónico (inactivo)

1. **cg >0 y/o ptcml grave (ptcml1)**

2. **Ausencia del criterio 2 de interacción actual/reciente de anticuerpos con el endotelio**

3. **Diagnóstico previo documentado de ABMR activo o crónico activo y/o evidencia previa documentada de DSA**

Tinción C4d sin evidencia de rechazo (se deben cumplir los 4 criterios para su diagnóstico)

1. **Tinción C4d en capilares peritubulares (C4d2 o C4d3 por IF en cortes congelados, o C4d>0 por IHC en secciones de parafina**

2. **Incumplimiento del criterio 1 para AbMR activo o AbMR crónico activo**

3. **No evidencia molecular para AbMR activo o AbMR crónico activo**

4. **No TCMR agudo ni TCMR crónico activo, ni cambios borderline**

Categoría 3: Cambios borderline

- **Focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con inflamación intersticial leve (i1), o tubulitis leve (t1) con inflamación intersticial moderada-grave (i2 o i3)**
- **Ausencia de arteritis intimal o transmural (v=0)**

Categoría 4: TCMR

TCMR agudo:

- **Grado IA:** inflamación intersticial >25% (i2 o i3) con tubulitis moderada (t2)
- **Grado IB:** inflamación intersticial > 25% (i2 o i3) con tubulitis severa (t3)
- **Grado IIA:** ligera arteritis intimal (v1) con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis
- **Grado IIB:** severa arteritis intimal (v2) con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis
- **Grado III**: arteritis transmural y/o necrosis fibrinoide arterial acompañada de arteritis intimal (v3) con o sin inflamación intersticial y/o tubulitis

TCMR crónico activo:

- **Grado IA:** inflamación intersticial > 25% del total de la corteza (i-IFTA2 o i-IFTA3) y > 25% de las áreas con fibrosis intersticial con tubulitis moderada (t2 o t-IFTA2)
- **Grado IB**: inflamación intersticial > 25% del total de la corteza (i-IFTA2 o i-IFTA3) y > 25% de las áreas con fibrosis intersticial con tubulitis severa (t3 o t-IFTA3)
- **Grado II**: arteriopatía crónica del injerto

AbMR: rechazo mediado por anticuerpos; DSA: Anticuerpo donante específico, IF: inmunofluorescencia, IFTA: fibrosis intersticial y atrofia tubular, IHC: inmunohistoquímica, TCMR: rechazo mediado por células T; Adaptado de Loupy et al. (26)

Clasificación de la población:

- ✓ En función de la hora de clampaje la población de estudio fue dividida en:
  - Grupo AM si el clampaje tuvo lugar entre las 00:01 y las 12:00
  - Grupo PM si el clampaje tuvo lugar entre las 12:01 y las 00:00 horas

- ✓ En función de la hora de desclampaje la población de estudio fue dividida en:
  - Grupo AM si el desclampaje tuvo lugar entre las 00:01 y las 12:00
  - Grupo PM si el clampaje tuvo lugar entre las 12:01 y las 00:00 horas

Análisis estadístico

La distribución de las variables continuas se determinó empleando los test de Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk. Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (RIC) para las variables continuas y como número de casos y porcentaje en el caso de variables categóricas.

Para las comparaciones de las variables categóricas se empleó el test de Chi cuadrado, mientras que en el caso de variables continuas se utilizó el test de T Student/U Mann-Whitney cuando la comparación se llevó a cabo entre dos muestras independientes y ANOVA para datos repetidos o prueba de Friedman, en función de que su distribución se ajustase o no a la normalidad.

La supervivencia del injerto y de los pacientes se evaluó mediante el análisis de supervivencia de Kapplan Meier en función del momento de clampaje o desclampaje. La comparación de tasas entre grupos se efectuó con el test log Rank.

La asociación de variables con la FRI se llevó a cabo mediante modelos de regresión logística univariante y multivariante.

Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05. Los análisis se hicieron con los programas SPSS versión 20 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS:

Descripción general de donantes y receptores

Se evaluaron 108 Tx renales procedentes de DA, 24 (22,2%) DAnc y 84 (77,8%) DAc. Los donantes, 74,1% varones tenían una edad media de 52,0 ± 14,6 años. Los receptores, 75,95% varones, contaban con una edad media de 55,8 ± 12,5 años y para un 72,2% de los mismos constituía su primer Tx. Las principales causas de la ERC eran la glomerulonefritis (GN) (31,5%), la nefropatía diabética (ND) (13,9%) y la nefroangioesclerosis (NAE) (13,0%). Como principal TRS, el 65,7% se encontraban recibiendo HD y el 12,0%, DP.

En función del momento del clampaje, en lo que respecta a los donantes, no se observaron diferencias significativas entre los grupos AM y PM, salvo en la edad y los niveles de Cr sérica del donante en el momento del fallecimiento (44,6 ± 13,3 vs. 53,1 ± 14,5 años, p=0,042 y 1,2 ± 0,4 vs. 0,8 ± 0,5mg/dl, p= 0,007). En lo que respecta a los receptores no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. En función del momento de desclampaje, no se observaron diferencias significativas en los datos de donantes o receptores entre ambos grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Descripción general de donantes y receptores. Comparación en función del momento de clampaje/desclampaje.

		Momento clampaje			Momento desclampaje		
	Total (n=108)	**AM (n=14)**	**PM (n=94)**	***p***	**AM (n=36)**	**PM (n=72)**	***p***
Datos del donante							
Edad (años)	52,0 ± 14,6	44,6 ± 13,3	53,1 ± 14,5	0,042	55,3 ± 11,8	50,3 ± 15,5	0,091
Sexo varón, n (%)	80 (74,1%)	11 (78,6%)	69 (73,4%)	1	26 (72,2%)	54 (75%)	0,814
HTA, n (%)	15 (13,9%)	2 (14,3%)	13 (13,8%)	1	7 (19,4%)	8 (11,1%)	0,251
DM, n (%)	14 (13,0%)	----	14 (14,9%)	0,207	6 (16,7%)	8 (11,1%)	0,544
Cr sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,8 ± 0,5	0,007	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,5	0,857
Datos del receptor							
Edad (años)	55,8 ± 12,5	51,6 ± 12,9	56,4 ± 12,5	0,186	54,7 ± 13,9	56,3 ± 11,9	0,531
Sexo varón, n (%)	82 (75,95)	12 (85,7%)	70 (74,5%)	0,511	28 (77,8%)	54 (75,0%)	0,815
Causa de ERC, n (%)							
NAE	14 (13,0%)	1 (7,1%)	13 (13,8%)		6 (16,7%)	8 (11,1%)	
ND	15 (13,9%)	2 (14,3%)	13 (13,85)		6 (16,7%)	9 (12,5%)	
GN	34 (31,5%)	5 (35,7%)	29 (30,9%)		10 (27,8%)	24 (33,3%)	
PQ	13 (12,0%)	--	13 (13,8%)		3 (8,3%)	10 (13,9%)	
Intersticial	8 (7,4%)	1 (7,1%)	7 (74%)		3 (8,3%)	5 (6,9%)	
Otra	24 (22,2%)	5 (35,7%)	19 (20,2%)		8 (22,2%)	16 (22,2%)	
Tipo TRS previo, n (%)				0,292			0,413
ERCA	12 (11,1%)	---	12 (12,8%)		2 (5,6%)	10 (13,9%)	

HD	71 (65,7%)	10 (71,4%)	61 (64,9%)		23 (63,9)	48 (66,7%)	
CAPD	13 (12,0%)	1 (7,1%)	12 (12,8%)		6 (16,7%)	7 (9,7%)	
Tx	12 (11,1%)	3 (21,4%)	9 (9,6%)		5 (13,9%)	7 (9,7%)	
Trasplantes previos, n (%)	30 (27,8%)	6 (42,9%)	24 (25,5%)	0.236	9 (25,0%)	21 (29,2%)	0,782

CAPD: diálisis peritoneal ambulatoria continua, Cr: creatinina, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, GN: glomerulonefritis, HD: hemodiálisis, HTA: hipertensión arterial, NAE: nefroangioesclerosis, ND: nefropatía diabética, PQ: poliquistosis, TRS: terapia renal sustitutiva, Tx: trasplante.

Resultados del trasplante

Un total de 105 trasplantes (97,2%) fueron de riñón aislado y 3 fueron trasplantes combinados (2 de riñón-páncreas, y 1 hepato-renal). La totalidad de los pacientes trasplantados recibieron tratamiento de inducción (56,5% con timoglobulina y 43,5% con basiliximab). El tiempo medio de isquemia fría (TIF) fue de 14,3 ± 7,9 horas, y un 38,0% de los trasplantados presentó FRI.

A lo largo del seguimiento, se perdieron un total de 21 injertos, siendo la trombosis vascular la principal causa de pérdida (8). Otros 8 pertenecían a receptores que fallecieron con injerto funcionante. Al final de seguimiento (período medio de 1.811,2 ± 1.200,7 días), el 87,0% de los receptores presentaban injerto funcionante, un 8,3% fueron declarados exitus y un 4,6% había reiniciado diálisis.

Se observaron diferencias significativas en la FRI en función del momento del clampaje (AM (64,2%) vs. PM (34,0%); p=0,040) y en el TIF en función del momento del desclampaje (AM (8,0 ± 4,5 horas) vs. PM (17,4 ± 7,3 horas); p=<0,001).

Tabla 6. Datos del trasplante. Comparación en función del momento de clampaje/desclampaje

	Comparación en función del momento del clampaje/desclampaje						
		Momento clampaje			**Momento desclampaje**		
	Total (n=108)	**AM (n=14)**	**PM (n=94)**	***p***	**AM (n=36)**	**PM (n=72)**	***p***
Datos del trasplante							
Tipo de trasplante, n (%)				0,021			0,046
Renal aislado	105 (97,2%)	14 (100%)	91 (96,8%)		33 (91,7%)	72 (100%)	
Hepato-renal	1 (0,9%)	---	1 (1,1%)		1 (2,8%)	----	
Páncreas-riñón	2 (1,9%)	----	2 (2,1%)		2 (5,6%)	----	
Tratamiento de inducción, n (%)				0,021			0,681
Timoglobulina	61 (56,5%)	12 (85,7%)	49 (52,1%)		19 (52,8%)	42 (58,3%)	
Basiliximab	47 (43,5%)	2 (14,3%)	45 (47,9%)		17 (47,2%)	30(41,7%)	
Tiempo de isquemia fría (horas)	14,3±7,9	13,2±4,6	14,4±8,3	0,598	8,0 ± 4,5	17,4 ± 7,3	<0,001
Datos de la evolución							
Función retrasada del injerto, n (%)	41 (38,0%)	9 (64,2%)	32 (34,0%)	0,040	10 (27,8%)	31 (43,1%)	0,145
Causa pérdida injerto renal, n (%)				0,815			0,355
No pérdida de injerto	87 (80,6%)	13 (92,9%)	74 (78,7%)		32 (88,9%)	55 (76,4%)	
Exitus con injerto funcionante	8 (7,4%)	1 (7,1%)	7 (7,4%)		2 (5,6%)	6 (8,3%)	
Trombosis	8 (7,4%)	---	8 (8,5%)		---	8 (11,1%)	

Recidiva enfermedad de base	2 (1,9%)	---	2 (2,1%)		1 (2,8%)	1 (1,4%)	
Rechazo crónico	1 (0,9%)	---	1 (1,1%)		---	1 (1,4%)	
Rechazo agudo	2 (1,9%)	---	2 (2,1%)		1 (2,8)	1 (1,4%)	
Situación actual del receptor, n (%)				0,659			0,597
Exitus	9 (8,3%)	1 (7,1%)	8 (8,5%)		2 (5,6%)	7 (9,7%)	
Injerto funcionante	94 (87,0%)	13 (92,9%)	81 (86,2%)		33 (91,7%)	61 (84,7%)	
Reinicio de HD o CAPD	5 (4,6%)	---	5 (5,3%)		1 (2,8%)	4 (5,6%)	

CAPD: diálisis peritoneal ambulatoria continua, HD: hemodálisis.

Asociación con la función retrasada del injerto

En análisis de regresión logística univariante, el TIF se mostró como factor de riesgo para la existencia de FRI (OR=1,06; CI 95% (1,01-1,12); p=0,026), y el clampaje efectuado entre el mediodía y medianoche constituyó un factor protector para la aparición de la FRI (OR=0,29; CI 95% (0,09-0,93); p=0,037). El modelo de regresión logística multivariante reflejó igualmente como variables asociadas a la FRI al TIF (OR=1,07; CI 95% (1,01-1,13); p=0,017) y el clampaje del injerto llevado a cabo entre mediodía y medianoche (PM) (OR=0,25; CI 95% 0,08-0,83); p= 0,024). (Tabla 7)

Tabla 7. Asociación de variables con la función retrasada del injerto

	Análisis univariante			**Análisis multivariante**		
	OR	**IC 95%**	***p***	**OR**	**IC 95%**	***p***
Datos del donante						
Edad (años)	0,98	0,96-1,01	0,177	--	--	--
Sexo varón	0,63	0,25-1,62	0,338	--	--	--
HTA	2,08	0,69-6,24	0,192	--	--	--
DM	0,9	0,28-2,88	0,853	--	--	--
Cr sérica (mg/dl)	2,34	0,96-5,74	0,062	--	--	--
Tipo de donante						
DAnc	Ref					
DAc	0,53	0.21-1,32	0.172	--	--	--
Datos del receptor						
Edad (años)	1,00	0,97-1,03	0,850	--	--	--
Sexo varón, n (%)	0,52	0,20-1,37	0,187	--	--	--
Tipo TRS previo, n (%)						
ERCA	Ref					
HD	0,00	0,0 -	0,999	--	--	--
DP	1,83	0,51-6,66	0,354	--	--	--
Tx	0,6	0,10-3,49	0,570	--	--	--
Datos del trasplante						
Tipo de trasplante						
Renal aislado	Ref					

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	**IC 95%**	***p***	**OR**	**IC 95%**	***p***
Combinado	1,39	0,28-6,98	0,688			
Tratamiento de inducción						
Timoglobulina	Ref					
Basiliximab	0,87	0,40-1,92	0,736	--	--	--
TIF (horas)	1,06	1,01-1,12	0,026	1,07	1,01-1,13	0,017
Hora clampaje						
AM	Ref					
PM	0,29	0,09-0,93	0,037	0,25	0,08-0,83	0,024
Hora de desclampaje						
AM	Ref					
PM	1,97	0,83-4,67	0,126	--	--	--

Cr: creatinina, DAc: donante en asistolia controlada, DAnc: donante en asistolia no controlada, DM: diabetes mellitus, DP: diálisis peritoneal, ERC: enfermedad renal crónica, ERCA: enfermedad renal crónica avanzada, GN: glomerulonefritis, HD: hemodiálisis, HTA: hipertensión arterial, IC: intervalo de confianza, NAE: nefroangioesclerosis, ND: nefropatía diabética, OR: odds ratio, PQ: poliquistosis, Ref: referencia, TIF: tiempo medio de isquemia fría, TRS: terapia renal sustitutiva, Tx: trasplante.

Evolución de la función renal

No se observaron diferencias significativas en los niveles de creatinina, FG y albuminuria a 3, 6, 9 y 12 meses postrasplante en función del momento del clampaje/desclampaje.

Analisis de supervivencia

El análisis de supervivencia del injerto, censurado por muerte con injerto funcionante, no mostró diferencias significativas entre el clampaje del injerto durante el período AM y el período PM (Log rank, p= 0,188), (Figura 7a). Tampoco se observaron diferencias significativas en la supervivencia en función del momento del desclampaje (log rak, p=0,093) (Figura 7b).

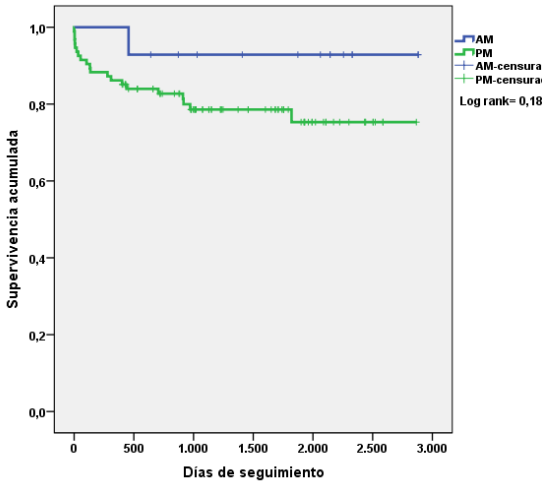

Figura 7a. Supervivencia del injerto en función del momento del clampaje

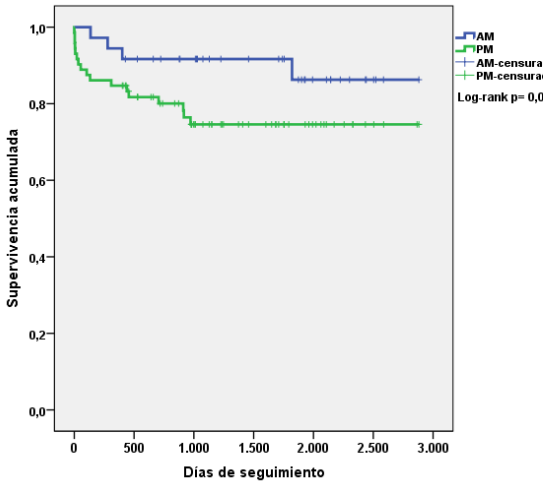

Figura 7b. Supervivencia del injerto en función del momento del desclampaje

En lo que respecta a la supervivencia global de los pacientes, no se observaron diferencias significativas en función del momento del clampaje o desclampaje (Figuras, X, Y)

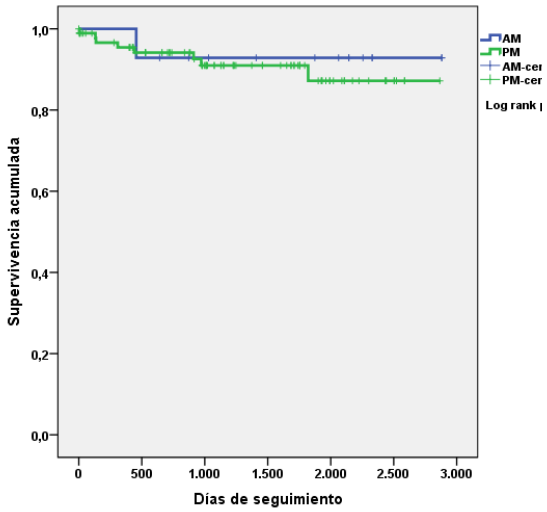

Figura 8a. Supervivencia global del paciente en función del momento del clampaje

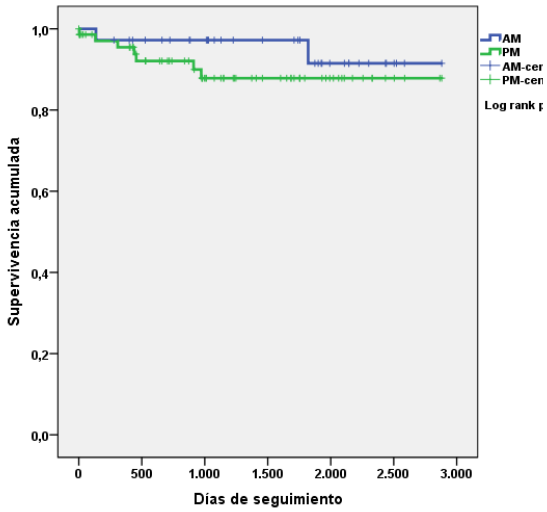

Figura 8b. Supervivencia global del paciente en función del momento del desclampaje

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del presente estudio reflejan diferencias significativas en la FRI en función del momento del clampaje (AM (64,2%) vs. PM (34,0%); p=0,040) y en el TIF en función del momento del desclampaje (AM (8,0 ± 4,5 horas) vs. PM (17,4 ± 7,3 horas); p=<0,001), lo que probablemente sea consecuencia del propio protocolo de trasplante y su adecuación al régimen de horarios de los diferentes turnos de cirugía. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes ni del injerto en función del momento del clampaje/desclampaje. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la evolución de los niveles de Cr, FG y albuminuria en el periodo postrasplante.

El trasplante renal constituye la mejor opción de TRS en la ERC, ya que presenta mayor supervivencia global que el resto de terapias y es la más coste-efectiva, lo que ha condicionado un aumento de pacientes subsidiarios de este tratamiento[44]. Como ha sido comentado con anterioridad, la DA aparece de forma creciente hace unos años motivada por la situación de desequilibrio entre la oferta y la demanda de órganos. Por un lado, pese a que nuestro país es uno de los líderes mundiales a nivel de donación y trasplante, la evolución histórica de la LE muestra un mayor número de inclusiones con respecto a la cantidad de Tx realizados. Por otro lado, la donación tras ME se encontraba en una situación de estancamiento e incluso descenso debido a la disminución de accidentes de tráfico y la mejoría del manejo de los pacientes neurocríticos tras sufrir un accidente cerebrovascular[45, 46.] Dichas razones originaron la búsqueda de nuevas fuentes de órganos a través de los criterios extendidos de donación, entre los que figura la DA[47, 48].

Se ha constatado que los trasplantes de DA presentan una mayor incidencia de FRI que aquellos procedentes de donantes en ME. Así, mientras que la incidencia de la FRI en la DA oscila entre el 20-80 %, en la ME, no suele ser superior al 30 %. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto a corto y largo plazo entre ambos grupos. Aunque la FRI en los trasplantes de donantes en ME se ha relacionado con una mayor incidencia de rechazo y peores resultados a largo plazo en cuanto a función renal y supervivencia del injerto y del paciente, estos resultados no se confirman en el caso de la DA. Los trasplantes de DA que presentan una FRI tienen una supervivencia similar, tanto a corto como a largo plazo, a aquellos con función renal inmediata[49, 50, 51, 52]. A pesar de una probabilidad dos veces mayor de pérdida del injerto en los tres primeros meses postrasplante en el caso de riñones de DA, Snoeijs et al demostraron que un trasplante renal de DA con criterios estándar aporta ventajas en cuanto a supervivencia con respecto a permanecer en diálisis en espera de un riñón de donante en muerte encefálica (DME)[48, 47].

De otro lado, aunque algunos estudios sugieren que las cirugías nocturnas podrían implicar que los resultados del injerto podrían empeorar debido a la limitación de recursos humanos y materiales durante la noche, otros no han hallado diferencias significativas en los resultados del injerto y las tasas de complicaciones quirúrgicas según el momento de la cirugía[53, 54, 55.], lo que sugiere que resulta poco probable que los cambios en los factores humanos y médicos relacionados con la hora del día o el día de

la semana afecten el resultado del injerto. Por lo que se refiere al riñón, si bien se constatado un control circadiano del equilibrio de líquidos y electrolitos y la presión arterial[56] , la afectación circadiana de la lesión renal aguda no se ha evidenciado[57].

El presente estudio deja de lado los trasplantes de DME para centrarse en los trasplantes de DA y determinar así la influencia del momento de clampaje/desclampaje sobre la supervivencia del injerto y de los receptores y su asociación a FRI. Los resultados obtenidos fueron la presencia de asociación significativa entre 2 variables (TIF y clampaje entre mediodía y medianoche) con la presencia de FRI. El TIF constituye un factor de riesgo para la aparición de FRI, mientras que el clampaje entre el mediodía y la medianoche es un factor protector. Con relación al TIF, en un estudio realizado por Locke et al[58], demostraron que reduciendo el TIF por debajo de 12 horas, disminuía la aparición de FRI. De la misma forma, en un estudio realizado por Barreda et al[59], afirman que la TIF es el factor modificable que mayor influencia puede tener en la FRI en los DAc. Además, relacionan de forma sólida el tiempo de isquemia caliente funcional (FWIT) prolongado con una peor supervivencia del injerto. Por lo tanto, se podría concluir que es necesario la reducción del TIF por debajo de 12 horas para optimizar los resultados de los injertos y disminuir la FRI. La conclusión final del presente estudio es que el momento del clampaje podría estar asociado en el desarrollo de función retrasada del injerto en el trasplante renal de DA.

CONCLUSIONES

Respecto a los objetivos planteados, el presente trabajo refleja las siguientes conclusiones:

- Tan solo dos variables mostraron asociación significativa con la FRI: el TIF y el clampaje del injerto entre mediodía y medianoche.

- No se observaron diferencias significativas en los niveles de creatinina, FG y albuminuria a 3, 6, 9 y 12 meses postrasplante en función del momento del clampaje/desclampaje.

- No se observaron diferencias en la supervivencia del injerto en función de la hora del clampaje ni del desclampaje.

- No se observaron diferencias en la supervivencia global de los pacientes en función de la hora del clampaje ni del desclampaje.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernández-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. Aten Primaria. 2014 Nov;46(9):501-19. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2014.09.002. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25288498; PMCID: PMC6983829.

[2] Lorenzo Sellarés V, Luis Rodríguez D. Enfermedad Renal Crónica.En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/136

[3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter. 2013;3:1–150.

[4] Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, Oliveras A, Portoles J, Rubio E, Segura J et al: Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. Nefrologia 2014, 34(3):302-316.

[5] Bello AK, Johnson DW, Feehally J, Harris D, Jindal K, Lunney M, et al. Global Kidney Health Atlas (GKHA): design and methods. Kidney Int Suppl. 2017 Oct;145–53

[6] Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. Nefrologia. 2010;30:78---86

[7] Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, Fácila L, Gamarra J, Gràcia S, Hernández-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, de Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. Aten Primaria. 2014 Nov;46(9):501-19. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2014.09.002. Epub 2014 Oct 5. PMID: 25288498; PMCID: PMC6983829.

[8] Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Nefrología. 2018 Nov;38(6):606–15.

[9] Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, Burns K, Manns B, White C, Madore F, Moist L, Klarenbach S, Barrett B, Foley R, Jindal K, Senior P, Pannu N, Shurraw S, Akbari A, Cohn A, Reslerova M, Deved V, Mendelssohn D, Nesrallah G, Kappel J, Tonelli M; Canadian Society of Nephrology. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ. 2008 Nov 18;179(11):1154-62. doi: 10.1503/cmaj.080351. PMID: 19015566; PMCID: PMC2582781.

[10] Registro Español de Enfermos Renales (REER): Informe 2020. Accesible en: https://www.senefro.org/contents/webstructure/MEMORIA_REER_2020.pdf

[11] Helanterä I, Isola T, Lehtonen TK, Åberg F, Lempinen M, Isoniemi H. Association of Clinical Factors with the Costs of Kidney Transplantation in the Current Era. Ann Transplant. 2019 Jul 2;24:393-400. doi: 10.12659/AOT.915352. PMID: 31263093; PMCID: PMC6625575.

[12] Memoria actividad donación y trasplante España 2021. Accesible en: http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202021.pdf

[13] Barreda P, Miñambres E, Ballesteros MÁ, Mazón J, Gómez-Román J, Gómez Ortega JM, Belmar L, Valero R, Ruiz JC, Rodrigo E. Controlled Donation After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion Does Not Increase Graft Fibrosis in the First Year Posttransplant Surveillance Biopsy. Exp Clin Transplant. 2022 Dec;20(12):1069-1075. doi: 10.6002/ect.2022.0171. PMID: 36718005.

[14] Pérez Villares, J.M.. (2015). Donación en asistolia. Cuadernos de Medicina Forense, 21(1-2), 43-49.

[15] Miñambres E, Rodrigo E, Suberviola B, Valero R, Quintana A, Campos F, Ruiz-San Millán JC, Ballesteros MÁ. Strict selection criteria in uncontrolled donation after circulatory death provide excellent long-term kidney graft survival. Clin Transplant. 2020 Sep;34(9):e14010. doi: 10.1111/ctr.14010. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32573027.

[16] Gavriilidis P, Inston NG. Recipient and allograft survival following donation after circulatory death versus donation after brain death for renal transplantation: A systematic review and meta-analysis. Transplant Rev (Orlando). 2020 Oct;34(4):100563. doi: 10.1016/j.trre.2020.100563. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32576429.

[17] Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? Nefrologia. 2013 Jan 18;33(1):14-26. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11739. PMID: 23364624.

[18] Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447):1814-27. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17406-0. PMID: 15541456.

[19] Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. J Urol. 1996 Jun;155(6):1831-40. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66023-3. PMID: 8618268.

[20] Rutten FF, Ploeg RJ, McDonnell J, Cohen B. The cost-effectiveness of preservation with UW and EC solution for use in cadaveric kidney transplantation in the case of single kidney donors. Transplantation. 1993 Oct;56(4):854-8. doi: 10.1097/00007890-199310000-00015. PMID: 8212206.

[21] Burgos FJ, Linares A, Pascual J, Marcen R, Villafruela J, Zamora J, Cuevas B, Correa C, Gómez V. Modifications of renal blood flow and serum interleukin levels induced by laparoscopic and open living donor nephrectomies for kidney transplant: an experimental study in pigs. Transplant Proc. 2005 Nov;37(9):3676-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.10.083. PMID: 16386502.

[22] Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, Chow CW, Dyck JR, Young ME. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. Circ Res. 2010 Feb 19;106(3):546-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209346. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20007913; PMCID: PMC3021132.

[23] Sun Q, Zeng C, Du L, Dong C. Mechanism of circadian regulation of the NRF2/ARE pathway in renal ischemia-reperfusion. Exp Ther Med. 2021 Mar;21(3):190. doi: 10.3892/etm.2021.9622. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33488799; PMCID: PMC7812573.

[24] Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2009 Jan 1;360(1):7-19. doi: 10.1056/NEJMoa0802289. PMID: 19118301.

[25] Hosgood SA, Brown RJ, Nicholson ML. Advances in Kidney Preservation Techniques and Their Application in Clinical Practice. Transplantation. 2021 Nov 1;105(11):e202-e214. doi: 10.1097/TP.0000000000003679. PMID: 33982904; PMCID: PMC8549459.

[26] Andreani TS, Itoh TQ, Yildirim E, Hwangbo DS, Allada R. Genetics of Circadian Rhythms. Sleep Med Clin. 2015 Dec;10(4):413-21. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.007. PMID: 26568119; PMCID: PMC4758938.

[27] Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. Science. 2010 Dec 3;330(6009):1349-54. doi: 10.1126/science.1195027. PMID: 21127246; PMCID: PMC3756146.

[28] Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. Immunity. 2014 Feb 20;40(2):178-86. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.002. PMID: 24560196.

[29] Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019 Apr;20(4):227-241. doi: 10.1038/s41580-018-0096-9. PMID: 30635659.

[30] De Lavallaz L, Musso CG. Chronobiology in nephrology: the influence of circadian rhythms on renal handling of drugs and renal disease treatment. Int Urol Nephrol. 2018 Dec;50(12):2221-2228. doi: 10.1007/s11255-018-2001-z. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324579.

[31] Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. Science. 2016 Nov 25;354(6315):999-1003. doi: 10.1126/science.aah4966. PMID: 27885005; PMCID: PMC5247264.

[32] Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. Science. 2016 Nov 25;354(6315):999-1003. doi: 10.1126/science.aah4966. PMID: 27885005; PMCID: PMC5247264.

[33] Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. Immunology. 2015 Nov;146(3):349-58. doi: 10.1111/imm.12525. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26301993; PMCID: PMC4610624.

[34] Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. Nat Rev Nephrol. 2018 Oct;14(10):626-635. doi: 10.1038/s41581-018-0048-9. PMID: 30143787.

[35] Stow LR, Gumz ML. The circadian clock in the kidney. J Am Soc Nephrol. 2011 Apr;22(4):598-604. doi: 10.1681/ASN.2010080803. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436284; PMCID: PMC5797999.

[36] MILLS JN, STANBURY SW. Persistent 24-hour renal excretory rhythm on a 12-hour cycle of activity. J Physiol. 1952 May;117(1):22-37. PMID: 14946727; PMCID: PMC1392563.

[37] Moore Ede MC, Brennan MF, Ball MR. Circadian variation of intercompartmental potassium fluxes in man. J Appl Physiol. 1975 Jan;38(1):163-70. doi: 10.1152/jappl.1975.38.1.163. PMID: 1110234.

[38] Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. 2002 Aug 29;418(6901):935-41. doi: 10.1038/nature00965. PMID: 12198538.

[39] Sugünes N, Bichmann A, Biernath N, Peters R, Budde K, Liefeldt L, Schlomm T, Friedersdorff F. Analysis of the Effects of Day-Time vs. Night-Time Surgery on Renal Transplant Patient Outcomes. J Clin Med. 2019 Jul 18;8(7):1051. doi: 10.3390/jcm8071051. PMID: 31323849; PMCID: PMC6678185.

[40] Anderson BM, Mytton JL, Evison F, Ferro CJ, Sharif A. Outcomes After Weekend Admission for Deceased Donor Kidney Transplantation: A Population Cohort Study. Transplantation. 2017 Sep;101(9):2244-2252. doi: 10.1097/TP.0000000000001522. PMID: 27755501.

[41] Montaigne D, Alhawajri N, Jacquelinet M, Coppin A, Frimat M, Bouyé S, Lebuffe G, Staels B, Jacquelinet C, Hazzan M. Day-Time Declamping Is Associated with Better Outcomes in Kidney Transplantation: The Circarein Study. J Clin Med. 2021 May 26;10(11):2322. doi: 10.3390/jcm10112322. PMID: 34073444; PMCID: PMC8198093.

[42] Kienzl-Wagner K, Schneiderbauer S, Bösmüller C, Schneeberger S, Pratschke J, Ollinger R. Nighttime procedures are not associated with adverse outcomes in kidney transplantation. Transpl Int. 2013 Sep;26(9):879-85. doi: 10.1111/tri.12125. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23773175.

[43] Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, Akalin E, Alachkar N, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2318-2331. doi: 10.1111/ajt.15898. Epub 2020 May 28. PMID: 32463180; PMCID: PMC7496245.

[44] Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, Hays R, Howard A, Jones E, Leichtman AB, Merion RM, Metzger RA, Pradel F, Schweitzer EJ, Velez RL, Gaston RS. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Mar;3(2):471-80. doi: 10.2215/CJN.05021107. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256371; PMCID: PMC2390948.

[45] Barlow AD, Metcalfe MS, Johari Y, Elwell R, Veitch PS, Nicholson ML. Case-matched comparison of long-term results of non-heart beating and heart-beating donor renal transplants. Br J Surg. 2009 Jun;96(6):685-91. doi: 10.1002/bjs.6607. PMID: 19434702.

[46] Summers DM, Watson CJ, Pettigrew GJ, Johnson RJ, Collett D, Neuberger JM, Bradley JA. Kidney donation after circulatory death (DCD): state of the art. Kidney Int. 2015 Aug;88(2):241-9. doi: 10.1038/ki.2015.88. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25786101.

[47] Isabel Pérez Flores, Ana I. Sánchez Fructuoso. Trasplante renal de donantes en asistolia. NefroPlus. 2016;8(1):1-6

[48] Snoeijs MG, Schaubel DE, Hené R, Hoitsma AJ, Idu MM, Ijzermans JN, Ploeg RJ, Ringers J, Christiaans MH, Buurman WA, van Heurn LW. Kidneys from donors after cardiac death provide survival benefit. J Am Soc Nephrol. 2010 Jun;21(6):1015-21. doi: 10.1681/ASN.2009121203. Epub 2010 May 20. PMID: 20488954; PMCID: PMC2900965.

[49] Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, Pérez-Contín MJ, Fernández C, Alvarez J, Barrientos A. Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. J Am Soc Nephrol. 2000 Feb;11(2):350-358. doi: 10.1681/ASN.V112350. PMID: 10665943.

[50] Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambühl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):248-55. doi: 10.1056/NEJMoa020274. PMID: 12140300.

[51] Brook NR, White SA, Waller JR, Veitch PS, Nicholson ML. Non-heart beating donor kidneys with delayed graft function have superior graft survival compared with conventional heart-beating donor kidneys that develop delayed graft function. Am J Transplant. 2003 May;3(5):614-8. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00113.x. PMID: 12752318.

[52] Cooper JT, Chin LT, Krieger NR, Fernandez LA, Foley DP, Becker YT, Odorico JS, Knechtle SJ, Kalayoglu M, Sollinger HW, D'Alessandro AM. Donation after cardiac death: the university of wisconsin experience with renal transplantation. Am J Transplant. 2004 Sep;4(9):1490-4. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00531.x. PMID: 15307836.

[53] Fechner G, Pezold C, Hauser S, Gerhardt T, Müller SC. Kidney's nightshift, kidney's nightmare? Comparison of daylight and nighttime kidney transplantation: impact on complications and graft survival. Transplant Proc. 2008 Jun;40(5):1341-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.02.072. PMID: 18589101.

[54] Kienzl-Wagner K, Schneiderbauer S, Bösmüller C, Schneeberger S, Pratschke J, Ollinger R. Nighttime procedures are not associated with adverse outcomes in kidney transplantation. Transpl Int. 2013 Sep;26(9):879-85. doi: 10.1111/tri.12125. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23773175.

[55] Brunschot DM, Hoitsma AJ, van der Jagt MF, d'Ancona FC, Donders RA, van Laarhoven CJ, Hilbrands LB, Warlé MC. Nighttime kidney transplantation is associated with less pure technical graft failure. World J Urol. 2016 Jul;34(7):955-61. doi: 10.1007/s00345-015-1679-0. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26369548; PMCID: PMC4921110.

[56] Tokonami N, Mordasini D, Pradervand S, Centeno G, Jouffe C, Maillard M, Bonny O, Gachon F, Gomez RA, Sequeira-Lopez ML, Firsov D. Local renal circadian clocks control fluid-electrolyte homeostasis and BP. J Am Soc Nephrol. 2014 Jul;25(7):1430-9. doi: 10.1681/ASN.2013060641. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24652800; PMCID: PMC4073428.

[57] Ninni S, Seunes C, Ortmans S, Mouton S, Modine T, Koussa M, Jegou B, Edme JL, Staels B, Montaigne D, Coisne A. Peri-operative acute kidney injury upon cardiac surgery time-of-day. Int J Cardiol. 2018 Dec 1;272:54-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.081. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30077533.

[58] Locke JE, Segev DL, Warren DS, Dominici F, Simpkins CE, Montgomery RA. Outcomes of kidneys from donors after cardiac death: implications for allocation and preservation. Am J Transplant. 2007 Jul;7(7):1797-807. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01852.x. Epub 2007 May 25. PMID: 17524076.

[59] Barreda Monteoliva P, Redondo-Pachón D, Miñambres García E, Rodrigo Calabria E. Kidney transplant outcome of expanded criteria donors after circulatory death. Nefrologia (Engl Ed). 2021 Jun 18:S0211-6995(21)00104-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2021.01.014. Epub ahead of print. PMID: 34154848.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Lara Belmar Vega, mi tutora, y al Dr. Emilio Rodrigo Calabia, mi cotutor, por el apoyo y ayuda recibidos en todo momento durante la realización de este trabajo, a pesar de los contratiempos. Gracias por todos los conocimientos y tiempo invertido, lo cual me ha facilitado enormemente la tarea.

A mi familia, especialmente a mis padres, por su apoyo incondicional durante todos los años de carrera y por los valores tan importantes que me han inculcado desde pequeña como son el esfuerzo y la constancia, que me han ayudado a conseguir mi objetivo. A mi abuelo, por ser mi mayor referente y una gran motivación para intentar ser cada día un poco mejor persona.

A mis amigas, las de siempre y las que me ha dado la carrera, especialmente a Cris, siendo todas ellas un pilar fundamental en mi vida.