

Original

Valor pronóstico de la biopsia renal preimplante en donantes fallecidos de edad avanzada en la función renal al año del trasplante

Juan J. Amenábar^{a,*}, Jhon A. Camacho^a, Nerea Gómez-Larrambe^a, Teresa Visus^a, José I. Pijoan^b, Jaime González del Tánago^c, Sofía Zárraga^a, Jorge García-Olaverri^d y Francisco J. Gaínza^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Cruces-BioCruces Health Research Institute, Barakaldo, España

^b Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Cruces-BioCruces Health Research Institute, Barakaldo, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Cruces-BioCruces Health Research Institute, Barakaldo, España

^d Servicio de Urología, Hospital Universitario Cruces-BioCruces Health Research Institute, Barakaldo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2014

Aceptado el 10 de marzo de 2015

On-line el 15 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Donante fallecido de edad avanzada

Donante con criterio expandido

Biopsia renal preimplante

Trasplante renal

Filtrado glomerular

RESUMEN

Antecedentes: La biopsia renal preimplante puede aportar información útil evolutiva postrasplante.

Objetivo: Analizar el valor pronóstico de la biopsia renal de donantes de edad avanzada respecto al filtrado glomerular estimado MDRD-4 (FGe) al año del trasplante.

Métodos: Estudiamos a 124 receptores de trasplante renal de donantes fallecidos de ≥ 60 años, con biopsia renal preimplante. Los trasplantes fueron realizados en nuestro centro, entre marzo del 2008 y mayo del 2012. Las biopsias se valoraron según el baremo propuesto por O'Valle et al. y se categorizaron en 3 grupos: 0-3, 4-5, 6-8 puntos. Se descartaron los riñones con una puntuación >8 . El 77% de los donantes tenía ≥ 70 años.

Resultados: El FGe medio (DE) del grupo 6-8 al año del trasplante: 38,5 (14,1) mL/min/1,73 m² fue menor que el del grupo 4-5: 46,3 (15,7) (p=0,03) y del grupo 0-3: 49,6 (12,5) (p=0,04). Se registraron 7 (19%) pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m² en el grupo 6-8 vs. 8 (14%) en el grupo 4-5 y ninguno en el grupo 0-3 (p=0,17). En el análisis de regresión logística, OR (IC 95%), que valoró los pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante, la función retrasada del injerto (6,3 [1,9-21,3]) y el rechazo agudo (5,8 [1,1-31]) fueron significativos. La puntuación del daño histológico de las biopsias, grupo 6-8 vs. 0-5, presentó un OR ajustado no significativo de 2,2 (0,7-7,3).

Conclusiones: Los riñones con mayor afectación histológica presentaron un menor FGe al año del trasplante. La función renal retrasada del injerto y el rechazo fueron factores de riesgo significativos de un bajo FGe al año del trasplante.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjose.amenabaribar@osakidetza.eus (J.J. Amenábar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.009>

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Prognostic utility of preimplantation kidney biopsy from deceased older donors in first year post-transplant renal function

A B S T R A C T

Keywords:

Older deceased donor
Expanded criteria donor
Preimplantation kidney biopsy
Kidney transplantation
Glomerular filtration rate

Background: Preimplantation renal biopsy provides potentially valuable information about post-transplant renal function.

Objective: To assess the prognostic value of preimplantation kidney biopsy from older donors in determining 1-year post-transplant estimated glomerular filtration rate MDRD-4 (eGFR).

Methods: We evaluated a cohort of 124 renal transplant recipients from deceased donors ≥ 60 years old, performed at our center between March 2008 and May 2012. Biopsies were assessed by applying the score proposed by O'Valle et al. The overall score was stratified into 3 levels: 0-3, 4-5 and 6-8 points. Kidneys scoring > 8 points were discarded. A total of 77% of the donors were ≥ 70 years.

Results: One year post-transplant, mean eGFR (SD) was lower in transplant recipients with 6-8 points (38.5 [14.1] mL/min/1.73 m²) than in the group scoring 4-5 points (46.3 [15.7] [p=0.03]) and the group scoring 0-3 (49.6 [12.5] [P=.04]). Seven patients (19%) had eGFR < 30 mL/min/1.73 m² 1 year post-transplant in group 6-8 vs. 8 (14%) in group 4-5 and none in group 0-3. In the logistic regression, OR (95% IC), to determine patients with 1-year post-transplant eGFR (< 30 mL/min/1.73 m²), delayed graft function (6.3 [1.9-21.3]) and acute rejection (5.8 [1.1-31]), were significant. The adjusted OR of biopsy score group 6-8 vs. 0-5, was 2.2 (0.7-7.3).

Conclusions: Allografts with higher pathologic score in preimplantation renal biopsy were associated with a worse 1-year post-transplant eGFR. Delayed graft function and acute rejection were significant risk factors for 1-year post-transplant low eGFR.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante renal constituye la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo para las personas que desarrollan una enfermedad renal crónica avanzada. Sin embargo, la oferta de donantes jóvenes, teóricamente ideales, es limitada y no permite cubrir la demanda de pacientes en lista de espera de trasplante renal. Este desequilibrio ha determinado la utilización creciente de donantes de mayor edad, con frecuencia con morbilidad asociada, como la hipertensión arterial o la diabetes, con los que se obtienen buenos resultados clínicos, siempre que la aceptación y la asignación de dichos injertos sean adecuadas¹⁻⁴.

Se han desarrollado varias escalas con la finalidad de valorar la calidad de los riñones de los donantes y establecer su viabilidad y funcionalidad postrasplante. La Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing (OPT/UNOS) definió el concepto de donante con criterio expandido, pero su utilidad pronóstica es limitada, ya que engloba perfiles clínicos heterogéneos con resultados clínicos diferentes^{5,6}. Otros índices estratifican de forma más precisa la supervivencia del injerto, pero con un moderado valor discriminatorio⁷⁻¹¹. La biopsia renal del donante aporta información que puede mejorar la estimación de su pronóstico funcional. Sin embargo, los resultados publicados son controvertidos y su empleo no se ha generalizado^{12,13}.

En el Hospital Universitario Cruces se protocolizó en el año 2008 la biopsia renal de los donantes fallecidos de edad

avanzada con la finalidad de garantizar la calidad de los injertos renales utilizados. En este estudio se analizan los resultados clínicos obtenidos y se valora de forma específica la relación entre las lesiones histológicas y el filtrado glomerular al año del trasplante.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de una cohorte de 124 receptores de trasplante renal. Los trasplantes fueron realizados en nuestro centro entre marzo del 2008 y mayo del 2012, con injertos procedentes de donantes de ≥ 60 años fallecidos por muerte encefálica, con biopsia preimplante. La recogida de los datos evolutivos se realizó hasta mayo del 2013 o hasta la fecha previa de fallecimiento o pérdida del injerto.

Biopsia renal del donante

Se realizó biopsia en todos los donantes de ≥ 70 años y en los de 60-69 años que presentaron antecedentes de HTA o diabetes. En todos los casos se exigió un estado macroscópico adecuado de los riñones y un filtrado glomerular estimado (FGe) MDRD-4 > 60 mL/min/1,73 m². Las muestras de las biopsias se obtuvieron mediante una cuña renal y se incluyeron de forma manual en parafina. La fijación en formol se aceleró, cuando fue necesario, en estufa a 60-70 °C. Se realizaron cortes de 3-4 μ que

fueron teñidos con hematoxilina-eosina y ácido periódico de Schiff. Las lesiones histológicas fueron valoradas por uno de los patólogos de un equipo de 5 de nuestro centro, aplicando el baremo propuesto por O'Valle et al.^{14,15} (tabla 1). Se desecharon los riñones con una puntuación acumulada >8 y aquellos con una valoración parcial de 3 en las lesiones de glomeruloesclerosis, arteriopatía hialina o elastosis miointimal. Los riñones con una puntuación >5 se asignaron a receptores de >60 años, el resto se consideraron aptos para cualquier receptor adulto. En el periodo del estudio, un total de 39 injertos fueron descartados por no adaptarse a los criterios histológicos señalados.

Tratamiento inmunosupresor

Se prescribió terapia inicial cuádruple con corticoides, ácido micofenólico, tacrolimus e inducción con 2 dosis I.V. de basiliximab de 20 mg los días +0 y +4 del trasplante. Se administraron 125 mg de 6-metil-prednisolona I.V. en la intervención quirúrgica, 60 mg/día I.V. los 3 primeros días y a

continuación 30 mg/día de prednisona oral con posterior descenso progresivo hasta 5 mg/día en los 3 primeros meses. La dosis inicial de tacrolimus fue de 0,1 mg/kg/día oral, con ajustes posteriores intentando mantener niveles de 6-8 ng/mL. También recibieron 1.500 mg/día de micofenolato mofetilo o 1.080 mg/día de micofenolato sódico oral en 3 dosis. Los episodios de rechazo agudo fueron tratados con bolos de 250 mg I.V. de 6-metil-prednisolona, 3 días consecutivos.

Definición de variables

En el estudio se incluyeron variables del donante: edad, género, peso, talla, creatinina al ingreso y previa a la extracción, HTA, diabetes, causa de muerte, puntuación de cada componente individual histológico y puntuación acumulada de las lesiones histológicas. Variables del receptor: edad, género, causa de la enfermedad renal, modalidad de tratamiento sustitutivo previo al trasplante, trasplantes previos, tasa histórica y actual de anticuerpos reactivos contra el panel (PRA). Variables basales y evolutivas del trasplante: incompatibilidades HLA A, B, DR, isquemia fría, función retrasada del injerto, rechazo agudo, fallecimiento, reinicio de diálisis, niveles de tacrolimus y creatinina (primer mes, 3 meses, año, 2 años y 3 años) y el cociente proteinuria/creatinina al año del trasplante.

Se definió como función retrasada del injerto la necesidad de diálisis en la primera semana del trasplante. La fecha de la última sesión de diálisis se aceptó como el inicio de la recuperación funcional. Se registraron como rechazos agudos los episodios clínicos tratados con bolos I.V. de 6-metil-prednisolona. La puntuación acumulada de las lesiones histológicas se categorizó de forma arbitraria, pero con la intención de optimizar su análisis estadístico, en 3 grupos: 0-3, 4-5 y 6-8 puntos.

La variable final del estudio fue el filtrado glomerular al año del trasplante, estimado mediante la ecuación MDRD-4. Se analizó su valor medio, su distribución categórica: <30, 30-59, ≥ 60 mL/min/1,73 m² y la incidencia de pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m².

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen mediante la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y los cuartiles (Q1-Q3) en caso de distribución no normal. Las variables categóricas se expresan en frecuencias absolutas y porcentajes. La asociación de variables categóricas se analizó mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según los valores esperados. Se estimó la supervivencia de los injertos mediante la metodología de Kaplan-Meier. Las medias del FGe al año del trasplante de los grupos histológicos: 0-3, 4-5, 6-8 puntos, se compararon mediante el test de ANOVA, con contrastes *post hoc*, si en el test global la $p < 0,05$. La relación entre la puntuación histológica y la incidencia de pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante se evaluó mediante análisis de regresión logística. En el análisis univariante se evaluaron la puntuación histológica y las variables clínicas potencialmente influyentes en dicho resultado. En el modelo multivariante se incluyeron la puntuación histológica, que se mantuvo fija, y las variables que en el análisis univariante

Tabla 1 – Puntuación de las lesiones histológicas renales preimplante

Glomeruloesclerosis

- 0. Ausencia
- 1. 0-10%
- 2. 11-20%
- 3. >20%

Fibrosis capsular glomerular

- 0. Ausencia
- 1. 0-15%
- 2. 16-40%
- 3. >40%

Glomérulos quistificados

- 0. Ausencia
- 1. 0-15%
- 2. 16-40%
- 3. >40%

Arteriopatía hialina

- 0. Ausencia
- 1. No oclusiva en < 50% de las arterias
- 2. No oclusiva en > 50% de las arterias
- 3. Oclusiva en > 50% de las arterias

Elastosis miointimal

- 0. Ausencia
- 1. Engrosamiento de la íntima que reduce la luz 0-20%
- 2. Engrosamiento de la íntima que reduce la luz 21-50%
- 3. Engrosamiento de la íntima que reduce la luz > 50%

Atrofia tubular

- 0. Ausencia
- 1. Atrofia < 4/20 campos (x40)
- 2. Atrofia 4-10/20 campos (x40)
- 3. Atrofia > 10/20 campos (x40)

Fibrosis intersticial

- 0. Ausencia
- 1. Fibrosis < 3/20 campos (x40)
- 2. Fibrosis 3-8/20 campos (x40)
- 3. Fibrosis > 8/20 campos (x40)

Tabla 2 – Características basales, clínicas y demográficas de los donantes y pacientes trasplantados

Variable	Total trasplantes N = 124
Edad del donante, años	
Media (DE)	72,5 (4,9)
60-69	29 (23)
70-80	95 (77)
Donantes varones, N (%)	53 (43)
Causa de muerte del donante, N (%)	
Hemorragia cerebral	107 (86)
Traumatismo craneoencefálico	10 (8)
Otras	7 (6)
Donantes con antecedentes de HTA, N (%)	56 (45)
Donantes con antecedentes de diabetes, N (%)	17 (14)
Creatinina del donante, mg/dl, media (DE)	0,67 (0,17)
Filtrado glomerular MDRD-4 del donante, ml/min/1,73 m ² , media (DE)	107 (28)
Edad del receptor, años	
Media (DE)	66,8 (6,3)
<60	14 (11)
60-69	68 (55)
70-79	42 (34)
Receptores varones, N (%)	84 (68)
Causa de enfermedad renal, N (%)	
No filiada	29 (23)
Glomerular	21 (17)
Vascular	22 (18)
Poliquistosis	23 (19)
Diabetes	10 (8)
Otras	19 (15)
Modalidad de diálisis, N (%)^a	
Hemodiálisis	82 (71)
Diálisis peritoneal	36 (29)
Tiempo en diálisis pretrasplante, meses mediana (Q1-Q3)	26 (17-41)
PRA actual del receptor, N (%)	
Negativo	104 (84)
1-50	17 (14)
51-100	3 (2)
Pacientes con trasplante renal previo, N (%)	12 (10)
Incompatibilidades HLA A-B-DR, N (%)	
0-2	23 (19)
3-4	92 (74)
5-6	9 (7)
Isquemia fría, horas, media (DE)	18,4 (3,3)
Puntuación de la biopsia, N (%)	
0-3	19 (15)
4-5	63 (51)
6-8	42 (34)

^a Información no disponible en 6 pacientes.

presentaron una $p < 0,20$. Se retiraron progresivamente del modelo las variables de mayor valor de p hasta obtener un modelo en el que todas las variables predictoras mostraban una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM-SPSS 20.0.

Resultados

La **tabla 2** muestra las características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio. El 77% de los donantes tenía ≥ 70 años, el 45% presentaron HTA y el 14% diabetes. El 89% de los receptores tenía ≥ 60 años. El FGe de todos los donantes fue >60 mL/min/1,73 m². En la **tabla 3** se indica la distribución de las lesiones histológicas de las biopsias renales preimplante. Estas mostraron una mediana (Q1-Q3) de 48 glomérulos (32-71) y 2 arterias (1-3). En 11 biopsias (9%) no se visualizaron arterias. Un total de 19 biopsias (15%) obtuvieron una puntuación de 0-3, 63 (51%) 4-5 y 42 (34%) una valoración de 6-8 puntos.

En la **tabla 4** se presentan los resultados obtenidos, tanto globales como en cada una de las categorías histológicas. El 68% de los injertos funcionaron de forma inmediata tras el trasplante, el 8% nunca funcionaron y el resto lo hicieron al cabo de una media de 10 días. El 8% de los pacientes recibieron bolos de corticoides por sospecha de rechazo agudo.

Tabla 3 – Distribución de las lesiones histológicas de las biopsias renales preimplante

Tipo y grado de las lesiones histológicas	Total biopsias 124 N (%)
Glomerulosclerosis	
0	11 (9)
1	85 (68)
2	27 (22)
3	1 (1)
Fibrosis capsular	
0	81 (65)
1	42 (34)
2	1 (1)
3	0
Glomérulos quistificados	
0	83 (67)
1	38 (30)
2	2 (2)
3	1 (1)
Arteriopatía hialina	
0	83 (67)
1	40 (32)
2	1 (1)
3	0
Elastosis miointimal	
0	25 (20)
1	77 (62)
2	11 (9)
3	0 (0)
No disponible	11 (9)
Atrofia tubular	
0	8 (7)
1	107 (86)
2	9 (7)
3	0
Fibrosis intersticial	
0	19 (15)
1	99 (80)
2	6 (5)
3	0

Tabla 4 – Resultados clínicos postrasplante, globales y agrupados, según la puntuación histológica de las biopsias

Resultado	Puntuación de las biopsias			Total
	0-3	4-5	6-8	
Nº de trasplantes	19	63	42	124
Función inmediata del injerto. N (%)	14 (74)	45 (71)	25 (60)	84 (68)
Rechazos clínicos primer año. N (%)	1 (5)	7 (11)	2 (5)	10 (8)
Fallecimientos en el primer año. N (%)				
Causas infecciosas	0	3 (5)	0	3 (2)
Pancreatitis	1 (5)	0	0	1 (1)
Total	1 (5)	3 (5)	0	4 (3)
Pérdidas de injerto en el primer año. N (%)				
Trombosis del injerto	0	4 (6)	4 (10)	8 (6)
Sangrado quirúrgico	0	0	1 (2)	1 (1)
Síndrome hemolítico urémico	0	0	1 (2)	1 (1)
Fibrosis y atrofia tubular	0	0	4 (10)	4 (3)
Total	0	4 (6)	10 (24)	14 (11)
Supervivencia del injerto, muertes censuradas. N a riesgo (Supervivencia %)				
Mes 12	18 (100)	56 (93,7)	32 (76,2)	106 (89)
Mes 24	14 (100)	33 (93,7)	15 (76,2)	62 (89)
Mes 36	12 (100)	27 (84,8)	6 (76,2)	45 (84)

Cuatro pacientes (3%) fallecieron en el primer año del trasplante. Un total de 14 pacientes (11%) perdieron el injerto en ese periodo de tiempo, en 8 casos por trombosis arterial o venosa del injerto, 4 del grupo histológico 6-8 y otros 4 del grupo 4-5. Cuatro pacientes del grupo 6-8 perdieron el injerto con lesiones de fibrosis, atrofia tubular y lesiones vasculares crónicas inespecíficas. La supervivencia global de los injertos, censurando los fallecimientos, fue de un 89% al primer y segundo año y del 84% al tercer año.

En 110 pacientes se analizó la relación de la puntuación obtenida en la biopsia renal preimplante y el FGe al año del trasplante. Se descartaron del análisis 14 pacientes: 4 por fallecimiento en el primer año postrasplante, 8 por trombosis del injerto, un paciente con síndrome hemolítico urémico y una pérdida de injerto asociada a sangrado postoperatorio. Sí se incluyó a los 4 pacientes del grupo 6-8 que perdieron el injerto con lesiones ya referidas de fibrosis y atrofia tubular; a estos pacientes se les asignó al año del trasplante un filtrado de 10 ml/min/1,73 m². Dieciocho pacientes (16%) obtuvieron una puntuación acumulada de 0-3, 56 (51%) valores de 4-5 y 36 (33%) una valoración de 6-8 puntos. Las biopsias mostraron una mediana (Q1-Q3) de 48 glomérulos (33-73) y 2,3 arterias (1-3). En 9 biopsias (8%) no se visualizaron arterias. La edad de los donantes con puntuación de 6-8 fue mayor que la del resto de los grupos, sin que registraran diferencias relevantes en el resto de las características basales clínicas ni demográficas analizadas. En cuanto a resultados clínicos, la incidencia de pacientes con función retrasada del injerto fue de 4 (22%) en el grupo 0-3, 14 (25%) en el grupo 4-5 y 11 (31%) en la categoría 6-8 (p=0,80). El tiempo de inicio de función de dichos injertos fue similar en los 3 grupos. Nueve pacientes presentaron rechazo agudo: uno (6%), 6 (11%) y 2 (6%), respectivamente en los grupos: 0-3, 4-5, 6-8 (p=0,72). La supervivencia de los injertos a los 3 años del trasplante, censurando los fallecimientos, fue del 100% en el grupo 0-3, 91% en el 4-5 y 89% en el 6-8 (tabla 5).

Con relación al FGe, resultado principal del estudio, se detectaron diferencias estadísticas. El FGe medio (DE) del grupo 6-8: 38,5 (14,1) mL/min/1,73 m² fue menor que el alcanzado en el grupo con puntuación 4-5: 46,3 (15,7) mL/min/1,73 m² (p=0,03) y el conseguido en el grupo 0-3: 49,6 (12,5) mL/min/1,73 m² (p=0,04). Así mismo, se detectó una asociación significativa (p=0,04) entre la puntuación de las biopsias y la distribución categórica del FGe al año del trasplante. Los pacientes con mayor puntuación presentaron una distribución más desfavorable (tabla 6).

La incidencia de pacientes con baja función renal al año del trasplante, FGe < 30 mL/min/1,73 m², fue de 7 (19%) en el grupo 6-8, 8 (14%) en el 4-5 y nula en los pacientes con puntuación 0-3. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0,17). En el análisis de regresión logística univariante, que analizó dicha incidencia de pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante, las variables que mostraron una asociación con un valor de p < 0,20 fueron la modalidad de diálisis (hemodiálisis vs. diálisis peritoneal), la función retrasada del injerto, el rechazo agudo, la HTA del donante, la diabetes mellitus del donante y la puntuación histológica final de la biopsia. La atrofia tubular, la fibrosis intersticial, la arteriopatía hialina y la elastosis miointimal valoradas individualmente también presentaron una p < 0,20. La función retrasada del injerto fue la única variable que presentó una asociación estadísticamente significativa (p < 0,05). En el modelo multivariante final (tabla 7) las variables que mostraron asociación significativa fueron la función retrasada del injerto y el rechazo agudo. La puntuación del daño histológico de las biopsias, grupo 6-8 vs. 0-5, presentó una OR ajustada no significativa de 2,2 (IC 95%, 0,7-7,3). En estos análisis de regresión, la puntuación de las biopsias se categorizó en 2 grupos: 0-5 y 6-8, debido a que en los pacientes del grupo 0-3 no hubo pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m².

Tabla 5 – Características clínicas de los 110 trasplantes incluidos en el análisis de la función renal postrasplante

Variable	Puntuación de las biopsias			p
	0-3	4-5	6-8	
N.º de trasplantes (%)	18 (16)	56 (51)	36 (33)	
Edad de los donantes, años, Media (DE)	71,4 (4,3)	71,3 (5,3)	74,3 (3,9)	0,01
Donantes varones, N (%)	5 (28)	20 (35)	15 (42)	0,45
Causa de fallecimiento de los donantes, N (%)				
Hemorragia cerebral	16 (89)	52 (93)	27 (75)	0,06
Traumatismo craneoencefálico	0	2 (3,5)	6 (17)	
Otras	2 (11)	2 (3,5)	3 (8)	
Donantes con antecedentes de HTA, N (%)	7 (39)	25 (45)	18 (50)	0,72
Donantes con antecedentes de diabetes, N (%)	0	8 (14)	7 (19)	0,11
Creatinina del donante, mg/dl, media (DE)	0,61 (0,10)	0,65 (0,16)	0,71 (0,19)	0,11
Filtrado glomerular MDRD-4 del donante, mL/min/1,73m ² , media (DE)	112 (22)	109 (28)	105 (30)	0,64
Isquemia fría, horas, media (DE)	18,7 (2,9)	18,3 (3,8)	18,4 (3,4)	0,95
Edad de los receptores, años, media (DE)	64,8 (6,2)	66,9 (6,4)	67,7 (6,3)	0,28
Receptores varones, N (%)	10 (56)	38 (68)	28 (78)	0,25
Retrasplantes, N (%)	3 (17)	5 (9)	2 (6)	0,44
Incompatibilidades HLA A-B-DR, N (%)				
0-2	4 (22)	13 (23)	3 (8)	0,08
3-4	11 (61)	40 (72)	32 (89)	
5-6	3 (17)	3 (5)	1 (3)	
PRA actual, N (%)				
Negativo	15 (83)	50 (89)	31 (86)	0,36
1-50	3 (17)	6 (11)	3 (8)	
> 50	0	0	2 (6)	
Modalidad de diálisis, N (%)				
Hemodiálisis	10 (56)	40 (71)	28 (78)	0,23
Diálisis peritoneal	8 (44)	16 (29)	8 (22)	
Función retrasada del injerto, N (%)	4 (22)	14 (25)	11 (31)	0,80
Tiempo de inicio de función eficaz, días, media (DE)	10,7 (5,6)	10,5 (6,1)	9,1 (6,9)	0,84
Rechazo clínico en el primer año, N (%)	1 (6)	6 (11)	2 (6)	0,72
Supervivencia del injerto, muertes censuradas				
N en riesgo (% supervivencia)				
Mes 12	18 (100)	56 (100)	32 (89)	0,14 ^a
Mes 24	14 (100)	33 (100)	15 (89)	
Mes 36	12 (100)	27 (91)	6 (89)	
Proteinuria/creatinina mes 12, N (%)				
< 0,3	14 (78)	34 (62)	22 (73,3)	0,63
0,3-1	4 (22)	16 (29)	7 (23,3)	
> 1	0	5 (9)	1 (3,3)	

^a Test Log Rank Mantel.**Tabla 6 – Asociación entre la puntuación de las lesiones de las biopsias preimplante y el filtrado glomerular estimado MDRD-4 (mL/min/1,73 m²) al año del trasplante**

Variables	Puntuación de las biopsias			p
	0-3	4-5	6-8	
N.º de trasplantes	18	56	36	
Filtrado glomerular, media (DE)	49,6 (12,5)	46,3 (15,7)	38,5 (14,1)	0,01 ^a
Filtrado glomerular categorizado en estadios funcionales, N (%)				
<30 ^b	0	8 (14)	7 (19)	
30-59	14 (78)	38 (68)	28 (78)	
≥ 60	4 (22)	10 (18)	1 (3)	0,04 ^c

^a Test de ANOVA. Contraste post hoc, test Bonferroni: Grupo 6-8 vs 0-3 p=0,03. Grupo 6-8 vs 4-5 p= 0,04.^b Incluye 4 pacientes, del grupo 6-8, con pérdida de injerto que reiniciaron diálisis en el primer año del trasplante y se les asignó un filtrado de 10 ml(min/1,73 m²).^c Test exacto de Fisher.

Tabla 7 – Regresión logística multivariante que analiza como variable resultado la existencia de un FGe <30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante

Variable	OR (IC 95%)	p
Función retrasada del injerto	6,3 (1,9-21,3)	0,03
Rechazo agudo	5,8 (1,1-31)	0,04
Puntuación biopsia 6-8 vs. 0-5	2,2 (0,7-7,3)	0,20

Discusión

Presentamos los resultados de un estudio de seguimiento de 124 receptores de trasplante renal procedente de donantes de edad avanzada en los que se realizó biopsia renal preimplante. Los resultados globales conseguidos en cuanto a mortalidad, supervivencia del injerto, trombosis del injerto, funcionamiento inicial del injerto, rechazo agudo y filtrado glomerular concuerdan con los referidos en la literatura en trasplantes realizados con un perfil clínico similar^{3,16}.

El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar la relación entre el grado de severidad de las lesiones histológicas de las biopsias renales realizadas y el FGe al año del trasplante. Los estudios que han abordado el valor pronóstico de la biopsia renal preimplante son heterogéneos, tanto en su metodología como en los resultados obtenidos. La glomerulosclerosis del donante fue la lesión inicial más estudiada, una afectación $\geq 20\%$ se asoció con una peor evolución del injerto^{17,18}. Según los datos de la OPTN/UNOS, con 2.096 riñones biopsiados, solamente los riñones con glomerulosclerosis < 6% presentaron una ligera mejor supervivencia del injerto a los 5 años que el resto de los grupos¹⁹. Las lesiones vasculares y túbulo-intersticiales también se han asociado con peores resultados evolutivos²⁰⁻²². Con la finalidad de mejorar su utilidad pronóstica se han propuesto varias escalas para puntuar de forma global las lesiones renales anteriores. Las más difundidas son la de Pirani-Remuzzi²³ y el Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI)²⁴. También se han utilizado escalas basadas en los criterios de Banff, pero por el momento no existe una propuesta específica de dicho grupo²⁵⁻³⁰. Todas ellas muestran, con sus limitaciones y sus diferencias metodológicas, una asociación entre la severidad de las lesiones histológicas y la evolución funcional de los injertos, tanto en términos de filtrado glomerular como en la supervivencia del injerto. Sin embargo, el análisis de las curvas ROC de los estudios realizados muestra que su capacidad discriminadora, referida a la supervivencia de los injertos, es moderada, con valores de área bajo la curva de 0,7-0,8^{12,13,31-33}. La escala de O'Valle et al.¹⁴⁻¹⁵ utilizada en este estudio fue una propuesta empírica desarrollada por patólogos de nuestro país, diseñada específicamente para valorar el daño histológico crónico de las biopsias renales de los donantes. Las biopsias fueron procesadas en parafina, procedimiento que consume más tiempo y recursos que la congelación, pero permite una mejor valoración de los distintos compartimentos renales³⁴.

El FGe medio y la incidencia de pacientes con FGe < 30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante fueron los resultados principales de nuestro estudio. Estas variables ya han sido utilizadas anteriormente en otras publicaciones, por ser

factores pronósticos de gran impacto en la supervivencia de los injertos renales a medio-largo plazo^{29-33,35-38}. En nuestros resultados, los injertos con una puntuación de 6-8 alcanzaron al año del trasplante un filtrado glomerular medio inferior al conseguido en los otros 2 grupos. También fue el grupo que registró una mayor incidencia de injertos con bajo FGe < 30 mL/min/1,73 m² al año del trasplante, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La asociación entre la severidad de la afectación histológica de la biopsia preimplante y el FGe evolutivo del injerto ya ha sido referida en otras publicaciones²⁹⁻³³. En nuestro análisis, la función retrasada del injerto y el rechazo agudo se asociaron de forma significativa con la presentación de una baja función renal al año del trasplante, FGe < 30 mL/min/1,73 m². Los pacientes del grupo 6-8 tuvieron una ligera mayor incidencia de función retrasada del injerto, que ha podido influir en la peor función renal de dicho grupo. Hay estudios que muestran una asociación entre las lesiones renales preimplante del donante, la incidencia de función retrasada y la evolución del filtrado glomerular del injerto^{21,22,27}. La incidencia de rechazos agudos fue baja, muy similar, en los 3 grupos analizados.

En la interpretación de los resultados obtenidos debemos reseñar algunas consideraciones y limitaciones: 1. Los criterios histológicos utilizados en la aceptación de los injertos descartaron el empleo de riñones con afectación histológica más severa; esto impide la valoración de su influencia en los resultados. 2. En el análisis del filtrado glomerular al año del trasplante se excluyó a los pacientes que fallecieron o perdieron el injerto en el primer año del trasplante, salvo 4 pérdidas del injerto que se consideraron relacionadas con la calidad de los riñones implantados, con lesiones inespecíficas de fibrosis y atrofia tubular en la biopsia postrasplante. A estos pacientes se les asignó un FGe de 10 mL/min/1,73 m². Las trombosis de injerto se consideraron complicaciones técnicas, no relacionadas directamente con las lesiones parenquimatosas preimplante. 3. No se controló la variabilidad entre los patólogos que analizaron las biopsias. 4. En 9 biopsias no se observaron arterias, por lo que no se les puntuó la elastosis miointimal. Esto supone un posible error de clasificación que ha podido incluir a algunos de estos trasplantes en un grupo histológico inferior al que les hubiera correspondido. Este hecho ha podido reducir las diferencias clínicas encontradas entre los grupos de mayor y menor severidad histológica. 5. El número de pacientes analizados limitó la potencia de los análisis estadísticos realizados.

En este estudio podemos concluir que nuestros resultados globales del trasplante renal con donantes de edad avanzada, con los criterios de aceptación y asignación utilizados, han sido adecuados. Los riñones con mayor daño estructural en la biopsia preimplante, una puntuación histológica de 6-8, han evolucionado con peor función renal al año del trasplante, que puede condicionar, como ya ha sido referido en estudios previos, una peor supervivencia de dichos injertos a medio-largo plazo³⁰⁻³³. La función retrasada del injerto ha sido una variable determinante en la incidencia de injertos con baja función renal al año del trasplante, un aspecto en el que debemos intervenir para mejorar los resultados obtenidos. El rechazo agudo también ha incidido en la función evolutiva de los injertos, pero su incidencia en nuestra serie ha sido muy baja.

En nuestra opinión, la utilización de riñones con daño estructural crónico supone una penalización en los resultados del trasplante, pero asumible en muchos casos, especialmente en receptores de edad avanzada. Es difícil establecer el límite de daño histológico que excluya el trasplante. En nuestro estudio hemos establecido un límite cauteloso, similar al utilizado en otras escalas histopatológicas^{23,28,29}. Admitir riñones con más afectación histológica aumentaría el número de injertos disponibles, pero con unos resultados globales presumiblemente peores. La biopsia preimplante tiene sus limitaciones, requiere una disponibilidad localizada de patólogos entrenados, su valor pronóstico funcional individual es moderado y puede descartar riñones viables. Sin embargo, a pesar de estas debilidades, la biopsia renal preimplante permite establecer la severidad de las lesiones renales del donante. Una información que consideramos útil, especialmente en donantes de edad avanzada o con movilidad vascular asociada, que complementa la valoración clínica-analítica habitual del donante y macroscópica del injerto, y ayuda a decidir con más criterio la aceptación y asignación de los riñones a trasplantar. Futuras iniciativas deberían validar de forma rigurosa alguna de las escalas existentes o modificaciones de las mismas y consensuar su uso como garante de calidad de nuestra actividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a los coordinadores de trasplante del Hospital Universitario Cruces por su colaboración en la obtención de los datos del donante.

BIBLIOGRAFÍA

- Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:589-97.
- Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83:1069-74.
- Pascual J, Zamora J, Pirsch JD. A systematic review of kidney transplantation from expanded criteria donors. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:553-86.
- Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1680-7.
- Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: An approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation*. 2002;74:1281-6.
- Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
- Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Improved scoring system to assess adult donor cadaver renal transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3:715-21.
- Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2005;5:757-65.
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The kidney donor risk index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
- Watson CJ, Johnson RJ, Birch R, Collett D, Bradley JA. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2012;93:314-8.
- Jochmans I, Pirenne J. Graft quality assessment in kidney transplantation: Not an exact science yet! *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16:174-9.
- Hopfer H, Kemény E. Assessment of donor biopsies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18:306-12.
- Dare AJ, Pettigrew GJ, Saeb-Parsy K. Preoperative assessment of the deceased-donor kidney: From macroscopic appearance to molecular biomarkers. *Transplantation*. 2014;97:797-807.
- O'Valle F, Gómez-Morales M, Osuna A, Aguilar M, Olmo A, Asensio C, et al. Valoración protocolizada de la biopsia renal de donante añoso. Propuesta de un nuevo sistema de puntuación. *Nefrología*. 2000;20 Suppl 4:83.
- O'Valle F, Gómez-Morales M, Reguero ME, Aguilar M, Olmo A, Espigares B, et al. Morfología y marcadores moleculares de lesión de riñones de donantes añosos. *SEDYT*. 2000;21:1-7.
- Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Farney AC, Hartmann EL, Moore PS, et al. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation. A spectrum or specter of quality? *Ann Surg*. 2006;243:594-603.
- Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO, et al. Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation*. 1995;60:334-9.
- Escofet X, Osman H, Griffiths DFR, Woydag S, Jurewicz WA. The presence of glomerular sclerosis at time zero has a significant impact on function after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75:344-6.
- Bajwa M, Cho YW, Pham PT, Shah T, Danovitch G, Wilkinson A, et al. Donor biopsy and kidney transplant outcomes: An analysis using the Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing. *Transplantation (OPTN-UNOS) database*. 2007;84:1399-405.
- Arias LF, Blanco J, Sánchez-Fructuoso A, Prats D, Duque E, Sáiz-Pardo M, et al. Histologic assessment of donor kidneys and graft outcome: Multivariate analyses. *Transplant Proc*. 2007;39:1368-70.
- Matignon M, Desvaux D, Noël LH, Roudot-Thoraval F, Thervet E, Audard V, et al. Arteriolar hyalinization predicts delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Transplantation*. 2008;86:1002-5.
- Cockfield SM, Moore RB, Todd G, Solez K, Gourishankar S. The prognostic utility of deceased donor implantation biopsy in determining function and graft survival after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:559-66.
- Remuzzi G, Griño J, Ruggenti P, Beatini M, Cole EH, Mildford EL, et al. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2591-8.
- Munivenkatappa RB, Schweitzer EJ, Papadimitriou JC, Drachemberg CB, Thom KA, Perencevich EN, et al. The Maryland Aggregate Pathology Index: A deceased donor kidney biopsy scoring system for predicting graft failure. *Am J Transplant*. 2008;8:2316-24.

25. Racusen L, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of kidney allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55:713-23.
26. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplant.* 2008;8:753-60.
27. Lopes JA, Moreso F, Riera L, Carrera M, Ibernón M, Fulladosa X, et al. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach. *Kidney Int.* 2005;67:1595-600.
28. Navarro MD, López-Andreu M, Rodríguez-Benot A, Ortega-Salas R, Agüera ML, López-Rubio F, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation.* 2011;91:432-9.
29. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. *Kidney Int.* 2014;85:1161-8.
30. Kahu J, Kyllönen L, Räsänen-Sokolowski A, Salmela K. Donor risk score and baseline biopsy CADI value predict kidney graft outcome. *Clin Transplant.* 2011;25:E276-83.
31. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, et al. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant.* 2008;8:2325-34.
32. Hofer J, Regele H, Böhmig GA, Gutjahr G, Kikic Z, Mühlbacher F, et al. Pre-implant biopsy predicts outcome of single-kidney transplantation independent of clinical donor variables. *Transplantation.* 2014;97:426-32.
33. Philosophe B, Malat GE, Soundararajan S, Barth RN, Manitpisikul W, Wilson NS, et al. Validation of the Maryland Aggregate Pathology Index (MAPI), a preimplantation scoring system that predicts graft outcome. *Clin Transplant.* 2014;28:897-905.
34. Serón D, Anaya F, Marcén R, García del Moral R, Vázquez-Martul E, Alarcón A, et al. Recomendaciones para la indicación, obtención, procesamiento y evaluación de biopsias en el trasplante renal. *Nefrología.* 2008;28:385-96.
35. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62:311-8.
36. Marcén R, Pascual J, Tenorio M, Ocaña EJ, Teruel JL, Villafuella JJ, et al. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005;37:3718-20.
37. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation.* 2006;81:202-6.
38. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:466-75.