

¿Qué valor pronóstico tiene la biopsia preimplante en la evaluación del donante renal de cadáver?

Carpenter D, Husain SA, Brennan C, Batal I, Hall IE, Santoriello D, et al. Procurement Biopsies in the Evaluation of Deceased Donor Kidneys. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:1876-85.

Análisis crítico: **Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet**

Unidad de Gestión Clínica de Uro-Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2019;11(1):63-67

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de estudio y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos administrativa. El seguimiento se realizó durante un período de 8 años hasta el final del estudio, pérdida del injerto o fallecimiento del paciente.

■ Objetivos

Determinar el valor predictivo de la biopsia preimplante en relación con la biopsia de reperusión en la supervivencia del injerto.

Analizar la concordancia entre la biopsia preimplante y la biopsia de reperusión.

■ Asignación



Selección consecutiva de todos los trasplantes de riñón de donante cadáver en los que se realizó biopsia renal preimplante y de reperusión durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2009.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Columbia University Medical Center.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los donantes en los que se disponía de biopsia preimplante y datos para el cálculo del índice de riesgo del donante de riñón (KDRI, *kidney donor risk index*). Además debía disponerse de informes de biopsia que incluyeran información completa sobre el grado de esclerosis glomerular, fibrosis intersticial-atrofia tubular (IFTA) y enfermedad vascular (n = 270).

Se registraron también los informes de biopsias de reperusión, realizadas por protocolo, 1 h después de la reperusión.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los riñones de los que no se disponía de informe histológico completo (n = 22).

■ Variables de resultado

En las biopsias preimplante y de reperusión se determinó el porcentaje de esclerosis glomerular, IFTA y la afectación vascular, y se asignó una calificación de 0 a 3 según la evaluación de los patólogos: glomerulosclerosis e IFTA (0 = < 5%; 1 = 5-10%; 2 = 11-25%, y 3 = > 25%) y enfermedad vascular (0 = nada; 1 = ligera; 2 = moderada, y 3 = grave). Se calificaron los riñones como "óptimos" si tenían 0 o 1 para cada uno de los parámetros histológicos y "subóptimos", los que obtuvieron una calificación de más de 1 en al menos 1 de los 3 parámetros.

Los aspectos relacionados con la localización, técnica de extracción (cuña frente a centrales obtenidas por aguja) y procesamiento de las muestras se obtuvieron de la base de datos DonorNet. Las biopsias preimplante fueron procesadas por un organismo externo y las de reperusión, por nefropatólogos expertos del centro.

Un mismo órgano podía tener varias biopsias preimplante, debido a que se tomaban en distintos centros dentro del proceso de asignación del órgano. Se analizaron todas las biopsias para ver el grado de concordancia entre ellas, y la última disponible se utilizó para compararla con la de reperusión.

Para cada trasplante se recogieron variables demográficas y clínicas: tiempo de isquemia fría, función renal retrasada, trasplante multiorgánico, trasplante anticipado y KDRI. Con respecto a los receptores se tuvieron en cuenta: edad, sexo, raza negra, IMC (índice de masa corporal), historia previa de hipertensión y diabetes y cálculo de supervivencia estimada postrasplante en años (ESKD).

Los objetivos finales de interés fueron la pérdida del injerto y la muerte del paciente.

■ Estadística

Para comparar las variables demográficas y clínicas entre biopsias óptimas y subóptimas se utilizaron la *t* de Student y el test de la chi cuadrado. Utilizaron la prueba de ANOVA no paramétrica para determinar las diferencias en las clasificaciones histológicas, sobre la base de 4 categorías distintas de discordancia entre la biopsia preimplante y de reperfusión: óptimas en ambos tipos de biopsia; subóptimas en la preimplante, pero óptimas en la de reperfusión; óptimas en la preimplante, pero subóptimas en la de reperfusión, y subóptimas en ambos tipos de biopsia. Las caracte-

rísticas clínicas de los grupos individuales se compararon *post hoc*.

La concordancia entre las calificaciones óptimas y subóptimas para cada uno de los 3 parámetros histológicos se evaluó mediante una tabla de frecuencia 2 x 2 y se calculó el coeficiente κ como medida de acuerdo entre los evaluadores.

El análisis de supervivencia del injerto no censurado por muerte se estimó por el método de Kaplan-Meier y *long-rank*. El análisis multivariante de supervivencia se realizó mediante la evaluación de los riesgos proporcionales de Cox.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Las características demográficas y clínicas de los receptores eran similares en todos los grupos de biopsia. Se evidenció que los injertos renales clasificados como biopsias óptimas, tanto en la preimplante como en la de reperfusión, provenían de donantes más jóvenes, con menor comorbilidad y KDRI más bajos, frente a los riñones con informe histológico subóptimo. En 154 de las biopsias preimplante se disponía de datos acerca del tipo de toma de muestra, y fue más frecuente la clasificación de injertos subóptimos dentro de las obtenidas por cuña frente a aguja (el 59 frente al 31%; $p = 0,002$).

Ciento dieciséis injertos tenían 2 biopsias preimplante. Al analizar la concordancia entre los resultados (histología óptima/subóptima) de ambas biopsias, se evidenció tan solo un 64% de concordancia entre las muestras (índice κ oscilante entre 0,14-0,23 entre los distintos compartimentos histológicos evaluados) (fig. 1).

Al comparar las biopsias preimplante con las de reperfusión del mismo injerto, la concordancia histológica entre ambas muestras se evidenció también en solo un 64% de los casos ($\kappa = 0,25$). El índice κ entre los distintos compartimentos histológicos evaluados fue incluso más pobre que al comparar las biopsias preimplante entre ellas (0,13-0,15) (fig. 1). Es de destacar que los riñones con resultados histológicos subóptimos en ambas biopsias eran provenientes de riñones significativamente más añosos y con KDRI más elevados, frente a los que tenían una histología óptima ($p < 0,01$).

A lo largo del seguimiento, 98 (36%) pacientes fallecieron con injerto funcionante y 56 (21%) de los injertos se perdieron. El hecho de presentar una histología subóptima en la biopsia de reperfusión se relacionó de forma significativa con una peor supervivencia del injerto, tanto en el análisis univariante como en el ajustado para KDRI, edad del receptor y largo tiempo en diálisis, si bien la clasificación histológica de la biopsia preimplante no tenía impacto en la supervivencia del injerto. Ninguno de los resultados de las biopsias se relacionó a su vez con una peor supervivencia del receptor (fig. 2).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que las biopsias preimplante, cuyo uso se encuentra generalizado para la evaluación de la idoneidad de un posible trasplante renal, aportan al nefrólogo unos resultados histológicos con escasa reproducibilidad, sin poder extrapolar los resultados obtenidos de estas a expectativas de funcionalidad del injerto. Estos datos contrastan al compararlas con biopsias de reperfusión, las cuales presentan unos resultados significativamente mejores.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El aumento de demanda del trasplante renal como terapia renal sustitutiva de elección y la disminución del *pool* de donantes llevan a la búsqueda de la forma de aumentar las donaciones utilizando donantes con criterios expandidos. Desde que se comenzaron a usar donantes con estos criterios, se ha observado en Estados Unidos un aumento concomitante del descarte de órganos del 5 al 20% en los últimos 20 años¹. La causa principal fueron los resultados de la biopsia renal preimplante (el 25% de los casos)².

Es por ello que existe un interés creciente por saber el valor real de dichas biopsias preimplante en la predicción de la función renal a largo plazo.

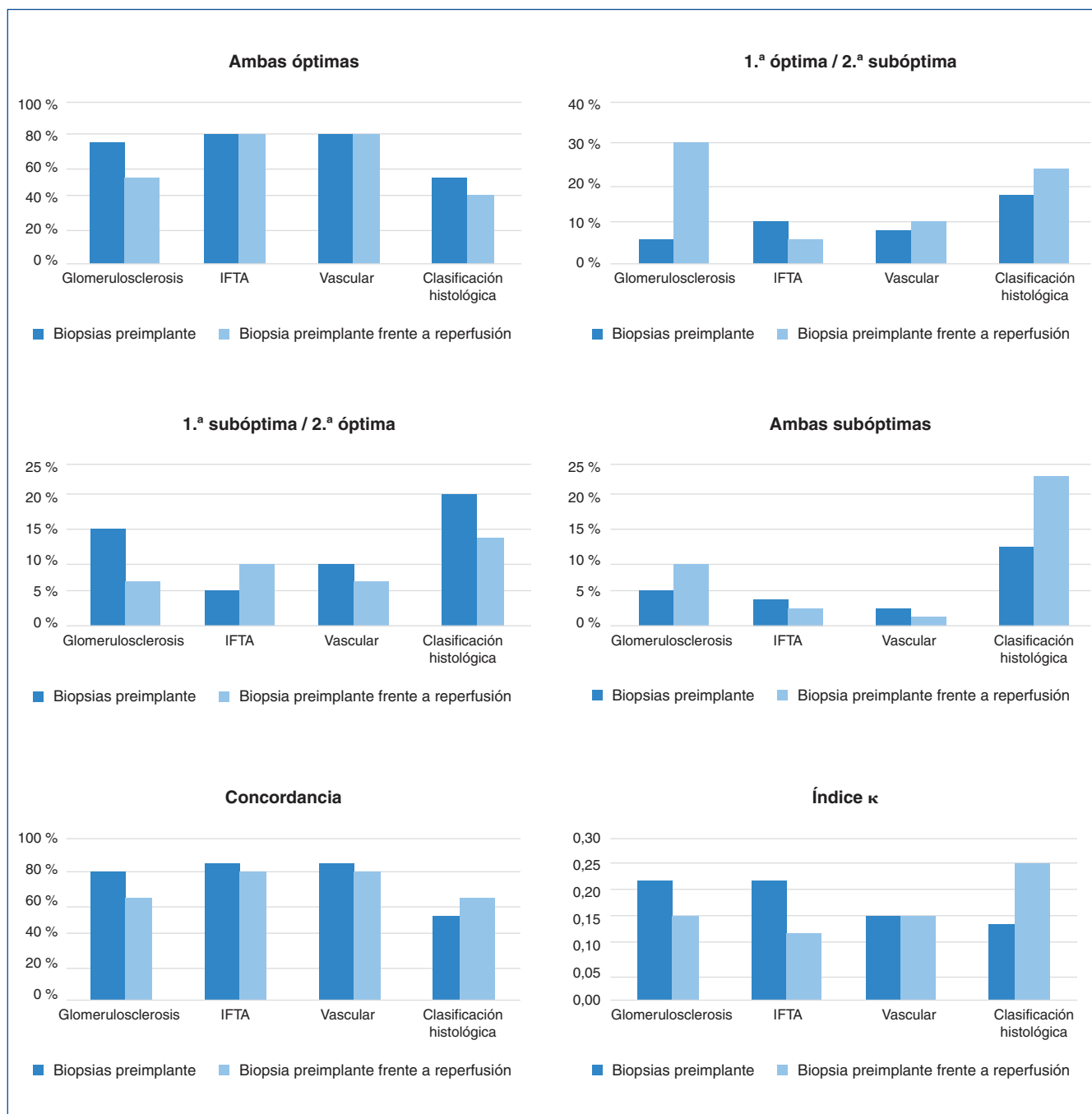


Figura 1. Concordancia en los hallazgos histológicos de las biopsias preimplante y preimplante/reperusión del mismo injerto renal. Datos tomados de Carpenter et al, 2018.

IFTA: fibrosis intersticial-atrofia tubular.

En este estudio se quiere determinar el valor predictivo de la biopsia preimplante en relación con la biopsia de reperusión en la supervivencia del injerto, así como analizar la concordancia entre la biopsia preimplante y la biopsia de reperusión.

Los resultados mostraron la falta de correlación entre las biopsias preimplante y las biopsias de reperusión. Solo en el 64% de los casos ($\kappa = 0,25$) se mantuvo la misma puntuación, con gran discrepancia en glomerulosclerosis, con un 63% de acuerdo ($\kappa = 0,15$), comparado con IFTA y daño vascular, que presentaron tasas de correlación de hasta el 82%. Estos datos llevan a los autores a cuestionarse la utilidad de la biopsia preimplante, al menos en las condiciones en las que se realiza habitualmente.

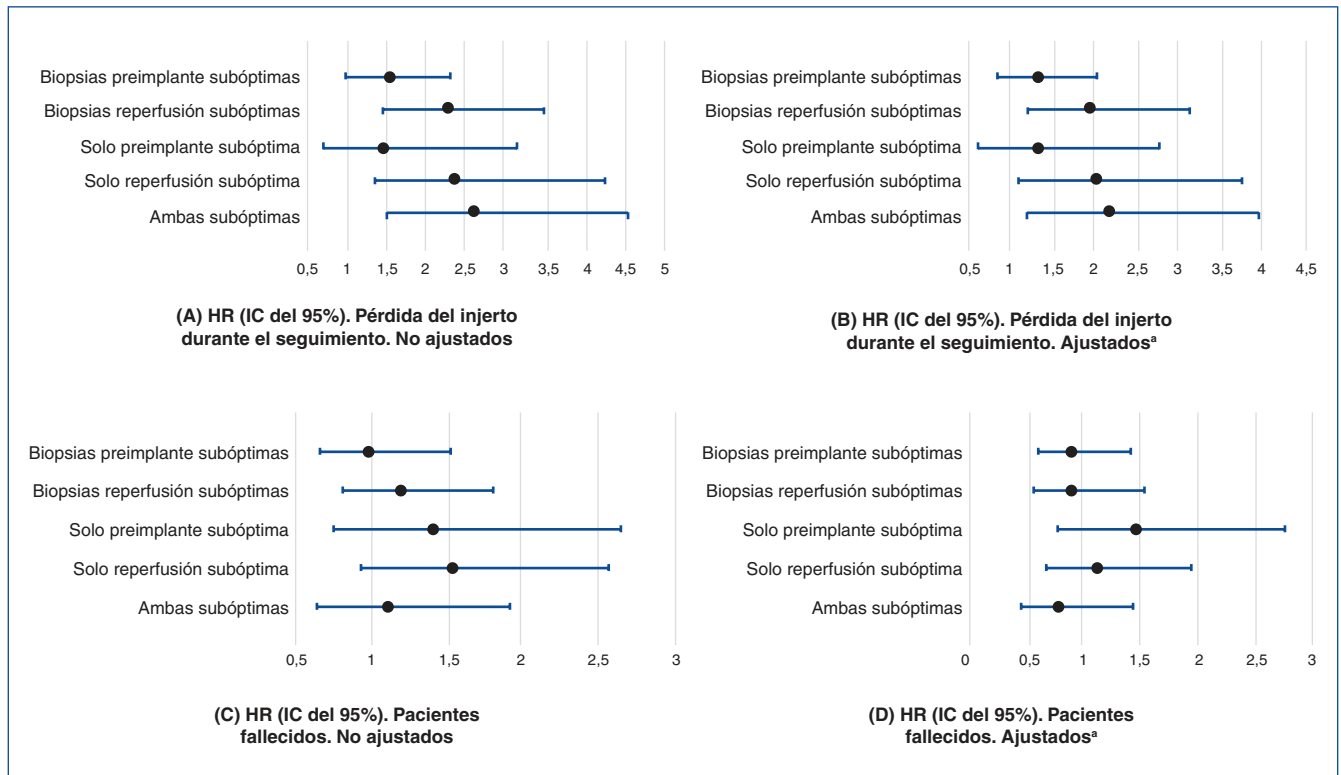


Figura 2. Asociación entre la clasificación histológica de la biopsia y los resultados clínicos. En los gráficos de *hazard ratio* (HR) (A) y (B) se compara el resultado histológico de las biopsias con la pérdida del injerto durante el seguimiento, mientras que en los gráficos HR (C) y (D) se representa la asociación entre los resultados histológicos de las biopsias y el fallecimiento de los receptores durante el seguimiento. Datos modificados de Carpenter et al, 2018.

IC: intervalo de confianza.

^aLos modelos se ajustaron para KDRI (*kidney donor risk index*), edad del receptor y tiempo prolongado en diálisis. En todos los casos, el valor de referencia se consideró las biopsias con resultado óptimo.

Este estudio aporta además una información de gran relevancia, ya que pone en valor la importancia de una adecuada técnica de extracción y lectura de las biopsias, y concluye que la realización del análisis histológico por un patólogo formado en nefropatología fue un factor predictor independiente de supervivencia del injerto.

El hecho de que diferentes patólogos analicen biopsias con diferentes procesamientos (congelación en preimplante frente a parafina en reperusión) dificulta la valoración del rol del entrenamiento del patólogo en patología renal, aunque es cierto que existen otros estudios en los que ya se demuestra que la formación de los patólogos en nefropatología es un factor independiente y significativo en la valoración del pronóstico de la biopsia preimplante³.

Asimismo, la poca correlación en el porcentaje de glomerulosclerosis que se muestra en este estudio puede estar, en cierto modo, condicionada por la diferente técnica en la toma de muestra (cuña frente a aguja), ya que, como los propios autores comentan, las biopsias realizadas con cuña sobreestiman el grado de glomerulosclerosis e IFTA en comparación con las realizadas con aguja.

El grado de validez de este estudio es limitado, ya que se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico y con algunos factores de confusión (valoración de biopsias con diferentes procesamientos), por lo que serían necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, con protocolos específicos para determinar el mejor método de realización de las biopsias preimplante y su utilidad real.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

La formación de los patólogos, las técnicas de procesamiento y la obtención de muestras pueden condicionar el resultado de la biopsia, llevando a la falta de correlación que se observa entre las biopsias preimplante-reperusión. Sin embargo, no se debe pensar

que las biopsias como método predictivo para evaluar el pronóstico del injerto no son válidas, puesto que se observa una buena correlación entre las biopsias de reperfusión y la función del órgano implantado.

Como remarcan los autores, lo importante sería mejorar las condiciones en las que se realiza la biopsia, para mejorar el grado de predicción de la función del injerto. Los datos aportados por esta se deben tomar en cuenta junto con los datos de los donantes y receptores, así se consigue la mejor asignación posible del órgano.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Biopsia renal en la evaluación del donante

Subtema: Trasplante

Palabras clave: Biopsia renal preimplante. Biopsia de reperfusión. Trasplante renal. Evaluación del donante cadáver con criterios expandidos

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

■ NOTAS METODOLÓGICAS

A la hora de estudiar la reproducibilidad, nos encontramos con el inconveniente de que, aun en el caso de que los 2 observadores clasifiquen con criterios independientes, se pueda producir un cierto grado de acuerdo por azar.

Es deseable que un índice de concordancia tenga en cuenta este hecho y que, de algún modo, indique el grado de acuerdo que existe por encima del esperado por azar. En este sentido, el índice más usado es el propuesto por Cohen⁴ y denominado índice kappa (κ), que se utiliza en este estudio.

Landis y Koch⁵ desarrollaron la siguiente escala de valoración de κ , que es la más utilizada en la actualidad.

Kappa	Grado de acuerdo
< 0,00	Sin acuerdo
> 0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Discreto
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Sustancial
0,81-1,00	Casi perfecto

Conflicto de intereses

Los Dres. Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo y Marta Suñer Poblet declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant. 2017;17 Suppl 1:21-116.
- Mohan S, Chiles MC, Patzer RE, Pastan SO, Husain SA, Carpenter DJ, et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. Kidney Int. 2018;94(1):187-98.
- 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.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas. 1960;20:37-46.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-74.