

TESIS DOCTORAL  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**MONITORIZACIÓN SÉRICA E HISTOLÓGICA  
DEL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS  
EN TRASPLANTE RENAL**

Dolores Redondo Pachón

**Directores**

*Marta Crespo Barrio*

*Julio Pascual Santos*

**Tutor**

*Juan Pedro Botet Montoya*

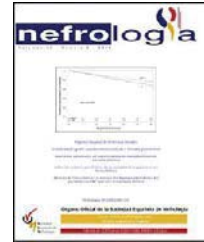
Servicio de Nefrología

*Hospital del Mar*

*Institut Mar d'Investigacions Mediques*

*Barcelona*

2018



## Original

# Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación

Carlos Arias-Cabrales<sup>a</sup>, Dolores Redondo-Pachón<sup>a</sup>, María José Pérez-Sáez<sup>a</sup>, Javier Gimeno<sup>b</sup>, Ignacio Sánchez-Güerri<sup>b</sup>, Sheila Bermejo<sup>a</sup>, Adriana Sierra<sup>a</sup>, Carla Burballa<sup>a</sup>, Marisa Mir<sup>a</sup>, Marta Crespo<sup>a</sup> y Julio Pascual<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 19 de octubre de 2015

Aceptado el 10 de mayo de 2016

On-line el 30 de agosto de 2016

### Palabras clave:

Trasplante renal

Biopsia renal

Clasificación de Banff 2013

Supervivencia del injerto

## R E S U M E N

**Introducción:** El impacto del rechazo agudo en la supervivencia del injerto renal es bien conocido; sin embargo, el pronóstico de otras entidades es incierto. Evaluamos la frecuencia y el impacto en la supervivencia del injerto de las diferentes categorías diagnósticas según la clasificación Banff 2013 en una cohorte de trasplantados renales y su impacto en la supervivencia del injerto.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 495 biopsias renales por indicación, en 322 pacientes entre 1990 y 2014. Dos observadores independientes revisaron los diagnósticos histológicos y reclasificaron según Banff 2013.

**Resultados:** De 495 biopsias, 28 (5,7%) fueron no diagnósticas. De las 467 restantes, 10,3% fueron «normales» (categoría 1), 19,6% fueron cambios mediados por anticuerpos (categoría 2), 5,9% fueron cambios *borderline* (categoría 3), el 8,7% fueron rechazo mediado por células T (categoría 4), el 23,4% fue fibrosis intersticial/atrofia tubular (FIAT) (categoría 5) y el 26,5% fueron otros diagnósticos (categoría 6). Al aumentar el tiempo postrasplante, disminuyen los diagnósticos de categorías 1, 3 y 4 y aumentan los de la 5 y la 2. Observamos peor supervivencia en injertos con diagnósticos de categoría 2 (45% a 7,5 años; HR pérdida del injerto 4,29 [IC 95%: 2,39-7,73];  $p \leq 0,001$ , con respecto a categoría 1). Los injertos con «histología desfavorable» (rechazo crónico mediado por anticuerpos, IFTA moderada-severa) presentan peor supervivencia que los injertos con «histología favorable» (normal, necrosis tubular aguda, FIAT leve).

**Conclusiones:** La clasificación de Banff 2013 permite el diagnóstico histológico en el 95% de las biopsias por indicación. La categoría 6 es la más frecuente, pero se observa una modificación en la histopatología predominante según el tiempo postrasplante. Los cambios mediados por anticuerpos se asocian con peor supervivencia del injerto.

© 2016 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: [julpascual@gmail.com](mailto:julpascual@gmail.com) (J. Pascual).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.018>

0211-6995/© 2016 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/>).

## Renal graft survival according to Banff 2013 classification in indication biopsies

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Renal transplant  
Renal biopsy  
Banff 2013 classification  
Graft survival

**Introduction:** The impact of acute rejection in kidney graft survival is well known, but the prognosis of other diagnoses is uncertain. We evaluated the frequency and impact on graft survival of different diagnostic categories according to the Banff 2013 classification in a cohort of renal transplant recipients.

**Material and methods:** Retrospective study of 495 renal biopsies by indication in 322 patients from 1990-2014. Two independent observers reviewed the histological reports, reclassifying according to the Banff 2013 classification.

**Results:** Of 495 biopsies, 28 (5.7%) were not diagnostic. Of the remaining 467, 10.3% were «normal» (category 1), 19.6% antibody-mediated changes (category 2), 5.9% «borderline» changes (category 3), 8.7% T-cell-mediated rejection (category 4), 23.4% interstitial fibrosis/tubular atrophy (IFTA) (category 5) and 26.5% with other diagnoses (category 6). As time after transplantation increases, diagnoses of categories 1, 3 and 4 decrease, while categories 5 and 2 increase. Worse graft survival with category 2 diagnosis was observed (45% at 7.5 years, HR 4.29 graft loss [95% CI, 2.39-7.73];  $P < .001$ , compared to category 1). Grafts with «unfavourable histology» (chronic antibody-mediated rejection, moderate-severe IFTA) presented worse survival than grafts with «favourable histology» (normal, acute tubular necrosis, mild IFTA).

**Conclusions:** The Banff 2013 classification facilitates a histological diagnosis in 95% of indication biopsies. While diagnostic category 6 is the most common, a change in the predominant histopathology was observed according to time elapsed since transplantation. Antibody-mediated changes are associated with worse graft survival.

© 2016 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

Debido al desarrollo de nuevas pautas inmunosupresoras en las últimas décadas, la incidencia de rechazo agudo ha disminuido considerablemente<sup>1</sup>. La supervivencia del injerto a corto plazo también ha mejorado, pasando de una probabilidad de pérdida del injerto por cualquier causa durante el primer año postrasplante renal del 9,1% en el año 2000 al 7,7% en 2011<sup>1</sup>. Este beneficio, sin embargo, no se refleja en una mejoría significativa de la supervivencia del injerto a largo plazo<sup>2-4</sup>.

Es necesaria la búsqueda de estrategias que permitan mejorar la supervivencia a largo plazo de los injertos renales. Resulta esencial el estudio de las causas y de los mecanismos involucrados en la pérdida del injerto y la identificación de mejores marcadores pronósticos de pérdida del injerto que los utilizados clásicamente, como el filtrado glomerular estimado o la proteinuria. De hecho, aunque algunos estudios han relacionado un peor filtrado glomerular estimado al año del trasplante con una mayor tasa de fallo del injerto a largo plazo, su capacidad predictiva de pérdida del injerto resulta limitada<sup>5-7</sup>. La proteinuria es también un marcador de función renal con valor actual y predictivo, sin embargo, su medición se puede ver afectada por muchos factores como las infecciones, la presencia de enfermedades intercurrentes, etc. y en muchas ocasiones su aparición refleja un daño renal ya establecido<sup>8</sup>.

La biopsia renal (BR) aporta información muy valiosa en términos de evaluación diagnóstica y pronóstica, tal y como

reflejan estudios previos basados en su mayoría en BR de protocolo, que permitieron identificar diferentes lesiones o patrones histológicos que se asocian con peor supervivencia del injerto<sup>9-14</sup>. En esta línea, la clasificación de Banff y sus actualizaciones a partir de los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño del injerto renal permiten catalogar con un idioma universal lesiones que previamente no tenían un valor diagnóstico ni pronóstico claro, por lo que se ha convertido en una herramienta fundamental para la evaluación de las biopsias de los injertos renales<sup>15-23</sup>.

Sin embargo, existen pocos datos extraídos de estudios basados en biopsias por indicación, que se han centrado principalmente en establecer una clara relación entre el diagnóstico de rechazo mediado por células T<sup>24,25</sup> o mediado por anticuerpos con una peor evolución del injerto<sup>26-28</sup>, sin datos, por tanto, del valor pronóstico del resto de los patrones histológicos.

El objetivo de este estudio fue analizar las BR realizadas por indicación en una cohorte de pacientes trasplantados renales, reclasificarlas según la reciente clasificación de Banff 2013<sup>23</sup> y establecer el valor pronóstico en la supervivencia del injerto según las distintas categorías diagnósticas.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo basado en los hallazgos de 495 BR de trasplante, realizadas por indicación clínica

(deterioro de función renal, proteinuria o microhematuria) en 322 pacientes, en el Hospital del Mar (Barcelona, España) entre 1990 y 2014.

Los informes histopatológicos de dichas biopsias fueron revisados por 2 autores del trabajo (DRP y MJPS), que reclasificaron los hallazgos histológicos de acuerdo con las categorías de la clasificación de Banff 2013<sup>23</sup>: categoría 1: BR normal, categoría 2: cambios mediados por anticuerpos, categoría 3: cambios *borderline*, categoría 4: rechazo mediado por células T, categoría 5: fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) y categoría 6: otros (cambios no considerados como secundarios a rechazo). En los informes histopatológicos que contenían información insuficiente para permitir su reclasificación en alguna de las categorías anteriormente descritas (n=37), 2 patólogos (JG e ISG) revaloraron las muestras de tejido disponibles y realizaron las técnicas histológicas necesarias para precisar el diagnóstico (fundamentalmente tinción frente a C4d). En el caso de los informes que contenían datos compatibles con varias categorías, se tuvieron en cuenta los hallazgos histológicos predominantes y con mayor peso pronóstico, con el fin de asignar una única categoría a cada biopsia; por tanto, los diagnósticos fueron excluyentes.

Por otro lado, con el fin de categorizar aquellos diagnósticos potencialmente asociados con mejor o peor pronóstico renal, se dividieron los diagnósticos histológicos en 2 grupos: 1) histología favorable: que incluía muestras con diagnósticos de normal o con mínimos cambios, necrosis tubular aguda (NTA) o FIAT leve; 2) histología desfavorable: que incluía casos con diagnósticos compatibles con rechazo crónico mediado por anticuerpos (muestras con glomerulopatía del trasplante (cg >0) ± tinción positiva (focal o difusa) de C4d en capilares peritubulares ± multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares ± fibrosis intimal de nueva aparición sin otra causa atribuible) o FIAT moderada-severa. Esta división se realizó con base en estudios previos que han relacionado dichos patrones histológicos con peor evolución de los injertos<sup>14,29</sup>.

Se realizó seguimiento de los pacientes desde el momento de la BR hasta la pérdida del injerto (definida como vuelta a diálisis o retrasplante) o muerte del paciente. El estudio estadístico incluyó análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier, aplicando el test de log-rank. Para el cálculo de riesgo de pérdida se aplicó el análisis de regresión de Cox. Se consideró la obtención de una p < 0,05 como nivel de significación y el 95% como intervalo de confianza. Para los cálculos estadísticos, se utilizó el paquete informático SPSS versión 20.0.

## Resultados

Se incluyeron en el análisis 495 BR provenientes de 322 pacientes, el 62,7% de ellos varones, con una edad media en el momento del trasplante renal (TR) de 47,2 ± 13,8 años. La mediana de tiempo desde el TR hasta la BR fue de 12 meses [RIQ 1-51,5]. La mediana de seguimiento desde el momento de la BR fue de 21 meses [RIQ 7-65]. Reclasificamos los diagnósticos histológicos de acuerdo con las categorías de la clasificación de Banff 2013. En 28 BR (5,7%) los resultados no permitían un diagnóstico concluyente. De las 467 restantes, 51 (10,9%) se

**Tabla 1 – Resultados globales de los receptores de trasplante renal a los que se les realizó biopsia renal por indicación**

Número de biopsias renales	495 (322 pacientes)
Diagnóstico según Banff 2013 (n, %)	467 (94,3)
Sexo varón (n, %)	300 (60,6)
Edad en años (media, desviación estándar)	47,2 ± 13,8
Tiempo en meses TR-BR (mediana, RIQ)	12 [1-51,5]
Seguimiento en meses post-BR (mediana, RIQ)	21 [7-65]

BR: biopsia renal; RIQ: rango intercuartílico; TR: trasplante renal.

clasificaron como normales (categoría 1), 97 (20,8%) como cambios mediados por anticuerpos (categoría 2), 29 (6,2%) como cambios (categoría 3), 43 (9,2%) como rechazo mediado por células T (categoría 4), 116 (24,8%) como FIAT (categoría 5) y 131 (28,1%) con otros diagnósticos (categoría 6) (tabla 1).

Entre las biopsias incluidas en la categoría 5 (FIAT), 63 (54,4%) fueron gradadas como FIAT leve, 30 (25,8%) FIAT moderada y 23 (19,8%) como FIAT severa. Dentro de la categoría 6 u otros diagnósticos, los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron NTA en 53 casos (40,5%), seguida de la recidiva de enfermedad glomerular de base en 24 (18,3%) (tabla 2).

Analizamos los diagnósticos más frecuentes con respecto al tiempo postrasplante, con una mayor proporción de biopsias clasificadas dentro de las categorías 1, 3, 4 y 6 en los primeros años tras el trasplante, y con un descenso posterior y un aumento del porcentaje de las clasificadas dentro de las categorías 2 y 5 (fig. 1, tabla 3) a medida que avanza el tiempo postrasplante.

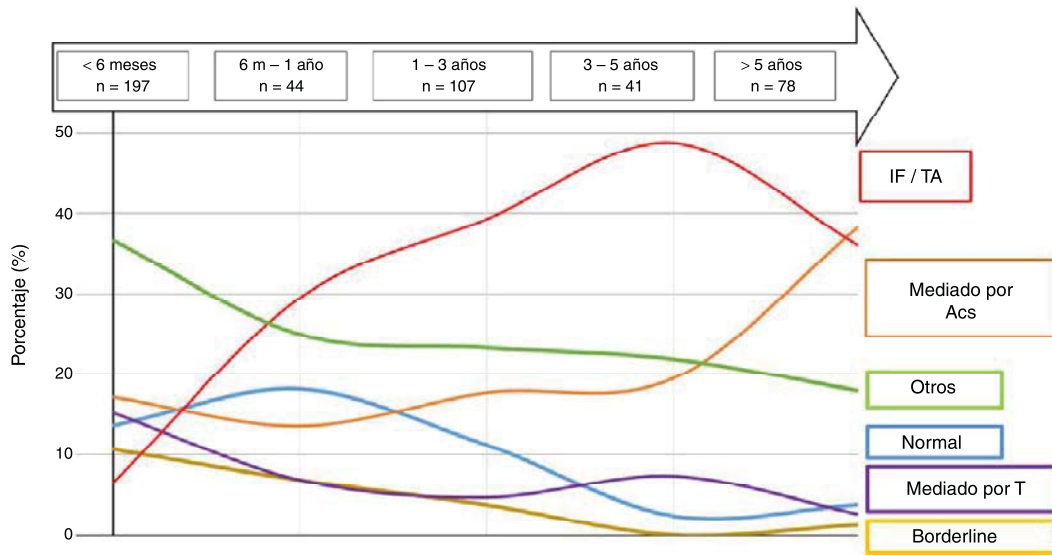
La supervivencia del injerto (muerte censurada) a 21 meses tras la BR, según la categoría Banff 2013 en la que fue clasificada esta BR, resultó: 70% para la categoría 1; 45% para la categoría 2; 69% para la categoría 3; 56% para la categoría 4, 51% para la categoría 5 y 50% para la categoría 6 (fig. 2).

El riesgo de pérdida del injerto según categorías (considerando la categoría 1 como referencia) fue mayor en la categoría 2 (HR 4,29; IC 95%: 2,39-7,73; p < 0,001) y en la categoría 5 (HR 2,4; IC 95%: 1,36-4,27; p = 0,003), sin que fuera significativo el

**Tabla 2 – Distribución global de las biopsias según categorías de Banff 2013**

Categoría Banff 2013	N (%)
Normal (categoría 1)	51 (10,9)
Cambios mediados por anticuerpos (categoría 2)	97 (20,8)
Cambios <i>borderline</i> (categoría 3)	29 (6,2)
Rechazo mediado por células T (categoría 4)	43 (9,2)
FIAT (categoría 5)	116 (24,8)
Leve	63 (54,4)
Moderada	30 (25,8)
Severa	23 (19,8)
Otros diagnósticos (categoría 6)	131 (28,1)
NTA	53 (40,5)
Recidiva de enfermedad glomerular	24 (18,3)

FIAT: fibrosis intersticial/atrofia tubular; NTA: necrosis tubular aguda.

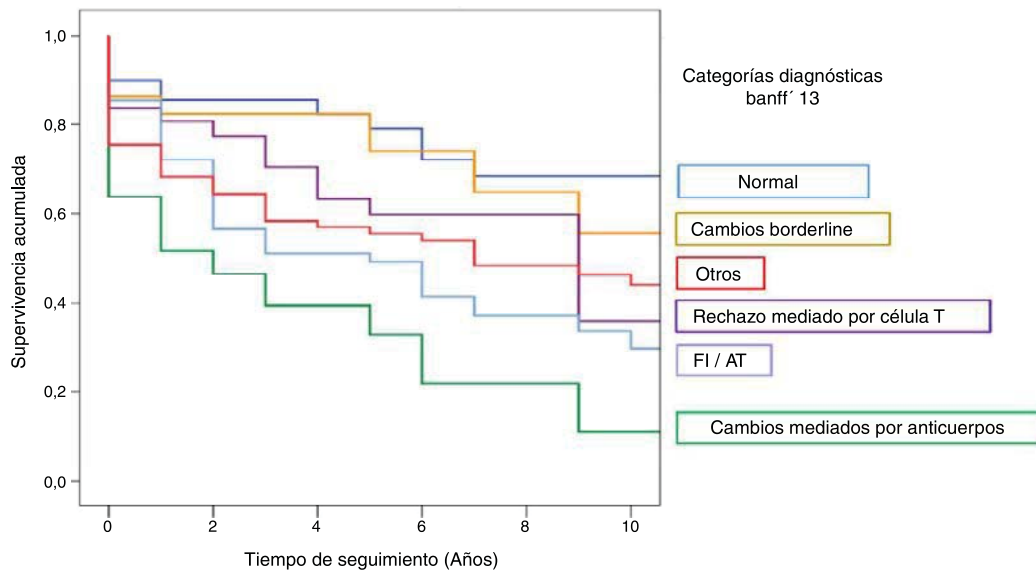


**Figura 1 - Distribución de los diagnósticos histológicos según el tiempo postrasplante.**  
**Acs:** anticuerpos; **IF/TA:** fibrosis intersticial/atrofia tubular; **Mediado por T:** rechazo mediado por linfocitos T.

**Tabla 3 - Distribución de las biopsias renales según el tiempo postrasplante renal**

Categorías diagnósticas	<6 meses n = 197 (42,2%)	6-12 meses n = 44 (9,4%)	1-3 años n = 107 (22,9%)	3-5 años n = 41 (8,7%)	> 5 años n = 78 (16,7%)
Biopsia normal	27 (13,7)	8 (18,2)	12 (11,2)	1 (2,4)	3 (3,8)
Cambios mediados por anticuerpos	34 (17,2)	6 (13,6)	19 (17,7)	8 (19,5)	30 (38,4)
Cambios <i>borderline</i>	21 (10,6)	3 (6,8)	4 (3,7)	0	1 (1,2)
Rechazo mediado por células T	30 (15,2)	3 (6,8)	5 (4,6)	3 (7,3)	2 (2,5)
FIAT	13 (6,6)	13 (29,5)	42 (39,2)	(48,8)	(35,8)
Otros	72 (36,5)	11 (25,0)	36 (23,3)	9 (21,9)	14 (17,9)

FIAT: fibrosis intersticial/atrofia tubular.



**Figura 2 - Supervivencia de los injertos (censurada por muerte) con biopsia renal por indicación, de acuerdo con las diferentes categorías de Banff 2013 a 10 años de seguimiento.**  
**FIAT:** fibrosis intersticial/atrofia tubular; **Rechazo mediado por T:** rechazo mediado por linfocitos T.

**Tabla 4 – Riesgo de pérdida del injerto al comparar con categoría 1 de Banff 2013 (biopsia normal o con mínimos cambios)**

Categorías	HR	IC (95%)	p
1: Normal	1		
2: Cambios mediados por anticuerpos	4,29	2,39-7,73	<0,001
3: Cambios <i>borderline</i>	1,22	0,53-2,79	0,638
4: Rechazo mediado por células T	0,98	0,90-3,49	0,98
5: FIAT	2,41	1,36-4,27	0,003
6: Otros	2,04	1,16-3,59	0,013

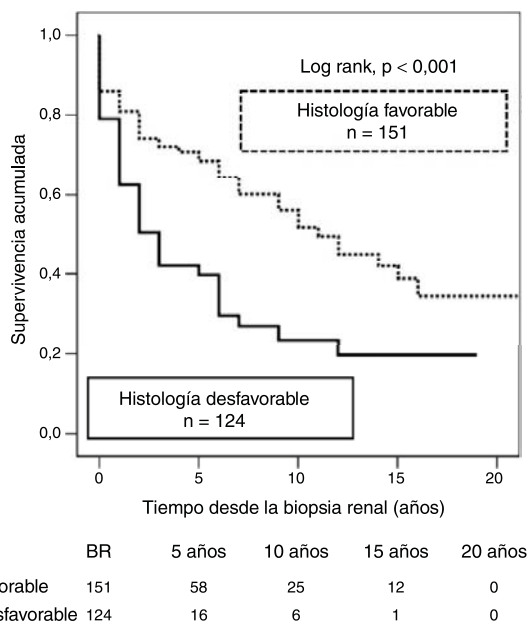
FIAT: fibrosis intersticial/atrofia tubular.

impacto del rechazo mediado por células T en la supervivencia del injerto (HR 0,98; IC 95%: 0,90-3,19;  $p = 0,98$ ) (tabla 4).

De acuerdo a lo previamente descrito como diagnósticos histológicos con mayor validez pronóstica<sup>26</sup>, 276 BR se subclasificaron como con histología favorable ( $n = 152$ ) o desfavorable ( $n = 124$ ). Se objetivó una mejor supervivencia de los injertos con biopsia en la categoría con histología favorable al compararlos con aquellos con histología desfavorable (35 vs. 20%;  $p < 0,001$ ), y se observó que el riesgo de pérdida del injerto se duplica en el caso de histología desfavorable (HR 2,2; IC 95%: 1,51-3,14;  $p < 0,001$ ) (fig. 3).

## Discusión

En este estudio, analizamos los resultados de una serie amplia de BR realizadas por indicación, las reclasificamos según los criterios de la clasificación de Banff 2013 y establecimos el pronóstico en cuanto a supervivencia renal según cada categoría



**Figura 3 – Supervivencia del injerto (censurada por muerte) con biopsia renal por indicación, de acuerdo con diagnósticos incluidos dentro del grupo de histología favorable o desfavorable.**  
BR: biopsia renal.

diagnóstica. Los hallazgos compatibles con rechazo mediado por anticuerpos o FIAT moderada-severa confieren el mayor riesgo de pérdida del injerto.

El objetivo de la primera reunión de patólogos y nefrólogos celebrada en Banff en 1991 fue definir y clasificar los hallazgos histopatológicos encontrados en las BR de trasplante. Hasta ese momento, el único diagnóstico que tenía relevancia y tratamiento era el de rechazo agudo. En las sucesivas reuniones posteriores, se han actualizado las categorías diagnósticas, adaptándolas al avance en el conocimiento de la fisiopatología de la pérdida del injerto y definiendo mejor el daño mediado por anticuerpos. La correcta clasificación de diagnósticos histopatológicos podría poner de manifiesto entidades clínicas previamente infradiagnosticadas o no bien definidas. En el presente estudio, la reclasificación según Banff 2013<sup>23</sup> permitió obtener un diagnóstico histológico específico en el 95% de las biopsias, lo que traduce el alto rendimiento diagnóstico que tienen las BR realizadas por indicación. La categoría más frecuente encontrada fue la correspondiente a «otros diagnósticos» (28%) y dentro de esta, los diagnósticos de NTA y la recidiva de la enfermedad glomerular de base. La siguiente categoría en frecuencia fue FIAT (24,8%), catalogada como leve en el 50% de los nuestros casos. Estudios previos realizados en biopsias por indicación muestran resultados heterogéneos con respecto a los diagnósticos más frecuentes. Sellares et al.<sup>26</sup>, en un estudio multicéntrico donde evaluaron de forma prospectiva una cohorte de 315 receptores de TR a los que se les había realizado BR por disfunción del injerto (412 biopsias) con el fin de identificar las pérdidas e intentar adjudicar una causa a cada una de ellas, describen que la categoría más frecuente encontrada fue la de BR normal o sin grandes anomalías con un 29%, seguida de los cambios mediados por anticuerpos con un 18%.

La categoría más frecuente encontrada fue la de BR normal o sin grandes anomalías con un 29%, seguida de los cambios mediados por anticuerpos con un 18%. Sis et al.<sup>30</sup> evaluaron 234 biopsias de 173 pacientes TR realizadas tras una media de 16 meses postrasplante, utilizando los criterios de la clasificación de Banff de 2007, y encontraron como diagnóstico más frecuente el de rechazo mediado por células T (19%), seguido de «otros diagnósticos» (17%). En este estudio, los diagnósticos de FIAT y rechazo mediado por anticuerpos C4d positivo representaron solo un 5 y 7%, respectivamente.

Por tanto, atendiendo a nuestros datos, el análisis global de las frecuencias de los diferentes diagnósticos no aportaría información de valor pronóstico, ya que, como podemos observar tanto en este estudio como en otros, los diagnósticos más frecuentes varían sustancialmente dependiendo del tiempo postrasplante. En nuestra cohorte, observamos que categorías como biopsia «normal», NTA y cambios mediados por células T se detectaron con mayor frecuencia en las BR realizadas durante el primer año postrasplante. Se encontraron cambios mediados por células T en un 15% de las biopsias realizadas durante los primeros 6 meses, mientras que, en biopsias realizadas después de 5 años del trasplante, este diagnóstico solo representó un 2,5%. Por otro lado, los diagnósticos como daño mediado por anticuerpos y daño crónico por diferentes causas<sup>31</sup> (representado por la FIAT), se encontraron con mayor frecuencia en biopsias más tardías. En el caso del daño mediado por anticuerpos, pasaron de un

17,2% en BR realizadas antes del 6.º mes a un 46% en biopsias realizadas entre el 3.º y 5.º año postrasplante. En el caso de FIAT se pasa de un 6,6% en biopsias tempranas a un 36% en biopsias con más de 5 años. Sellares et al. describieron resultados similares, y reportaron un claro aumento en la frecuencia de diagnóstico histológico de rechazo mediado por anticuerpos en relación con el tiempo postrasplante y un descenso en la frecuencia de rechazo mediado por células T<sup>26</sup>.

Al analizar el pronóstico del injerto según la categoría diagnóstica asignada de Banff 13, observamos que el riesgo de pérdida del injerto se multiplica por 4 en los trasplantes con BR compatibles con rechazo mediado por anticuerpos, tal y como ya se ha descrito previamente<sup>14,26-28,32</sup>. El otro patrón histológico que se relacionó con una peor supervivencia fue el de FIAT moderada-severa, que no corresponde a un diagnóstico específico sino a una descripción histológica sin peso de especificidad, por lo que caracterizar adecuadamente al paciente con FIAT es necesario para obtener mejor información desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico. De acuerdo con esto, El-Zhogbi et al. encontraron que un 30,7% de las biopsias de riñones con pérdida del injerto tenían un diagnóstico de FIAT<sup>32</sup>. Un 80,9% de estos diagnósticos genéricos de FIAT pudieron ser atribuidos a una causa específica al reevaluar las BR, como nefropatía por poliomavirus BK, rechazo mediado por anticuerpos o episodios múltiples de rechazo celular agudo.

A pesar de que el rechazo agudo ha sido clásicamente relacionado con una peor supervivencia del injerto<sup>24,25</sup>, en nuestra cohorte de trasplantados renales el rechazo mediado por células T y el diagnóstico de cambios *borderline* no tiene impacto significativo en el pronóstico del injerto renal, lo que indica que el peso atribuido clásicamente a esta entidad con respecto a su impacto en la supervivencia del injerto podría recaer en el rechazo mediado por anticuerpos. Si excluimos el rechazo agudo celular y el mediado por anticuerpos del análisis de supervivencia y agrupamos el rechazo crónico mediado por anticuerpos así como la presencia de FIAT moderada-severa (histología desfavorable) y lo enfrentamos al de una histología favorable, el riesgo de pérdida del injerto es el doble, por lo que estas 2 entidades se postulan como las de mayor peso específico a la hora de pronosticar la supervivencia a largo plazo del injerto.

La principal limitación de nuestro estudio es el carácter retrospectivo del análisis de las biopsias, que dificulta tener la información completa para determinar si los hallazgos obtenidos en la BR fueron la causa directa de la pérdida del injerto, por lo que no podemos establecer una relación causal.

Sin embargo, la BR por indicación sigue siendo la herramienta diagnóstica fundamental para el estudio de la disfunción del injerto. No hemos encontrado estudios publicados que analicen el valor pronóstico según las distintas categorías de Banff 2013. Nuestro estudio aporta información relevante sobre el peso específico en la supervivencia del injerto de estas categorías, en una cohorte amplia de trasplantados renales con un tiempo de seguimiento adecuado.

En resumen, la clasificación de Banff de 2013 permite reasignar diagnósticos específicos a biopsias previamente no catalogables, estableciendo en nuestra serie el mayor porcentaje en la categoría «otros diagnósticos», seguido de la categoría FIAT y de la categoría daño mediado por

anticuerpos. Estas 2 últimas emergen como los diagnósticos con mayor impacto negativo en la supervivencia del injerto. Además, detectamos un número muy significativo de biopsias con daño crónico avanzado, representado en forma de FIAT sin poder atribuir una causa etiológica. Esto probablemente traduzca las deficiencias de utilizar solo la histología en el análisis de las causas de daño del injerto, así como la limitación de las biopsias por indicación para detectar de forma más precoz fenómenos que conducen a daño crónico y a menor supervivencia del injerto. Las estrategias utilizadas para el estudio del daño renal y la vigilancia del injerto deben combinar variables clínicas, analíticas, histológicas y nuevas técnicas que permitan detectar las causas lesivas para el trasplante de forma más específica y precoz.

### Autoría/colaboradores

Los tres primeros autores han contribuido igualmente en el desarrollo del estudio y en la redacción del manuscrito.

### Conflicto de intereses

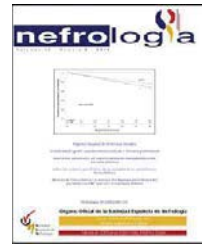
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, et al. US renal data system 2014 annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2015;66 suppl 1:S1-306 (1).
2. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004;4:378-83.
4. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: The long-term does not mirror the dramatic short term success. *Am J Transplant.* 2011;11:1226-35.
5. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant.* 2003;3:1560-5.
6. Pascual J, Marcen R, Zamora J, Fernández AM, Burgos FJ, Villafrauela JJ, et al. Very early serum creatinine as a surrogate marker for graft survival beyond 10 years. *J Nephrol.* 2009;22:90-8.
7. Hernández D, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, Pascual J. Surrogate end points for graft failure and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2007;21:97-106.
8. Stegall MD, Gaston RS, Cosio FG, Matas A. Through a glass darkly: Seeking clarity in preventing late kidney transplant failure. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:20-9.
9. Cosio FG, Grande JP, Larson TS, Gloor JM, Velosa JA, Textor SC, et al. Kidney allograft fibrosis and atrophy yearly after living donor transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:1130-6.
10. Seron D, Moreso F, Condom E, Carrera M, Cañas C, Cruzado JM, et al. Evaluation of interstitial lesions in well functioning renal allografts. *Transplant Proc.* 1995;27:2213-4.
11. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney

- transplant trial comparing tarolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1998;66:1736-40.
12. Pascual J, Alonso A, Burgos D, Cruzado JM, Seron D. Spanish Consensus Group on Renal Dysfunction in Kidney Transplantation Patients. Chronic renal dysfunction in kidney transplant recipients. Consensus document. *Nefrologia*. 2012;32 suppl 2:1-28.
  13. Pascual J, Pérez-Sáez MJ, Mir M, Crespo M. Chronic renal allograft injury: Early detection, accurate diagnosis and management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26:280-90.
  14. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am J Transplant*. 2005;5:2464-72.
  15. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int*. 1993;44:411-22.
  16. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, Bonsib S, Buick M, Burke B, et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: Reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1930-41.
  17. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55:713-23.
  18. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: New diagnostic insights and standards. *Am J Transplant*. 2004;4:1562-6.
  19. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff 05 meeting report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007;7:518-26.
  20. 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.
  21. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010;10:464-71.
  22. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 Meeting report: New concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012;12:563-70.
  23. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14:272-83.
  24. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation*. 1994;57:857-9.
  25. Hariharan S, Alexander JW, Schroeder TJ, First MR. Impact of first acute rejection episode and severity of rejection on cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplant*. 1996;10:538-41.
  26. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12:388-99.
  27. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010;90:68-74.
  28. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009;9:2520-31.
  29. Cosio FG, El Ters M, Cornell LD, Schinstock CA, Stegall MD. Changing kidney allograft histology early posttransplant: Prognostic implications of 1-year protocol biopsies. *Am J Transplant*. 2015.
  30. Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, et al. Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: Microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am J Transplant*. 2010;10:421-30.
  31. Mannon RB. Therapeutic targets in the treatment of allograft fibrosis. *Am J Transplant*. 2006;6:867-75.
  32. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9:527-35.





## FE DE ERRORES

# Fe de errores de “Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación”

## Erratum to “Renal graft survival according to Banff 2013 classification in indication biopsies”

Carlos Arias-Cabrales<sup>a</sup>, Dolores Redondo-Pachón<sup>a</sup>, María José Pérez-Sáez<sup>a</sup>, Javier Gimeno<sup>b</sup>, Ignacio Sánchez-Güerri<sup>b</sup>, Sheila Bermejo<sup>a</sup>, Adriana Sierra<sup>a</sup>, Carla Burballa<sup>a</sup>, Marisa Mir<sup>a</sup>, Marta Crespo<sup>a</sup> y Julio Pascual<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España

En el artículo “Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación” (nefrología 2016;36(6):660–666) se han detectado un error en el apartado de Autoría/colaboradores, siendo correcto:

Los tres primeros autores han contribuido igualmente en el desarrollo del estudio y en la redacción del manuscrito.

Este estudio se ha realizado como parte de la tesis doctoral por la Universidad Autónoma de Barcelona de Dolores Redondo-Pachón.

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.018>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [julpascual@gmail.com](mailto:julpascual@gmail.com) (J. Pascual).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.003>

0211-6995/

### **3.4. Impact of the Banff 2013 classification on the diagnosis of suspicious versus conclusive late antibody-mediated rejection in allografts without acute dysfunction**

*Nephrol Dial Transplant. 2016 Nov;31(11):1938-1946*

#### Hipótesis de trabajo

La nueva clasificación de Banff'13 se centra en realizar cambios en los criterios diagnósticos histológicos del rechazo mediado por anticuerpos. Nuestra hipótesis es que esos nuevos cambios en la clasificación histológica producen cambios de categoría diagnóstica y/o reclasificar algunas biopsias de injerto renal, y esto tiene implicaciones no solo diagnósticas sino también clínico-terapéuticas y pronósticas.

#### Objetivos

- 1.- Analizar los cambios en las categorías diagnósticas que la clasificación de Banff 2013 supone respecto a la clasificación previa de Banff 2009
- 2.- Analizar específicamente los cambios en la categoría de rechazo mediado por anticuerpos y los criterios diagnósticos implicados en ese cambio
- 3.- Analizar el impacto clínico de la nueva clasificación de Banff 2013

#### Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de 73 biopsias realizadas por indicación “no aguda” (lento deterioro de función renal, proteinuria y/o presencia de DSA) más de 3 meses postrasplante entre Febrero 2011 y Febrero de 2014. Todas las biopsias se evaluaron inicialmente de acuerdo a la clasificación de Banff'09 y fueron reclasificadas usando la nueva clasificación de Banff'13 por dos patólogos independientes. El estudio incluyó:

- 1.- Detección de anticuerpos anti-HLA

Se realizó estudio de anticuerpos HLA en plataforma Luminex<sup>®</sup> antes de la biopsias (media de 3.8 sueros/paciente).

- 2.- Estudio histológico: microscopía óptica y microscopía electrónica

#### Resultados

- 1.- Cambios en la clasificación histológicas del AMBR según clasificación de Banff'09 vs Banff'13

Con la clasificación de Banff'09, 30 (41.1%) BR fueron clasificadas como categoría 2. Sin embargo, utilizando la nueva clasificación de Banff'13, 4 biopsias perdieron la categoría 2 y 8 nuevas cumplieron criterios de RMA. La mayor diferencia entre ambas clasificaciones, fue el aumento del número de biopsias que alcanzaron un diagnóstico

concluyente de RMA. De las 30 biopsias clasificadas como RMA con Banff 09, 12 (40%) tenían un diagnóstico concluyente y 18 (60%) un diagnóstico “sospechoso de RMA”. En cambio, de las 34 biopsias que se categorizaron como RMA con la clasificación de Banff 13, 25 (74%) tenían un diagnóstico concluyente y 9 (26%) “sospechosas de RMA” (p=0.006).

## 2.- Cambios de acuerdo con la nueva clasificación de Banff 13

### a) Impacto de la nueva evaluación de glomerulitis (g)

De acuerdo con la clasificación de Banff 13, la evaluación de la glomerulitis se considera como la oclusión parcial o total de una o más luces de los capilares glomerulares.

De esta manera, cuando utilizamos la clasificación de Banff 09, 34 (46.6%) biopsias mostraron la presencia de glomerulitis, mientras que con la clasificación de Banff 13 fueron 25 (34.2%). Este cambio fundamentalmente se debió a que 9 muestras inicialmente consideradas como g1 fueron reclasificadas como g0 con los criterios de Banff 13.

Analizamos la relación de la glomerulitis con la detección de DSA en el momento de la biopsia. Con la clasificación de Banff 09, 22 (64%) muestras tenían glomerulitis con DSA y en 11 casos (28.2%) no se detectaban DSA (p=0.002). Con la nueva clasificación de Banff 13, en el 68% se detectaron DSA y glomerulitis y en el 33% de las muestras con glomerulitis no se detectaron DSA (p=0.05).

### b) Incorporación de la inflamación microvascular como criterio de RMA.

La inflamación microvascular, definida como la presencia de glomerulitis y capilaritis peritubulular (ptc)  $\geq 2$ , se detectó en 26 (35.6%) biopsias. En ellas, el C4d fue positivo difuso en n=9, focal en n=3, mínimamente positivo en n=3 y negativo en n=11. La presencia de C4d difuso o focal se asoció significativamente a la inflamación microvascular (p<0.001).

Además, los pacientes con DSA tenían más inflamación microvascular en la biopsia que los pacientes que no tenían DSA (69.2% versus 31.9%, p=0.002). De similar forma, la glomerulopatía crónica del trasplante (GCT) se asoció a la presencia de inflamación (65.4% vs 19.1%, p<0.001).

De acuerdo con la clasificación de Banff 09, solo el 69.2% de las biopsias clasificadas en la categoría 2 tenían inflamación microvascular. Con la nueva clasificación de Banff 13, el 100% de las biopsias con inflamación fueron reclasificadas en la categoría 2.

- c) Interpretación de C4d sin evidencia de rechazo como subcategoría dentro de la categoría 2

En la nueva clasificación de Banff´13, se acepta la presencia de C4d difuso (C4d3) o focal (C4d2) como criterio histológico de RMA. En este sentido, 3 casos se reclasificaron de la categoría 6 a la categoría 2 con los actuales criterios.

La combinación de C4d focal o difuso como evidencia de interacción del anticuerpo con el endotelio se detectó en 15 (20.5%) muestras y 10 pacientes tenían DSA en algún momento postrasplante ( $p=0.11$ ). Aunque la asociación entre C4d y la detección de DSA no resultó significativa, parecía existir una tendencia más débil con la clasificación de Banff´13 que con los criterios de Banff´09

#### Impacto de la inclusión del hallazgo de CGT ultraestructural

La aportación de la nueva clasificación de Banff´13 en cuanto a la cgt es que divide la categoría cgt1 en dos subgrupos: cgt1a (definida como presencia de dobles contornos en al menos 3 capilares peritubulares detectados con microscopio electrónico) y cgt1b (equivalente a la categoría cgt1 de la antigua clasificación de Banff´09).

Según los criterios de clasificación de Banff´09, 17 (23.6%) muestras presentaron cgt: 9 con cgt leve (cgt1), 5 cgt moderada (cgt2) y 3 cgt severa (cgt3). En 9 muestras adicionales se detectó cgt ultraestructural; en 6 de ellas, además, existía inflamación microvascular y en 2 C4d difuso. Cuando aplicamos los nuevos criterios de Banff´13, 36.7% de las biopsias tenían cgt: 9 cgt1a, 9 con cgt1b, 5 con cgt2 y 3 con cgt3. Así, la inclusión de cgt1a como criterio histológico en la nueva clasificación de Banff´13 solo afectó a 3/73 (4.1%) biopsias que cambiaron de categoría diagnóstica. Interesante es el hallazgo de 2 casos con cgt sin DSA en el seguimiento postrasplante que fueron clasificadas como RMA crónico activo por la presencia de inflamación microvascular.

- a) Impacto de la incorporación del rechazo humoral crónico/inactivo

Sólo tres casos (4.1%) cumplieron criterios de RMA crónico no activo. Todos tenían DSA en el momento de la biopsia.

- b) Impacto en la consideración de los DSA en cualquier momento postrasplante

La clasificación de Banff´13 acepta la detección de DSA en algún momento postrasplante para el diagnóstico del RMA crónica a diferencia de la antigua clasificación de Banff´09 que solo aceptaba DSA detectados en el momento de la biopsia. Así, en 5 (6.8%) casos se detectaron DSA en alguna determinación antes de la BR, pero no en el suero contemporáneo a la biopsia. De estos 5

casos, 3 se clasificaron como categoría 5 con la antigua clasificación de Banff'09 por ausencia de C4d y los 2 casos restantes en la categoría 6, uno con cgt1 con c4d negativo y otro con una glomerulopatía diabética. Solo la biopsia con cgt se reclasificó en la categoría 2 de acuerdo con la clasificación de Banff'13.

Cuando evaluamos las lesiones histológicas características de RMA de acuerdo con la detección de DSA, la inflamación microvascular y la capilaritis peritubular fueron los mejores predictores histológicos en términos de sensibilidad y especificidad.

c) Impacto de la exclusión de FI/AT como criterio histológico de RMA.

En la nueva clasificación de Banff'13 la FI/AT se excluyó como criterio histológico de RMA. De las 30 biopsias que se clasificaron como RMA crónico con Banff'09, 11 tenían FI/AT como único cambio crónico entre las lesiones de RMA. Con la nueva clasificación de Banff'13, 6 muestras permanecieron en la categoría 2; tres de ellas, como RMA crónico activo por presencia de DSA e inflamación microvascular y 3 como sospechosas de RMA agudo/activo por presencia de DSA y cgt leve sin inflamación microvascular ni C4d positivo. Por otro lado, 5 de estas 11 muestras fueron reclasificadas en la categoría 5 como FI/AT debido a la presencia de DSA sin IMV, tinción con C4d, cgt o multilaminación de la membrana basal.

d) Impacto clínico del cambio de la clasificación Banff'09 a la nueva clasificación de Banff'13

Veintiséis biopsias mantuvieron el diagnóstico de RMA con ambas clasificaciones y 12 casos cambiaron de categoría: 8 se reclasificaron como categoría 2 y 4 casos perdieron la categoría 2 de acuerdo con Banff'13.

Comparamos los pacientes que mantienen el diagnóstico de categoría 2 en ambas clasificaciones de Banff con aquellos que adquieren la categoría 2 con la clasificación de Banff'13. Encontramos que estos últimos eran mayores (44.2 vs 54.2 años,  $p=0.009$ ), tenían menos DSA (92.3% vs 50%,  $p=0.018$ ), peor filtrado glomerular en el momento de la BR (57.3 vs 35.5 ml/min,  $p=0.035$ ) y al final del seguimiento (57.1 vs 37.7 ml/min,  $p=0.04$ ). No encontramos diferencias en pérdida de injerto al final del seguimiento (32 meses).