

¿La inflamación microvascular en el trasplante renal identifica a pacientes con mayor riesgo de pérdida del injerto?

Sablik M, Sannier A, Raynaud M, et al. Microvascular Inflammation of Kidney Allografts and Clinical Outcomes. *N Engl J Med.* 2025;392:763-76.

Análisis crítico: **Florentino Villanego Fernández, Luis Alberto Vigara Sánchez, Marta Alonso Mozo**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

NefroPlus 2025;17(1):62-65

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional multicéntrico de cohortes retrospectivo de receptores de trasplante renal (TR) a quienes se les había realizado biopsia de aloinjerto renal entre el 1 de marzo de 2004 y el 31 de diciembre de 2023.

■ Enmascaramiento



No hubo enmascaramiento.

■ Ámbito



Internacional. Se incluyó a pacientes procedentes de más de 30 centros en los que se realizan TR de toda Europa y Norteamérica. Los pacientes incluidos pertenecían a 3 cohortes internacionales multicéntricas (the Paris Transplant Group cohort [ClinicalTrials.gov number, NCT03474003], the University of Wisconsin-Madison cohort, and the Pediatric Transplant Recipient cohort [National Institutes of Health project 1R21DK122229-01]) y de dos ensayos clínicos (KTD-Innov [Kidney Transplantation Diagnostics Innovation study; NCT03582436] and EU-TRAIN [European Transplantation and Innovation study; NCT03652402]).

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Se incluyó a receptores de TR adultos y pediátricos a los que se les hubiese realizado biopsia del injerto renal entre marzo de 2004 y diciembre de 2023. Las biopsias analizadas incluyeron tanto intervenciones indicadas por sospecha clínica de disfunción del injerto como biopsias protocolarias de seguimiento, según el protocolo de cada centro.

Criterios de exclusión

Se excluyó a pacientes receptores de trasplante multiorgánico y a aquellos con nefropatía por el virus BK y glomerulonefritis nueva o recurrente. Para los análisis de supervivencia o de eventos se excluyó a pacientes con menos de 1 año de seguimiento después de la biopsia.

■ Variables de resultado

- Reagrupación de los diagnósticos histopatológicos según la clasificación de Banff de 2022, comparando con los diagnósticos establecidos previamente según la clasificación de Banff de 2019.
- Supervivencia del injerto según la concordancia diagnóstica entre las clasificaciones de Banff de 2019 y la de 2022, considerando la presencia de probable rechazo mediado por anticuerpos (RMAc) e inflamación microvascular (MVI).
- Desarrollo de RMAc durante el seguimiento del estudio, según los diagnósticos establecidos en la primera biopsia, analizada según la clasificación de Banff de 2022.
- Desarrollo de glomerulopatía crónica del TR *de novo* o la progresión de lesiones crónicas preexistentes en las biopsias de seguimiento, en comparación con los diagnósticos establecidos en la primera biopsia, analizada según la clasificación de Banff de 2022.

■ Tamaño muestral



Se analizaron 16.293 biopsias obtenidas de 6.798 pacientes.

■ Evaluaciones

Se recogieron datos demográficos del donante y del receptor (edad, sexo, causa de la enfermedad renal crónica, TR previos y tipo de donante [fallecido o vivo]) y datos del TR (tiempo de isquemia fría, incompatibilidad ABO, incompatibilidad HLA ABDR, presencia de anticuerpos donante específico [DSA]) y datos de la valoración histológica de la biopsia (glomerulitis, capilaritis peritubular, presencia de dobles contornos, inflamación intersticial, tubulitis, arteritis intimal, fibrosis intersticial, atrofia tubular, inflamación total, inflamación en áreas de fibrosis intersticial y atrofia tubular [IFTA], tubulitis en áreas de IFTA, expansión de la matriz mesangial, hialinosis arteriolar, microangiopatía trom-

bótica, daño tubular agudo, depósitos de C4d y presencia de DSA en el momento de la biopsia).

Cada muestra para biopsia se clasificó según la clasificación Banff de 2019 y se reclasificó según la clasificación Banff de 2022. Se analizó la supervivencia del injerto y se analizó el desarrollo de rechazo humoral y glomerulopatía crónica del injerto.

■ Estadística

El estudio describió las variables continuas usando medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos. Se generaron diagramas de Sankey con R (ggplot2 y ggalluvial) para visualizar los diagnósticos según las clasificaciones Banff de 2019 y de 2022.

Se calcularon las curvas de supervivencia del injerto con Kaplan-Meier, agrupando las biopsias por la concordancia entre los diagnósticos de ambas clasificaciones, y se compararon las tasas de fallo del injerto mediante modelos de regresión de Cox. Los grupos comparados fueron: 1. no rechazo; no rechazo, 2. no rechazo; probable RMAC, 3. no rechazo; MVI DSA-negativa/C4d-negativa y 4. rechazo activo mediado por anticuerpos; rechazo activo mediado por anticuerpos. La supervivencia se analizó durante un máximo de 10 años después de la biopsia, considerando la pérdida del injerto renal como el evento de interés.

Para analizar la incidencia de rechazo y progresión a glomerulopatía, se utilizaron modelos de riesgos com-

petitivos (método de Fine-Gray), considerando que la pérdida del injerto impide la observación de estos eventos.

Se realizaron análisis de subgrupos estratificados según escenarios clínicos, como la asociación entre glomerulitis y lesiones de capilaritis peritubular, el efecto de la inflamación microvascular subumbral, la razón de la biopsia (vigilancia protocolaria frente a indicación clínica) y la supervivencia del injerto a los 5 años.

Los análisis estadísticos se realizaron con R (versión 4.2.0) y Stata (versión 17.0). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis.

■ Financiación y conflicto de intereses

Este trabajo recibió apoyo de la organización sin fines de lucro OrganX. El trabajo del Dr. Sablik contó con una beca doctoral de la Université Paris Cité. El estudio KTD-Innov recibió el apoyo del gobierno francés mediante una beca (754995) del programa Investissements d'avenir de la Agencia Nacional de Investigación de Francia. El estudio EU-TRAIN se financió con una beca del Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea. El proyecto AI-Care se financió con una beca (101126272) del programa de Becas Consolidador del Consejo Europeo de Investigación 2023 de la Unión Europea.

Los autores declararon no poseer conflictos de interés relevantes relacionados con este trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Según la nueva clasificación de Banff, un número significativo de casos previamente no considerados rechazo presentaban MVI. En total, se identificaron 788 biopsias con los nuevos fenotipos: MVI DSA-negativo, C4d-negativo y probable RMAC, DSA-positivo/C4d-negativo. De estos, 641 casos que habían sido originalmente clasificados como «sin evidencia de rechazo» según Banff de 2019, y de 76 que se etiquetaron de rechazo celular y 71 de rechazo *borderline*, también fueron reclasificados incorporando MVI.

La presencia de MVI se asoció con una peor supervivencia del injerto. En los pacientes cuyas biopsias iniciales fueron reclasificadas de «ausencia de rechazo» a un fenotipo de MVI, el riesgo de pérdida del injerto fue significativamente mayor. En concreto, los injertos con MVI DSA-negativo/C4d-negativo tuvieron un riesgo de pérdida del doble que aquellos injertos sin rechazo (*hazard ratio* [HR]: 2,1; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: de 1,5 a 3,1). Asimismo, los clasificados como rechazo activo mediado por anticuerpos mostraron el mayor riesgo de pérdida (HR: 2,7; IC95%: de 2,2 a 3,3). Los casos de probable RMAC presentaron un riesgo intermedio de pérdida: en los primeros 5 años de seguimiento no tuvieron un aumento significativo frente al grupo sin rechazo (HR: 1,3; IC95%: de 0,8 a 2,1), aunque los datos sugieren un posible incremento de riesgo en el largo plazo (más allá de 5 años, HR: 1,7; IC95%: de 0,8 a 3,5).

Además de afectar a la supervivencia del órgano, los fenotipos de MVI también presentaron una mayor incidencia de RMAC, lo que sugiere que las lesiones de MVI pueden ser un estado precursor de rechazo. Sin embargo, la incidencia de RMAC fue inferior a la observada en aquellos pacientes que ya tenían RMAC en la biopsia inicial. Asimismo, el riesgo de glomerulopatía crónica del trasplante también fue mayor en los injertos con MVI que en aquellos que no presentaron ningún dato de inflamación, aunque menor que en los que presentaban RMAC de entrada.

En conjunto, estos resultados delimitan que la MVI del injerto renal representa un fenotipo con importante relevancia pronóstica. Incluso en ausencia de anticuerpos circulantes o de depósito de complemento, la presencia de MVI en la biopsia señala un proceso inmune activo asociado a mayor riesgo de deterioro del injerto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la MVI comprende fenotipos histológicos diferenciados que impactan de forma significativa en la evolución del TR. En particular, destacan que existen presentaciones de daño microvascular que no encajaban en las categorías clásicas de rechazo según la clasificación de Banff previa, pero que aumentan el riesgo de fallo del órgano. Por tanto, abogan por reconocer estas categorías adicionales, ya que su identificación permite una estratificación de riesgo más precisa de los pacientes TR.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio multicéntrico con un amplio tamaño muestral y seguimiento a largo plazo aporta evidencia de valor sobre la significación clínica de la MVI cuando no se acompaña de los hallazgos clásicos de rechazo humoral¹. Los resultados refuerzan la validez de la actualización de Banff de 2022² al demostrar que los nuevos fenotipos de MVI identificados conllevan peor pronóstico, con mayor riesgo de pérdida del injerto renal, desarrollo de RMAC y de progresión a glomerulopatía crónica del injerto. De este modo, se confirma que lesiones histológicas previamente infravaloradas tienen repercusión clínica, situándose en un estado intermedio de riesgo entre la ausencia de rechazo y el RMAC¹.

Sin embargo, al tratarse de un análisis retrospectivo, existen inherentes limitaciones, ya que algunos pacientes fueron biopsiados protocolariamente y otros solo ante disfunción, lo cual podría introducir sesgos en qué lesiones se detectaron. Tampoco se dispone del tratamiento inmunosupresor previo ni en el momento de la biopsia. No obstante, la importante magnitud de la muestra y la coherencia del efecto observado refuerzan estas conclusiones¹.

El artículo también destaca el papel de las células T y las células *natural killer* (NK) en la MVI en los injertos renales, sugiriendo que su activación es clave en la progresión de este tipo de entidad. A pesar de esto, comprender mejor la fisiopatología de la inflamación microvascular podría ser fundamental para guiar futuros ensayos clínicos con tratamientos dirigidos y para definir de una manera más precisa los objetivos que deben considerarse en la evaluación de estos pacientes^{2,3}.

Otra consideración es que los pacientes con MVI, al no ser reconocidos previamente como rechazo, en muchos casos no habrán recibido tratamiento inmunológico intensificado en el momento de la biopsia; esto podría haber contribuido a los peores resultados observados⁴. El estudio tampoco aborda explícitamente el efecto de intervenciones terapéuticas en estos fenotipos, por lo que sigue sin resolverse si tratar de forma activa la MVI subclínica podría mejorar el pronóstico^{1,4}.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La MVI en el TR identifica a pacientes con mayor riesgo de rechazo, daño crónico y, en definitiva, pérdida del injerto. La adopción de la nueva clasificación de Banff de 2022 en la práctica clínica permitirá detectar estos fenotipos de riesgo y potencialmente guiar intervenciones tempranas, aunque todavía es necesario investigar qué terapias podrían impactar favorablemente el curso de esta entidad.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Histopatología

Tipo de artículo: Pronóstico. Estudio de cohortes retrospectivo

Palabras clave: Trasplante renal. Biopsia renal. Inflamación microvascular. Supervivencia. Rechazo

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sablik M, Sannier A, Raynaud M, et al. Microvascular Inflammation of Kidney Allografts and Clinical Outcomes. *N Engl J Med*. 2025;392:763-76. doi: 10.1056/NEJMoa2408835.
2. Naesens M, Roufosse C, Haas M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am J Transplant*. 2024;24:338-49. doi: 10.1016/j.ajt.2023.10.016.
3. Roufosse C, Naesens M, Haas M, et al. The Banff 2022 Kidney Meeting Work Plan: Data-driven refinement of the Banff Classification for renal allografts. *Am J Transplant*. 2024;24:350-61. doi: 10.1016/j.ajt.2023.10.031.
4. Benning L, Bestard O. Shedding Light on Microvascular Inflammation: Understanding Outcomes, But What Sparks the Flame? *Transpl Int*. 2024;37:14032. doi: 10.3389/ti.2024.14032.