

¿Podrían unos marcadores urinarios no invasivos diagnosticar o predecir el rechazo en el trasplante renal?

Yang JYC, Sarwal RD, Sigdel TK, Damm I, Rosenbaum B, Liberto JM, et al. A urine score for noninvasive accurate diagnosis and prediction of kidney transplant rejection. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaba2501.

Análisis crítico: **Sonia Baldoví Granell***

Servicio de Nefrología. Hospital Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2020;12(2):71-73

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño

 Estudio de cohortes prospectivo.

■ Pacientes

 Se recogen datos de 364 trasplantados renales pediátricos y no pediátricos (1-65 años) de 3 centros de trasplantes entre 2010 y 2018: Stanford University Medical Center (EE. UU.), University of California at San Francisco (UCSF; EE. UU.) e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (México).

Estos datos se comparan con los de otro grupo de pacientes, en que se incluye a 54 personas sanas y a 183 pacientes con enfermedad renal crónica conocida de estadios 1 y 2.

■ Materiales y métodos

En este ensayo, los autores utilizan una serie de marcadores urinarios descritos por ellos mismos anteriormente para la detección de la enfermedad renal crónica en pacientes no trasplantados¹ para demostrar que podrían ser útiles para diagnosticar el rechazo agudo en el trasplante renal.

Para ello, utilizan muestras simples de orina (601) recogidas en un contenedor estéril. Con 5 ml de orina es

suficiente. Se centrifuga y se separa el sobrenadante, en que se miden 6 biomarcadores que calculan el daño renal a diferentes niveles:

- *Donor-derived cell-free DNA* (CfDNA): refleja la carga total de apoptosis en el daño renal.
- *Methylated fraction cfDNA* (m-cfDNA): detecta el daño en el parénquima renal.
- Proteínas totales: marcador tardío del daño glomerular.
- CXCL10: marcador conocido de inflamación en el riñón nativo y en el injerto renal.
- Clusterina: marcador de daño tubular.
- Creatinina urinaria: utilizada para ajustar los datos y controlar el estado de hidratación y la variación diurna.

Todos los pacientes trasplantados renales llevan triple inmunosupresión (esteroides + anticalcineurínicos y micofenolato mofetilo) y tienen biopsia renal, bien de protocolo (al 1.º, 3.º, 6.º y 12.º mes) o bien por deterioro de la función renal (considerado como un aumento > 20% de la creatinina).

Estas biopsias son analizadas por los anatomopatólogos de cada centro y por otro anatomopatólogo de la UCSF, a doble ciego.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se analizan todas las muestras de orina y los resultados de las biopsias renales que confirman o no el diagnóstico histológico de rechazo agudo (RA) del injerto, y se los compara con los del grupo de personas sanas y con enfermedad renal conocida para encontrar un punto de corte entre 0 y 100 (puntuación Q) que permita estimar la «salud» del injerto renal.

Con una regresión nominal multivariable, encuentran un punto de corte con la mejor sensibilidad (94%) y especificidad (100%) para discriminar entre rechazo o no rechazo (para los autores, ≥ 32).

Los investigadores observan una gradación en la puntuación: una Q baja en los injertos estables, moderada en aquellos con RA dudoso y mucho mayor en los pacientes con RA, y además encuentran que, a mayor lesión en la clasificación histológica de Banff, mayor puntuación de Q.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

En los voluntarios sanos, la Q era baja, algo mayor en los pacientes con ERC de estadio 1 y mayor (sin llegar a los niveles del RA) en aquellos con ERC de estadio 2.

Muy interesante es la observación que realizaron los investigadores respecto a los valores de Q de los trasplantados respecto al grupo de voluntarios sanos y pacientes con ERC de estadios 1 y 2. Aquellos con un injerto renal estable (función renal excelente, sin proteinuria y sin lesiones en la biopsia renal) presentaron Q mayores que el grupo control, lo que atribuyeron al hecho de que el injerto renal podría tener un daño de base: bien por el impacto de la isquemia-reperusión tras el trasplante, la isquemia crónica de los anticalcineurínicos, un daño inmunológico subclínico u otro motivo.

No encontraron diferencias de Q por la edad, etnia o sexo del receptor, si el donante era vivo o cadáver, si era un primer trasplante o un retrasplante, o grado de sensibilización del receptor, así como tampoco si el rechazo era mediado por células T o por anticuerpos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores proponen que su prueba de orina podría ser muy útil en el seguimiento de los pacientes trasplantados renales ya que es sencilla de realizar, no es invasiva y no precisa gran cantidad de orina ni equipos especiales de recogida, lo que incluso podría llegar a desbancar a la biopsia renal como método de referencia para el rechazo agudo en el trasplante.

Además, podría utilizarse para ajustar la inmunosupresión, ajustar el tratamiento del RA según su gravedad (la Q es una variable cuantitativa. A mayor lesión en la clasificación de Banff, mayor Q se encontraba), saber la respuesta/resolución del RA, etc. En definitiva, podría utilizarse para mejorar la supervivencia del injerto renal.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Pese a ser farragoso, el artículo es muy interesante. Como bien explican los autores, no se dispone de buenos métodos para saber el estado de un injerto renal: la creatinina o el filtrado glomerular, la proteinuria, etc. no son marcadores precoces de daño renal. La biopsia renal es cruenta y depende de la experiencia del anatomopatólogo y, por tanto, puede haber variabilidad interobservador. Además, tampoco es (en la mayoría de los casos) una técnica rápida.

Los marcadores sanguíneos que se están estudiando precisan equipos especiales para la extracción de la muestra, procesamiento por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son costosos, etc. La orina podría ser un excelente método de diagnóstico y de seguimiento de estos pacientes.

Sin embargo, como está planteado el artículo, la prueba que los autores proponen no es un buen medidor del rechazo agudo del injerto. No discrimina entre rechazo celular, mediado por anticuerpos, agudo o crónico... Probablemente tampoco discrimine respecto a otras patologías renales, como la nefropatía por virus BK, lesiones por isquemia, etc.

Esta prueba mide el daño/inflamación renal (a mayor daño histológico, mayor Q), probablemente precoz, y tal vez se podría obviar alguna biopsia renal (p. ej., de protocolo si la Q fuese muy baja), pero desbancar hoy día a la biopsia renal como método de referencia es una opción muy atrevida. Además, comentan que se podría hacer seguimiento de la respuesta del tratamiento del rechazo, por ejemplo, pero no lo han medido (lo explican como una «limitación» de su estudio).

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

Pese a que la idea de tener un marcador precoz, no invasivo, sencillo de realizar y barato para el seguimiento del estado del injerto en los trasplantados renales es fantástica, se precisan más ensayos que permitan discernir exactamente dónde y cómo tendría aplicación.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Marcadores urinarios de daño renal

Subespecialidad: Trasplante renal, investigación

Palabras clave: Trasplante renal. Rechazo. Seguimiento. Test urinario

NIVEL DE EVIDENCIA: 2B

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

La Dra. Sonia Baldoví Granell declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson D, Yang JYC, Sarwal RD, Sigdel TK, Liberto JM, Damm I, et al. A novel multi-biomarker assay for non-invasive detection and quantitative monitoring of kidney injury. *J Clin Med.* 2019;8:499.