



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



ORIGINAL

Validez diagnóstica del índice de resistividad en pacientes trasplantados renales con disfunción del injerto: correlación histológica



Paula García Barquín^{a,*}, Jon Etxano Cantera^a, Maite Millor Muruzabal^a,
Hernán Dario Quiceno Arias^b, David Cano Dafart^a y Alberto Benito Boillos^a

^a Departamento de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 19 de junio de 2014; aceptado el 22 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 5 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Índice de resistencia;
Disfunción del
injerto;
Histología;
Rechazo;
Riñón

Resumen

Objetivo: Estimar la validez diagnóstica del índice de resistencia (IR) en pacientes trasplantados renales con disfunción del injerto, empleando como *gold estándar* los hallazgos histopatológicos.

Material y métodos: Retrospectivamente se revisaron las biopsias de 85 pacientes con disfunción del injerto renal. Los pacientes fueron agrupados en función de los hallazgos histológicos en: hallazgos normales, rechazo agudo, rechazo crónico y otros hallazgos. Se evaluó el IR mediante ecografía doppler, considerando como patológicos valores $< 0,55$ y $> 0,75$, y se analizaron con los hallazgos obtenidos en la biopsia. Se valoró la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del IR. Se comparó la media del IR en los pacientes con hallazgos anatomopatológicos normales y alterados.

Resultados: El IR fue normal en 59 pacientes y alterado en 26. El IR mostró una especificidad de 72,73%, y con un alto valor predictivo positivo (88,46%) en pacientes con disfunción del injerto. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,196$) en el IR entre los pacientes con hallazgos normales y patológicos en las biopsias.

Conclusión: A pesar de su baja sensibilidad, el IR es un parámetro fiable en la detección de alteraciones cuando su valor se encuentra alterado. No obstante, sigue siendo necesaria la realización de la biopsia para filiar la causa de la alteración renal.

© 2014 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgbarquin@unav.es (P. García Barquín).

KEYWORDS

Resistive index;
Graft dysfunction;
Histology;
Rejection;
Kidney

Usefulness of renal resistive index in the follow up of transplanted kidney: A histological correlation

Abstract

Objective: To estimate the diagnostic validity of the resistance index (RI) in renal transplant patients with graft dysfunction, using the histopathological findings as gold standard.

Material and methods: A retrospective review was performed on the biopsies of 85 patients with renal graft dysfunction. Patients were grouped according to the histological findings: normal findings, acute rejection, chronic rejection, and other findings. The RI was assessed by Doppler ultrasound, considering values of $< .55$ and $> .75$ as pathological, and were analyzed along with the findings in the biopsy. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of RI were assessed. The mean RI was compared between patients with normal and abnormal pathological findings.

Results: The RI was normal in 59 patients, and pathological in 26. The RI showed a specificity of 72.73% and a high positive predictive value of 88.46% in patients with graft dysfunction. There was no statistically significant difference ($P = .196$) in the RI between patients with normal and pathological histopathology in the biopsy.

Conclusion: Despite its low sensitivity, the RI is reliable in detecting an abnormal parameter when its value is outside the reference range. However the performing a biopsy is still required to determine the cause of the kidney disease.

© 2014 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal en fase terminal al demostrar una mejora en la tasa de supervivencia y una mejoría en la calidad de vida en comparación con el tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis y diálisis peritoneal)^{1,2}.

La evaluación radiológica es esencial en el seguimiento de estos pacientes. La ultrasonografía se mantiene como la técnica de elección no invasiva más valiosa en la evaluación de las complicaciones del trasplante, permitiendo el diagnóstico de varias causas de fallo en el injerto. La ecografía en escala de grises y la ecografía doppler color permiten mejorar la evaluación del TR³. Además, la ecografía en estos pacientes resulta muy rentable debido a la localización superficial del injerto y el fácil acceso, que conlleva una toma de registro muy precisa.

La morfología de la onda arterial renal normal en el análisis de doppler espectral muestra una onda de baja impedancia. El índice de resistencia (IR) se utiliza rutinariamente en la práctica clínica diaria como un método no invasivo que evalúa el flujo arterial y la hemodinámica de los riñones trasplantados⁴. El IR se calcula con la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica mínima. Se considera normal cuando presenta valores entre 0,55 y 0,75⁵.

Durante el seguimiento de los pacientes con TR son frecuentes la aparición de numerosas complicaciones, como los trastornos parenquimatosos. Algunos estudios han encontrado que el IR es un parámetro doppler valioso en el diagnóstico de las alteraciones del TR^{6,7}. Otros estudios concluyen que algunas enfermedades como la glomeruloesclerosis, el daño tubulointersticial y las lesiones vasculares se asocian con un aumento del IR⁸. El rechazo es probablemente la complicación más frecuente tras el trasplante,

y se caracteriza por un deterioro de forma aguda de la función renal. Para su diagnóstico es necesaria la confirmación anatomopatológica¹, que demuestra una infiltración linfocitaria de los túbulos renales. El rechazo crónico se caracteriza por un deterioro progresivo de la función renal que asocia generalmente la presencia de proteinuria e hipertensión arterial. En la biopsia se demuestra la presencia de atrofia tubular, fibrosis intersticial y engrosamiento de la íntima^{1,5}.

Las primeras publicaciones consideraban al IR un indicador específico para la valoración del rechazo agudo⁶. Sin embargo, su utilidad ha mostrado resultados contradictorios en numerosos trabajos publicados; algunos de ellos muestran que el IR es poco preciso y muy variable al estar influenciado por múltiples factores^{9,10}.

El objetivo de nuestro estudio fue estimar la validez del IR empleando como prueba de referencia los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales de pacientes con disfunción del injerto.

Material y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 85 pacientes a los que se les realizó biopsia del injerto renal guiada con ecografía en nuestro centro entre el 1 de agosto de 2010 al 1 de abril de 2013.

Mediante muestreo consecutivo se incluyeron todos los pacientes que mostraron disfunción clínica del injerto (disminución de la diuresis), junto con alteraciones analíticas con alteración de los niveles de creatinina y del filtrado glomerular.

Se excluyeron aquellos pacientes con TR sin alteraciones analíticas en el injerto (tabla 1).

Tabla 1 Variables de los participantes en el estudio

Variables	
Número de pacientes	85
Hombres (%)	64 (75,2)
Mujeres (%)	21 (24,7)
Edad (años)	50,04 (\pm 13)
Días entre ecografía-biopsia	18 \pm 49,39
Media del índice de resistencia	0,705 (\pm 0,082)

Los pacientes fueron evaluados mediante ecografía (ACUSON S2000 Ultrasound System) con un transductor multifrecuencia de 2-5 MHz, en posición decúbito supino, por 3 radiólogos con 12, 13 y 16 años de experiencia respectivamente en esta técnica. Se evaluó el IR en la morfología de onda doppler de las arterias arcuatas e interlobares. Se definió el IR como el cociente entre la velocidad sistólica máxima menos la velocidad diastólica mínima entre velocidad sistólica máxima (fig. 1). El IR fue calculado con la media de al menos 3 mediciones distintas en los polos superior medio e inferior del injerto renal. Durante la ecografía se aplicó la menor presión mecánica posible para evitar una elevación del IR y la aparición de falsos positivos. Además, en todos los pacientes se evaluaron otros parámetros que incluían el tamaño renal, las alteraciones en la ecogenicidad del injerto y la presencia de hidronefrosis o colecciones perirrenales.

Se empleó la biopsia como prueba *gold estándar* en la caracterización de las alteraciones renales. Las complicaciones más frecuentes secundarias a la realización de la biopsia renal son la aparición de hematomas perirrenales, el dolor,

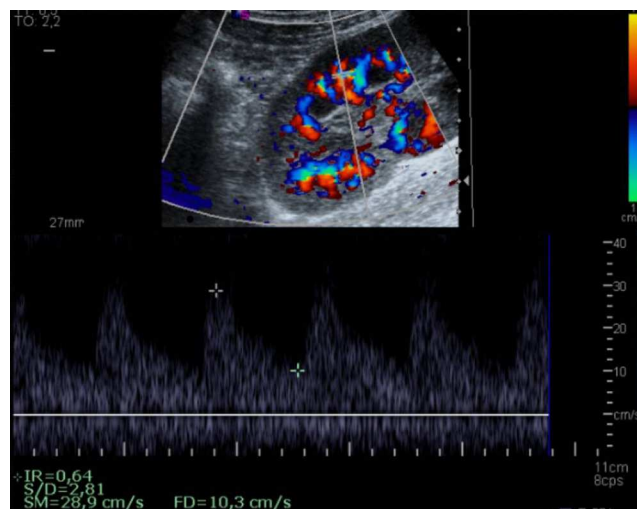


Figura 1 Cálculo del índice de resistencia en las arterias interlobares en un paciente con trasplante renal. Con la velocidad sistólica máxima y la velocidad diastólica mínima se calcula directamente el valor exacto del índice de resistencia.

las fístulas arteriovenosas, las infecciones o la punción de órganos vecinos^{11,12}. A todos los pacientes se les informó sobre los riesgos de la biopsia mediante un consentimiento informado.

La biopsia guiada por ecografía del polo inferior del injerto se realizó pocos días después de la ecografía. Después de anestesiar localmente la zona con mepivacaína al 1% (Braun®) y bicarbonato sódico 1M, se obtuvieron 2 muestras del injerto empleando una aguja semiautomática de calibre

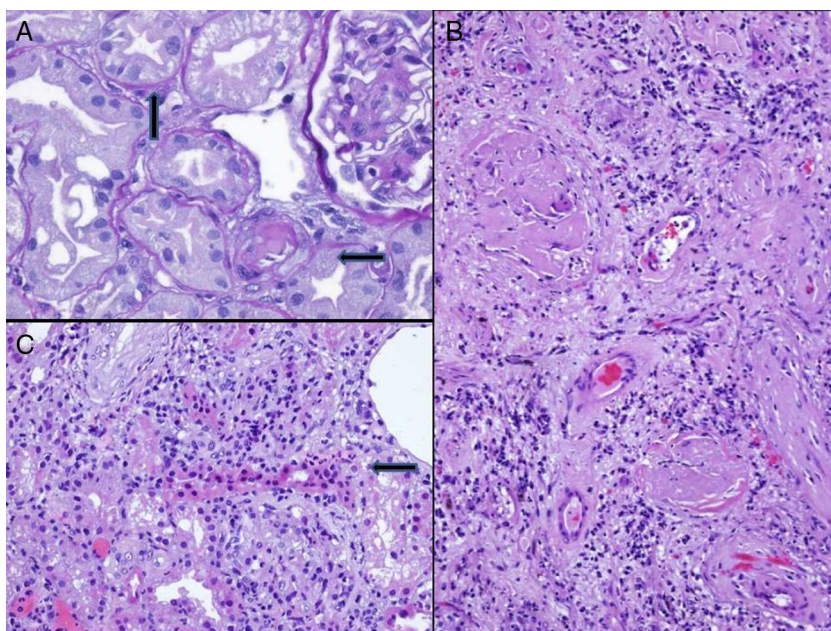


Figura 2 A. Biopsia de injerto renal teñida con PAS. Parénquima renal en el que se observa vacuolización de los túbulos proximales e hialinización de la pared arteriolar (flechas) que genera oclusión luminal en paciente con tratamiento con ciclosporina. B. Rechazo crónico. Biopsia de injerto renal teñida con hematoxilina-eosina: se observa esclerosis focal y la presencia de engrosamiento de la pared capilar. C. Rechazo agudo. Biopsia de injerto renal teñida con hematoxilina-eosina: se observa infiltración linfocitaria (flechas) de los túbulos (tubulitis).

Tabla 2 Tabla de contingencia global agrupando a todos los pacientes enfermos, con alteraciones en la biopsia

IR	Rechazo agudo	Rechazo crónico	Otros hallazgos	Hallazgos normales	Total
IR _{0,55-0,75}	18	13	20	8	59
<0,55->0,75	9	7	7	3	26
Total	27	20	27	11	85

IR: índice de resistencia.

18 G (Biopince full core biopsy instrument, Angiotech®) de 15 cm de longitud. El avance de la aguja fue de 23 mm y se realizaron al menos 2 pases. Las muestras fueron enviadas al servicio de anatomía patológica, donde fueron revisadas por patólogos especializados en el diagnóstico histopatológico de TR.

El IR fue clasificado como normal (0,55 a 0,75) o patológico (menor de 0,55 y superior a 0,75)⁵.

Atendiendo a la clasificación de Banff 2013¹³ sobre criterios patológicos de disfunción del injerto renal, los hallazgos de las biopsias se clasificaron en 4 grupos: hallazgos normales, rechazo agudo, rechazo crónico y otros descubrimientos (como los cambios relacionados con el tratamiento, como por ejemplo la toxicidad relacionada con los inhibidores de la calcineurina) (fig. 2).

Todos los parámetros fueron expresados con la media \pm la desviación estándar. Los resultados del IR fueron comparados con los hallazgos de las biopsias renales para valorar la validez diagnóstica de este parámetro en la identificación de disfunción del injerto renal en pacientes trasplantados. Se valoró la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. También se comparó la media del IR en los pacientes con hallazgos patológicos normales y alterados empleando una «t» de Student. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El software SPSS se empleó para la realización del análisis estadístico.

Resultados

Se incluyeron 85 pacientes con TR en nuestro centro. De ellos 21 eran mujeres y 64 eran hombres con una media de edad en la fecha del trasplante de 50,04 (± 13) años.

Los hallazgos histopatológicos mostraron 27 biopsias con rechazo agudo, 20 biopsias con rechazo crónico, 27 biopsias con otras alteraciones anatomopatológicas y 11 pacientes con hallazgos histológicos normales.

El IR fue normal en 59 pacientes y alterado en 26. La media en el IR fue 0,705 ($\pm 0,082$) (tabla 2).

La media de días entre la ecografía y la biopsia fue 18 ($\pm 49,39$) días.

La media de días entre el trasplante y la biopsia fue 1939 ($\pm 2908,30$) días. No se identificaron efectos secundarios tras la realización de las biopsias renales. Los hallazgos anatomopatológicos alterados se agruparon en un único grupo y se valoró la eficacia diagnóstica del IR en la detección de alteraciones en el TR.

El IR resultó ser un parámetro específico (72,73%) y con un alto valor predictivo positivo (88,46%) en la valoración de pacientes con TR y con disfunción del injerto (tabla 3). La media del IR en pacientes con alteraciones

Tabla 3 Resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

	Valor	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Sensibilidad	31,08%	21,11%	43,04%
Especificidad	72,73%	39,32%	92,67%
Valor predictivo positivo	88,46%	68,72%	96,97%
Valor predictivo negativo	13,56%	6,45%	25,53%

anatomopatológicas fue de 0,71 ($\pm 0,081$) y la media del IR en pacientes sin alteraciones anatomopatológicas fue de 0,67 ($\pm 0,083$), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos ($p = 0,196$).

Discusión

En nuestro estudio hemos evaluado la utilidad de los índices de resistencia en la valoración de posibles complicaciones en los pacientes con disfunción del injerto. Nuestros resultados demuestran que el IR es un parámetro específico, y que cuando su valor se encuentra alterado la probabilidad de asociar cambios anatomopatológicos es elevada.

La ecografía se mantiene como una prueba esencial, no invasiva, en la valoración del injerto, tanto en el postoperatorio inmediato como en las sucesivas revisiones posteriores¹⁴. Las alteraciones en la creatinina y los cambios en la morfología renal pueden tardar tiempo en manifestarse. Sin embargo, algunas alteraciones renales pueden detectarse de forma precoz gracias a las mediciones doppler, ya que el IR ha demostrado tener una buena correlación con el filtrado glomerular^{3,15}.

Algunos estudios demostraron que el IR resultaba ser un parámetro fiable en la detección de algunas alteraciones renales intrínsecas, resultando ser un indicador específico⁵. En nuestro estudio hallamos que el IR también es un parámetro específico (72,73%). Otros estudios también han mostrado resultados esperanzadores sobre el uso del IR para la monitorización de los TR y sobre la correlación del IR con los hallazgos de las biopsias renales⁸.

Sin embargo, otros estudios no apoyan estos datos y sustentan que las características ecográficas de las alteraciones parenquimatosas del injerto son inespecíficas. El grupo de Mostbeck et al.¹⁰ concluyó que el análisis cuantitativo del IR no era un parámetro adecuado en la diferenciación de los distintos tipos de alteraciones renales. Otros estudios tampoco apoyan el uso del IR, al considerarlo un parámetro

inespecífico en estos trastornos y no encontrar correlación con los hallazgos histológicos.

En nuestro estudio se evaluó el IR comparándolo con los hallazgos histológicos del injerto renal, que fueron considerados como el *gold estándar*. La prevalencia de alteraciones parenquimatosas en la población a estudio, que presentaba alteraciones analíticas de la función renal fue de un 87%. La probabilidad de presentar alteraciones intraparenquimatosas en el injerto (rechazo agudo, rechazo crónico u otras alteraciones) obteniendo un IR alterado fue de un 88,46%. Por lo tanto, ante un valor de IR alterado la probabilidad de que el paciente realmente padezca una alteración intrínseca del injerto es elevada. El IR también resultó ser una prueba específica (72,73%), con una alta capacidad para clasificar correctamente a los individuos sanos. Sin embargo, la sensibilidad (36,47%) y el valor predictivo negativo resultaron bajos (13,56%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del IR en pacientes con alteraciones de la biopsia y biopsias normales.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar no hemos realizado estudios que valoren la existencia de variabilidad interobservador en las mediciones del IR. Este hallazgo puede condicionar una limitación importante debido a que la ecografía es una técnica altamente operador dependiente, por lo que pueden existir diferencias en la realización de la prueba entre los distintos radiólogos. Otra limitación importante a tener en cuenta es que los TR están condicionados por múltiples factores, tanto del receptor como del propio injerto, y que son difíciles de estudiar todas las variables implicadas, sobre todo con un bajo número de pacientes, por lo que sería interesante ampliar la población a estudio.

Además de ser un estudio retrospectivo, no se han tenido en cuenta la edad del receptor ni la presencia de hipertensión arterial o alteraciones hemodinámicas. Estas y otras variables han podido influir en el resultado del IR. Asimismo, solo se han incluido pacientes con disfunción del injerto renal, sin valorar el resto de individuos, por lo que el valor de la especificidad no es del todo valorable.

A pesar de su baja sensibilidad, el IR puede ser un parámetro fiable en la detección de alteraciones intraparenquimatosas renales cuando su valor está alterado y, por lo tanto, nos puede ayudar en el manejo de los pacientes con disfunción del injerto. Sin embargo, en aquellos pacientes con IR normal no se puede llegar a descartar que presenten alteraciones del injerto y en estos casos sigue siendo necesaria la realización de la biopsia percutánea para filiar la causa de la alteración renal.

Autoría

Responsables de la integridad del estudio: PGB y DC.

Concepción del estudio: PGB y DC.

Diseño del estudio: PGB, DC, MM y JE.

Obtención de los datos: MM, HQ y PGB.

Análisis e interpretación de los datos: PGB, DC y JE.

Tratamiento estadístico: PGB, JE y DC.

Búsqueda bibliográfica: MM, JE, PGB, DC y AB.

Redacción del trabajo: PGB, DC, JE, MM, HQ y AB.

Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: PGB, DC y JE.

Aprobación de la versión final: PGB, DC, JE, MM, HQ y AB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martín P, Errasti P. Kidney transplant. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29 Suppl 2:79-91.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis. *New Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
- Gao J, Ng A, Shih G, Goldstein M, Kapur S, Wang J, et al. Intrarenal color duplex ultrasonography: A window to vascular complications of renal transplants. *J Ultrasound Med*. 2007;26:1403-18.
- Jing Gao JM, Rubib D, Xiang W, He YH, Auh J, Wang, et al. Doppler parameters in renal transplant dysfunction. *J Ultrasound Med*. 2011;30:169-75.
- Muradali D, Chawla T. Organ transplantation. Diagnostic ultrasound. En: Rumack CM, Wilson SR, Wi Charboneau J, Levine D, editores. 4th ed. Philadelphia, USA:Elsevier; 2006.
- Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman. Intrarenal arterial doppler sonography in patients with non obstructive renal disease: correlation of RI with biopsy findings. *AJR*. 1990;154:1223-7.
- Sugiura T, Nakamori A, Wada A, Fukuhara Y. Evaluation of tubulointerstitial injury by doppler ultrasonography in glomerular diseases. *Clin Nephrol*. 2004;61:119-26.
- Chen Q, He F, Feng X, Luo Z, Zhang J, Zhang L, et al. Correlation of doppler parameters with renal pathology: A study of 992 patients. *Exp Ther Med*. 2014;7:439-42.
- McDermott RA, Teefey S, Middleton WD, Windus DW, Hildebolt CF, et al. The resistive index in renal parenchymal disease: No correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 2000;217:560.
- Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, et al. Duplex doppler sonography in renal parenchymal disease: histopathologic correlation. *J Ultrasound Med*. 1991;10:189-94.
- Toledo K, Pérez MJ, Espinosa M, Gómez J, López M, Redondo D, et al. [Complications associated with percutaneous renal biopsy in Spain, 50 years later]. *Nefrología*. 2010;30:539-43.
- Rivera F. Biopsia renal. *NefroPlus*. 2009;2:1-8.
- Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff meeting report writing committee Banff 2013 meeting report: Inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14:272-83.
- Tublin ME, OBude R, Platt JF. The resistive index in renal doppler sonography: Where do we stand? *AJR*. 2003;180:885-92.
- Langer JE, Jones LP. Sonographic evaluation of renal transplant. *Ultrasound Clin*. 2007;2:73-88.