

Factores de progresión de la enfermedad renal crónica. Mecanismos inmunológicos

Luis Capdevila Plaza¹, Juan José Cubero², Enrique Luna², Román Hernández-Gallego²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ²Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología 2009;29(Sup. 1):7-15.

RESUMEN

El trasplante renal ofrece excelentes resultados a corto y medio plazo, tanto en la supervivencia del paciente como del injerto. Permanecen estabilizados los resultados a largo plazo. Las tasas de rechazo agudo están situadas a niveles muy reducidos: 8-15%.

A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos de la respuesta inmune, queda por resolver la disponibilidad de una monitorización inmunológica precisa y a tiempo real, que permita anticiparse a la aparición de lesiones histológicas, a la alteración de la función renal y que facilite seleccionar la inmunosupresión más idónea en el momento adecuado.

Desde el punto de vista inmunológico, queda por solventar la prevención de las lesiones crónicas del injerto (fibrosis intersticial y atrofia tubular [FI y AT]) y la aparición del rechazo mediado por anticuerpos.

La FI/AT es la principal causa de pérdida del injerto renal.

En los resultados del trasplante renal, han contribuido de manera indiscutible los inmunosupresores (IS) inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), los antiproliferativos (micofenolato mofetil y micofenolato sódico) y anticuerpos mono y policlonales. La combinación tacrolimus con micofenolato mofetil o micofenolato sódico y esteroides es la que ofrece mejores resultados.

El mantenimiento del equilibrio de la respuesta inmune es fundamental tanto para el paciente (prevención de infecciones y neoplasias) como para el injerto (mantenimiento de su función).

Inmunosupresión en los trasplantados renales con insuficiencia renal:

- Estadio 4: si la función se mantiene estable, no modificar la pauta de IS. Si el filtrado glomerular disminuye progresivamente, reducir los inhibidores de la calcineurina y los antiproliferativos.

ABSTRACT

In kidney transplantation patient and graft survival are excellent in short-term and mid-term, although they remain stable in the long-term.

The incidence of acute rejection has decreased to 8%-15%.

Despite marked progress in understanding immunologic mechanisms involved in transplantation, new tools are required to detect early changes that could affect allograft function allowing us to anticipate histological lesions and providing a more accurate use of immunosuppressive drugs.

From an immunologic point of view, efforts should be directed to avoid interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA) and to prevent antibody-mediated rejection.

The most frequent cause of late graft loss is IF/TA.

Improvement in kidney transplant results have been achieved with calcineurin inhibitors -CNI- (cyclosporin and tacrolimus), antiproliferative agents (mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolic acid) and T-cell-depleting antibodies. The combination of tacrolimus + mycophenolate mofetil + steroids has been the gold standard in kidney transplant immunosuppression.

An adequate balance in order to maintain the appropriate immune response is essential to the patient to avoid infections or neoplasias as well to prevent rejection.

In renal transplant recipients with chronic kidney disease stage 4T in which renal function remains stable, immuno-suppressive drugs can be continued at the usual maintenance doses. As GFR declines, CNI and antiproliferative drugs should be reduced.

INTRODUCCIÓN

Los resultados globales del trasplante renal han dado un giro positivo espectacular en el seguimiento a corto y medio plazo, pero para mejorar los resultados a largo plazo quedan por

conocer mecanismos de la respuesta inmune, disponer de una monitorización inmunológica precisa y a tiempo real con unos biomarcadores adecuados, así como poder identificar los perfiles proteómicos y genómicos de la activación inmunológica. Todo ello permitirá definir mejor el tipo, la combinación y la secuencia de los IS más idóneos en el momento adecuado.

¿Cuáles han sido los cambios en los resultados a corto y medio plazo? ¿A qué pueden atribuirse?

En referencia a la primera pregunta, son evidentes los elevados porcentajes de supervivencia al año, tanto del paciente –cerca del 100%– como del injerto –del orden del 90%– y con elevados porcentajes mantenidos en el tercer y el quinto año^{1,2}.

En un estudio realizado en España³ en el que se incluyeron 3.165 trasplantados renales, con injertos funcionantes a partir del primer año postrasplante, la supervivencia a los diez años del paciente y del injerto fueron del 82 y 70%, respectivamente.

En relación con la segunda cuestión, el impacto favorable en los resultados es atribuible a la introducción de los inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y, posteriormente, a su asociación con los inmunosupresores antiproliferativos (micofenolato mofetil y micofenolato sódico) o con los inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus y everolimus), anticuerpos policlonales (globulina antitimocítica: rATG) y anticuerpos monoclonales anti-CD25.

Los resultados a más largo plazo se evalúan por la vida media del aloinjerto. La vida media de un injerto es el tiempo transcurrido hasta que un 50% de pacientes que sobreviven al primer año postrasplante siguen vivos con injerto funcionante. La vida media la determinan la tasa de fallecimientos y la pérdida de función del injerto⁴.

En un análisis entre los años 1995 y 2000 de la base de datos norteamericana SRTR (*Scientific Registry of Renal Transplant Recipients*)^{5,6} para determinar la supervivencia real del injerto a largo plazo –en lugar de la proyectada– y tomando como punto de partida el momento del trasplante –en vez de realizar el análisis a partir del primer año postrasplante–, se observó una menor supervivencia del injerto a pesar de existir un menor porcentaje de rechazo agudo y de emplear las pautas inmunosupresoras actuales (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, inducción con anticuerpos anti-IL-2R, globulina antitimocítica: rATG).

Un amplio análisis⁷ pone de relieve que en el estudio de las pendientes del eGFR (filtrado glomerular estimado) a lo largo

del seguimiento de los trasplantados renales se mostraban más estables (mejoraban) en los trasplantes realizados en épocas más recientes (durante 1999-2002 en comparación a 1984-1989).

En las últimas dos décadas ha habido una reducción importante en la incidencia de episodios de rechazo agudo en los primeros 3-6 meses postrasplante⁷, pero los pacientes que lo presentan responden menos al tratamiento y recuperan la normalidad de la función renal en un porcentaje inferior.

Además, es evidente que en la supervivencia a largo plazo influyen: mayor edad de los donantes, los donantes marginales o con criterios expandidos, aumento de edad de los receptores con riesgo cardiovascular asociado y la muerte del paciente con injerto funcionante.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La respuesta inmune al aloinjerto tiene un carácter sistémico: timo, bazo, ganglios linfáticos, diferentes estirpes celulares, mediadores inflamatorios, citocinas, quimiocinas y otros factores solubles. Esto explica el interés en el desarrollo de marcadores que a través de análisis de sangre –es decir, un procedimiento poco invasivo y susceptible de repetirse sin riesgo– permitan reflejar la respuesta inmune, relacionarla con la histopatología, con el grado de función renal y con el tratamiento inmunosupresor^{4,8-12}.

El objetivo ideal en el trasplante consistiría en la detección precoz de los cambios inmunológicos que pueden preceder o indicar la aparición de rechazo y que nos indicarán la pauta inmunosupresora más idónea. En realidad, actualmente la secuencia de acontecimientos es la siguiente: alteración de la función renal, práctica de biopsia renal, actuación terapéutica. La práctica de biopsias iterativas permite anticipar la presencia de lesiones antes de que aparezca la modificación de la función renal¹³.

En la práctica clínica del trasplante renal, la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos se monitoriza mediante determinación de anticuerpos circulantes y la prueba cruzada frente a los antígenos del donante antes del trasplante.

A pesar de la ausencia de anticuerpos circulantes detectables, un porcentaje relativamente reducido de pacientes presenta episodios de rechazo agudo que se han relacionado con la respuesta inmunitaria mediada por células T, en especial por células T de memoria alorreactivas efectoras antidonante. De manera análoga a la detección pretrasplante de anticuerpos reactivos, la determinación de la frecuencia de células T reactivas frente al do-

nante, medida por la secreción de IFN gamma mediante técnica de ELISPOT (*Enzyme-Linked Immunosorbent Spot*) realizada inmediatamente antes del trasplante, se puede correlacionar con el riesgo de aparición de rechazo agudo^{10,12}. Constituye una manera de monitorizar la respuesta inmunitaria por células T.

Los hallazgos obtenidos por microchips de ADN han mostrado que los cambios moleculares en el epitelio tubular se presentan antes de que la tubulitis se detecte en las biopsias. En las biopsias con rechazo mediado por anticuerpos se ha encontrado un incremento en la expresión de genes relacionados con la activación de las células endoteliales¹⁴.

Por otra parte, se plantea la necesidad de disponer de biomarcadores que permitan distinguir el daño inmunológico del no inmunológico en los sucesivos estadios tras el trasplante renal^{15,16}.

El objetivo de estas técnicas de monitorización es la detección precoz de los cambios inmunológicos antes de que se

produzcan lesiones de rechazo. En la figura 1 se indica la secuencia de marcadores potencialmente útiles en el seguimiento del trasplante renal¹⁵.

CONSECUENCIAS DE LA RESPUESTA INMUNE SOBRE LA FUNCIÓN DEL INJERTO

Cuando en el postrasplante objetivamos una disfunción del injerto que se traduce en un incremento de la creatinina plasmática o proteinuria, y tras descartar otras posibles causas de alteración de la función renal, pensamos en los factores inmunológicos y, concretamente, en la posibilidad del rechazo, cuyo diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia renal.

En el diagnóstico diferencial de la disfunción aguda o crónica del injerto, la biopsia renal puede orientar a agentes etiológicos específicos: hipertensión arterial, toxicidad por inhibidores de la calcineurina, infección por poliomavirus, recurrencia de la enfermedad, lesiones de rechazo.

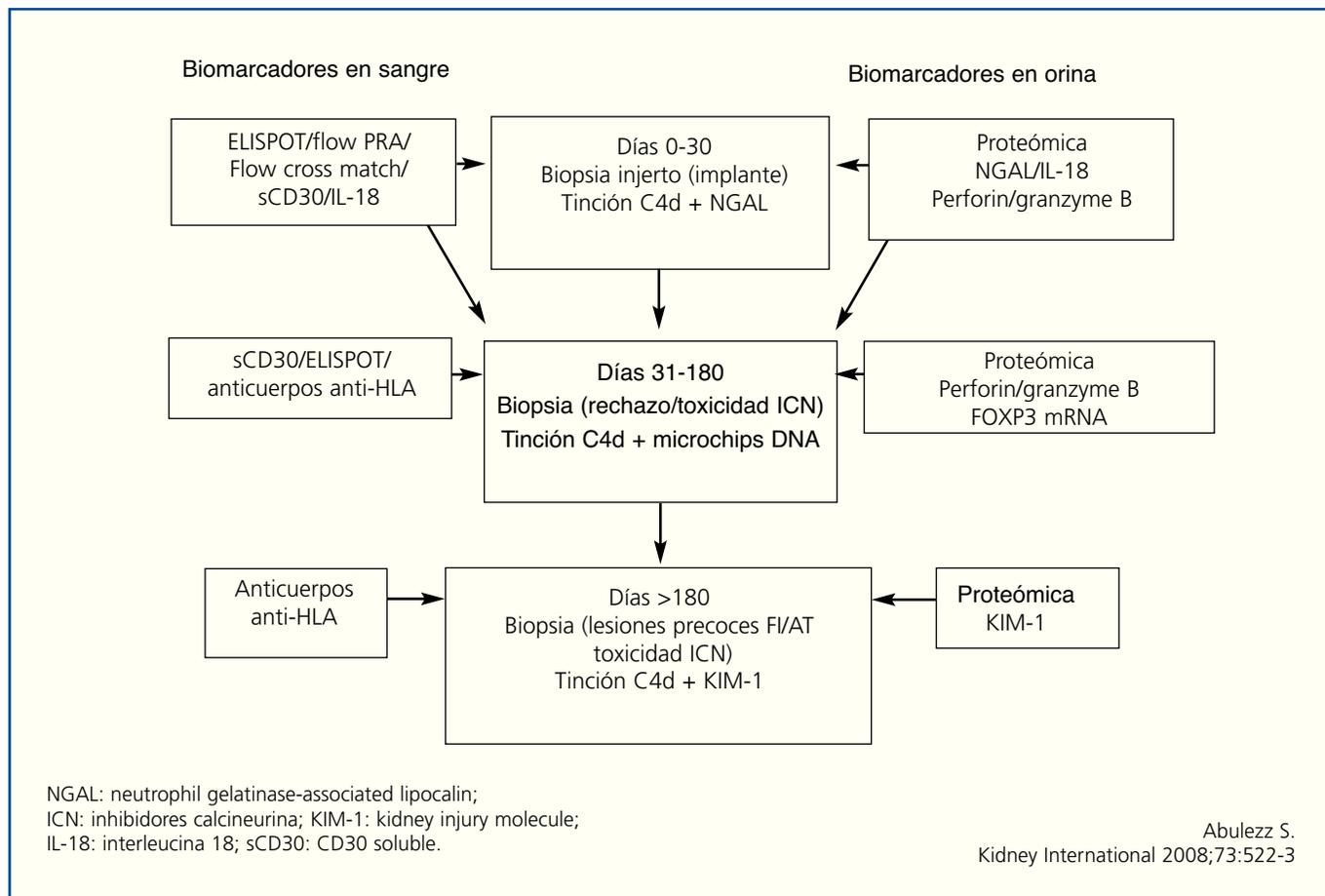


Figura 1. Marcadores de seguimiento en el trasplante renal.

Los dos mecanismos de rechazo reconocidos histológicamente en la clasificación de Banff¹⁷ son: rechazo mediado por células T, diagnosticado por el índice de inflamación del intersticio, tubulitis y vasculitis, y el rechazo mediado por anticuerpos, cuyo hallazgo principal es la presencia de C4d en los capilares peritubulares.

La clasificación del rechazo mediado por células T puede resultar difícil cuando se detectan cambios límite con la normalidad. Además, la inflamación intersticial y la tubulitis no son específicas y se encuentran en trasplantes con función renal estable.

La novena Conferencia de Banff, celebrada en La Coruña el año 2007^{17,18} en base a las categorías de Banff 1997 y 2005, actualizó la clasificación y estableció las categorías diagnósticas para biopsias de los injertos renales.

Desde el punto de vista clínico, según la forma y la cronología de presentación, podemos considerar los siguientes tipos de rechazo:

1) Rechazo hiperagudo

Se produce en pacientes hipersensibilizados por anticuerpos citotóxicos preformados HLA, ABO u otros aloanticuerpos frente a los antígenos de la superficie endotelial del donante. Es una situación infrecuente si la prueba cruzada pretrasplante donante/receptor ha resultado negativa. Aparece tras la anastomosis vascular o a las pocas horas, y comporta una afectación vascular con trombosis diseminadas irreversible del injerto. Tiene las características histopatológicas del rechazo mediado por anticuerpos.

2) Rechazo agudo de aparición precoz

Se presenta dentro de los tres primeros meses del trasplante. El rechazo agudo representa uno de los factores negativos más importantes en cuanto al pronóstico para la supervivencia del injerto a largo plazo¹⁹⁻²¹. Produce lesiones en el injerto en función del tipo, la gravedad y la persistencia.

Según la clasificación actual de Banff, distinguiremos el rechazo agudo mediado por linfocitos T y el rechazo agudo mediado por anticuerpos.

Las lesiones de rechazo agudo mediado por linfocitos T se describen en la categoría 4 de Banff^{17,18}.

El rechazo agudo mediado por anticuerpos aparece en las primeras semanas del trasplante. Desde el punto de vista clínico, no se puede distinguir del rechazo agudo mediado por linfocitos T. Se traduce en un importante y brusco deterioro de la función renal. Los criterios diagnósticos son: 1) C4d + en los capilares peritubulares; 2) presencia de anti-

cuerpos circulantes antidonante; 3) evidencia morfológica de lesiones histológicas agudas: I) similar a necrosis tubular aguda, inflamación mínima; II) inflamación capilar o glomerular o trombosis; III) arterial: arteritis intimal, inflamación transmural^{17,18}.

La presencia de anticuerpos antidonante se ha asociado con rechazo agudo y con un peor pronóstico. La detección en los seis primeros meses postrasplante de C4d en las biopsias del injerto se ha relacionado con una reducción del 50% de la supervivencia del injerto a largo plazo.

En un estudio realizado en España¹⁹ con 3.365 trasplantados renales, se constata una reducción en la tasa de rechazo agudo y se analiza la influencia de los inmunosupresores, así como el impacto negativo que el rechazo agudo tiene en la supervivencia del injerto a largo plazo.

3) Rechazo agudo tardío

Es el que se presentaría a partir del tercer mes del trasplante y cuyas características histológicas pueden superponerse a las antes descritas.

4) Rechazo agudo subclínico

Es el hallazgo de lesiones histológicas de rechazo en ausencia de disfunción renal. Sin tratamiento evoluciona a fibrosis y daño tubulointersticial permanentes. Los pacientes con rechazo subclínico asociado a FI/AT presentan una menor supervivencia del injerto^{11,22,23}.

5) La lesión crónica del injerto

Es la primera causa de la pérdida de injertos a medio y largo plazo. Se produce por causas inmunológicas (antígeno dependientes) y por causas no inmunológicas (antígeno independientes). Se caracteriza por AT progresiva y FI²⁴. Clínicamente, se traduce por pérdida progresiva de función del injerto renal, proteinuria e hipertensión arterial. Su incidencia varía desde un 23% a los cinco años hasta un 60% a los diez años postrasplante²⁵.

Las diferencias alógenas entre donante y receptor producen una persistencia de infiltrados celulares en el injerto constituidos por células T, células B y macrófagos, acompañados de una respuesta celular proliferativa mediada por quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento con inducción de fibrogenesis, aparición de fibrosis y pérdida progresiva e irreversible de la función renal del injerto renal.

Las células epiteliales tubulares representan más del 75% de las células del parénquima renal y su susceptibilidad a la lesión inflamatoria condiciona la función del injerto a largo plazo, debido a que la lesión tubular grave puede ser una importante causa de pérdida de nefronas. Cuando la muerte celular excede la capacidad regenerativa del riñón,

el resultado es la pérdida de función y el fallo precoz del injerto²⁵. La lesión de las células epiteliales tubulares se asocia con el desarrollo de fibroblastos y miofibroblastos en el intersticio renal. Debido a la lesión o a la inflamación, las células del epitelio tubular pueden sufrir un cambio de fenotipo a través del proceso de transición de epitelio a mesenquima (EMT). En las biopsias de protocolo a los tres meses se ha encontrado que un 40% expresa marcadores de EMT. Estos injertos habían tenido rechazo y tiempos de isquemia largos²⁶⁻²⁸.

Otro mecanismo propuesto en la FI/AT²⁷⁻²⁹ es la aparición de neogénesis linfoide (acúmulos ectópicos de tejido linfoide), que sería una fuente productora de anticuerpos y de lesión renal.

La fibrosis intersticial es consecuencia de un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular, predominando el incremento de la síntesis en relación con una disminución de la degradación o a la combinación de ambas. La matriz mesangial es una red dinámica de proteínas y proteoglicanos. En el tejido renal se encuentra una mayor expresión de factores profibróticos, como el TGF-beta y el inhibidor tisular de metaloproteinasas²⁶.

Especial importancia tiene el **rechazo crónico activo mediado por anticuerpos**, que se caracteriza por C4d+, presencia de anticuerpos circulantes antidonante y cambios morfológicos de lesión histológica crónica, tales como: doble contorno glomerular o multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares, o fibrosis intersticial/atrofia tubular o engrosamiento fibroso de la íntima en las arterias. Se le ha denominado tetrada ABCD (A: *alloantibody*, B: *basement membrane*, C: C4d, D: *duplication* de la membrana basal glomerular)¹⁷.

En el rechazo crónico mediado por anticuerpos tendría lugar la siguiente secuencia: 1) producción de anticuerpos antidonante específicos; 2) interacción de los anticuerpos con los aloantígenos, resultando en el depósito de C4d+ en los capilares peritubulares; 3) alteraciones histológicas (glomerulopatía del trasplante, fibrosis); y 4) alteración de la función renal³⁰.

Si consideramos el rechazo como un proceso lineal, la elevación de la creatinina plasmática constituye el último evento³⁰⁻³².

INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo de la inmunosupresión, además de prevenir y tratar el rechazo agudo, es evitar la lesión crónica del injerto, a la vez que minimizar los efectos secundarios de los inmunosupresores.

Las pautas de inmunosupresión actuales se dirigen al bloqueo de la activación, la proliferación y la función de los linfocitos T.

La mayoría de inmunosupresores actuales utilizados en trasplante de mantenimiento no cubre la acción de los linfocitos B^{8,33}.

Los inmunosupresores utilizados actualmente se muestran en la tabla 1.

En los pacientes con riesgo inmunológico (presencia de anticuerpos circulantes, retrasplantes, baja compatibilidad HLA), la inmunosupresión de inducción con globulina antitimocítica (rATG) adquieren especial relevancia.

Con la aprobación de la ciclosporina para su uso en trasplante renal en 1984, se consiguió una disminución significativa del rechazo agudo, con un aumento de la supervivencia del injerto. En la década de 1990 se introducen el tacrolimus y el micofenolato mofetil, resultando en una disminución de las tasas de rechazo agudo y un aumento de la supervivencia a corto y medio plazo del injerto⁶. En pacientes diagnosticados de nefropatía crónica del trasplante, la asociación de micofenolato mofetil al tratamiento con ciclosporina disminuyó el ritmo de deterioro de la función renal³⁴.

Hay que tener presente que los mejores resultados a corto-medio plazo en trasplante renal se han conseguido en la época de los inhibidores de la calcineurina.

Entre las causas que contribuyen a la patología de causa inmune, sobresale la inmunosupresión subóptima y el incumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Las pautas de inmunosupresión referidas al año 2006, recogidas en el registro norteamericano *OPTN/SRTR 2007 Annual Report* (<http://www.ustransplant.org>), se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Inmunosupresores

- Corticosteroides: prednisona, metilprednisolona
- Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus
- Antimetabolitos: azatioprina, micofenolato mofetil, micofenolato sódico
- Inhibidores mTOR: sirolimus, everolimus
- Anticuerpos policlonales: globulina antitimocítica (rATG)
- Anticuerpos monoclonales: anti-IL2 R (anti-CD25): basiliximab, daclizumab
- Anti-CD20: rituximab
- Anti-CD52: alemtzumab
- Bloqueo selectivo de la coestimulación CD 80/CD 86: belatacept

Tabla 2. Inmunosupresores utilizados en diferentes estadios (en %)

Fármacos	En inducción (1)	Al alta hospitalaria (2)	A un año postrasplante (3)
rATG	42,3	-	-
Basiliximab	17,8	-	-
Daclizumab	11,2	-	-
Alemtezumab	10	-	-
TAC/MMF/MPA/ST		73,3	70,6
CsA/MMF/MPA/ST		8,7	11,3
TAC/SRL/EVL/ST		3,9	4,1
CsA/SRL/EVL/ST		2,3	2
	(1) n = 16.505	(2) n = 16.257	(3) n = 14.734

rATG: globulina antitrombocítica de conejo; TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetil; MPA: micofenolato sódico; SRL: sirolimus; EVL: everolimus; ST: esteroides.

OPTN/SRTR 2007 Annual Report.

Resultados con diferentes pautas de inmunosupresión

En los ensayos clínicos, en general, se consideran como objetivos principales la tasa de rechazo agudo y la supervivencia del injerto y del paciente a corto plazo (6 o 12 meses), mientras que estos mismos objetivos a largo plazo no suelen evaluarse. No obstante, hay que reconocer que estos ensayos han permitido llegar a conocer unas combinaciones de inmunosupresores que permiten alcanzar resultados muy buenos, a la vez que han puesto de relieve sus efectos secundarios, a los cuales conviene prestar atención, en especial infecciones y neoplasias.

La pérdida del injerto está asociada a FI/AT y constituye uno de los retos a evitar. Es evidente que la detección y el tratamiento previo de las lesiones agudas pueden contribuir a limitar la aparición de atrofia tubular y fibrosis intersticial, pero uno de los aspectos futuros a considerar será considerar la actuación terapéutica sobre la fibrogénesis³⁵.

En un estudio prospectivo, multicéntrico, realizado en España con 1.558 trasplantados renales³⁶, los pacientes que recibieron tacrolimus en combinación con micofenolato mofetil y prednisona mostraron a los dos años mejor función renal que los tratados con ciclosporina.

En un análisis a tres años³⁷ de tres combinaciones de inmunosupresores: tacrolimus/sirolimus (grupo A) vs. tacrolimus/micofenolato

(grupo B) vs. ciclosporina/sirolimus (grupo C), se observó una menor incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia y una mejor función renal en el grupo B.

Se realizó el interesante estudio ELITE-Symphony³⁸, con seguimiento a un año, constituido por cuatro grupos de pacientes:

- A) Ciclosporina, a dosis estándar/micofenolato mofetil/esteroides.
- B) Daclizumab/ciclosporina a dosis bajas/micofenolato mofetil/esteroides.
- C) Daclizumab/tacrolimus a dosis bajas/micofenolato mofetil/esteroides.
- D) Daclizumab/sirolimus a dosis bajas/micofenolato mofetil/esteroides.

Los pacientes del grupo C tenían el mejor aclaramiento de creatinina, la supervivencia más elevada y la menor incidencia de rechazo agudo demostrado por biopsia. Con referencia a la mortalidad, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

En un estudio³⁹ realizado analizando los datos del registro norteamericano entre el año 2000 y el 2005, que incluye a 58.131 pacientes y en el que se analiza el régimen inmunosupresor de cinco asociaciones (TAC/MMF, CsA/MMF, TAC/SRL, CsA/SRL y SRL/MMF), se concluye que la tasa de rechazo agudo a los 6 y 12 meses era más elevada con SRL/MMF, y la menor, la registrada con TAC/MMF. La supervivencia a los cinco años era del 73,8% para TAC/MMF, el 71,8% para CsA/MMF, el 68,9% para CsA/SRL, el 67,8% para TAC/SRL y el 57,7% para SRL/MMF (TAC: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetil; SRL: sirolimus; CsA: ciclosporina en microemulsión).

El debate entre pautas con **esteroides** o libres de corticoides desde el inicio del trasplante y el planteamiento en quienes los reciben, entre retirada precoz o tardía, sigue abierto. En algunos ensayos se ha constatado un significativo incremento del rechazo agudo al retirar los corticoides, mientras que en otros ensayos la incidencia de rechazo agudo era similar en el grupo con esteroides comparado con el grupo que no los recibía^{40,41}. En este sentido, los diferentes ensayos sobre retirada de esteroides son poco comparables, debido a que se emplean pautas de inmunosupresión diferentes tanto en inducción como en mantenimiento, así como diferente período de seguimiento postrasplante.

Según datos de OPTN/SRTR 2007, es más prevalente la pauta sin esteroides al alta del paciente, un 23%, que su retirada posterior.

En un estudio de biopsias de protocolo que relaciona los hallazgos histológicos y el tratamiento inmunosupresor uti-

lizado²³, se constató que la menor incidencia de rechazo subclínico (16%) la presentaban los tratados con tacrolimus, mientras que en los tratamientos que no recibían inhibidores de la calcineurina se observaba la tasa más elevada (56%). En cambio, la tasa de FI/AT no presentaba diferencias significativas entre los tratados con ciclosporina, tacrolimus o con una pauta sin inhibidores de la calcineurina.

A medida que se incorporaron nuevos y potentes inmunosupresores en diferentes combinaciones, y una vez conseguidos porcentajes muy reducidos de rechazo agudo, diversos grupos de trasplante se plantearon minimizar o suspender los inhibidores de la calcineurina para evitar su nefrotoxicidad y, de esta manera, mejorar la función renal y, en consecuencia, aumentar la supervivencia del injerto⁴⁰.

En las valoraciones histológicas, no todas las lesiones observadas en la biopsia del injerto pueden atribuirse a nefrotoxicidad. Es muy probable que cambios en el compartimento vascular o tubulointersticial puedan ser atribuidos a la respuesta aloimmune y a un inadecuado control de la misma por inmunosupresión insuficiente.

La disminución o la supresión de los inhibidores de la calcineurina supuso observar un descenso de la creatinina plasmática, traducción de un efecto hemodinámico intrarrenal por eliminación de la vasoconstricción inducida por los inhibidores de la calcineurina, pero en el seguimiento a más largo plazo no queda suficientemente cuantificada la aparición de rechazos subclínicos o de rechazo agudo que incrementaría el daño tisular del injerto, con el consiguiente deterioro funcional^{26,42}.

En pacientes con factores de riesgo para la aparición de fallo renal agudo postrasplante, se han conseguido buenos resultados con la administración pretrasplante de daclizumab y la introducción tardía de tacrolimus^{41,38}.

En una interesante revisión⁴³ que analiza diferentes estudios que incorporan como objetivo la minimización o retirada de los inhibidores de la calcineurina, y en la que se incluyen sólo los estudios que emplean dos o más inmunosupresores en combinación, se analiza su impacto sobre las variables más utilizadas como criterios de valoración: rechazo agudo, función renal, supervivencia del injerto, supervivencia del paciente. Aunque el objetivo de los tratamientos inmunosupresores sin inhibidores de la calcineurina es mejorar la función y la supervivencia del injerto a largo plazo, están limitados por el número reducido de pacientes y el seguimiento a corto plazo.

Para demostrar la hipótesis que la función renal, la histología y la supervivencia son superiores en un régimen inmunosupresor sin inhibidores de la calcineurina, sería preciso un amplio estudio prospectivo, controlado y comparativo. Estudios con un amplio número de pacientes (SRTR y *Symphony*) eviden-

cian claramente la superioridad de los resultados en los tratamientos inmunosupresores que incorporan inhibidores de la calcineurina.

En la actualidad, podemos decir que en receptores de trasplantes renales *de novo* los resultados son inferiores cuando no se utilizan inhibidores de la calcineurina. Los efectos de la retirada de ciclosporina en pacientes con disfunción renal tendrían un pronóstico más favorable en un seguimiento a dos años^{43,44}. Sin embargo, en los estudios con función renal estable en los que se retira la ciclosporina, tienen un riesgo elevado de rechazo agudo.

Cuando se consideran las estrategias de minimización o retirada de inhibidores de la calcineurina, es importante valorar los riesgos y beneficios en cada paciente.

Hay que señalar que la inmunosupresión más intensa y acumulada ha generado un mayor número de infecciones oportunistas, aparición de nefropatía por poliomavirus e incremento de neoplasias.

En los pacientes con disfunción crónica avanzada del injerto, la repercusión de la disminución o retirada de inhibidores de la calcineurina probablemente sea significativamente menor que en los pacientes con función renal normal y estable. En un paciente con función normal del injerto, el riesgo de rechazo agudo debe contraponerse al de los posibles beneficios de la supresión o reducción de estos fármacos.

En la actualidad, queda por responder la pregunta: ¿A quién puede beneficiar o a quién podría suponer un detrimento para el injerto la utilización de un régimen inmunosupresor sin inhibidores de la calcineurina? El desafío actual aún es poder objetivar el mejor tratamiento inmunosupresor para cada paciente.

El objetivo ideal desde el punto de vista inmunológico, conseguidas las reducidas tasas actuales de rechazo agudo, consistiría en poder disponer de marcadores poco invasivos de actividad inmunológica para medir las respuestas celular y por anticuerpos que permitieran anticiparse a las lesiones de rechazo y a la alteración de la función renal, poder validar estos marcadores en estudios con un número amplio de pacientes, con seguimiento a medio y largo plazo, y valorar los factores que influyen en la supervivencia del paciente y del injerto.

INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

Consideraremos el estadio (K/DOQI) 4 (filtrado glomerular estimado según MDRD: 15-29 ml/min/1,73 m²). La inmunosupresión en el estadio 5 (filtrado glomerular <15 ml/min/1,73 m²) se expone en otro capítulo.

En el seguimiento del trasplantado renal, cuando se alcanzan estos estadios, hay que admitir que previamente ya se han adoptado las diferentes estrategias posibles en las pautas de inmunosupresión (IS) para evitar el deterioro de la función renal de causa inmunológica. Por lo tanto, lo más importante en estas fases es prevenir las complicaciones derivadas de la insuficiencia renal, evitar toxicidades por los inmunosupresores y tener preparado al paciente para un retrasplante o para iniciar diálisis con el mejor estado clínico y metabólico posibles.

En los pacientes que mantienen el filtrado glomerular estable a lo largo del seguimiento, lo racional es no modificar la pauta de IS que están recibiendo. Si a pesar de mantener inmodificada la IS el filtrado glomerular se va reduciendo: ajustar las concentraciones mínimas de ciclosporina a 100 ng/ml y

de tacrolimus a 5 ng/ml con el objetivo de mejorar el componente hemodinámico intrarrenal. En caso de encontrarse previamente en estos valores, reducirlos un 50%.

Si reciben tratamiento asociado con IS antiproliferativos, conviene tener presente que, a medida que se deteriora la función renal, los efectos tóxicos se incrementan, tanto los hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia) como los digestivos (náuseas, esofagitis, epigastralgias, diarrea) y la afectación del estado general (astenia marcada). Debido a la insuficiencia renal, los niveles de ácido micofenólico se encuentran con valores superiores a los rangos terapéuticos. La recomendación es reducir a la mitad las dosis de este grupo de fármacos.

No se debe modificar los esteroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 Years Later –Progress, Challenges, and Promises. *N Engl J Med* 2004;351:2761-6.
- Port FK, Merion RM, Roys EC, Wolfe RA. Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1997–2006. *Am J Transplant* 2008;8(Part 2):911-21.
- Serón D, Arias M, Campistol JM, Morales JM, for the Spanish Chronic Allograft Nephropathy Study Group. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003;76:1588-94.
- Danovitch G M. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 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.
- Mekeel K, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Are we making progress in kidney transplantation? *Curr Opin Organ Transplant* 2006;11:1-6.
- Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PH, Matas AJ, Jeffery J, et al. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005;5:1405-14.
- San Segundo D, Ruiz JC, Izquierdo M, Fernández-Fresnedo G, Gómez-Alamillo C, Merino R, et al. Calcineurin inhibitors, but not Rapamycin, Reduce Percentages of CD4 + CD25+ FOXP3+ Regulatory T Cells in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2006;82:550-7.
- Rodrigo E, Arias M. Monitorización inmunológica en el trasplante renal. Actualizaciones científicas en trasplantes (2007). Cátedra UAM-Roche. www.roche-trasplantes.com.
- Bestard O, Nickel P, Cruzado JM, Schoenemann C, Boenisch O, Sefrin A, et al. Circulating Alloreactive T Cells Correlate with Graft Function in Longstanding Renal Transplant Recipients *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1419-29.
- Roslyn B, Mannon and Allan D, Kirk. Beyond Histology: Novel Tools to Diagnose Allograft Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:358-66.
- Poggio ED, Augustine JJ, Clemente M, Danzig J M, Volokh N, Zand MS, et al. Pretransplant Cellular Alloimmunity as Assessed by a Panel of Reactive T Cells Assay Correlates With Acute Renal Graft Rejection. *Transplantation* 2007;83(7):847-52.
- Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: Prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007;72:690-7.
- Mueller TF, Einecke G, Reeve J, Sis B, Mengel M, Jhangri GS, et al. Microarray Analysis of Rejection in Human Kidney Transplants Using Pathogenesis-Based Transcript Sets *Am J Transplant* 2007;7:2712-22.
- Abulezz S. KIM-1 expression in kidney allograft biopsies: Improving the gold standard. *Kidney Int* 2008;73:522-3.
- Strom TB. Rejection: more than eye can see. *N Engl J Med* 2005;353:2394-6.
- 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.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60.
- Pallardó LM, Sancho A, Capdevila LL, Franco A. Acute rejection in kidney transplantation. Risk factors and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):38-42.
- Kuypers DRJ. Immunosuppressive Drug Therapy and

- Subclinical Acute Renal Allograft Rejection: Impact and Effect. *Transplantation* 2008;85(7S):S25-30.
21. Opelz G, Döhler B, for the Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:661-6.
 22. Rush DN for the Winnipeg Transplant Group. Impact of subclinical rejection on transplantation. *Trends in Transplantation* 2007;1:56-60.
 23. Moreso F, Ibernón M, Gomà M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical Rejection Associated with Chronic Allograft Nephropathy in Protocol Biopsies as a Risk Factor for Late Graft Loss. *Am J Transplant* 2006;6:747-52.
 24. Chapman JR. Introduction: Targets for Improving Outcomes in Renal Allografts Transplanted During the Next Ten Years. *Transplantation* 2008;85:S1-S2.
 25. Jevnikar AM, Mannon RB. Late Kidney Allograft Loss: What We Know about It, and What We Can Do about It. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S56-S67.
 26. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic Allograft Nephropathy: Current Concepts and Future Directions. *Transplantation* 2006;81:643-54.
 27. Vongwiwatana A, Tasanarogn A, Rayner DC, Melk A, Halloran PE. Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: The role of tubular cells in fibrogenesis. *Am J Transplant* 2005;5:1367-74.
 28. Hertig A, Verine J, Mougénot B, Jouanneau C, Ouali N, Sebe P, et al. Risk Factors for Early Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Grafts. *Am J Transplant* 2006;6:2937-46.
 29. Kerjaschki D, Regele HM, Moosberger I, Nagy-Bojarski K, Watschinger B, Soleiman A, et al. Lymphatic Neoangiogenesis in Human Kidney Transplants Is Associated with Immunologically Active Lymphocytic Infiltrates *J Am Soc Nephrol* 2004;15:603-12.
 30. Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1046-56.
 31. Gloor JM, Sethi S, Stegall MD, Park WD, Moore SB, DeGoey S, et al. Transplant Glomerulopathy: Subclinical Incidence and Association with Alloantibody *Am J Transplant* 2007;7:212-32.
 32. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant Glomerulopathy. *Am J Transplant* 2008;8:492-6.
 33. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V, et al. Infiltrates in Protocol Biopsies from Renal Allografts *Am J Transplant* 2007;7:356-65.
 34. González Molina M, Seron D, García del Moral R, Carrera M, Sola E, Alférez MJ, et al. Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. A follow-up study by the Spanish Cooperative Study Group of chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2004;77:215-20.
 35. Mannon RB. Therapeutic Targets in the Treatment of Allograft Fibrosis. *Am J Transplant* 2006;6:867-75.
 36. González Molina M, Morales JM, Marcen T, Campistol JM, Oppenheimer F, Serón D, et al. Renal Function in Patients With Cadaveric Kidney Transplants Treated With Tacrolimus or Cyclosporine. *Transplant Proc* 2007;39:2167-9.
 37. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W, et al. A Randomized Long-Term Trial of Tacrolimus/Sirolimus versus Tacrolimus/Mycophenolate versus Cyclosporine/Sirolimus in Renal Transplantation: Three-Year Analysis. *Transplantation* 2006;81:845-52.
 38. Osuna A, Gentil MA, Capdevila L, Cantarell C, Mazuecos A, Pereira P, Rodríguez-Algarra G, et al. and the Spanish Kidney Transplant of Elderly Donor Study Group. Two Doses of Daclizumab With Delayed Introduction of low-dose Tacrolimus in elderly recipients of cadaveric renal transplants from donors >55 years of age. *Transplant Proc* 2005;37:1438-40.
 39. Srinivas TR, Schold JD, Guerra G, Eagan A, Bucci CM, Meier-Kriesche HU. Mycophenolate Mofetil/Sirolimus Compared to Other Common Immunosuppressive Regimens in Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:586-94.
 40. Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Minimizing Immunosuppression, an Alternative Approach to Reducing Side Effects: Objectives and Interim Result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S101-S116.
 41. Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, Budde K, Rigotti P, Mariat C, et al. CARMEN Study Group: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-14.
 42. Bosmans JL, Ysebaert DK, Verpooten GA. Chronic Allograft Nephropathy: What Have We Learned From Protocol Biopsies? *Transplantation* 2008;85:S38-S41.
 43. Guerra G, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant Int* 2007;20:813-27.
 44. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.