

Seguimiento postrasplante: ¿monitorizar función renal y/o biopsias de protocolo?

D. Serón, J.M. Grinyó

Nefrología 2009;29(Sup. Ext. 2):18-22.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado una mejoría de la supervivencia del injerto¹ renal durante el primer año del trasplante, probablemente debido a una prevención más eficaz del rechazo agudo y a una mejor preservación de la función renal durante el primer año,² debido a la introducción de nuevas terapias inmunosupresoras.³ Sin embargo, la mejoría de la supervivencia después del primer año ha sido mínima en esta última década, sugiriendo que las terapias actuales son relativamente poco eficaces para modificar la historia natural de la Nefropatía Crónica del Trasplante (NCT), así como la aparición de glomerulonefritis *de novo*, recidiva de la enfermedad primaria o aparición de rechazo humoral crónico mediado por anticuerpos donante-específicos. En cambio, se ha observado una mejoría significativa de la supervivencia del paciente,⁴ en parte relacionada con una prevención más eficiente de la enfermedad cardiovascular.⁵

EVALUACIÓN PRECOZ DE LA DISFUNCIÓN RENAL Y DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS

Una vez superado un cierto umbral de lesión, el daño del aloinjerto ya no es reversible.⁶ De ahí la necesidad de detectar la aparición de cualquier patología precozmente. Por tanto, uno de los aspectos que han despertado más interés en los últimos años ha sido la evaluación de distintas medidas subordinadas de daño precoz del injerto.

En la búsqueda de marcadores que permitan una detección precoz del daño renal y, como consecuencia, de la pérdida del injerto, se ha valorado el valor predictivo de la función renal evaluada mediante la creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, filtrado glomerular o estimación del filtrado glomeru-

lar a partir de los datos analíticos y antropométricos, la proteinuria y, más recientemente, los cambios histológicos a partir de biopsias de protocolo, es decir, biopsias realizadas en pacientes con función renal estable en momentos preestablecidos del seguimiento.

FUNCIÓN RENAL Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente que la función renal es un factor de predicción independiente de la supervivencia tanto del injerto como del paciente. Así, Hariharan,² que estudió de forma retrospectiva 105.742 pacientes que recibieron un trasplante renal en los Estados Unidos entre 1988 y 1998, observó que los valores de creatinina al año y el incremento de creatinina entre los 6 y 12 meses predicen la supervivencia a largo plazo del injerto renal de forma independiente. Los autores observaron una disminución progresiva de la creatinina entre 1988 y 1998, sugiriendo que la mejor preservación de la función renal al año de seguimiento pudiera explicar en parte la tendencia observada a un alargamiento de la vida media del injerto. Del mismo modo, Kasiske⁷ estudió un grupo de pacientes que recibieron un trasplante renal y sobrevivieron al menos tres meses con un injerto funcional. En su trabajo observaron que un descenso del 30% en el inverso de creatinina, independientemente del efecto de la creatinina sérica basal, era un potente predictor de fallo del injerto y de mortalidad del paciente.

La experiencia española, en la que se revisó la evolución de los trasplantes realizados en España en los años 1990, 1994 y 1998,⁸ mostró que los marcadores de función renal, tales como la creatinina sérica a los tres meses, el incremento de creatinina sérica entre los tres y doce meses, la proteinuria a los tres meses y el incremento de proteinuria entre los tres y doce meses, fueron factores de predicción independientes de la supervivencia del injerto. Sin embargo, al final del seguimiento, a pesar de que se observó una mejoría de la supervivencia del injerto en 1998, no se encontraron diferencias en los niveles de creatinina sérica al

Correspondencia: Daniel Serón Micas
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.
17664dsm@comb.es

año del trasplante entre 1990 y 1998. Esto sugiere que preservar la función renal no es la única condición para mejorar la vida media del injerto.

BIOPSIAS DE PROTOCOLO Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

De forma similar, se han realizado estudios valorando la utilidad de las biopsias de protocolo para definir patrones histológicos que podrían utilizarse como marcadores precoces de daño renal. En estos estudios, se ha demostrado que la presencia de lesiones agudas y crónicas se asocia a una peor evolución del injerto. Gran parte de estos estudios ha centrado su interés en la evaluación de la lesión crónica, ya que se ha visto que la presencia de NCT predice la supervivencia del injerto, independientemente de la función renal. Esto implica la existencia de una información relevante en la biopsia de protocolo para predecir la supervivencia que no está contenida en los datos clínicos ni analíticos.

En el trabajo pionero publicado por Isoniemi et al.,⁹ los hallazgos histológicos más frecuentemente encontrados en 128 biopsias de protocolo realizadas a los dos años del trasplante fueron atrofia tubular (64%), fibrosis difusa (62%), glomerulosclerosis (43%), proliferación de la íntima vascular (36%) e inflamación difusa (30%). En contraposición con estos hallazgos, el 77% de los pacientes presentaba una creatinina normal o ligeramente aumentada. Estos datos sugieren que la aparición de lesiones histológicas precede a la aparición de un deterioro de la función renal. Sin embargo, estas lesiones son poco específicas y dependen de múltiples insultos como el daño preexistente en la biopsia del donante, la lesión de isquemia-reperfusión, toxicidad por anticalcineurínicos, diabetes, hipertensión, rechazo agudo o daño mediado por anticuerpos.⁹

Entre las lesiones crónicas del injerto, el engrosamiento de la íntima a nivel arterial tiene especial relevancia, ya que se asocia a un peor pronóstico.¹⁰⁻¹² De ahí que en la clasificación de Banff la aparición de engrosamiento de la íntima se considere una forma más grave de NCT.¹³

En esta línea, en un estudio realizado por Dimény et al.¹⁴ se realizaron biopsias en 99 pacientes a los seis meses del trasplante y se evaluó el daño crónico en los distintos compartimentos renales. En este trabajo se describió por primera vez una asociación entre el daño crónico en pacientes con función renal estable y la supervivencia del injerto.

En nuestro hospital realizamos un trabajo para evaluar si las biopsias realizadas entre el segundo y quinto mes postrasplante en injertos estables (creatinina sérica menor de 200

$\mu\text{mol/l}$, variabilidad de la creatinina sérica menor del 15% dos semanas antes y dos después de la biopsia y proteinuria inferior a 1 g/24 h) podían predecir el fracaso del injerto debido a NCT. Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron que alrededor de un 42% de las biopsias mostró cambios de NCT de acuerdo con los criterios de Banff, que el rechazo agudo antes de la biopsia de protocolo y la exposición a ciclosporina se asociaban a la NCT, y que la NCT era un factor independiente de predicción de la supervivencia del injerto.¹⁵

BIOPSIAS DE PROTOCOLO SERIADAS

Para entender mejor los cambios histológicos producidos a lo largo del tiempo transcurrido desde el trasplante y su repercusión clínica, se han realizado estudios prospectivos con biopsias seriadas. Nankivell et al.¹⁶ llevaron a cabo un trabajo en el que realizaron biopsias regularmente durante 10 años tras el trasplante, con el fin de evaluar de forma prospectiva la historia natural de las lesiones histológicas del injerto. Definieron el rechazo subclínico como la presencia de hallazgos de rechazo agudo desde el punto de vista histológico en pacientes con función estable y la NCT como fibrosis intersticial crónica y atrofia tubular (con o sin engrosamiento de la íntima vascular). Observaron que la NCT evolucionaba en dos fases: una precoz, durante el primer año, en la que progresaba fundamentalmente el daño túbulo-intersticial crónico; y otra tardía, después del primer año, caracterizada por la progresión de la hialinosis vascular y glomerulosclerosis. A los 10 años del trasplante observaron que un 37,3% de los glomérulos estaba esclerosado, que un 100% de los pacientes presentaba NCT y que en un 58,4% era una NCT grado III o grave. Estos datos ponen de manifiesto que la NCT es una condición que acabará afectando a todos los trasplantes. La incidencia de rechazo subclínico era máxima tras el trasplante y disminuía siguiendo una curva exponencial sin llegar a desaparecer nunca en una proporción de los pacientes.

La progresión del daño histológico, al menos durante el primer año, es silente desde el punto de vista clínico y analítico. En un estudio en que se evaluó la evolución del daño histológico en biopsias de protocolo seriadas realizadas a los tres y catorce meses, se observó que las lesiones crónicas progresaban en los cuatro compartimentos renales: glomerular, intersticial, tubular y vascular, sin que esto se reflejase en un deterioro de la función renal,¹⁷ sugiriendo una vez más que la lesión histológica precede al deterioro de la función renal.

En un estudio¹⁸ en el que se midió el filtrado glomerular mediante el aclaramiento de inulina, el flujo plasmático renal por el método del para-aminohipurato y la reserva funcional renal tras la infusión de aminoácidos y/o dopamina, en pacientes a los que se había realizado una biopsia de protocolo a los tres meses, no se observaron diferencias significativas entre

pacientes con y sin NCT. Esta observación refuerza la noción de que la correlación entre daño estructural y función renal es muy débil en los estadios iniciales de la NCT evaluada mediante biopsias de protocolo.

Existe una relación temporal, demostrada en los estudios realizados mediante biopsias seriadas, entre la aparición precoz del rechazo subclínico y la posterior aparición o progresión del daño túbulo-intersticial crónico. Nankivell et al.¹⁹ confirmaron en un estudio prospectivo, en el que realizaron biopsias seriadas hasta diez años después del trasplante, una alta prevalencia de rechazo subclínico, y encontraron una asociación entre la presencia de rechazo subclínico en una biopsia precoz y una mayor probabilidad de progresión del daño crónico en una biopsia tardía. Este estudio demostró que el rechazo subclínico precede el daño crónico, que progresa de forma silente, sin aumento de la creatinina sérica. A partir de estos datos, se da la posibilidad de individualizar los protocolos de inmunosupresión con el fin de prevenir o tratar el rechazo subclínico. Asimismo, en un estudio reciente²⁰ se ha podido establecer, por primera vez, una relación directa entre la presencia de rechazo subclínico y una peor supervivencia del injerto. En su conjunto, estos datos sugieren el efecto pernicioso del rechazo subclínico sobre la evolución posterior del injerto.

Más recientemente, se han podido reconocer distintos patrones histológicos de NCT que se asocian a un pronóstico especialmente ominoso, como son la asociación entre NCT y vasculopatía del trasplante o la existencia de NCT asociada al rechazo subclínico. En relación con la asociación entre NCT y vasculopatía del trasplante,²¹ se ha observado que la supervivencia del injerto a los diez años disminuía considerablemente (95, 82 y 41%), dependiendo de si en la biopsia de protocolo no se objetivaba NCT, había NCT sin vasculopatía o había NCT con vasculopatía, respectivamente. El rechazo subclínico no sólo precede a la NCT.²² La coincidencia en una misma biopsia de protocolo de NCT y de rechazo subclínico implica peor pronóstico que la presencia de nefropatía crónica sin rechazo subclínico o de rechazo subclínico sin nefropatía crónica.²³⁻²⁵

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y LESIONES HISTOLÓGICAS

La incidencia de rechazo subclínico y de NCT está relacionada con el tipo de tratamiento inmunosupresor. En los pacientes tratados con tacrolimus, la incidencia de rechazo subclínico es menor que en los pacientes tratados con ciclosporina.²⁶ Esta disminución de la lesión inflamatoria aguda asociada al uso de tacrolimus no se produce de forma proporcional en todas las subpoblaciones linfocitarias. En un estudio en el que se comparó el fenotipo del infiltrado intersticial en pacientes tratados con ciclosporina y tacroli-

mus asociados a micofenolato mofetil y prednisona, se observó que el número de células B en el intersticio renal no era distinto entre los grupos de tratamiento, mientras que el número de leucocitos, linfocitos y, fundamentalmente, el número de macrófagos estaban significativamente disminuidos en los pacientes tratados con tacrolimus.²⁷ Como la presencia de rechazo subclínico se asocia a una mayor progresión del daño crónico, se ha sugerido que tacrolimus no sólo prevendría la inflamación intersticial sino que, consecuentemente, también disminuiría la progresión del daño crónico. Además, en los pacientes con rechazo agudo, la presencia de macrófagos a nivel glomerular o intersticial se asocia a un peor pronóstico,²⁸ lo que sugeriría que la prevención de la infiltración macrófágica podría traducirse a medio plazo en una menor progresión del daño crónico. A pesar de que estos datos sugieren que la prevención del rechazo subclínico y la disminución del número de macrófagos intersticiales podría asociarse a un mejor pronóstico, los datos disponibles hasta la actualidad son contradictorios. Mientras que algunos estudios sugieren que la combinación tacrolimus, micofenolato y prednisona no sólo disminuye el rechazo subclínico a los tres meses, sino que se asocia a una progresión de la NCT a los doce meses, otros estudios no han podido confirmar estos datos.^{16,29,30}

En cuanto a la relación entre NCT y tratamiento, la utilización de una pauta con ciclosporina, sirolimus y prednisona durante tres meses con la retirada de la ciclosporina a partir del tercer mes se asoció a una menor progresión del daño crónico evaluado a los seis meses.³¹ De forma similar, en un estudio en el que se comparaba ciclosporina con una pauta de sirolimus, asociados a micofenolato y prednisona, también se observó que los pacientes sin anticalcineurínicos presentaban menor prevalencia de NCT a los dos años.³² Sin embargo, la comparación de tacrolimus con sirolimus asociados a micofenolato y prednisona mostró que la gravedad de las lesiones crónicas eran similares al año de seguimiento. Sólo se observó un discreto beneficio a nivel del compartimento vascular en los pacientes que recibieron sirolimus.³³ Finalmente, en el estudio en el que se comparó belatacept con ciclosporina, asociados a basiliximab, micofenolato mofetil y prednisona, la prevalencia de NCT al año fue menor en los pacientes que no recibieron el anticalcineurínico. En su conjunto, estos datos sugieren que las pautas sin anticalcineurínicos, siempre y cuando sean suficientemente potentes, contribuyen a la prevención de la NCT.

En resumen, a pesar de que los indicadores de función renal, como la creatinina o la estimación del filtrado glomerular, se correlacionan con la supervivencia del injerto, su poder predictivo es insuficiente.³⁴ Los estudios realizados mediante biopsias de protocolo han permitido caracterizar distintas lesiones como el rechazo subclínico o la NCT, que

se asocian a un peor pronóstico. Más recientemente, se ha demostrado que existen patrones de lesión, como son la asociación del daño túbulo-intersticial crónico asociado a la vasculopatía del trasplante o al rechazo subclínico, que se asocian a un peor pronóstico. El reconocimiento de estas nuevas entidades sugiere que cada vez podemos afinar más

el pronóstico de nuestros pacientes mediante el diagnóstico precoz basado en la utilización de biopsias de protocolo. Asimismo, se ha podido comprobar que la realización de biopsias de protocolo permite monitorizar el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre las lesiones agudas y crónicas del aloinjerto renal.

RECOMENDACIONES

Recomendación	Nivel de recomendación
La sospecha clínica de NCI requiere la confirmación histológica	A
Las biopsias de protocolo permitirían el diagnóstico precoz de la NCI	B
La NCI detectada en biopsias de protocolo es un predictor independiente de la supervivencia del injerto	B
La coexistencia de NCI y rechazo subclínico en una biopsia de protocolo implica peor pronóstico que la presencia aislada de cada una de estas lesiones	B
El tratamiento con tacrolimus más MMF se asocia a una menor tasa de rechazo subclínico en las biopsias de protocolo	B
El deterioro de la función del injerto, especialmente en el primer año postrasplante, es un predictor independiente de la supervivencia del injerto a largo plazo	B

BIBLIOGRAFÍA

- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-12.
- Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 2002;62:311-8.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69:2405-9.
- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57:307-13.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Medical progress: strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.
- Tullius SG, Hancock WW, Heemann U, Azuma H, Tilney NL. Reversibility of chronic renal allograft rejection. Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury. *Transplantation*. 1994;58:93-9.
- Kasiske BL, Andany MA, Danielson B. A thirty percent chronic decline in inverse serum creatinine is an excellent predictor of late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2002;39:762-8.
- Seron D, Arias M, Campistol JM, Morales JM. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003 Dec 15;76:1588-94.
- Isoniemi HM, Krogerus L, von Willebrand E, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P. Histopathological findings in well-functioning, long-term renal allografts. *Kidney Int* 1992;41:155-60.
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. Morphological criteria of chronic rejection: differential diagnosis, including cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1993;25:2031-7.
- Fellström B, Larsson E, Tufveson G. Strategies in chronic rejection of trasplanted organs: a current view on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Transplant Proc* 1989;21:1435-9.
- Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellstrom B. Diagnostic criteria for chronic rejection/accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: joint proposal from the Fourth Alexis Carrel Conference on Chronic Rejection and Accelerated Arteriosclerosis in Trasplanted Organs. *Transplant Proc* 1993;25:2022-3.

13. 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.
14. Dimeny E, Wahlberg J, Larsson E, Fellstrom B. Can histopathological findings in early renal allograft biopsies identify patients at risk for chronic vascular rejection? *Clin Transplant* 1995;9:79-84.
15. Seron D, Moreso F, Bover J, Condom E, Gil-Vernet S, Canas C, et al. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int* 1997;51(1):310-6.
16. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
17. Seron D, Moreso F, Fulladosa X, Hueso M, Carrera M, Grinyo JM. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies. *Kidney Int* 2002;61:727-33.
18. Fulladosa X, Moreso F, Torras J, Hueso M, Grinyo JM, Seron D. Structural and functional correlations in stable renal allografts. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1065-73.
19. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:242-9.
20. Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, Kim YS, Choi YJ, Kim YS. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant* 2005;5:1354-60.
21. Seron D, Moreso F, Ramon JM, Hueso M, Condom E, Fulladosa X. Protocol renal allograft biopsies and the design of clinical trials aimed to prevent or treat chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2000;69:1849-55.
22. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001;71:515-23.
23. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1046-52.
24. 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.
25. Moreso F, Ibernón M, Goma 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.
26. Moreso F, Seron D, Carrera M, Gil-Vernet S, Cruzado JM, Hueso M, et al. Baseline immunosuppression is associated with histological findings in early protocol biopsies. *Transplantation* 2004;78:1064-8.
27. Seron D, O'Valle F, Moreso F, Goma M, Hueso M, Grinyo JM, et al. Immunophenotype of infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies from tacrolimus vs cyclosporine treated patients. *Transplantation* 2007;83:649-52.
28. Tinckam KJ, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcome after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int* 2005;68:1866.
29. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus vs. cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998;66:1736-40.
30. Rowshani AT, Scholten EM, Bemelman F, Eikmans M, Idu M, Roos-van Groningen MC, et al. No difference in degree of interstitial Sirius Red-Stained area in serial protocol biopsies from area under concentration-over-time curves guided cyclosporine vs. tacrolimus treated renal transplant recipients at one year. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:305-12.
31. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4(6):953-61.
32. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004;4:1776-85.
33. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6:514-22.
34. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant* 2003;3:1560-5.