



Capítulo 47

Disfunción crónica tardía del trasplante renal

Daniel Serón Micas, Francesc Moreso Mateos

1. ELIMINACIÓN DEL TÉRMINO «NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE». NUEVAS DEFINICIONES

- 1.1. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos
- 1.2. Rechazo crónico activo mediado por linfocitos T
- 1.3. Nefropatía crónica por anticalcineurínicos
- 1.4. Recidiva de la enfermedad de base
- 1.5. Glomerulonefritis *de novo*
- 1.6. Obstrucción del tracto urinario
- 1.7. Pielonefritis crónica
- 1.8. Infección vírica crónica
- 1.9. Nefropatía hipertensiva
- 1.10. Fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen no especificado

2. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA TARDÍA

3. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA TARDÍA

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. ELIMINACIÓN DEL TÉRMINO «NEFROPATÍA CRÓNICA DEL TRASPLANTE». NUEVAS DEFINICIONES

A lo largo del seguimiento postrasplante muchos pacientes muestran un deterioro lento y progresivo de la función renal conocido como *disfunción crónica del trasplante renal* o *disfunción crónica tardía*. Esta alteración es, junto con la muerte del paciente, la causa más frecuente de pérdida del injerto, e influye de forma significativa en la incidencia de la insuficiencia renal crónica terminal. La disfunción crónica tardía contribuye a la pérdida anual de un 3-5% de injertos y, si bien

es una causa poco frecuente de pérdida de injerto en el primer año (<10%), con el tiempo va aumentando su frecuencia, y supera el 30% como causa de las pérdidas a los 2 años. En muchas ocasiones esta alteración se acompaña de proteinuria, que puede alcanzar el rango nefrótico y de hipertensión arterial.

Los factores etiopatogénicos que contribuyen a su aparición son diversos. Los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A/tacrolimus), debido a su efecto nefrotóxico, son un factor que contribuye a la disfunción crónica tardía. La recurrencia de la enfermedad de base y otras enfermedades que suelen afectar a riñones nativos (nefropatía obstructiva, infecciones, hipertensión arterial), así como la glomerulonefritis *de novo* pueden reducir la supervivencia del injerto. Con todo, estudios recientes han evidenciado una prolongación significativa de la vida media del injerto, y las causas pueden ser un menor número de episodios de rechazo agudo, un mejor conocimiento y control de otros factores que pueden incidir en su desarrollo y la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores (v. cap. 43).

La patogenia evolutiva de la disfunción crónica tardía es similar, independientemente de la causa que produzca la lesión inicial. El efecto de las distintas citocinas y factores de crecimiento favorece la proliferación de matriz extracelular, el remodelado y la aparición y/o progresión de fibrosis. Los hallazgos en las biopsias de pacientes con disfunción crónica tardía muestran fibrosis intersticial, atrofia tubular, hiperplasia vascular y esclerosis glomerular, que no son más que la expresión inespecífica de agresiones sobre el injerto. Su gravedad varía en función del número de factores lesivos, la repetición en el tiempo y la capacidad de reparación del riñón trasplantado.

En la primera reunión del grupo de Banff del año 1991, se decidió abandonar el término «rechazo crónico» y se introdujo el de «nefropatía crónica del trasplante» para referirse a los cambios crónicos del injerto. Se argumentó que estos cambios crónicos podían ser debidos a factores inmunitarios y no inmunitarios, como la edad del donante o la nefrotoxicidad por fármacos. El término «nefropatía crónica» se definió como meramente histológico, caracterizado por la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular que podía acompañarse de lesión vascular crónica caracterizada por el engrosamiento de la íntima arterial. Este término fue adoptado rápidamente por la comunidad de trasplante pero, paulatinamente, fue utilizándose de forma inadecuada ya que se consideró la nefropatía crónica del trasplante como una entidad clínica, e incluso como una enfermedad específica.

El conocimiento de otras entidades clinicopatológicas independientes que pueden conducir a la pérdida del injerto, como el rechazo humoral crónico, ha propiciado la redefinición de la nefropatía crónica del trasplante. Así, en la reunión de Banff de 2005 se decidió eliminar el término «nefropatía crónica del trasplante» porque dificultaba una descripción más detallada de las causas de

fracaso tardío del injerto. Se recomendó que en todos los casos de disfunción tardía se revisara la posibilidad de obtener un diagnóstico específico. Para aquellos casos en los que no es posible detectar una causa específica, se añadió la categoría de «fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen inespecífico». Las lesiones que permiten clasificar las biopsias se valoran en los diversos compartimentos renales y se definen en la **tabla 1**.

Tabla 1 <i>Lesiones de los distintos compartimentos del injerto renal</i>		
Estructura	Lesión	Definición y grados
Glomérulo	Glomerulopatía del trasplante (cg)	• cg0: dobles contornos en $\leq 10\%$ de las asas capilares del glomérulo no esclerosado más lesionado • cg1: dobles contornos en el 11-25% de las asas capilares del glomérulo no esclerosado más lesionado • cg2: dobles contornos en el 26-50% de las asas capilares del glomérulo no esclerosado más lesionado • cg3: dobles contornos en $\geq 50\%$ de las asas capilares del glomérulo más lesionado
	Aumento de la matriz mesangial (mm)	• mm0: sin aumento de la matriz mesangial • mm1: se observa en $< 25\%$ de los glomérulos no esclerosados • mm2: se observa en el 26-50% de los glomérulos no esclerosados • mm3: se observa en $> 50\%$ de los glomérulos no esclerosados
Intersticio	Fibrosis intersticial (ci)	• ci0: fibrosis intersticial en $\leq 5\%$ del área cortical • ci1: fibrosis intersticial en el 6-25% del área cortical • ci2: fibrosis intersticial en el 26-50% del área cortical • ci3: fibrosis intersticial en $> 50\%$ del área cortical
	Atrofia tubular (ct)	• ct0: sin atrofia tubular • ct1: atrofia tubular en $< 25\%$ de los túbulos corticales • ct2: atrofia tubular en el 26-50% de los túbulos corticales • ct3: atrofia tubular en $> 50\%$ de los túbulos corticales

(Continúa)

Tabla 1
Lesiones de los distintos compartimentos del injerto renal (cont.)

Estructura	Lesión	Definición y grados
Vasos	Arteriopatía del trasplante (cv)	• cv0: sin lesión vascular • cv1: estrechamiento de la luz vascular <25% por engrosamiento fibrointimal y/o rotura de la lámina elástica interna o presencia de células espumosas o mononucleares • cv2: estrechamiento de la luz vascular del 26-50% • cv3: estrechamiento de la luz vascular >50%
	Margina-ción de células infla-matorias en los capila-res peritu-bulares (cpt)	• cpt0: <3 células inflamatorias en la luz de los capilares peritubulares • cpt1: 3-4 células inflamatorias en la luz de los capilares peritubulares • cpt2: 5-10 células inflamatorias en la luz de los capilares peritubulares • cpt3: > 10 células inflamatorias en la luz de los capilares peritubulares
	Hialinosis arteriolar (ah)	• ah0: sin depósitos nodulares PAS positivos • ah1: depósito nodular PAS positivo leve-moderado en al menos una arteriola • ah2: depósito nodular PAS positivo moderado-grave en más de una arteriola • ah3: depósito nodular PAS positivo grave en muchas arteriolas

PAS: ácido peryódico de Schiff.

1.1. Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos

El diagnóstico de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos se definió como categoría independiente en la reunión de Banff de 2005 y se basa en la presencia de las siguientes alteraciones:

- Evidencia de cambios morfológicos característicos de lesión crónica. Debe observarse alguna de las siguientes alteraciones:
 - Glomerulopatía del trasplante definida a partir de la presencia de dobles contornos en los capilares glomerulares. Habitualmente, la tinción con plata-metenamina y con ácido peryódico de Schiff (PAS) son las mejores técnicas para visualizarlos. El estudio mediante inmunofluorescencia debe demostrar la ausencia de depósitos inmunitarios específicos y/o depósito inespecífico de IgM o C3 en las áreas de esclerosis glomerular.
 - Multilaminación de la membrana basal de los capilares peritubulares. Se observa con las tinciones de PAS o plata-metenamina. Para esta-

blecer su gravedad se precisa del estudio ultraestructural mediante microscopía electrónica, técnica que no se realiza habitualmente en el estudio de la biopsia del trasplante renal.

- Fibrosis intersticial y atrofia tubular.
- Vasculopatía del trasplante definida por el engrosamiento fibroso de la íntima arterial sin duplicación de la lámina elástica interna.
- Otras alteraciones que pueden acompañar son la presencia de glomerulitis (células mononucleares en los capilares glomerulares) o la marginación de células mononucleares en los capilares peritubulares (capilaritis), así como la presencia de un infiltrado intersticial rico en células plasmáticas.
- Depósitos de C4d en los capilares peritubulares. Pueden estudiarse mediante técnicas de inmunofluorescencia (anticuerpo monoclonal) o inmunohistoquímica (anticuerpo policlonal). La inmunofluorescencia es más sensible y en ella el depósito a nivel glomerular no tiene valor; en cambio, la tinción mediante inmunohistoquímica es menos sensible, pero parece que el depósito en los capilares glomerulares puede tener valor diagnóstico.
- Determinación de anticuerpos circulantes específicos de donante (anti-HLA). Se determinan por citometría de flujo con micropartículas (ELISA, con alta sensibilidad y especificidad) o por técnicas basadas en citotoxicidad (porcentaje de reactividad contra panel [PRA] de los anticuerpos). Además, se ha descrito la presencia de anticuerpos contra otras estructuras como los anticuerpos anticélula endotelial, anti-MICA (contra el antígeno A asociado a la cadena del complejo principal de histocompatibilidad de clase I), antirreceptor de angiotensina A1 o antiglutatión S transferasa T1.

Alrededor del 50% de los pacientes no presenta las tres alteraciones. Por ello se definió el grupo de sospecha de rechazo humoral crónico para los casos en que se observan las alteraciones histológicas pero no depósitos de C4d o anticuerpos circulantes específicos de donante. Estudios recientes del transcriptoma de las biopsias con disfunción crónica tardía muestran que en todos los casos con glomerulopatía del trasplante existe un grado similar de lesión endotelial de forma independiente a la presencia de depósitos de C4d y de anticuerpos circulantes.

Los estudios realizados con biopsias de protocolo han demostrado que las alteraciones ultraestructurales y estructurales aparecen de forma muy precoz, de manera que alrededor del 20% de los injertos pueden presentar esta alteración a los 5 años del trasplante. Esta entidad se asocia con un mal pronóstico para el injerto renal.

1.2. Rechazo crónico activo mediado por linfocitos T

Histológicamente se define por la presencia de «arteriopatía crónica» del injerto. Esta lesión consiste en la presencia de fibrosis de la íntima arterial con

infiltración por células mononucleares en las áreas de fibrosis con la formación de una neointima. Suele acompañarse de fibrosis intersticial y atrofia tubular en alguno de sus grados, y puede haber lesiones de rechazo agudo mediado por linfocitos T tubulointersticiales (infiltrado inflamatorio con tubulitis). La valoración del infiltrado inflamatorio debe realizarse en las áreas de tejido sin fibrosis intersticial, y la valoración de la tubulitis en los túbulos no atróficos. La presencia de infiltrado inflamatorio en las áreas de fibrosis, así como de tubulitis en túbulos atróficos, supone una agresión inmunológica persistente sobre el injerto que contribuye a un peor pronóstico para el injerto que la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular aisladas.

1.3. Nefropatía crónica por anticalcineurínicos

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) se asocian a disfunción renal crónica clínica e histológica. En pacientes con trasplantes de otros órganos sólidos también se observa reducción significativa del filtrado glomerular y, en ocasiones, progresión a la insuficiencia renal crónica terminal. Las biopsias renales realizadas muestran lesiones obliterativas arteriolas con esclerosis glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

El efecto nefrotóxico en el trasplante renal es más difícil de delimitar, ya que no existe ninguna lesión renal que sea exclusivamente debida a los inhibidores de la calcineurina. Esto se debe a la asociación de lesiones debidas a otras agresiones sobre el injerto renal, como la isquemia-reperusión, los episodios de rechazo, las infecciones bacterianas o víricas, la menor masa nefronal trasplantada, hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, etc.

En general, se acepta que las lesiones más sugestivas de nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina son la presencia de hialinosis arteriolar por necrosis de las células musculares lisas de la pared de la arteriola y su sustitución por un depósito hialino. La misma lesión en la íntima arteriolar puede no ser sugestiva de la acción de los anticalcineurínicos. Esta lesión arteriolar se acompaña de glomerulosclerosis focal progresiva y de fibrosis intersticial y atrofia tubular, que puede adoptar una característica disposición en bandas.

1.4. Recidiva de la enfermedad de base

El diagnóstico de la recidiva de la enfermedad de base requiere una misma identificación y caracterización histológica, tanto en el riñón nativo (v. caps. 2 y 3) como en el trasplante. Su incidencia (**tabla 2**) es variable y dependiente del tiempo: a mayor tiempo de riñón funcionante, mayor posibilidad de recidiva de la enfermedad originaria, desempeñando además un papel importante el tipo de enfermedad primaria. Representa la tercera causa de fracaso del injerto tras la muerte del paciente con injerto funcionante y el

Tabla 2
Recidiva de enfermedad primaria en el trasplante renal

Enfermedad	Recidiva (%)	Pérdida del injerto (%)
Glomerulonefritis esclerosante focal	20-50 niños, 10-15 (adultos)	10-50
Glomerulonefritis membranoproliferativa • Tipo I • Tipo II	20-30 80-100	10-30 25-75
Glomerulonefritis mesangial IgA	30-60	10-30
Púrpura de Schönlein-Henoch	40-60	10
Glomerulonefritis membranosa	10-30	50
Glomerulonefritis por anticuerpos anti-membrana basal	10	50
Síndrome hemolítico urémico • Clásico • Atípico • Familiar	0-13 30-50 50	0-13 30-50 50
Granulomatosis de Wegener y otras vasculitis (ANCA positivos)	17 (> afectación extrarrenal?)	<5
Lupus eritematoso sistémico	2-10	¿Raro?
Esclerodermia	¿20?	>20
Glomerulonefritis inmunotactoide	> 50	?
Amiloidosis	25	Raro
Diabetes mellitus	Desconocida	Desconocida
Hiperoxaluria	80-100	75

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

rechazo crónico. Las manifestaciones clínicas características son, con frecuencia, difíciles de separar de otras complicaciones del trasplante renal (síndrome hemolítico urémico, proteinuria, hipertensión arterial, disfunción renal, etc.), y en ocasiones la recidiva contribuye a la pérdida del injerto por otros factores (rechazo, muerte del paciente, etc.).

1.4.1. Glomerulonefritis focal y segmentaria

El mayor riesgo se da en pacientes pediátricos y en caso de evolución rápida a insuficiencia renal crónica terminal de la enfermedad primaria (menos de 3 años), proliferación mesangial en la biopsia y recidiva en trasplante

previo. Otros factores que influyen son el uso de terapia de inducción con sueros antilinfocitarios y la raza negra. Puede manifestarse en el postrasplante inmediato con proteinuria masiva y disfunción del injerto, y la biopsia puede ser inespecífica. La recidiva precoz se asocia con una mayor frecuencia de función retrasada y rechazo agudo. El tratamiento con plasmaféresis o inmunoadsorción de forma precoz puede conseguir remisiones completas, sobre todo si se realiza de forma temprana. Recientemente se ha informado de una tasa de remisión del 90% combinando tratamiento con plasmaféresis periódica y ciclosporina. El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ayudar a controlar la proteinuria. El trasplante de donante vivo, que ha sido desaconsejado en estas situaciones, presenta una menor pérdida de injertos por recidiva que el de cadáver, por lo que su indicación ha de valorarse en función de la situación del paciente.

1.4.2. Glomerulonefritis membranoproliferativa

Histológicamente es difícil de diferenciar de la glomerulopatía del trasplante. La glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I recidiva con más frecuencia al recibir un riñón HLA idéntico. La tasa de pérdidas por recidiva es alta. La de tipo II presenta una alta tasa de recidiva y la pérdida del injerto es frecuente. Son factores de riesgo de pérdida del injerto la presencia de componente extracapilar en la biopsia, el sexo (varones) y la proteinuria masiva. No hay tratamiento definido.

1.4.3. Glomerulonefritis mesangial por IgA y púrpura de Schönlein-Henoch

Su aparición histológica a los 3 meses es alta, pero no parece incidir en la supervivencia del injerto a los 3 años. Sin embargo, a partir del quinto año las pérdidas del injerto se incrementan. Su tratamiento no ha sido claramente evaluado.

1.4.4. Glomerulonefritis membranosa

Su incidencia aumenta con el tiempo transcurrido postrasplante, con una supervivencia a los 5 años inferior al 40%. Estudios recientes con biopsias seriadas han demostrado la presencia de depósitos subepiteliales antes de que aparezca la proteinuria, y se ha sugerido que el tratamiento de forma precoz con anticuerpos anti-CD20 puede revertir dichas lesiones.

1.4.5. Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular

La recidiva es rara si han desaparecido los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes al menos 6 meses antes del trasplante. La recidiva debe tratarse con esteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis.

1.4.6. Síndrome hemolítico urémico

La tasa de recidiva es variable, pero implica mal pronóstico para el injerto. En un metaanálisis reciente la supervivencia del injerto al año fue del 33%

en los que recidiva frente al 77% en los que no lo hacía. Son factores de riesgo la edad adulta al inicio del síndrome, la evolución rápida de la enfermedad primaria, el trasplante precoz y el uso de anticalcineurínicos. Su máximo se observa a los 6 meses del trasplante y debe diferenciarse del síndrome hemolítico urémico secundario a ciclosporina A, tacrolimus, OKT3 o rechazo grave. El tratamiento con plasmaféresis y la supresión de estos fármacos puede ser efectivo. En los últimos años se han caracterizado diversas alteraciones genéticas en las proteínas reguladoras del sistema del complemento que se asocian a distintos riesgos de recidiva. La identificación genética debería realizarse en casos con antecedentes de síndrome hemolítico previo no infecciosos. Se ha llegado a realizar trasplante combinado hepatorenal para proporcionar una síntesis de proteínas reguladoras no anómalas.

1.4.7. Vasculitis anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos

La baja tasa de recidivas puede aparecer en cualquier momento, con una incidencia máxima a los 31 meses, sin que existan parámetros que indiquen el riesgo de recidiva. Se aconseja el trasplante una vez se ha conseguido la remisión clínica, y no es una contraindicación la existencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Debe vigilarse la aparición de síntomas renales y extrarrenales, y valorar el tratamiento con ciclofosfamida en caso de recidiva.

1.4.8. Lupus eritematoso sistémico

Su frecuencia se ha considerado baja, aunque un estudio reciente muestra datos opuestos con más del 40% de pérdidas por recidiva. La posibilidad de pérdidas por trombosis del injerto en presencia de anticoagulante lúpico no debe olvidarse.

1.4.9. Otras

El trasplante renal aislado en la *diabetes melitus tipo 1* conlleva un peor pronóstico del injerto y del paciente, frente al trasplante renopancreático (v. cap. 49). En la *hiperoxaluria primaria*, la afectación del injerto tras el trasplante es la regla. El tratamiento de elección es el trasplante doble de hígado y riñón.

1.5. Glomerulonefritis de novo

Es la segunda causa más frecuente de síndrome nefrótico tras el trasplante renal. La *glomerulonefritis membranosa* puede aparecer tanto en adultos como en niños, y su mecanismo es desconocido. Puede ser debida a rechazo crónico o una respuesta inmunológica a antígenos extraños de origen tubular o glomerular. En algunos casos se asocia a infección por virus de la hepatitis B. Su incidencia varía del 1 al 9% y a veces responde al incremento de la dosis de esteroides. La infección por virus de la hepatitis C

puede producir una *nefritis crioglobulinémica* (con disminución del complemento) o *membranoproliferativa*. En el síndrome de Alport puede detectarse hasta en el 15% de los casos una *glomerulonefritis con anticuerpos anti-membrana basal glomerular* de patrón lineal. Los anticuerpos se producen frente a los antígenos de la cadena α del colágeno tipo IV. En un 3-5% de los casos se produce una glomerulonefritis extracapilar con mal pronóstico, que requiere tratamiento con plasmaféresis. Ocasionalmente puede desarrollarse un *síndrome hemolítico urémico* en pacientes tratados con ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus u OKT3.

Finalmente, se ha descrito la aparición de lesiones de nefropatía diabética en pacientes con diabetes pretrasplante y postrasplante. Se ha referido que estas lesiones aparecen de forma más rápida en el injerto renal que en el riñón nativo.

1.6. Obstrucción del tracto urinario

Todo paciente que presente disfunción crónica tardía debe ser evaluado ecográficamente con el fin de descartar obstrucción de la vía urinaria. Las obstrucciones tardías obedecen generalmente a estenosis isquémica o inmunológica del uréter y a litiasis.

El hallazgo ecográfico de hidronefrosis debe seguirse de la realización de un renograma isotópico con furosemida con el fin de establecer la repercusión funcional, y de una pielografía anterógrada, que permitirá visualizar el nivel y las características de la obstrucción. En estos casos, los hallazgos en la histología se caracterizan por la dilatación de los túbulos renales, con la presencia de cilindros con proteína de Tamm-Horsfall.

1.7. Pielonefritis crónica

Estas infecciones son más frecuentes en los pacientes con alteraciones del tracto urinario (trasplante renal con neovejiga, vejiga neurógena, sondajes uretrales intermitentes, etc.). Aunque la repercusión de estos episodios en la supervivencia del injerto no está definida, estos pacientes pueden precisar una vigilancia más estrecha y el uso profiláctico de antibióticos. Histológicamente las lesiones se caracterizan por la presencia de células polimorfonucleares intratubulares o peritubulares y formación de folículos linfoides.

1.8. Infección vírica crónica

En el capítulo 44 se revisan las infecciones por poliomavirus y su relevancia en la disfunción tardía del injerto. Las infecciones por citomegalovirus pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de disfunción crónica, posiblemente al incrementar el número de episodios de rechazo agudo.

1.9. Nefropatía hipertensiva

La hipertensión arterial tiene una elevada prevalencia en el trasplante renal y contribuye negativamente a la supervivencia del injerto y del paciente (v. cap. 46.1). Se caracteriza por el engrosamiento de la íntima arterial con reduplicación de la lámina elástica. Suele acompañarse de cambios hialinos arteriolares y de arterias pequeñas. Esta alteración puede coexistir con cambios en la vasculopatía del trasplante y formación de una neoíntima. Evidentemente, en ocasiones puede ser muy difícil el diagnóstico diferencial, y en este contexto puede ser útil el empleo de técnicas especiales para teñir las láminas elásticas.

1.10. Fibrosis intersticial y atrofia tubular de origen no especificado

Esta categoría se reserva para aquellos casos en los que se presentan lesiones de fibrosis intersticial y atrofia tubular sin una causa específica que lo justifique. Estas lesiones se clasifican en tres grados:

- **Grado I:** fibrosis intersticial y atrofia tubular leve.
- **Grado II:** afectación tubulointersticial moderada.
- **Grado III:** afectación grave.

Biopsias seriadas de protocolo en injertos estables han mostrado que estas lesiones aparecen de forma precoz, de manera que a los 6 meses del trasplante pueden estar presentes en el 30-40% de los casos, y a partir del año se observan en más de dos terceras partes de los injertos.

2. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA TARDÍA

El diagnóstico de disfunción crónica se basa en un incremento progresivo de la creatinina plasmática, asociado con frecuencia a hipertensión arterial y proteinuria, que puede aparecer como consecuencia de las causas revisadas previamente. La exclusión de causas específicas ayuda al diagnóstico, que requiere, además, la evaluación conjunta clinicohistológica. Esto hace imprescindible la **biopsia del injerto**. El análisis histológico es fundamental, ya que posibilita realizar un pronóstico, facilita determinar la causa de la disfunción crónica tardía al detectarse cambios sugestivos de rechazo, toxicidad, etc., que con el paso del tiempo son totalmente inespecíficos, y permite una estrategia terapéutica que evite nuevas agresiones. Por ello, en algunos centros se realizan biopsias seriadas de protocolo, con diferentes intervalos de tiempo, con el fin de evaluar la aparición precoz de lesiones, aunque su uso rutinario no se ha extendido a la mayor parte de las unidades de trasplante.

No debemos olvidar que la **fibrosis intersticial** y la **atrofia tubular** *no son específicas de ninguna entidad*. Las técnicas para determinar la presencia de depósitos de C4d en los capilares peritubulares son de obligada realización para valorar la presencia de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos. Por otra parte, el **engrosamiento de la íntima** arterial *sugiere una lesión mediada por factores inmunitarios*, mientras que la aparición de **cambios hialinos arteriolares**, sobre todo si no existían previamente al implante, son sugestivos de *nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina*.

La existencia de afectación tubulointersticial debe diferenciarse de otros procesos que muestran lesiones similares, por lo que es fundamental conocer los antecedentes y la edad del donante, y si es posible un estudio histológico del riñón previo al implante. Con frecuencia en trasplantes con riñones procedentes de donantes marginales (con mayor edad, hipertensión arterial y diabetes, v. cap. 40) se observa afectación tubulointersticial, esclerosis glomerular y cambios vasculares (hiperplasia de la íntima y hialinización arteriolar). Una vez considerados estos hechos, el diagnóstico diferencial entre lesiones del donante, nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina y fibrosis intersticial/atrofia tubular de origen no especificado supone un reto diagnóstico.

Debe tenerse en cuenta que en la práctica clínica habitual suelen observarse en el injerto renal hallazgos asociados con factores inmunológicos junto a nefrotoxicidad y otras lesiones. Esto hace difícil, en algunos casos, alcanzar un diagnóstico etiológico específico.

3. TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA TARDÍA

Hasta la actualidad no se ha definido un tratamiento adecuado para el rechazo crónico activo mediado por anticuerpos. En el rechazo humoral agudo se han demostrado los beneficios de los recambios plasmáticos asociados a inmunoglobulinas y/o anticuerpos anti-CD20, pero en el rechazo crónico existen pocos trabajos que permitan apoyar unos claros beneficios terapéuticos. La combinación de inmunoglobulinas con anticuerpos anti-CD20 podría ser eficaz para detener o al menos frenar el progresivo deterioro de la función renal.

En los pacientes con rechazo crónico mediado por linfocitos T el ajuste de la inmunosupresión mediante pulsos de esteroides o asociando ácido micofenólico puede, ocasionalmente, estabilizar e incluso mejorar la función renal.

Uno de los aspectos de los que se dispone de más información es la reducción de la nefrotoxicidad mediante la minimización o eliminación de los inhibi-

dores de la calcineurina. Se ha descrito en diversos estudios la utilidad de las estrategias de minimización con introducción de micofenolato. En cambio, la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), sirolimus y everolimus, puede asociarse con un empeoramiento de la proteinuria en los injertos que presentan una tasa de filtración glomerular < 40 ml/min, proteinuria > 1 g/día o un grado moderado o grave de fibrosis intersticial y atrofia tubular en la biopsia renal.

Otras intervenciones no inmunológicas han ofrecido resultados variables. El control estricto de la presión arterial mediante antagonistas del calcio o IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) parece una aproximación adecuada, pero sus resultados no han sido claramente evaluados en estudios a largo plazo. La información disponible mediante estudios retrospectivos ofrece resultados discordantes sobre los beneficios del tratamiento con IECA/ARA II sobre la supervivencia del injerto. Algo similar ocurre con el control de la hiperlipidemia mediante el uso de estatinas, que también se han relacionado con una mejora de la supervivencia del injerto. Otras opciones, como la restricción proteica de la dieta, suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ o agentes antiagregantes plaquetarios han ofrecido pobres resultados.

La individualización de la inmunosupresión con los nuevos fármacos inmunosupresores puede contribuir a mejorar los resultados (v. caps. 43 y 50). Asimismo, la reducción en los tiempos de isquemia, la adecuada compatibilidad entre donante y receptor (considerando edad, peso y compatibilidad HLA) (v. cap. 41) y el tratamiento agresivo de la hipertensión, la dislipidemia (v. cap. 46.1) y la diabetes postrasplante (v. cap. 46.2) pueden contribuir a reducir la incidencia de disfunción crónica tardía.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-42.
- El-Zoghby ZM, Grande JP, Fraile MG, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy: early diagnosis by protocol biopsies and treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Am J Transplant* 2009;9:2800-7.
- El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9:527-35.
- 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.

- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55:713-23.
- Serón D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int* 2007;72:690-7.
- Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff Working Groups. *Am J Transplant* 2010;10(3): 464-71.
- 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, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008;8:753-60.