



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Tesis de Postgrado

*GLOMERULOPATÍA EN INJERTOS RENALES  
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PROTEINURIA  
PREVIA AL TRASPLANTE RENAL*

Registro No. R-2014-1302-55

Para obtener el título en la subespecialidad de:

**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

Presenta:

**DRA. LAURA PALOMA MÉNDEZ SILVA**

Guadalajara, Jalisco. Febrero 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## AUTORES

### TESISTA

Nombre: Dra. Laura Paloma Méndez Silva

Residente de Pediatría

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 5566997

Correo electrónico: [laurapaloma@hotmail.com](mailto:laurapaloma@hotmail.com)

### DIRECTOR DE TESIS

Nombre: Dra. Araceli Cisneros Villaseñor

Jefe del Servicio de Trasplantes

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 36170060

Correo electrónico: [araceli.cisneros@imss.gob.mx](mailto:araceli.cisneros@imss.gob.mx)

### ASESOR CLINICO

Nombre: Dra. Yuridia Plascencia Gamboa

Médico adscrito al Servicio de Trasplantes

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 36170060

Correo electrónico: [plagamyuridia@hotmail.com](mailto:plagamyuridia@hotmail.com)

### ASESOR CLINICO

Nombre: Dra. Soledad Zárate Ramírez

Médico adscrito al Servicio de Trasplantes

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 36170060

Correo electrónico: [zarate.sol@hotmail.com](mailto:zarate.sol@hotmail.com)

#### ASESOR CLINICO

Nombre: Dra. Martha Arisbeth Villanueva Pérez

Médico adscrito al Servicio de Patología

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 36170060

Correo electrónico: [arisnefropato@gmail.com](mailto:arisnefropato@gmail.com)

#### ASESOR METODOLOGICO

Nombre: Dr. Juan Carlos Barrera de León

Jefe de Educación en Salud

Hospital de Pediatría. Centro Médico de Occidente.

Teléfono: (331) 36170060

Correo electrónico: [jcbarrer@hotmail.com](mailto:jcbarrer@hotmail.com)

---

**GLOMERULOPATÍA EN INJERTOS RENALES  
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PROTEINURIA  
PREVIA AL TRASPLANTE RENAL**

**ÍNDICE**

ÍNDICE DE TABLAS .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
ABREVIATURAS.....	7
AGRADECIMIENTOS .....	8
RESUMEN .....	9
ANTECEDENTES .....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	24
JUSTIFICACION .....	25
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	27
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
ASPECTOS ETICOS .....	34
RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN .....	54
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFIA .....	61
ANEXOS .....	64

---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No 1. Listado de variables.....	30
Tabla No 2. Características generales de los pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante renal.....	36
Tabla No 3. Etiología de la enfermedad renal crónica.....	37
Tabla No 4. Hallazgos histológicos en riñones propios en pacientes pediátricos con proteinuria en rango nefrótico previa al trasplante.....	38
Tabla No 5. Fármacos que recibieron los pacientes previo al trasplante renal.....	39
Tabla No 6. Fármacos que recibieron los pacientes en los primeros 6 meses postrasplante.....	40
Tabla No 7. Tiempo transcurrido entre el trasplante y la biopsia del injerto.....	41
Tabla No 8. Glomerulopatía del trasplante en pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante renal.....	42
Tabla No 9. Glomerulopatía y alteraciones en la IF de injertos renales.	43
Tabla No 10. Presencia de rechazo según la Clasificación de Banff y glomerulopatía del trasplante.....	44
Tabla No 11. Proteinuria y función renal posterior al trasplante.....	45
Tabla No 12. Evolución de la proteinuria en las primeras semanas del trasplante y los hallazgos histológicos en las biopsias.....	48
Tabla No 13. Toxicidad por inhibidores de calcineurina de injertos renales.	49
Tabla No 14. Tasa de filtración glomerular en relación a la toxicidad por ICN.....	50
Tabla No 15. Uso de Inhibidor mTOR y proteinuria postrasplante renal.....	50
Tabla No 16. Pacientes que recibieron tratamiento pretrasplante para evitar recidiva de la enfermedad original.....	51
Tabla No 17. Pacientes que recibieron tratamiento postrasplante para evitar recidiva de la enfermedad original.....	51

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resumen de los estudios que evalúan plasmaféresis como terapia para la recurrencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.....	18
Figura No. 2. Flujograma general del estudio.....	35
Figura No 3. Número de biopsias realizadas en injertos renales.....	41
Figura No 4. Alteraciones de la inmunofluorescencia en las biopsias posteriores al trasplante renal.....	43
Figura No 5. Rechazos agudos de acuerdo a la Clasificación de Banff en 18 injertos renales.....	44
Figura No 6. Proteinuria posterior al trasplante renal.....	46
Figura No 7. Creatinina posterior al trasplante renal.....	46
Figura No 8. Función renal posterior al trasplante renal.....	47
Figura No 9. Supervivencia del injerto renal a los 6 meses del trasplante...	53

---

## ABREVIATURAS

<b>ANZDATA</b>	<i>Australia New Zealand Dialysis Transplant Data System</i>
<b>CMNO</b>	Centro Médico Nacional de Occidente
<b>IFTA</b>	Fibrosis intersticial y atrofia tubular
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>GEFS</b>	Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
<b>GMN</b>	Glomerulonefritis
<b>GMNMP</b>	Glomerulonefritis Membranoproliferativa
<b>HP</b>	Hospital de Pediatría
<b>HE</b>	Hospital de Especialidades
<b>ICN</b>	Inhibidores de calcineurina
<b>IF</b>	Inmunofluorescencia
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IG IV</b>	Inmunoglobulina intravenosa
<b>NAPRTCS</b>	<i>North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study</i>
<b>mTOR</b>	Proteína target de rapamicina
<b>PFA</b>	Plasmaféresis
<b>RADR</b>	<i>Renal Allograft Disease Registry</i>
<b>RUS</b>	Receptor Urokinasa Sensible
<b>UMAE</b>	Unidad Médica de Alta Especialidad
<b>UNOS</b>	<i>United Network for Organ Sharing</i>
<b>USRDS</b>	<i>United States Renal Data System</i>

---

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por llamarme a ser nefrólogo pediatra y acompañarme en el camino.*

*A mi esposo Juan Ignacio López por inspirarme, apoyarme y ayudarme a seguir adelante, y por todas las palabras de cariño y aliento.*

*A mis padres por la formación que me han dado, les agradezco que me hayan enseñado a trabajar y esforzarme para lograr mis metas.*

*A mi familia por su cariño; en especial a todos los médicos que la conforman por su ejemplo de honestidad, dedicación y estudio.*

*A Ana Carolina Méndez con mucho cariño, por todos los momentos felices que vivimos juntas en este tiempo.*

*A todos mis maestros de la subespecialidad por enseñarme a atender y cuidar de los pacientes de nefrología, en especial a aquellos que me guiaron y que han contribuido de forma especial a mi formación y a la elaboración de esta tesis: Dra. Araceli Cisneros, Dra. Santa Ramírez, Dr. Gustavo Pérez, Dr. Francisco Ramírez, Dr. Juan Carlos Barrera, Dr. Germán Patiño, Dr. Francisco Ramírez, Dra. Soledad Zárate, Dra. Yuridia Plascencia, Dra. Elvira Torres, Dr. Víctor Cota y Dra. Arisbeth Villanueva. Gracias por su tiempo, sus enseñanzas y su apoyo.*

*A mis amigos por sus consejos, su bondad, sus palabras de fuerza y de fe y su amistad incondicional que ha trascendido a través del tiempo y la distancia.*

*A los niños, por haber estado presentes en todo momento, convirtiéndose en el motor que me ayuda a seguir adelante. Gracias por sus enseñanzas, sus sonrisas y sus muestras de afecto; siempre estarán en mi corazón.*

*Gracias a todos ellos ha sido posible terminar esta tesis y la subespecialidad; es por ellos que me comprometo a seguir estudiando, investigando y trabajando, con la esperanza de continuar este camino de servicio y ser un mejor Nefrólogo Pediatra cada día.*

---

## GLOMERULOPATÍA EN INJERTOS RENALES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PROTEINURIA PREVIA AL TRASPLANTE RENAL

### RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad glomerular en el injerto renal persiste como causa de disfunción y pérdida, manifestándose como recidiva o enfermedad “*de novo*”. Su prevalencia se estima en 2.9-12%, siendo la glomerulonefritis focal y segmentaria (GEFS) la glomerulopatía más frecuente. Pocos casos logran remisión a pesar del tratamiento.

**Objetivo:** Describir las características bioquímicas e histopatológicas de las glomerulopatías en los injertos renales de pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante de la UMAE HP CMNO.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo incluyendo a pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal con presencia de proteinuria en rango nefrótico. Se evaluaron sus características clínicas, bioquímicas e histopatológicas. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y de dispersión, prueba de ji cuadrada, *U de Mann-Whitney*, *Log-Rank* y curva de *Kaplan Meier*.

**Resultados:** Se trasplantaron 124 pacientes de los cuales 45 (36%) presentaron proteinuria en rango nefrótico pretrasplante. El 60% fue del género masculino. Presentaron edad de 13.6±2.7 años y proteinuria pretrasplante de 182.3±186.0 mg/m<sup>2</sup>/h. La prevalencia de glomerulopatía del trasplante es 16%: No se documentó enfermedad *de novo*, la prevalencia de recidiva es 11% y 2% se encontró sin enfermedad primaria conocida.

**Discusión:** La prevalencia de glomerulopatía del trasplante y recidiva en el grupo de estudio es mayor a la de la población trasplantada. Se espera enfermedad *de novo* a mayor tiempo de evolución. El 60% de las glomerulopatías cursan con mayor grado de proteinuria en el primer mes del trasplante, por lo que su monitorización es crítica. No hay diferencia en la sobrevida del injerto con glomerulopatía en la etapa temprana del trasplante.

**Conclusión:** La prevalencia de glomerulopatía del trasplante en el grupo de estudio es de 16% lo que implica la necesidad de protocolizar su manejo al constituir un grupo de alto riesgo para la entidad.

**Palabras clave:** trasplante renal, glomerulopatía, recidiva.

### ABSTRACT

**Background:** *Glomerular disease in the kidney graft persist as a cause of dysfunction and loss, emerging as recurrence or “de novo” disease. Its estimated incidence is 2.9-12%. The most common glomerulopathy is primary focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). Few cases achieve remission despite of treatment.*

**Objective:** To describe biochemical and histopathological characteristics of graft glomerulopathies in pediatric patients with proteinuria prior to transplantation at UMAE HP CMNO.

**Methods:** A retrospective descriptive trial was conducted on kidney transplant patients with nephrotic range proteinuria prior to transplantation. Their clinical, biochemical and histopathological characteristics were analyzed. The statistical analysis included measures of central tendency and dispersion; chi squared, Mann-Whitney and Log-Rank tests as well as Kaplan Meier curve.

**Results:** Forty-five (36%) out of 124 transplanted patients had pretransplant nephrotic range proteinuria; 60% were male. They were  $13.6 \pm 2.7$  years old and underwent with urinary protein excretion of  $182.3 \pm 186.0$  mg/m<sup>2</sup>/h. Prevalence of transplant glomerulopathy is 16%; de novo disease was not documented, prevalence of recurrence is 11% and 2% had unknown primary disease.

**Discussion:** Prevalence of transplant glomerulopathy and recurrence is higher than general transplanted population. De novo disease is expected over time. Proteinuria monitoring is critical due to 60% of glomerulopathies undergo with greater range during the first transplantation month. There is no difference in glomerulopathy graft's survival in early stages.

**Conclusion:** Prevalence of transplant glomerulopathy in the trial group (16%) implies the need to develop care protocols as it constitutes a high-risk group.

**Keywords:** kidney transplant, glomerulopathy, recurrence.

---

## **GLOMERULOPATÍA EN INJERTOS RENALES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PROTEINURIA PREVIA AL TRASPLANTE RENAL**

### **ANTECEDENTES**

#### **ENFERMEDAD GLOMERULAR EN EL INJERTO RENAL**

A pesar de los avances en la prevención del rechazo agudo y el incremento de la supervivencia del injerto renal, las glomerulopatías en el injerto renal persisten como causa de disfunción y pérdida del injerto. Pueden manifestarse como recidiva de la enfermedad glomerular original o glomerulopatías “*de novo*” y pueden manifestarse desde los primeros días del trasplante. El avance en la terapia inmunosupresora no ha logrado influenciar su ocurrencia ni su evolución (1).

No existe una epidemiología universal de las enfermedades glomerulares posterior al trasplante renal, ya que difieren de acuerdo al área geográfica, la raza, la edad y la prevalencia de glomerulopatías en riñones propios. Existen limitaciones en su estudio ya que las glomerulopatías en riñones propios no siempre se documentan y la recurrencia no se identifica. La indicación para realizar una biopsia en el período posterior al trasplante no está unificada y el uso de microscopía electrónica e inmunofluorescencia no se realiza de rutina.

Es un reto diagnosticar glomerulopatía del injerto al tener cambios histológicos sutiles en estadios tempranos y dificultad para identificar glomerulopatías primarias, ya que el diagnóstico debe realizarse excluyendo etiologías secundarias y toxicidad por inmunosupresores o rechazo humoral (2).

Según los registros internacionales de la *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS), *US Renal Data System* (USRDS), *Australia New Zealand Dialysis Transplant Data System* (ANZDATA) y la *Renal Allograft Disease Registry* (RADR) las glomerulonefritis (GMN) tienen como causa de ERC una prevalencia del 10.3 al 25 por ciento. La más frecuente en la mayor parte de las series es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), seguida por la nefropatía por Ig A. Posterior al trasplante, la prevalencia de GMN en el injerto es del 2.9 al 12 por ciento. La más frecuente es la GEFS, seguido por la glomerulonefritis membranoproliferativa (GMNMP) (1).

En la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Hospital de Pediatría (HP) de Centro Médico de Occidente (CMNO) la glomerulopatía primaria más frecuente en riñones propios es la GEFS en el 43.2% de los casos, seguido por la nefropatía por Ig A en el 21% y GMNMP en el 13.8%. Las lesiones glomerulares primarias predominan en el sexo masculino y el promedio de la edad de presentación es de 9 años. La principal indicación de biopsia en la población es el síndrome nefrótico corticorresistente (3).

La enfermedad glomerular posterior al trasplante renal se presenta en el 40% de los pacientes y con el tiempo la probabilidad de adquirirla es acumulativa. Los nuevos inmunosupresores no parecen influenciar su ocurrencia y progresión, resultando en pérdida del injerto. Es por ello que la probabilidad de recurrencia es un factor importante al momento de tomar la decisión de proceder con el trasplante (4).

Los factores de riesgo para presentarla son: GMN probada por biopsia en riñones nativos, género masculino, edad temprana, raza no blanca. No se ha encontrado relación con el tipo de donador. En su patogenia interviene el daño a proteínas estructurales como la nefrina y la podocina además de factores genéticos y ambientales, como la presencia de infecciones en el receptor y la terapia inmunosupresora (4).

El diagnóstico y el manejo de las glomerulopatías primarias posterior al trasplante renal es crítico para optimizar y mejorar la supervivencia del injerto a largo plazo y provee una oportunidad única de explorar la patogenia de la enfermedad renal en el riñón nativo (1).

#### RECIDIVA DE ENFERMEDAD GLOMERULAR POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL

Representa del 7 al 8% de los casos de disfunción del injerto. Corresponde a etiologías muy variadas: GEFS, GMNMP, oxalosis, síndrome urémico hemolítico, nefropatía por Ig A, lupus eritematoso sistémico, GMN rápidamente progresiva mediada por anticuerpos y nefropatía diabética (5).

Se estima la recidiva de la enfermedad primaria en el 3-8% de los pacientes adultos trasplantados, sin embargo debido a que la estimación ha sido realizada en cohortes pequeñas y estudios retrospectivos, no es una estimación confiable. Es difícil lograr una estimación precisa ya que la enfermedad glomerular en riñones nativos no se diagnostica con frecuencia, no hay suficientes biomarcadores para realizar el diagnóstico una vez que se establece, puede confundirse con otras entidades como daño inmunológico crónico dependiente de aloantígeno. (6).

La recidiva puede presentarse en el trasplante inmediato, frecuentemente con proteinuria en rango nefrótico a las 24 horas del trasplante, sin embargo hay entidades en las que se presenta hasta después del primer año. Esta entidad predispone al desarrollo de necrosis tubular aguda (6).

La recurrencia de la enfermedad es de mayor prevalencia en niños que en adultos, con incremento en la morbilidad, pérdida del injerto y a veces mortalidad en la población pediátrica. Se manifiesta con proteinuria masiva temprana, a veces de forma inmediata, disfunción del injerto e hipertensión arterial (5).

La pérdida del injerto por recidiva de la enfermedad original ocurre en el 8.4% de los casos, constituyendo la tercera causa de pérdida del injerto a 10 años, después del rechazo crónico y la muerte con injerto funcionante (7). La supervivencia del injerto a 5 años es 7% menor que la de la demás población de trasplante (8).

#### DIAGNÓSTICO DE RECURRENCIA EN EL INJERTO RENAL

Los síntomas y signos pueden aparecer de forma temprana. El primer signo de recurrencia es la proteinuria significativa, que puede aparecer en la primera micción. En

cuestión de días se manifiesta la hipoalbuminemia y el edema generalizado. Puede presentarse disfunción del injerto renal e incluso requerir sustitución de la función renal. En el 78% de los casos la recurrencia se presenta en el primer mes posterior al trasplante (9).

El diagnóstico definitivo es a través de las lesiones características en la biopsia del injerto. Es frecuente que la subclase histológica sea la misma que la de la lesión en riñones nativos, a lo que se le llama fidelidad, la cual se presenta hasta en el 81% de los casos, las lesiones aparecen de forma temprana posterior al inicio de la proteinuria. Existen tres patrones de recurrencia: el tipo I con fidelidad a la enfermedad nativa del (60% de los casos), el tipo II con fidelidad intermedia (20%) y tipo III sin fidelidad (20%). Además se ha descrito la tumefacción de la célula epitelial. (9, 10, 11).

El diagnóstico diferencial con las otras causas de proteinuria posterior al trasplante descritas más adelante se realiza con el comportamiento clínico, ya que aunque puede persistir hasta la 9ª semana, usualmente la proteinuria declina en la 3ª semana (10).

### GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Se trata de una glomerulopatía causante del 20% del síndrome nefrótico en niños, caracterizada por cicatrización glomerular progresiva que se presenta con proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema periférico. Afecta primariamente al podocito. El 80% de los casos son de etiología primaria o idiopática. Se considera mediada por el factor circulante de permeabilidad. Existen formas secundarias a virus, drogas, cambios adaptativos hemodinámicos y reducción de la masa renal. Mutaciones en la nefrina y la podocina pueden causar la enfermedad. La GEFS constituye el 8.3% de los pacientes con enfermedad renal crónica, 14.3% de los pacientes en diálisis y 11.4% de los que cuentan con trasplante renal según el *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS), siendo la segunda causa de enfermedad renal. A los 10 años del diagnóstico, 50-70% de los pacientes requieren tratamiento sustitutivo renal. La forma primaria de la enfermedad es la más común en pacientes pediátricos (6, 10, 12, 13).

En la biopsia se encuentra obliteración segmentaria del capilar glomerular por matriz extracelular, hialinosis y fusión de los pedicelos podocitarios. La inmunofluorescencia es positiva típicamente para Ig M y C3 en áreas de hialinosis (12).

Es la glomerulopatía con mayor número de recurrencias en el riñón trasplantado. Se ha descrito que recidiva en el 30% (con series de 10 al 100%) de los receptores post trasplante. La recidiva se caracteriza por proteinuria en rango nefrótico que puede aparecer 48 a 72 horas posterior al trasplante (5, 14, 15).

Los factores de riesgo para recurrencia son:

1. Dependientes del receptor: edad temprana (especialmente de los 6 a los 15 años), rápida progresión a enfermedad renal crónica (<3 años), proteinuria masiva pretrasplante y la pérdida de injertos previa.
2. Edad de inicio con el síndrome nefrótico menor a 3 años y en la adolescencia son de peor pronóstico. Se ha descrito que los pacientes de 6-15 años tienen un riesgo de recurrencia de hasta un 40% (10, 15).
3. El sexo, la modalidad de terapia sustitutiva renal y el tiempo en diálisis no son factores condicionantes.

4. En cuanto a la raza los datos obtenidos del registro de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) (15) comprueban menor pérdida de injertos en receptores afroamericanos que en pacientes de raza blanca, japoneses, coreanos, hispanos y españoles. Sin embargo, existe una mayor tasa de recidiva en receptores no afroamericanos (10).
5. Existe un factor protector del antígeno DR4 en el tipaje HLA del receptor, con menor pérdida de injertos, pero no se ha demostrado influencia de las compatibilidades de HLA.
6. La presencia de proteinuria masiva pretrasplante, las formas agresivas de la enfermedad (presencia de pocos glomerulos esclerosados en la biopsia y de hiper celularidad mesangial), y la evolución a ERC estadio 5 menor a 3 años se asocian a incidencia de recurrencia mayor; así como la proteinuria masiva posterior al trasplante (6,10).
7. La edad y el sexo del donador tampoco son condicionantes.
8. El tipo de donador vivo como propenso a la recidiva es controversial. Estudios como el de la *North American Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) y el de la UNOS (12, 15) no encontró diferencia significativa en comparación con el donante cadáver, sin embargo otras series desaconsejan la donación de vivo relacionado por mayor número de recidivas.
9. El tipo de inducción no ha sido demostrado como factor de riesgo, en algunos estudios se propone un efecto negativo con el uso de anticuerpos policlonales (15), pero no se ha confirmado dicha observación.
10. Uso de anticuerpos antilinfocíticos se asocia a mayor recurrencia, específicamente de timoglobulina. Uso de daclizumab también, con un OR de 8.3 (10).
11. La suspensión rápida del esteroide posterior al trasplante se ha relacionado con recurrencia temprana, pero no pérdida del injerto (6).
12. El uso de sirolimus comparado con el de ciclosporina se asocia a mayor incidencia de recurrencia, asociándose a recurrencia *de novo* (10).
13. El retrasplante con una pérdida del injerto previo secundaria a recurrencia se ha asociado con una tasa de recurrencia del 80%, después del segundo trasplante, el riesgo de recurrencia es del 100% (6).
14. La causa genética de la GEFS, especialmente las mutaciones en el NPHS1 se asocian a recurrencia *de novo* posterior al trasplante, por la acción de anticuerpos anti-nefrina (10).
15. Variedad histológica: tipo colapsante (16,17).

El riesgo es menor en receptores afroamericanos y en las formas de síndrome nefrótico de origen genético o sindrómico (9).

En la fisiopatogenia de la enfermedad, se ha encontrado disfunción de las células B y T, la producción de citocinas y el involucro del factor circulante de permeabilidad vascular. Defectos estructurales en la membrana basal glomerular, el factor de permeabilidad y la deficiencia de inhibidores que controlen la actividad del factor de permeabilidad desencadenan daño al podocito, el cual conlleva la apoptosis y muerte del mismo, y la liberación de citosinas. Consecuentemente se pierde la barrera de filtración y su superficie de filtración efectiva, llevando a pérdida mayor de inhibidores y factores protectores, estrés mecánico, hiperfiltración, respuesta inflamatoria e hipertrofia glomerular; lo que provoca glomerulosclerosis progresiva. Clínicamente se presenta con proteinuria en rango nefrótico en el periodo inmediato posterior al trasplante (5, 6, 10).

La mayor parte de los casos de recurrencia se deben a enfermedad primaria. Pero hay una pequeña proporción de pacientes en la cual se trata de una lesión *de novo* (10).

En la biopsia posterior a la recidiva se encuentra de forma temprana cambios semejantes a la enfermedad de cambios mínimos, con extensa fusión podocitaria; la cual aparece generalmente a una semana de la recurrencia. Posteriormente se encuentra glomeruloesclerosis segmentaria. En los primeros dos años del trasplante la GEFS se considera debida a recurrencia, después de este periodo puede deberse a rechazo crónico (10, 13).

Al definir la GEFS como primaria con criterios estrictos (ausencia de enfermedad que pueda ocasionar lesiones histopatológicas similares, daño estructural presente en el comienzo del síndrome nefrótico y presencia de factores circulantes de permeabilidad vascular) la recurrencia puede ser próxima al 100% (15).

La recidiva de GEFS se asocia a mayor riesgo de presentar necrosis tubular aguda (11.8%), especialmente en injertos procedentes de donador cadavérico y mayor incidencia de retraso funcional del injerto (30-50%). También se ha asociado a trombosis, por estar en un estado de hipercoagulabilidad. La pérdida del injerto secundaria a la enfermedad recidivante se presenta en el 0 al 70% de las recurrencias; 18.7% de las pérdidas en receptores de donador vivo y 7.8% de donador cadavérico. Los factores de riesgo para pérdida del injerto son receptor de raza blanca (RR 2.38), donador afroamericano (RR 3.72), pacientes menores a 7 años (RR 3.81), de 7-19 años (RR 3.01) y pacientes con retrasplante (4.41). Los factores protectores son la detección temprana de la recidiva y el alcance de la remisión sostenida. La pérdida del injerto ocurre en 15-44% de los primeros Trasplantes y en 50-80% de los trasplantes subsecuentes si hubo recidiva en el primer trasplante (6, 10, 15, 18).

## FACTOR CIRCULANTE DE PERMEABILIDAD VASCULAR

Se ha propuesto que se trata del Receptor activador de plasminógeno urokinasa soluble. Evidencia de su existencia se ha observado en el Caso Gallon (14) en donde a un paciente con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, al presentar recidiva de la enfermedad se le realizó nefrectomía, el injerto fue retransplantado en otro receptor, con nefropatía diabética como etiología de la enfermedad renal crónica; el cual no presentó la glomerulopatía. El paciente de 27 años de edad, fue preparado antes del trasplante con dos sesiones de plasmaféresis (PFA), y al presentar la recidiva recibió cinco sesiones. La biopsia del injerto al día 6 del trasplante demostró un glomérulo normocelular con podocitos prominentes y fusión podocitaria marcada con pérdida de las interdigitaciones. El día 14 se efectuó la nefrectomía y el retrasplante, con rápida recuperación de la función del injerto posterior al mismo, por lo que el caso apoya la teoría del factor circulante, el cual, al no presentarse en el segundo receptor, no produjo recidiva de la enfermedad en el injerto.

Otra observación que apoya la teoría de su existencia es la de un síndrome nefrótico transitorio en recién nacidos de madre con GEFS (19).

El factor circulante de permeabilidad vascular tiene como blanco al podocito, y a las integrinas que se relacionan con él (5).

Desde 1990 se ha estudiado, caracterizándolo como una proteína de bajo peso molecular, con carga aniónica y afinidad por la galactosa y la proteína A, que pudiera tener un efecto directo sobre la nefrina y la podocina; y producir otros mecanismos de daño como la fosforilación alterada de las proteínas celulares del podocito, o de la actividad de las proteasas de serina y la inducción de la actividad de la integrina cinasa que provoca separación del podocito y la membrana basal glomerular. Además se ha encontrado que este factor inhibe la síntesis de óxido nítrico, lo que inhibe su efecto anti fibrótico en el mesangio llevando a la esclerosis (10).

No se ha encontrado correlación de su actividad *in vitro* con el estado clínico del paciente, y se han realizado observaciones interesantes. El suero de pacientes sanos puede neutralizarlo, lo que se ha desarrollado como la teoría del "factor faltante". Además la orina de los pacientes también puede neutralizarlo, por lo que se considera que existen pérdidas urinarias de inhibidores del factor en los pacientes afectados. A pesar de alcanzarse remisión clínica, el factor de permeabilidad continúa detectándose, lo ha llevado a la teoría de que una deficiencia de su inhibidor es la causa del daño al podocito (10).

Se ha observado reducción de la proteinuria por medio de la inmunoabsorción y la plasmaféresis, lo que apoya la teoría de su existencia, en el intento por identificarlo, se ha señalado a factores circulantes del plasma como a la citosina 1 parecida a la cardiolipina, un miembro de la familia de la interleucina 6 con peso molecular de 30 kD, el factor de necrosis tumoral alfa y el receptor urokinasa sensible (RUS), el cual es un candidato fuerte, al encontrarse elevado (>3000pg/ml) en dos tercios de los pacientes con GEFS (5, 13, 19).

El receptor urokinasa sensible es un glicosilfosfatidil inositol anclada a tres dominios, denominados DI, DII y DIII, nombrados por la porción N terminal proteica. La proteína ha sido identificada como receptor celular de la urokinasa y como un señalizador versátil a través de su asociación con otros receptores transmembrana como son las integrinas. RUS puede ser liberado del plasma como una molécula soluble, para posteriormente sufrir ruptura de la cadena entre los dominios DI y DII. La proteína tiene un peso de 20 a 50 kDa, dependiendo del grado de glicosilación y de ruptura, predominantemente se presenta con peso de 22 kDa. Usualmente se encuentra en el suero humano en concentraciones bajas. Se le conoce como una proteína circulante involucrada en la migración de neutrófilos y de células madre. Se ha encontrado en pacientes con GEFS pero no en otras enfermedades glomerulares (19, 20).

Se ha descrito que puede inducir fusión de los pedicelos del podocito a través de la activación de la integrina podocitaria beta 2 en riñones nativos y en el injerto. Se ha documentado dicha activación en la GEFS y su recurrencia posterior al trasplante renal. Su efecto puede ser bloqueado por anticuerpos dirigidos en contra del mismo receptor o unión con la integrina beta 2 o beta 3. Niveles elevados previos al trasplante renal se han asociado con recidiva de GEFS, RUS tiene una buena correlación con la actividad de integrina podocitaria beta 3 (13, 19).

Se ha propuesto que niveles mayores a 3000 pg/ml son específicos para GEFS primaria, sin embargo hay estudios que muestran niveles similares en pacientes con enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía membranosa, observándose que el nivel no predice respuesta al tratamiento con esteroide, por lo que se ha considerado que no es un marcador específico de GEFS y la controversia continúa. Sin embargo no se ha

encontrado en procesos en los cuales la proteinuria es causada por disfunción endotelial, como en el caso de la preeclampsia (19, 20).

Niveles elevados se han asociado a mayor riesgo de recurrencia de la GEFS posterior al trasplante renal, los niveles más elevados se han encontrado en aquellos pacientes que recidivaron, en su periodo previo al trasplante renal. También se han detectado niveles elevados en pacientes que cursan con recidiva de GEFS, por lo que se considera como un predictor de riesgo incrementado de recidiva de la enfermedad posterior al trasplante renal (19).

El 70% de los pacientes con GEFS tienen elevación de RUS en comparación con otras glomerulopatías; aunque hay un pequeño número de pacientes con GEFS sin elevación de RUS, lo que se explica por la GEFS de causada por mutaciones en los genes del podocito. Otras entidades que cursan con niveles elevados de RUS son las neoplasias y la infección por virus de inmunodeficiencia humana (19).

En modelos animales que usaron ratas se ha demostrado que RUS causa proteinuria y lesiones de GEFS y que su daño puede ser evitado por medio del bloqueo de la actividad de las integrinas beta 2 y 3 (19).

Puede determinarse por medio de técnicas de inmunoensayo o ELISA; los niveles elevados determinados tanto en suero como en orina correlacionan con proteinuria y albuminuria (19, 21).

Se ha documentado que la plasmaféresis reduce en forma significativa los niveles de RUS, a menor de 2000 pg/ml (19).

## TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA EN GEFS

### **Plasmaféresis:**

Las enfermedades glomerulares en las que se ha demostrado su utilidad son la nefropatía por complejos inmunes y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (22).

En glomeruloesclerosis focal y segmentaria la utilidad viene determinada por la remoción del factor circulante de permeabilidad vascular (10).

En las últimas décadas, se han realizado estudios de casos múltiples con grados de éxito variables (Figura 1) (10):

Figura 1. Resumen de los estudios que evalúan plasmaféresis como terapia para la recurrencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

Study	N-patients (A, C)	N-Recur (PP)	T-Recur	PP protocol	D-PP	Immunosuppression Induction Maintenance Other Medications	Remission Rm/T (%)	Graft loss (%)
Hickson et al. (18) Jan 2000 to Sept 2006	30 (23, 7)	13 (13)	<1w - 10 <1m - 12 >1y - 0	1/d x 3 - 7d + 3/w x 4 - 12w + As needed	Md 138 R 28 - 1248	ATG FK/Srl, MMF, P RTX (in 4 patients)	9/13 (69%)	1y - NA 5y - 46%
Mahesh et al. (104) 1990 to 2005	37 (0, 37)	16 (16)	<1w - 9 <1m - 12 >1y -	3/w	R 14-	ATG/IL2Rb, FK/CsA/Srl, MMF/AZ, P	10/16 (62%)	1y - 16% 5y - 33%
Pardon et al. (19) Jan 1986 to Dec 2001	35	12 (9)	<1w - 6 <1m - 8 >1y - 0	1.6/w	57	ATG/IL2Rab/OKT3, MMF/AZ, P	8/9 (89%)	1y - NA 5y - 43%
Otsubo et al. (67) Jan 1983 to Oct 1998	38 (19, 19)	16 (11)	<1w - 6 <1m - 9 >1y - 1	Alternate day	Mean 19.2±17.2	±OKT3/Dxs CsA/FK, MMF/AZ/MZ, P	9/11 (81%)	1y - 18% 5y - 36%
Raafat et al. (83) Aug 1991 to Jan 2003	24 (0, 24)	16 (7)	<1w - 15 <1m - 16	Alternate day	R 14 - 20	ALG/ATG/IL2Rab/CsA CsA, MMF/AZ, P High dose CsA	4/7 (57%)	1y - 14% 5y - 57%
Pradhan et al. (68) 1993 to 2002	18 (0, 18)	6 (6)	<1w - 5 <1m - 5	1/d x 3d + Alternate day	Md 19 R 7 - 155	ATG/OKT3 CsA/FK, MMF, P ±High dose CsA	4/6 (67%)	1y - 17% 5y - NA
Hubsch et al. (35) May 1979 to Feb 2003	28 (0, 28)	16 (12)			N-Rx 2 - 10	ALG/ATG/IL2Rab CsA/FK, AZ/MMF, P ±ACEI/ARB		1y - <10% 5y - 20 - 30%
Shariatmadar et al. (105) 1989 to 2000	11 (11, 0)	11 (11)	<1w - 3 <1m - 8 >1y - 1	1/d or alternate day	N-Rx 5 - 11	FK/CsA, MMF/AZ, P	10/11 (91%)	1y - 0% 5y - NA
Ohta et al. (106) Apr 1984 to Mar 1997	21 (0, 21)	9 (7)				CsA/FK, MMF/MZ, P ± CP ± high dose CsA ± ACEI		1y - 22% 5y - 43%
Cheong et al. (30) 1990 to 1999	16 (0, 16)	6 (6)	<1w - 6	Cochat protocol		CsA, AZ, P ±CP, ± Pulse Steroid	6/6 (100%)	
Greenstein et al. (65) 1984 to 1997	20 (0, 20)	8 (6)	<1w - 6	4/w	Md 128 R 45 - 269	ATG/OKT3/None CsA, AZ/MMF, P	5/6 (83%)	1y - 20% 5y - NA
Dall'Amico et al. (27) Jan 1987 to Sept 1998	32 (0, 32)	18 (13)	<1w - 9 <1m - 14 >1y - 1		R 15 - 24	CsA, P, ± MMF/AZ ±CP	11/13 (84%)	1y - 0% 5y - ≥38%

A, adult; C, child; N-patients, total number of patients in the study; N-Recur, number with FSGS recurrence; PP, number that received plasmapheresis; T-Recur, time to recurrence post-transplantation; d, day; w, week; m, month; y, year; PP protocol, plasmapheresis protocol used; D-PP, duration of plasmapheresis; Md, median duration; R, range for duration; N-Rx, number of treatment sessions; ATG, anti-thymocyte globulin; FK, tacrolimus; Srl, sirolimus; MMF, mycophenolate; P, steroids; RTX, rituximab; IL2Rb, interleukin 2 receptor blocker; CsA, cyclosporine; AZ, azathioprine; OKT3, muromonab; Dxs, deoxyspergualin; MZ, mizoribine; ALG, anti-lymphocyte globulin; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CP, cyclophosphamide; Rm/T, patients achieving remission/total patients receiving plasmapheresis

La mayoría de las series reporta una disminución de la proteinuria de un 80% posterior a las sesiones, siendo los pacientes pediátricos los de mejor pronóstico, con tasas de remisión del 60 al 80% (10).

El número de sesiones de plasmaféresis posterior a la recidiva que ha resultado en remisión va de las 8 a las 12 sesiones (10, 13). La prescripción típica es de recambios de 1-2 veces el volumen plasmático. Usualmente se prescriben 3-4 sesiones por semana hasta que se alcanza la remisión, la cual se produce alrededor de la décima sesión (10). Un esquema que se ha mostrado exitoso en algunos pacientes pediátricos es el de 10 sesiones en dos semanas posterior al diagnóstico de recurrencia y posteriormente sesiones semanales por dos meses tras los cuales la frecuencia se adapta a la respuesta individual. Sesenta por ciento de los pacientes alcanzan la remisión, especialmente si la plasmaféresis inicia a los 3 o 4 días del trasplante (5). Existen algunos pacientes, sobre todo adultos, que requieren la terapia por tiempos prolongados; sin embargo, hay casos de pacientes pediátricos en circunstancias similares (10).

En niños, la plasmaféresis parece ser efectiva en la prevención de GEFS. Un estudio realizado en Japón analizó 21 injertos de pacientes con GEFS con presentación *Glomerulopatía en Injertos Renales de Pacientes Pediátricos con Proteinuria previa al Trasplante Renal* 18

de síndrome nefrótico. A un grupo, se dieron 2 a 3 sesiones de plasmaféresis profilácticas las cuales se asociaron a menor recurrencia de la enfermedad glomerular. En los pacientes con recurrencia se realizaron sesiones terapéuticas (de 6 a 100 sesiones) sin complicaciones significativas y con disminución de la proteinuria (11).

Se estima que con el uso de plasmaféresis el 60% de los pacientes alcanzan remisión completa y que la tasa de éxito es mayor cuando más temprana se inicie la terapia, a los 3-4 días después del trasplante. Si la aplicación de inmunoglobulina intravenosa (IG IV) al terminar la sesión ha mostrado beneficio adicional permanece en controversia (9).

Sin embargo, ningún esquema ha mostrado ser consistentemente beneficioso. El uso de plasmaféresis combinado con altas dosis de inhibidores de calcineurina y rituximab, parece ser el más promisorio (10).

También se ha utilizado en el período previo al trasplante renal, previniendo en un 50% el riesgo de recurrencia en pérdidas del injerto previas asociadas a GEFS. La recurrencia se ha observado de 57% en pacientes que reciben <5 sesiones y de 0% en pacientes que reciben >5 sesiones; sin embargo, se trata de series con pocos pacientes (6). Las series que han estudiado este aspecto, cuentan con pocos pacientes y bajo nivel de evidencia y han descrito una tasa de recurrencia de 21-100%, se trata de estudios retrospectivos y no controlados (12).

Se indica en pacientes de alto riesgo para recurrencia. El esquema realizado por Gohn et al. en el 2005 utilizó 8 sesiones de un recambio por volumen. Se observó que no hubo recurrencia en el grupo en que se utilizó la profilaxis. Se realizaron las sesiones una semana antes del trasplante. Sin embargo, otros investigadores no han documentado beneficio (10).

En niños, existen pocos estudios que evalúan el efecto de la plasmaféresis en la recurrencia de la GEFS posterior al trasplante. En el estudio de Ohta y cols (18) se analizaron 20 pacientes, que se dividieron en dos grupos, los que recibieron plasmaféresis como profilaxis y los que no, también se incluyeron pacientes que recibieron plasmaféresis posterior al trasplante. La GEFS recurrió en 4 de 6 pacientes del grupo sin profilaxis y en 5 de 15 pacientes del grupo con profilaxis. Se concluyó que la técnica parecía tener efectividad en la prevención y el tratamiento de la recurrencia.

En el estudio de Straatmann y cols (23) se incluyeron a 7 pacientes pediátricos con recidiva de la GEFS a los cuales se les manejó con plasmaféresis hasta que remitiera la proteinuria, en algunos casos con duración de 32 semanas de tratamiento. Dos pacientes presentaron un segundo episodio de recidiva posterior a la remisión. En todos los pacientes se alcanzó la remisión y ninguno presentó pérdida del injerto. Concluyeron que el uso de plasmaféresis intensivo, temprano y prolongado era eficaz para el manejo de estos pacientes.

Se requiere una evaluación cuidadosa por los efectos adversos y riesgos que puede provocar esta técnica. También debe considerarse el costo- beneficio de la misma (12).

### **Inhibición del eje renina angiotensina:**

Su uso se sustenta en el hecho de que el receptor de angiotensina II predomina en los glomérulos de pacientes con recurrencia de la GEFS. Reduce la proteinuria en un 50-70%. Se ha utilizado en combinación con plasmaféresis o micofenolato. Puede reducir parcialmente la proteinuria, pero deben utilizarse cautelosamente ya que pueden causar disfunción del injerto en el periodo temprano del trasplante, hiperkalemia y anemia (5, 10, 24).

Se ha descrito que el bloqueo del eje es útil para retrasar la tasa de deterioro de la función del injerto (25).

### **Bolos de esteroide:**

Puede reducir parcialmente la proteinuria, ha demostrado utilidad en pequeñas series de recidivas de pacientes con nefropatía Ig A (5, 6).

### **Ciclosporina:**

Se ha observado que con su uso a altas dosis se puede inhibir el efecto del factor circulante de permeabilidad, además puede disminuir la proteinuria por su efecto vasoconstrictor e inhibir la activación de las células T y la liberación de citosinas, incrementando del cAMP glomerular. Se utiliza alcanzando niveles de 200 a 350 ng/ml en un periodo de 1 a 3 semanas, a largo plazo el 60% de los pacientes alcanza la remisión con este tratamiento. La efectividad del tratamiento se desconoce ya que los estudios que se han realizado no son controlados; sin embargo al mantener los niveles séricos elevados, se ha observado un efecto beneficioso. La hipercolesterolemia puede inhibir su efecto al disminuir los receptores de la LDL. En niños, se han utilizado dosis de 3mg/kg/día de aplicación intravenosa por tres semanas, seguidos de aplicación vía oral manteniendo niveles de 200-300 ng/ml, alcanzando la remisión a los 28 días. En algunos casos se ha documentado que cambiar de tacrolimus a ciclosporina puede resultar en remisión. Se deben utilizar con cautela por sus efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad (5, 10, 24).

### **Tacrolimus:**

Su beneficio en esta entidad es escaso, por lo que usualmente se utiliza como tratamiento de segunda línea (5).

### **Ciclofosfamida:**

Reduce el número de los linfocitos, alterando el balance de sus subpoblaciones. Los reportes sobre su utilidad abarcan pequeñas series de casos. En niños en una serie de 3 casos se utilizó por 8-12 semanas a altas dosis (1-2mg/kg/día) y se alcanzó remisión en dos pacientes. Se ha asociado a plasmaféresis, en los estudios de Cochat el al. asociando metilprednisolona, se dieron 10 sesiones de plasmaféresis en dos semanas y posteriormente una sesión por semana por dos meses. Con ciclofosfamida a dosis de 2 mg/kg/día por dos meses. Alcanzando la remisión en los 3 pacientes que se sometieron al tratamiento. También se ha utilizado en tratamientos con duración de 12 semanas, se ha utilizado en casos de recidiva secundaria a GMNMP. Su uso es limitado por los efectos

adversos que puede producir y no se ha demostrado más eficaz que otras opciones de tratamiento disponibles (5,10, 18).

#### **Nefrectomía de riñones nativos:**

A pesar de que originalmente se consideraba que podía ayudar al disminuir la carga antigénica que estimula la producción del factor de permeabilidad cuando se realizaba previo al trasplante, no se ha demostrado su efectividad. Los resultados de la NAPRTCS encontraron aumento significativo de un 27% en la recurrencia en pacientes en los que se les realizó nefrectomía, el hallazgo se atribuyó a que los anticuerpos que afectan al injerto, pueden depositarse en riñones nativos y así no tener suficiente nivel circulante de los mismos que llegue a afectar al injerto (6, 9).

#### **Inmunoadsorción:**

Se ha encontrado que el factor circulante de permeabilidad vascular tiene afinidad por la proteína A, al igual que otras proteínas como la fibronectina, Ig G libre e Ig G unida a antígeno, por lo que esta técnica de adsorción de la proteína A está sustentada. Se ha observado que utilizándose en pacientes con recurrencia de la GEFS, disminuye la proteinuria en un 82% de los casos. Usualmente no se utiliza en forma aislada, sino en conjunto con plasmaféresis (10,26).

#### **Rituximab:**

Se trata de un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la proliferación y diferenciación de células B a través de la inhibición del CD 20. Induce depleción completa de células B en la circulación periférica. Se ha utilizado en el síndrome nefrótico refractario al tratamiento con esteroide e inmunosupresores. La dosis es de 375 mg/m<sup>2</sup>. Se ha observado que una sola dosis no es suficiente para inducir remisión, existen esquemas que usan de 1 a 6 dosis. Sus efectos adversos son: sepsis, escalofríos, hipotensión, hipogammaglobulinemia. Se ha utilizado en la recidiva de GEFS y de glomerulonefritis membranosa. También se ha utilizado en combinación con plasmaféresis o con ciclofosfamida. Se ha utilizado como profilaxis en conjunto con plasmaféresis en pacientes pediátricos con buenos resultados, presentando mejor respuesta a menor edad del paciente. La falta de eficacia del medicamento se ha asociado a cuentas celulares elevadas de CD19, requiriendo dosis adicionales (5, 6, 9, 10, 27).

Otras terapias en las cuales no se ha demostrado una utilidad son la terapia oral con galactosa y el anti-TNF alfa en el manejo de la GEFS (6).

### **OTRAS GLOMERULOPATÍAS CON PRESENTACIÓN DE SÍNDROME NEFRÓTICO**

Los pacientes con síndrome nefrótico congénito excepcionalmente presentan proteinuria posterior al trasplante. Cuando se presenta se considera que es debida a daño glomerular inducido por anticuerpos.

Los factores de riesgo para recidiva y pérdida del injerto en pacientes con síndrome nefrótico resistente a esteroides son: antecedente de recurrencia o pérdida en un injerto previo, inicio del tratamiento de sustitución renal en edad mayor a 12 años, raza blanca y asiáticos, progresión a enfermedad renal crónica en menos de 3 años. Es raro

que la entidad se presente en menores de 6 años, afro-americanos y pacientes con síndrome nefrótico congénito (aún con mutaciones en la podocina). Es controversial si el género, la presencia de proliferación mesangial, la presencia del factor circulante de permeabilidad vascular, el tipo de donador, la compatibilidad, el tiempo en terapia sustitutiva renal, el tipo de inducción y la nefrectomía de riñones nativos influyen en la incidencia de la enfermedad (5).

En cuanto al manejo, se ha observado que agentes inmunosupresores que no fueron efectivos en el control de la enfermedad primaria previa al trasplante, pueden llegar a ser efectivos en la recidiva de la enfermedad (5). Las terapias basadas en métodos inmunológicos son poco efectivas cuando la causa de la recidiva es una mutación genética (24).

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (MESANGIOCAPILAR, GMNMP)

La recurrencia en GMNMP depende del tipo. La tipo I recidiva del 30 al 77% de los casos, con pérdida del injerto del 17-50%, mientras que la tipo II es de peor pronóstico, con recidiva del 66 al 100% y pérdida del injerto del 25-61%. Esta glomerulopatía constituye el 2% de las pacientes con trasplante renal (5,6).

La recurrencia por GMNMP tipo I usualmente se presenta varios años después del trasplante renal, y mayormente es una glomerulopatía secundaria asociada a hepatitis C y Virus Ebstein Barr, siendo menos frecuentes las formas primarias (16).

La recurrencia por GNMP tipo II o enfermedad por depósitos densos es casi inevitable y se presenta en la primeras semanas posteriores al trasplante renal (16). No hay medidas efectivas de prevención o tratamiento de la recidiva (25).

#### NEFROPATÍA POR IG A

La nefropatía por Ig A se asocia con la síntesis aberrante de Ig A1 O-glicosilada. Se presenta con síndrome nefrótico de forma infrecuente, pero cuando lo presenta, es de peor pronóstico (25).

Cursa con recidiva del 32-60% y pérdida del injerto del 3-7%. La recidiva usualmente se presenta de los 15 a los 46 meses posteriores al trasplante renal y se relaciona con el tipo de lesiones glomerulares, específicamente la mayor presencia de semilunas. Se asocia con disfunción del injerto, la cual se presenta en el 13% de los casos a 5 años (5, 16).

Presentan mayor riesgo de recurrencia los pacientes jóvenes y aquellos con insuficiencia renal rápidamente progresiva (28).

#### GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa presenta recurrencia del 10- 30% a los 3 años del trasplante, no hay evidencia de factores de riesgo específicos para la presentación de recurrencia. En algunos casos la recurrencia se manifiesta en las primeras semanas del trasplante de forma primaria y de forma más tardía en el caso de enfermedad *de novo*. La falla renal ocurre en el 10-50% de los pacientes a 10 años y en la mitad de los casos se pierde el injerto. Se relaciona con el HLA- DR3 y con mayor frecuencia se ha encontrado

en injertos de donador vivo relacionado (6, 16). Se ha descrito buena respuesta con el uso de Rituximab (28).

### GLOMERULOPATÍAS “*DE NOVO*”

Las lesiones *de novo* también pueden ocurrir posterior al trasplante y pueden semejar recurrencia. Se trata de GEFS, glomerulonefritis membranosa, microangiopatía trombótica, nefropatía por Ig A, Enfermedad anti-MBG y nefropatía diabética. El diagnóstico se determina por tratarse de una lesión diferente a la enfermedad primaria, el 50% de los pacientes pierde el injerto (1, 5, 6).

En general, se diagnostican de forma más tardía que las recurrencias de la enfermedad original y se trata de enfermedades infrecuentes, de etiología indefinida, ya que se ha relacionado con múltiples factores: hiperfiltración, enfermedades vasculares y uso de inhibidores de calcineurina (16, 29).

En el caso de la glomerulopatía membranosa con presentación *de novo* la presentación es tardía y asociada a causas secundarias como lupus, neoplasias y hepatitis C o B (16).

### GLOMERULOPATÍAS SECUNDARIAS

- GLOMERULOPATÍA POR LIPOPROTEÍNA

La glomerulopatía por lipoproteína es una enfermedad excepcional en niños, se ha descrito en adultos recurrencia y pérdida del injerto de forma universal. En su manejo son fundamentales las estatinas y el bloqueo del eje renina angiotensina. No se recomienda la donación de donador vivo relacionado.

- NEFRITIS LÚPICA

La nefritis lúpica recidiva del 0-30% de los pacientes, con pérdida del injerto del 0-5%.

### PROTEINURIA POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL

La proteinuria es frecuente en los pacientes transplantados y se presenta hasta en el 40% de los casos. En general el nivel de proteinuria es bajo (<500mg/día) pero su presencia, incluso a esos niveles se relaciona con reducción significativa de la supervivencia del injerto y del paciente, es por ello que es importante su detección temprana y el estudio de su etiología. En el primer año posterior al trasplante las glomerulopatías pueden ser la causa, aunque existen procesos que causan proteinuria diferentes a las glomerulopatías e incluyen la necrosis tubular aguda, proteinuria del riñón nativo, rechazo agudo, toxicidad por medicamentos, nefropatía crónica del injerto, nefritis tubulointersticial del injerto, trombosis de la vena renal, hipertensión y diabetes mellitus (10, 29, 30).

La relación entre la proteinuria y la supervivencia del injerto y del paciente tiene que ver con el incremento de inflamación, riesgo cardiovascular y disfunción endotelial (29).

Se ha documentado, que la proteinuria previa al trasplante renal, aún si se encontraba en rango nefrótico, se reduce abruptamente posterior al mismo lo que se ha asociado a la disminución del flujo sanguíneo que reciben los riñones propios al colocarse el injerto, aunque la proteinuria residual puede incrementarse en casos de disfunción del injerto. Además se ha descrito que la presencia de proteinuria mayor a 300mg/día a las tres semanas de colocado el injerto no debe atribuirse a riñones nativos, sino a enfermedad glomerular. Los riñones nativos usualmente manejan una proteinuria baja, menos de 500 mg/día incluso un año después del trasplante.

La presencia de enfermedad glomerular se ha descrito como la principal causa de proteinuria posterior al trasplante renal; se ha asociado a niveles de proteinuria mayores a 1500 mg/día, presentándose en el 80% de los casos. La proteinuria en rango nefrótico se presenta en el 30-78% de los casos. Es por ello que el diagnóstico de glomerulopatías primarias en el injerto se basa en la presencia de proteinuria en rango nefrótico; aunque estudios de biopsias de protocolo han demostrado que la recurrencia de enfermedad glomerular puede presentarse en ausencia de proteinuria, por lo que es importante estudiar también a los pacientes que presentan proteinuria de bajo grado (29, 30).

La remisión de la proteinuria en GEFS es un predictor válido de la supervivencia renal a largo plazo en niños (8).

En cuanto a otras causas de proteinuria, la glomerulopatía del trasplante es una enfermedad que se diagnostica por lo general de forma tardía, varios años después del trasplante y puede ocasionar proteinuria que llegue al rango nefrótico y se debe al daño de los capilares producto de anticuerpos Anti- HLA clase II, las biopsias tempranas pueden detectar datos en los primeros meses, cuando la disfunción del injerto es leve, el índice de proteinuria es un factor pronóstico importante para éstos pacientes. Además hay un grupo de pacientes con nefropatía crónica del trasplante (fibrosis intersticial y atrofia tubular) que manifiestan niveles bajos de proteinuria por daño tubular. Algunos pacientes en quienes se utilizan los inhibidores de m-TOR cursan con proteinuria, la cual es de mal pronóstico e infrecuentemente se asocia a la aparición de glomerulopatías primarias, especialmente GEFS. En los pacientes pediátricos es de especial interés considerar la diferencia tamaño/función entre el donante y el receptor, pues a mayor tamaño del injerto puede condicionar hiperfiltración y proteinuria (29).

En general, la proteinuria constituye un indicador de una serie de agresiones que pueden afectar al injerto y causar la pérdida del trasplante.

---

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las glomerulopatías constituyen del 14.0 al 25.9 % de la etiología de ERC en niños, la GEFS es la más frecuente en riñones nativos y en injertos renales en las series a nivel internacional (1). Además la GEFS es la glomerulopatía primaria más frecuente en la población de la UMAE HP CMNO (3).

Los niños son susceptibles de trasplante por ser su mejor opción terapéutica debido a la rehabilitación e integración a sus actividades propias de la edad. Se conoce que la posibilidad de recidiva es mayor en algunas patologías como en GEFS.

Existe poca información acerca de las enfermedades glomerulares posterior al trasplante renal y en algunas de ellas como recidiva de la enfermedad original.

Los trabajos publicados analizan números pequeños de pacientes o son extraídos de registros generales de trasplante, aportando escasa información sobre la clínica y la anatomía patológica de la población estudiada, con bajo nivel de evidencia (35, 13, 31).

Una vez establecida una glomerulopatía en un injerto, el tratamiento se conferirá en algunos pocos casos a remisión. Se han utilizado en el manejo plasmaféresis, esteroide, inhibidores de calcineurina, ciclofosfamida, anti CD20; y en algunos casos sólo control de la proteinuria con diversos fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina, no se ha establecido un manejo específico y sin remisión la glomerulopatía progresa a pérdida del injerto (15).

Es a través del conocimiento de la fisiopatogenia de la recidiva de las enfermedades glomerulares primarias y/o recidiva de ellas posterior al trasplante renal que se puede preveer su aparición y mejorar la supervivencia del injerto.

Por lo tanto, la pregunta de investigación fue:

¿Cuáles son las características bioquímicas e histopatológicas de las glomerulopatías en los injertos renales de pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante renal de la UMAE HP CMNO?

---

## JUSTIFICACION

En nuestro país se desconoce la prevalencia e incidencia de las enfermedades glomerulares en el injerto. La etiología de algunas de las enfermedades glomerulares nunca se determina, lo que puede conducir a una recidiva de la enfermedad glomerular temprana que como consecuencia resulte en la pérdida del injerto y la necesidad de otra terapia sustitutiva renal.

Las enfermedades glomerulares en el injerto impactan la salud integral del enfermo afectando directamente la función del injerto con síntomas proteinuria masiva e hipertensión arterial, que le impiden realizar actividades cotidianas. Se requieren medicamentos para el manejo de los síntomas y en ocasiones hospitalizaciones por dicho motivo, con repercusión en la dinámica familiar.

En la UMAE, Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente el Servicio de Nefrología cuenta con una prevalencia alta de pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica trasplantados. En el 2013 se trasplantaron 51 pacientes, 42 receptores de donador vivo relacionado y el resto de donador cadavérico. El Hospital

cuenta con un Servicio de Trasplantes con equipo de monitoreo y el material necesario para realizar biopsias del injerto y subespecialistas en nefrología, radiología y hematología, capacitados en el manejo de estos pacientes. A nivel económico el estudio no requiere gasto extra derivado de la atención usual de dichos pacientes, por lo que se considera el estudio factible.

Este estudio pretende aportar elementos para determinar las características de las enfermedades glomerulares en el injerto de los pacientes atendidos en el hospital, con lo que se pueden establecer medidas de intervención multidisciplinaria específicas que apoyen al paciente para mejorar su calidad de vida al disminuir o limitar la afectación del injerto y con ello disminuir costos en la atención ocasionados por la pérdida del injerto y la mayor demanda de atención hospitalaria, beneficiando al hospital, a la familia y al enfermo. Así mismo, pretende brindar al personal de salud información para desarrollar estrategias de intervención para el manejo de las enfermedades glomerulares y la recidiva de la enfermedad original.

---

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### GENERAL

Describir las características bioquímicas e histopatológicas de las glomerulopatías en los injertos renales de pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante de la UMAE HP CMNO.

### ESPECÍFICOS

1. Identificar las características de la población de estudio de acuerdo a variables sociodemográficas y clínicas.
2. Determinar la proteinuria previa y posterior al trasplante renal.
3. Describir los hallazgos histológicos de las biopsias que se realizaron en riñones propios previo al trasplante renal y del injerto en el postrasplante renal.
4. Describir la presencia de enfermedad glomerular “*de novo*” y de recidiva de la enfermedad glomerular en los injertos renales.
5. Evaluar la sobrevida del injerto renal a 3 y 6 meses.

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo retrospectivo.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se realizó en niños transplantados con proteinuria en rango nefrótico previa al trasplante de la unidad de trasplantes de la UMAE, HP, CMNO, IMSS del 1° de Agosto 2012 al 31 de julio del 2014.

### CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que hayan sido sometidos a trasplante renal.
- Edad menor a 16 años.
- Presencia de proteinuria mayor a 40mg/m<sup>2</sup>/hr.
- Índice proteinuria/creatininuria mayor a 2.

### CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Diagnóstico de glomerulopatía secundaria: lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico y púrpura de Henoch Schönlein.
- Uropatías.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes físicos y/o electrónicos incompletos.
- Material histológico insuficiente y/o muestra inadecuada.

## LOGISTICA

Se realizó una revisión de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con trasplante del 1° de Agosto del 2012 al 31° de Julio del 2014. Se documentaron sus características demográficas y clínicas, los hallazgos histológicos de las biopsias y el tratamiento.

Se integró una base de datos en Excel ® una vez completada la captura para su interpretación y análisis.

## METODOS DE ANALISIS

- Evaluación de las características clínicas

Se realizó a través de la revisión de expedientes, se consignaron las características sociodemográficas y clínicas (ver anexo 1) fue definido el tiempo de diagnóstico de la ERC, el tiempo en tratamiento sustitutivo renal y la fecha del trasplante renal; la cuantía de la proteinuria previa y posterior al trasplante y el manejo que recibieron antes y después del mismo.

- Evaluación de biopsias renales

Se identificaron los folios de las biopsias realizadas antes y después del trasplante renal a los pacientes incluidos. Se registraron los hallazgos histológicos de microscopía de luz e inmunofluorescencia para su análisis y su interpretación diagnóstica por parte del médico nefropatólogo:

1. Biopsias previas al trasplante renal: se revisaron las laminillas de las biopsias tomadas en riñones propios, identificando la glomerulopatía que evolucionó a enfermedad renal crónica.
2. Biopsias posteriores al trasplante renal: se revisaron las laminillas de las biopsias de los injertos. Se identificó recidiva de la enfermedad original, enfermedad "de novo", toxicidad por inhididores de la calcineurina, rechazo agudo celular, rechazo crónico y rechazo humoral, como causantes de proteinuria.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos con la ficha demográfica y los resultados histopatológicos pre y postrasplante.

El análisis se efectuó de acuerdo al tipo de variable:

- Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes.

- Las variables cuantitativas se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a las características de la curva de distribución de los datos: por el número de pacientes en el universo de estudio se utilizaron el cálculo de mediana y rangos, ya que la distribución mostraba tendencia a ser no simétrica.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

- Control de calidad del procesamiento de los datos: los datos fueron procesados por el médico responsable del proyecto. Se cotejó que la información existente en la base de datos y el registro coincidiese.
- Las laminillas del estudio histopatológico fueron interpretadas por el mismo médico nefropatólogo, el cual fungió como asesor clínico y evaluador del proyecto.

## VARIABLES

Se tomaron en cuenta aquellas consideradas para la creación de la base de datos ERA-EDTA (6), la cual fue creada en el 2013 para el estudio prospectivo de la recurrencia de las GMN posterior al trasplante renal. Dicha base de datos está enfocada a recabar e identificar casos de recurrencia y GMN “*de novo*”, así como a la utilidad de las intervenciones terapéuticas. También se tomaron en cuenta aquellas variables consideradas por el grupo internacional de inmunonefrología (32).

## DEFINICIONES

### **PROTEINURIA GLOMERULAR EN RANGO NEFROTICO**

Aquella cuantificada igual o mayor a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora o con un Índice proteinuria/creatininuria mayor a 2, el cual ha sido utilizado en varios estudios para determinar recurrencia (23). La cuantificación se realizó utilizando el equipo para química seca marca *Otrho Clinical Diagnostics de Jhonson & Jhonson modelo Vitros 5.1 FS Chemistry System*.

### **RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR**

El diagnóstico de recurrencia según lo referido en la bibliografía (1, 12) fue basado en criterios histológicos y se define como enfermedad glomerular en el injerto con características histológicas semejantes a las de la enfermedad glomerular que llevó a la pérdida de la función renal.

### **ENFERMEDAD GLOMERULAR “*DE NOVO*”**

Enfermedad glomerular en el injerto con características histológicas diferentes a la de la enfermedad glomerular que llevó a la pérdida de la función renal (1).

### **REMISIÓN DE LA RECIDIVA**

Definida según lo que marca la bibliografía como (12) reducción de la proteinuria. Se tomó como criterio proteinuria en rango normal o menor a 4mg/m<sup>2</sup>/hr.

## PÉRDIDA DEL INJERTO

Según la definición de la *National Kidney Foundation* menor al filtrado del Estadio V con equivalencia de la tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (33).

## PLASMAFÉRESIS

Procedimiento extracorpóreo en el cual a partir de la sangre del paciente se realiza la separación entre sus componentes plasma y elementos celulares. Es una variedad de la aféresis y su objetivo principal es remover elementos específicos del plasma, como el factor de permeabilidad vascular (35). Se consignó el número sesiones, las cuales se realizaron con equipo para plasmaféresis de flujo continuo de la marca *Fresenius Hemo Care*, modelo *Com Tec*, utilizando albumina al 5%. El volumen de plasma a remover utilizado fue de 1 a 1.5 veces el volumen plasmático. Las sesiones se distribuyeron en hasta 3 por semana.

## INMUNOGLOBULINA

Glicoproteína derivada del plasma que actúa como anticuerpo. Se aplica en patologías que presentan adherencia de moléculas como el factor circulante de permeabilidad. Se aplica a 400 mg/kg/dosis posterior a la sesión de plasmaféresis.

## RITUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD-20. Reacciona con el antígeno de los linfocitos B CD-20 localizado en células pre- B y B maduras produciendo depleción celular por activación del complemento, citotoxicidad mediada por células e inducción de la apoptosis (36, 37). Su aplicación se realiza al final del tratamiento con plasmaféresis, la dosis es de 375mg/m<sup>2</sup>.

## CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES

Tabla No 1. Listado de variables.

VARIABLES INDEPENDIENTES				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	INDICADOR	TIPO	ESTADIGRAFO
Tiempo de evolución de la enfermedad renal crónica	Tiempo desde que se estableció el diagnóstico	Meses	Cuantitativa Discreta	Mediana Rangos
Causa de la enfermedad renal crónica	Enfermedad glomerular de base Etiología documentada por hallazgos histológicos de la biopsia renal que da origen a la enfermedad renal crónica	1.GEFS 2.GMN MP 3.GMN membranosa 4. GMN mesangial. 5. Nefropatía por Ig A	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Proteinuria pretrasplante	Cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas, previa al trasplante renal	mg/hora/m <sup>2</sup>	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Índice proteinuria/ creatininuria	Cociente proteína/ creatinina en muestra única de orina	Se expresa como cociente. Normal <2	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Glomerulopatía a pretrasplante	Glomerulopatía observada en la biopsia realizada antes del trasplante renal	1.GEFS 2.GMN MP 3.GMN membranosa	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje

		4. GMN mesangial. 5. Nefropatía por Ig A		
Muestra óptima en biopsia pretrasplante	Cantidad de glomérulos en material histológico de la biopsia previa al trasplante que cumple con el mínimo para una muestra optima	1. Óptima (>6 glomérulos) 2. Subóptima (<6 glomérulos)	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Atrofia tubular pretrasplante	Disminución del tamaño celular tubular observada en la biopsia realizada previa al trasplante renal	Porcentaje	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Fibrosis intersticial pretrasplante	Desarrollo de tejido conectivo fibroso en el inersticio observado en la biopsia previa al trasplante	Porcentaje	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Inmunofluorescencia pretrasplante	Técnica de inmunomarcación que utiliza anticuerpos unidos a una sustancia fluorescente para demostrar la presencia de una molécula.	1. Positiva para IgM 2. Positiva para IgG 3. Positiva para IgA 4. Positiva para C3 5. Positiva para C1q	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Vasculopatía crónica previa al trasplante	Afectación crónica de los vasos sanguíneos observada en la biopsia previa al trasplante renal.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento pretrasplante	Medidas terapéuticas para el manejo de la proteinuria anterior al trasplante renal	1. Antiproteinúrico tipo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Antiproteinúrico tipo antagonista de los receptores de angiotensina II 3. Plasmaféresis 4. Inmunoglobulina 5. Rituximab 6. Prednisona a 60 mg/m2/día 7. Inhibidor de la síntesis de nucleósidos tipo micofenolato de mofetilo 8. Inhibidor de la síntesis de nucleósidos tipo azatioprina 9. Anticalcineurínico tipo Tacrolimus 10. Anticalcineurínico tipo ciclosporina	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento postrasplante	Medidas terapéuticas para el manejo de la proteinuria posterior al trasplante renal	1. Antiproteinúrico tipo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Antiproteinúrico tipo antagonista de los receptores de angiotensina II 3. Plasmaféresis 3. Inmunoglobulina 4. Rituximab 5. Prednisona 6. Inhibidor de la síntesis de nucleósidos tipo micofenolato de mofetilo 7. Inhibidor de la síntesis de nucleósidos tipo azatioprina	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje

		8. Anticalcineurínico tipo Tacrolimus 9. Anticalcineurínico tipo ciclosporina		
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>				
Proteinuria postrasplante	Cuantificación de la presencia de proteínas en orina en la actualidad en la primer semana, de 4-6 semanas, a los 3 y a los 6 meses del trasplante renal	Miligramo/metro cuadrado/hora	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Creatinina postrasplante	Cuantificación del compuesto orgánico generado a partir de la degradación de Creatina en la primer semana, de 4-6 semanas, a los 3 y a los 6 meses del trasplante renal	Miligramo/decilitro	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos
Glomerulopatía post trasplante	Lesión glomerular observada en la biopsia realizada posterior al trasplante renal	1. GEFS 2. GMN MP 3. GMN membranosa 4. GMN mesangial. 5. Nefropatía por Ig A	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Toxicidad por inhibidores de calcineurina	Cambios histológicos sugestivos de toxicidad por inhibidores de calcineurina (vacuolización isométrica en células tubulares, trombosis del capilar, glomerular, etc.) posterior al trasplante renal	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Rechazo	Cambios histológicos sugestivo de la no aceptación del órgano transplantado posterior al trasplante renal.	1. Rechazo agudo celular 2. Rechazo humoral 3. Rechazo mixto 4. Ausencia de rechazo.	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Fibrosis intersticial y atrofia tubular (IFTA) de etiología específica	Cambios histológicos sugestivos de desarrollo de tejido fibroso en intersticio y disminución del tamaño de las células tubulares posterior al trasplante renal de acuerdo a la Clasificación de Banff (38).	1. Leve (<25% del área cortical) 2. Moderada (26-50% del área cortical) 3. Severa (>50%)	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Remisión	Proteinuria en rango normal <4 mg/m <sup>2</sup> /hr.	1. Remisión (proteinuria <4mg/m <sup>2</sup> /hr) 2. No remisión 3. Remisión parcial (disminución de la proteinuria en 50%)	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Función del injerto	Tasa de filtración glomerular clasificada de acuerdo a los estadios de la ERC de la <i>National Kidney Foundation</i> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> SC) en la primer semana, de 4-6 semanas, a los 3 y a los 6 meses del trasplante renal	1. ≥90 2. 60-89 3. 30-59 4. 15-29 5. <15 (o en diálisis)	Cualitativa Ordinal	Frecuencia Porcentaje
Grado de proteinuria	Clasificación de la proteinuria de acuerdo a su cuantificación en miligramos/metro cuadrado/hora en la primer semana, de 4-6 semanas, a los 3 y a los 6 meses del trasplante renal	Normal <4 Significativa 6-39 Rango nefrótico >40	Cualitativa Ordinal	Frecuencia Porcentaje
Pérdida del injerto	Ausencia de funcionalidad renal por tasa de filtración glomerular menor a 15 ml/min/1.72m <sup>2</sup> SC.	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>				
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Años	Cuantitativa continua	Mediana Rangos

Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Masculino o femenino	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Tiempo de duración en tratamiento sustitutivo	Tiempo desde que se inició hemodiálisis o diálisis peritoneal hasta el momento del trasplante	Meses	Cuantitativa continua	Mediana, Rangos
Tipo de tratamiento sustitutivo renal	Terapia de reemplazo de la función renal	Hemodiálisis o diálisis peritoneal	Cualitativa nominal	Frecuencia Porcentaje
Tiempo posterior al trasplante renal	Tiempo desde que se realizó el trasplante renal	Meses	Cuantitativa Continua	Mediana Rangos

---

## **ASPECTOS ETICOS**

El proyecto se sometió para su aprobación ante el Comité Local de Investigación 1302, aprobándose con el número de registro R-2014-1302-55. Ya que se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos, la base de datos del Servicio de Patología y las laminillas almacenadas en el Servicio de Patología, no requirió de consentimiento bajo información expofeso. Por emplear técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos se clasificó al proyecto según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud como categoría I: Investigación sin riesgo. El proyecto contempló los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se garantizó la confidencialidad de quienes participaron en el estudio, quienes continúan su manejo en el Servicio de Trasplantes. Se dió a conocer el resultado del estudio a su médico tratante.

---

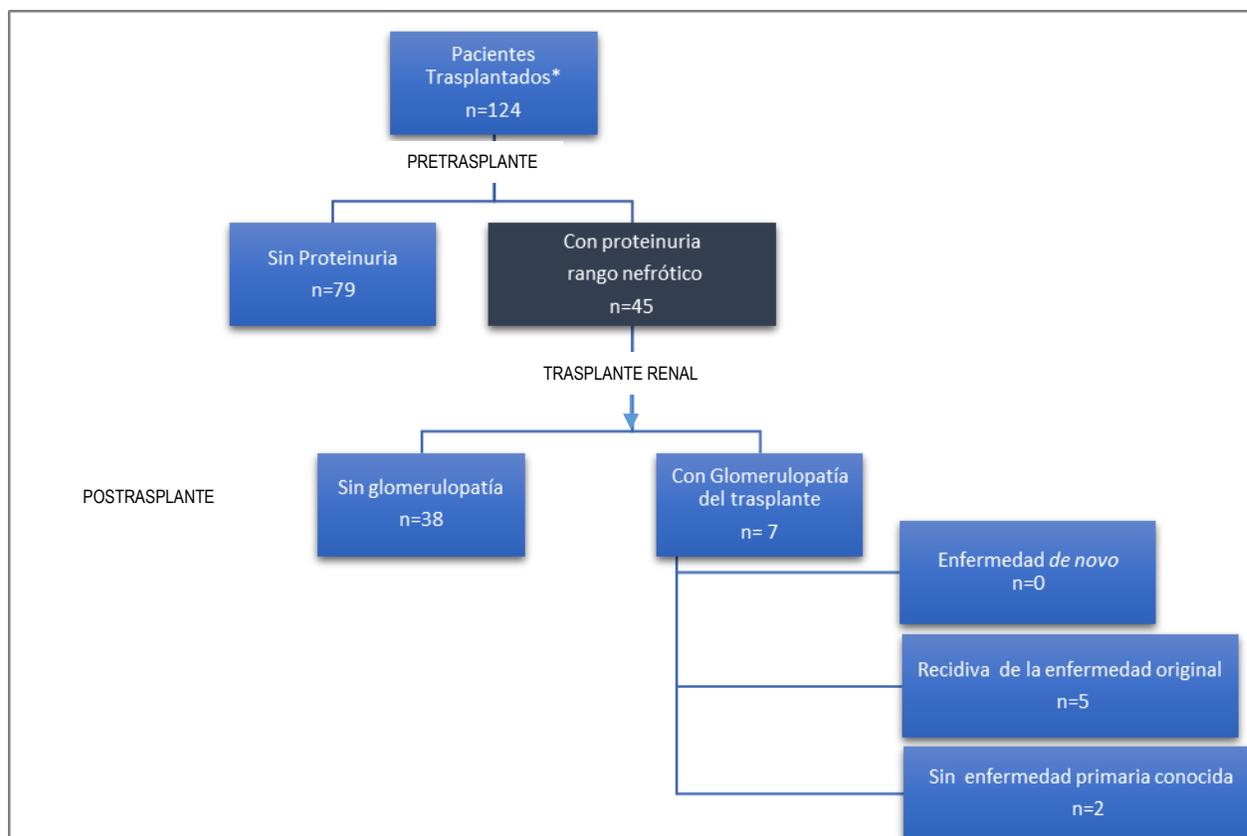
## **RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

El estudio se llevó a cabo por la tesista, los asesores y el personal, en las instalaciones del Servicio de Trasplantes y de Patología de la unidad. Se utilizaron los recursos tecnológicos de cómputo del Servicio. Al tratarse de una revisión de expedientes y laminillas no se generaron gastos extra a los de la atención habitual de los mismos. Se contó con médicos especialistas capacitados para resolver cualquier situación generada por el proyecto.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio se trasplantaron 124 pacientes de los cuales 45 (36%) presentaron proteinuria en rango nefrótico previo al trasplante renal con lo que cumplieron con los criterios de inclusión, como puede observarse en el flujograma general del estudio (Figura No. 2). Ningún paciente fue excluido.

Figura No. 2 Flujograma general del estudio.



\*Del 1º de agosto 2012 al 31 de julio 2014.

En cuanto a las características generales de los pacientes con proteinuria previa al trasplante se encontró un mayor porcentaje de pacientes del género masculino (60%) y una media para la edad de  $13.6 \pm 2.7$  años. La mayoría de los pacientes (44%) se

encontraban en diálisis peritoneal como terapia sustitutiva renal y presentaba una proteinuria media de  $182.6 \pm 186.0$  mg/m<sup>2</sup>/h previa al trasplante renal (Tabla No. 2).

Tabla No 2. Características generales de los pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante renal.

<b>VARIABLE</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Media±DS n=45</b>	<b>Mediana (rango) n=45</b>
<b>Género</b>			
Masculino	27 (60)		
Femenino	18 (40)		
Edad (años)		13.6±2.7	14.1 (3.8-16.6)
Tiempo de evolución de la ERC (años)		3.0±3.2	1.6 (0.3-12.9)
Tiempo en terapia sustitutiva renal (años)		0.8±0.6	0.8 (0-3.5)
Peso al momento del trasplante (kg)		41.7±13.8	41.0 (11-90)
Talla al momento del trasplante (cm)		144.9±16.7	146.0 (92-168)
<b>Terapia de reemplazo</b>			
Ninguna (anticipado)	1 (2)		
Diálisis peritoneal	20 (44)		
Hemodiálisis	11 (24)		
Ambas	13 (30)		
Proteinuria (mg/m <sup>2</sup> /h)		182.3±186.0	98.6 (44-446)

La etiología de la enfermedad renal crónica del grupo de estudio no fue identificada en 33 casos (74%). En 12 pacientes (26%) por biopsia de los riñones propios la Glomerulonefritis proliferativa mesangial fue la más frecuente en 4 casos (34%), seguida por GEFS en 3 (26%) y con sólo un caso en 5 pacientes de GMN proliferativa difusa, GMN mediada por inmunocomplejos, podocitopatía cambios mínimos y GMN mesangial con vasculitis (tabla No.3).

Tabla No 3. Etiología de la enfermedad renal crónica.

<b>ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>n=12</b>	<b>(%)</b>
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	4 (34)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	3 (26)
Glomerulonefritis rápidamente progresiva por inmunocomplejos	1 (8)
Glomerulonefritis proliferativa difusa	1 (8)
Glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunocomplejos	1 (8)
Podocitopatía cambios mínimos	1 (8)
Glomerulonefritis mesangial con vasculitis	1 (8)

#### HALLAZGOS HISTOLOGICOS EN BIOPSIAS DE RIÑONES PROPIOS

Los hallazgos histológicos de las biopsias en riñones nativos mostraron una atrofia de predominio leve (33%) y mayor frecuencia de fibrosis leve (58%). Aquellos casos en los que se realizó inmunofluorescencia fueron positivas a Ig M (59%) y C3 (76%) (Tabla No. 4).

Tabla No 4. Hallazgos histológicos en riñones propios en pacientes pediátricos con proteinuria en rango nefrótico previa al trasplante.

<b>HALLAZGOS HISTOLÓGICOS</b>	<b>Frecuencia (%)</b> <b>n=12</b>
<b>Microscopía de luz</b>	
<b>ATROFIA</b>	
Leve	4 (33)
Moderada	2 (17)
Severa	3 (25)
Sin atrofia	3 (25)
<b>FIBROSIS</b>	
Leve	7 (58)
Moderada	2 (17)
Severa	1 (8)
Sin fibrosis	2 (17)
<b>VASCULOPATÍA CRÓNICA</b>	
Esclerosis leve	1 (8)
Hipertrofia concéntrica de la media	1 (8)
Tiroidización de los vasos	1 (8)
Sin vasculopatía	9 (76)
<b>Inmunofluorescencia, frecuencia (porcentaje)</b>	
Inmunoglobulina G	5 (42)
Inmunoglobulina M	6 (50)
Inmunoglobulina A	1 (8)
C3	9 (76)
C1q	3 (25)

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS PREVIO AL TRASPLANTE RENAL

Antes del trasplante, los pacientes recibieron manejo para la proteinuria en rango de nefrótico, recibieron en orden de frecuencia fueron antiproteinúricos en el 42%, estatinas en el 33%, esteroide en el 20%, inhibidor de la síntesis de nucleósidos 20%, inhibidores de calcineurina 4% e inhibidor del mTOR en 2% (Tabla No.5):

Tabla No 5. Fármacos que recibieron los pacientes previo al trasplante renal.

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
	<b>n=45</b>
Antiproteinúrico	19 (42)
Enalapril	7 (16)
Losartán	6 (13)
Telmisartán	3 (7)
Enalapril/Losartán	3 (7)
Estatinas	15 (33)
Atorvastatina	13 (16)
Pravastatina	2 (4)
Esteroides	9 (20)
Inhibidor de calcineurina	2(4)
Inhibidor de la síntesis de nucleósidos	9 (20)
Ácido micofenólico	5 (11)
Azatioprina	4 (9)
Inhibidor mTOR	1 (2)
Sirolimus	1 (2)

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS PERI Y POSTRASPLANTE

Al ser sometidos a trasplante renal 43 pacientes (96%) recibió un injerto de donador vivo relacionado y los restantes pacientes 2 (4%) de donador de muerte cerebral.

Para el trasplante el 100% recibió inmunosupresión de inducción con dos dosis de Basiliximab y esquema de triple inmunosupresor a base de inhibidor de calcineurina,

esteroide e inhibidor de la síntesis de nucleósidos. Algunos otros fármacos fueron para tratar dislipidemia y disminuir la proteinuria (Tabla No. 6):

Tabla No 6. Fármacos que recibieron los pacientes en los primeros 6 meses postrasplante.

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>Frecuencia (%)</b> <b>n=45</b>
<b>INMUNOSUPRESORES</b>	
Esteroide	45 (100)
Prednisona	44 (98)
Metilprednisolona	1 (2)
Inhibidor de calcineurina*	44(97)
Tacrolimus	42 (93)
Ciclosporina	2 (4)
Inhibidor de la síntesis de nucleósidos	45 (100)
Ácido micofenólico	42 (93)
Azatioprina	5 (11)
Inhibidor mTOR*	6 (13)
Sirolimus	6(13)
<b>NO INMUNOSUPRESORES</b>	
Antiproteinúrico	8 (17)
Losartán	6 (13)
Enalapril	2 (4)
Estatinas	3 (7)
Atorvastatina	3 (7)

*\*Pacientes recibieron ICN en un inicio y posteriormente fueron convertidos a mTOR.*

## EVOLUCIÓN POSTERIOR AL TRASPLANTE

De los 45 pacientes del grupo de estudio, sólo se realizó biopsia del injerto renal a 25 de ellos, la indicación de la misma en la mayoría de los casos 23 de ellos (92%) fue por disfunción del injerto renal y en 2 de ellos (8%) por proteinuria masiva.

En 13 (52%) de los 25 casos se realizó una biopsia del injerto, en 7 (28%) dos y en 5 (20%) tres como puede apreciarse en la figura No 3. El tiempo transcurrido entre el trasplante renal y la realización de la primer biopsia fue de  $2.7 \pm 1.4$  meses con mediana de 3 (0.5-5) como puede apreciarse en la Tabla No 7.

Figura No 3. Número de biopsias realizadas en injertos renales.

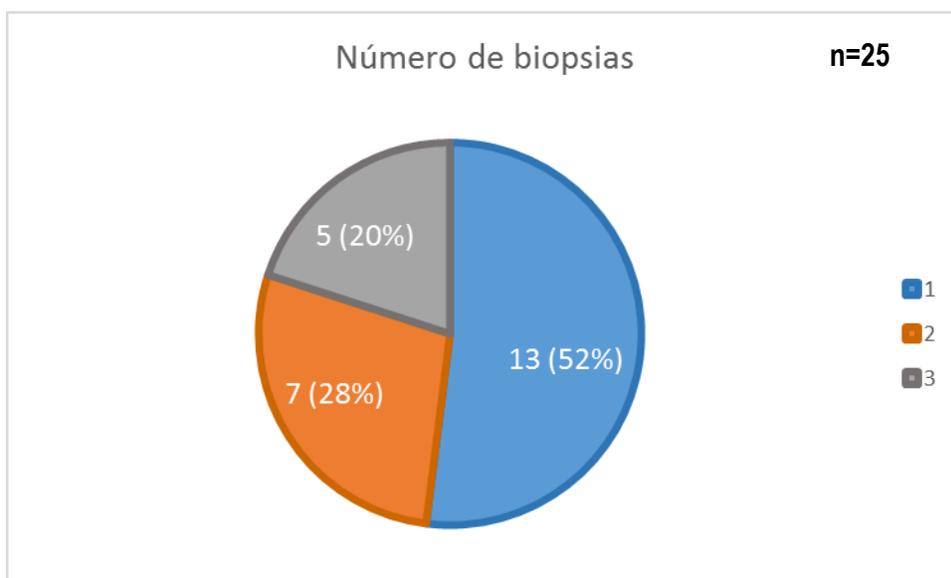


Tabla No 7. Tiempo transcurrido entre el trasplante y la biopsia del injerto.

Biopsia	Media $\pm$ DS (meses) n=25	Mediana (rango) (meses) n=25
Primera	$2.7 \pm 1.4$	3.0 (0.5-5)
Segunda	$3.8 \pm 1.7$	3.5 (1-6)
Tercera	$4.7 \pm 1.6$	5.0 (2-6)

La prevalencia de la glomerulopatía del trasplante en nuestro grupo de estudio se presentó en 7 casos, que corresponden al 16%, predominó en el sexo masculino en 71%. En 5 pacientes (71%) se trató de recidiva de la enfermedad original y los otros 2 casos del total de 7 (29%) presentaron glomerulopatía del transplante sin enfermedad primaria conocida. No hubo casos de glomerulopatía *de novo* (Tabla No. 8).

Tabla No 8. Glomerulopatía del trasplante en pacientes pediátricos con proteinuria previa al trasplante renal.

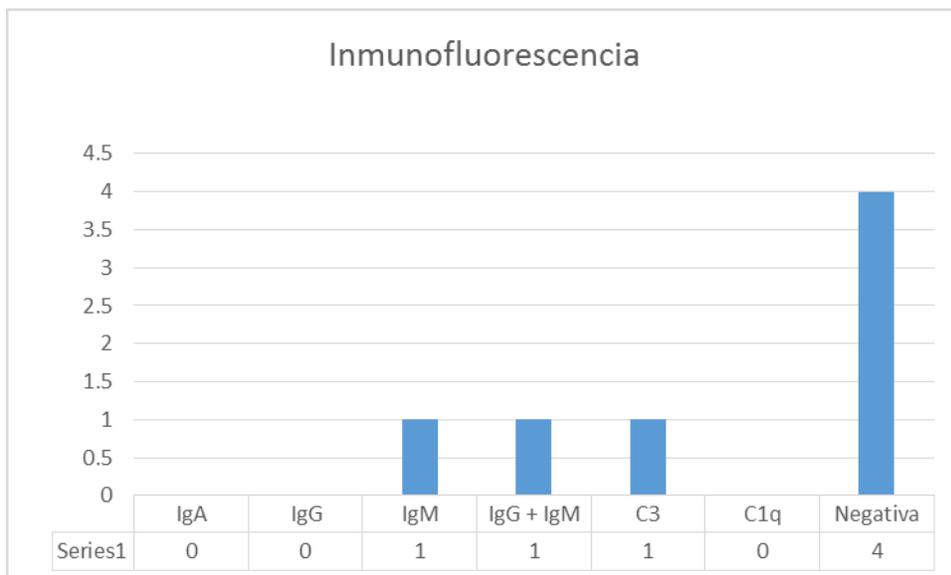
<b>GLOMERULOPATÍA DEL TRASPLANTE</b>	<b>Frecuencia (%)</b> <b>n=45</b>
Enfermedad <i>de novo</i>	0 (0)
Recidiva de la enfermedad original	
GMN proliferativa mesangial	2 (4)
GEFS tipo celular	1 (2)
GEFS tipo hilar	1 (2)
Podocitopatía con proliferación mesangial	1 (2)
Total	5 (11)
Glomerulopatía del trasplante sin enfermedad primaria conocida	
GEFS sin patrón específico	1 (2)
GMN proliferativa mesangial con depósitos de Ig M	1 (2)
Total	2 (4)
Total	7(16)

En el grupo de estudio la incidencia de glomerulopatía del trasplante fue de 15.5%, la de recidiva de enfermedad glomerular fue de 11%.

La recidiva de la enfermedad original se diagnosticó con una media de 3.0±5.0 semanas y una mediana de 4.0 (1-12 semanas) postrasplante. El 60% se presentó en el primer mes posterior al trasplante.

Se realizó inmunofluorescencia en 7 del total de 25 casos (28%), de los cuales sólo en 3 (42%) se documentaron alteraciones (Figura No 4).

Figura No 4. Alteraciones de la inmunofluorescencia en las biopsias posteriores al trasplante renal.



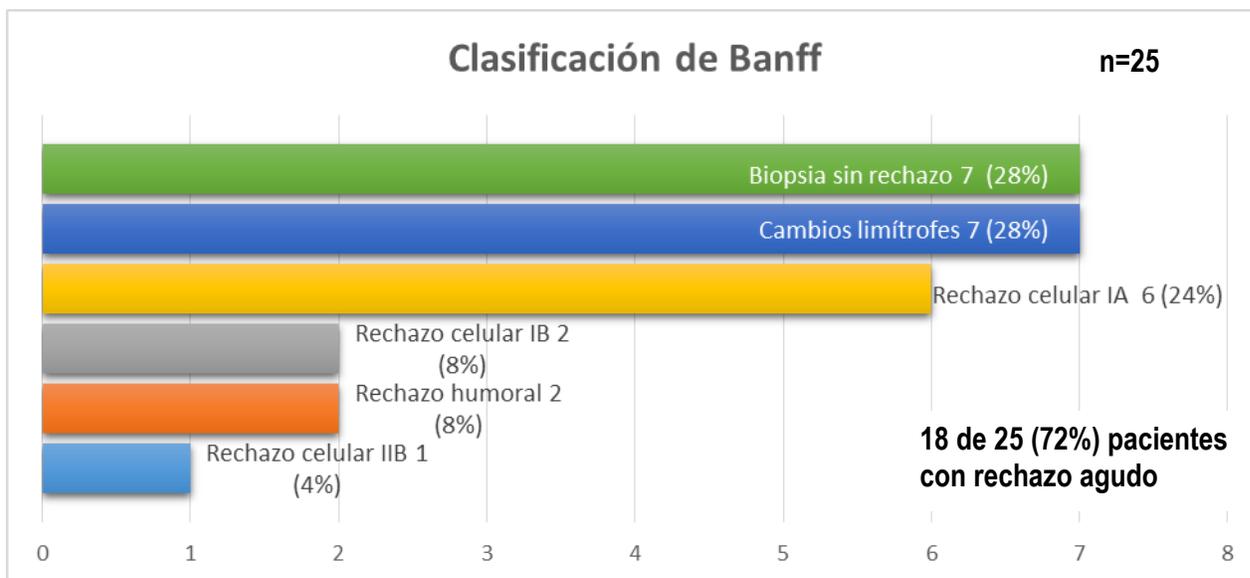
A continuación se presentan los casos con alteraciones en la IF y su diagnóstico de glomerulopatía postrasplante en la tabla No 9:

Tabla No 9. Glomerulopatía y alteraciones en la IF de injertos renales.

Paciente n=7	Glomerulopatía primaria	Biopsia del Injerto		Interpretación Diagnóstica
		Microscopía de Luz	IF	
1	Indeterminada	GEFS, PM	Ig G, Ig M	Glomerulopatía del trasplante sin enfermedad primaria conocida
2	GNM PM	PM	Ig M	Recidiva de GMN PM
3	GNM PM	PM	C3	Recidiva de GMN PM
4	GEFS	GEFS, PM	Negativa	Recidiva de GEFS celular
5	Podocitopatía cambios mínimos	PM	Negativa	Recidiva de podocitopatía con PM
6	GMN Mesangial con vasculitis	Sin lesiones	Negativa	Sin glomerulopatía
7	Indeterminada	PM	Negativa	Sin glomerulopatía

Se documentaron los rechazos en las biopsias postrasplante de acuerdo a la Clasificación de Banff, la lesión más frecuente en el 28% fueron cambios limítrofes (Figura No 5).

Figura No 5. Rechazos agudos de acuerdo a la Clasificación de Banff en 18 injertos renales.



Se realizó el análisis de los pacientes que presentaron rechazo celular y glomerulopatía del trasplante con la prueba de  $\chi^2$  (tabla No 10) se aprecia que el valor de  $p$  no es significativo.

Tabla No 10. Presencia de rechazo según la Clasificación de Banff y glomerulopatía del trasplante.

RECHAZO	GLOMERULOPATIA		SIN GLOMERULOPATIA	
	Frecuencia (%)	POSTRASPLANTE		
n= 25		n=7	n=18	
Cambios limítrofes		3 (12)	4 (16)	0.655
IA		1 (4)	5 (20)	
IB		0 (0)	2 (8)	
II A		0 (0)	0 (0)	
IIB		0 (0)	1 (4)	
III		0 (0)	0 (0)	
Sin rechazo		3 (12)	6 (24)	

El valor de  $p$  fue obtenido por prueba de  $\chi^2$ .

En los pacientes que presentaron rechazo humoral fueron sólo 2 (4%) la tinción de C4D fue positiva y no tuvieron datos de vasculopatía crónica ni glomerulopatía postrasplante.

## COMPORTAMIENTO DE LA PROTEINURIA Y LA FUNCIÓN RENAL

La evolución de los pacientes fue analizada en cuanto a la proteinuria posterior al trasplante y la función renal por medio de la prueba de *U de Mann-Whitney* encontró en los pacientes con glomerulopatía postrasplante proteinuria significativamente mayor ( $p=0.000$ ) e hiperfiltración ( $p=0.048$ ) en el primer mes de seguimiento (Tabla No 11, Figura No 6, Figura No 7 y Figura No 8).

Tabla No 11. Proteinuria y función renal posterior al trasplante.

<b>VARIABLE</b> <b>mediana (rango)</b>	<b>SIN GLOMERULOPATIA</b> <b>n=38</b>	<b>GLOMERULOPATIA</b> <b>n=7</b>	<b>Valor p</b>
<b>Proteinuria (mg/m<sup>2</sup>/h)</b>			
Semana 1	20.3 (0-963)	47.0 (10-430)	0.300
Semana 4 a 6	12.5 (2-118)	22.0 (5-517)	<b>0.000</b>
Mes 3	6.9 (0-164)	28.0 (5-135)	0.200
Mes 6	7.8 (0-110)	21.8 (3- 130)	0.059
<b>Creatinina (mg/dL)</b>			
Semana 1	0.7 (0.3-6.0)	0.8 (0.4-2.4)	0.362
Semana 4 a 6	0.7 (0.3-4.2)	0.7 (0.3-1.5)	0.856
Mes 3	0.7 (0.4-7.0)	0.8 (0.4-1.4)	0.547
Mes 6	0.9 (0.4-7.0)	0.9 (0.3-1.4)	0.217
<b>Tasa de filtración glomerular</b> <b>(ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC)</b>			
Semana 1	140.2 (13-214)	85.2 (33-137)	0.603
Semana 4 a 6	124.4 (19-186)	150.0 (51-176)	<b>0.048</b>
Mes 3	120.0 (20-278)	105.6 (57-175)	0.701
Mes 6	111.5 (12-178)	118.1 (57-176)	0.832

*El valor de p fue obtenido por prueba U de Mann-Whitney.*

Figura No 6. Proteinuria posterior al trasplante renal.

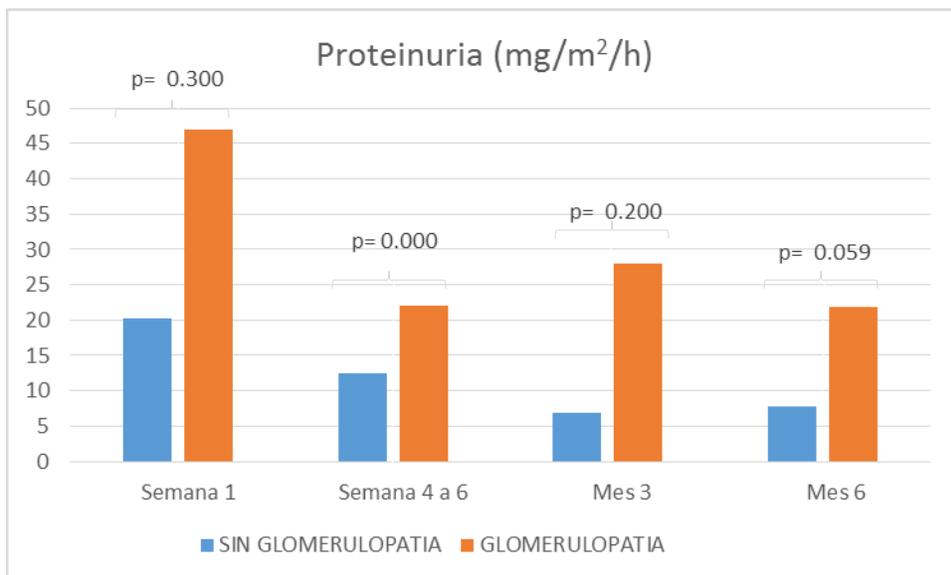


Figura No 7. Creatinina posterior al trasplante renal.

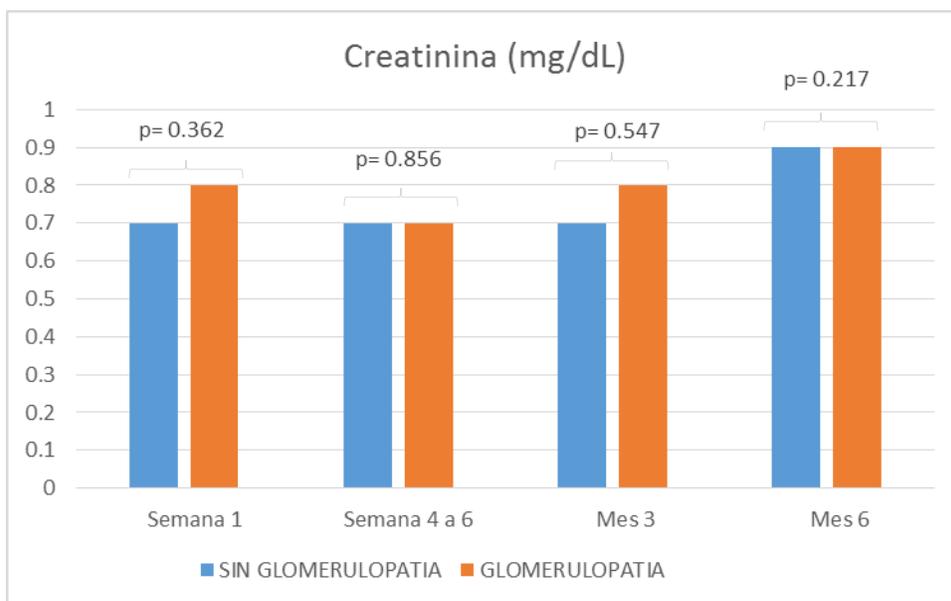
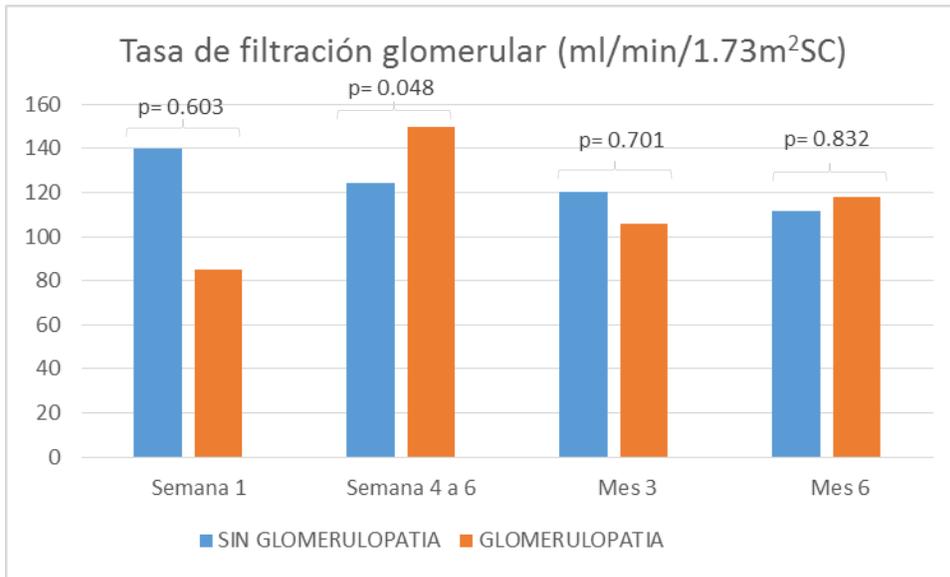


Figura No 8. Función renal posterior al trasplante renal.



Se analizó el grado de proteinuria posterior al trasplante y la correlación de las lesiones histológicas por medio de la prueba de *U de Mann-Whitney*. Se encontró significativamente mayor grado de proteinuria en pacientes con lesión de proliferación mesangial en la primer semana del trasplante ( $p=0.014$ ), sin embargo la relación se invirtió al sexto mes. También se encontró con significancia estadística mayor grado de proteinuria en pacientes con fibrosis y atrofia tubular en la primer semana (Tabla No 12).

Tabla No 12. Evolución de la proteinuria en las primeras semanas del trasplante y los hallazgos histológicos en las biopsias.

<b>Proteinuria mg/m<sup>2</sup>/h, mediana (rango)</b>	<b>GEFS n=3</b>	<b>Sin GEFS n=22</b>	<b>Valor p</b>
Semana 1	16.0 (13-29)	21.4 (0-430)	0.233
Semana 4 a 6	18.0 (10-19)	13.5 (2-517)	0.466
Mes 3	7.6 (5-19)	12.7 (0-136)	0.364
Mes 6	8.9 (8-17)	14.9 (0-131)	0.183
	<b>Proliferación mesangial n=10</b>	<b>Sin Proliferación mesangial n=15</b>	
Semana 1	26.2 (10-430)	20.8 (0-138)	<b>0.014</b>
Semana 4 a 6	15.3 (10-53)	13.0 (2-517)	0.166
Mes 3	11.8 (0-37)	11.0 (4-136)	0.146
Mes 6	6.0 (0-40)	15.4 (3-131)	<b>0.038</b>
	<b>IFTA n=9</b>	<b>Sin IFTA n=16</b>	
Semana 1	24.3 (5-430)	20.1 (0-138)	<b>0.001</b>
Semana 4 a 6	18.0 (10-52)	13.0 (2-517)	0.207
Mes 3	16.0 (0-88)	10.5 (0-136)	0.723
Mes 6	15.4 (0-88)	13.4 (0-131)	0.677

*El valor de p fue obtenido por prueba U de Mann-Whitney.*

El paciente que cursó con recidiva secundaria a podocitopatía cambios mínimos fue el único que presentó una lesión histológica que evolucionó a otra, ya que en dos biopsias se documentó proliferación mesangial y en una tercera la lesión evolucionó a esclerosis global.

Se documentaron datos de toxicidad por inhibidores de calcineurina en 12 pacientes (48%): 11 (91%) presentaron vacuolización isométrica, 4 (16%) tumefacción tubular, 3 (12%) esfacelación del epitelio tubular, 3 (12%) pérdida del borde en cepillo y 1 (8%) arteriohialinosis como se puede observar en la tabla No 13. Los datos de toxicidad

se presentaron en conjunto con niveles séricos valle elevados del inhibidor de calcineurina en 7 (58%) pacientes, el restante 42% presentó niveles de ICN normales.

Tabla No 13. Toxicidad por inhibidores de calcineurina de injertos renales.

Paciente n=12	Biopsia del injerto	Niveles valle ICN	Tiempo postrasplante en que se realizó la biopsia (meses)	Proteinuria al momento de la biopsia (mg/m <sup>2</sup> /h)
1	Vacuolización isométrica y arteriohialinosis	Normales	6	16.7
2	Vacuolización isométrica y pérdida del borde en cepillo	Normales	2	7.6
3	Vacuolización isométrica y tumefacción tubular	Elevados	2	21.1
4	Vacuolización isométrica y esfacelación del epitelio tubular	Elevados	0.5	138.4
5	Vacuolización isométrica y pérdida del borde en cepillo	Normales	4	8.3
6	Vacuolización isométrica	Elevados	3	3.9
7	Esfacelación del epitelio tubular	Elevados	4	21.2
8	Vacuolización isométrica y tumefacción del epitelio tubular	Normales	5	88.0
9	Vacuolización isométrica, tumefacción del epitelio tubular y esfacelación del epitelio tubular	Elevados	4	10.0
10	Vacuolización isométrica	Normales	3	43.0
11	Vacuolización isométrica y pérdida del borde en cepillo	Elevados	3	7.0
12	Vacuolización isométrica y tumefacción tubular	Elevados	4	5.0

Al examinar la relación entre la función renal medida por tasa de filtración glomerular con presencia de toxicidad por ICN no hubo significancia (Tabla No 14).

Tabla No 14. Tasa de filtración glomerular en relación a la toxicidad por ICN.

<b>Tasa de filtración glomerular</b> <b>ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC,</b> <b>mediana (rango)</b>	<b>Toxicidad</b> <b>n=12</b>	<b>Sin Toxicidad</b> <b>n=13</b>	<b>Valor p</b>
Semana 1	124.1 (39-168)	121.7(13-214)	0.351
Semana 4 a 6	119.7 (51-169)	121.7 (19-186)	0.369
Mes 3	97.8 (20-175)	102.1 (57-278)	0.266
Mes 6	93.2 (20-127)	89.3 (12-179)	0.539

*El valor de p fue obtenido por prueba U de Mann-Whitney.*

De los pacientes con diagnóstico de glomerulopatía del trasplante solo 3 casos (42%) presentaron toxicidad por inhibidores de calcineurina.

Del total de pacientes con proteinuria previa al trasplante renal (n=45), en 6 pacientes se manejó inhibidor mTOR. En 5 de 6 pacientes se realizó el cambio de ICN a mTOR por datos histológicos de toxicidad en biopsias tempranas y en un paciente fue por sospecha clínica de toxicidad. Tres de los 5 pacientes fueron cambiados a mTOR a los 2 meses, uno a los 4 y otro a los 6 meses. Se analizó el uso de inhibidor mTOR con la presencia de proteinuria posterior al trasplante (Tabla No 15). El hallazgo fue un mayor grado de proteinuria con significancia estadística al mes 6 postrasplante (p=000). Ningún paciente diagnosticado con recidiva recibió el medicamento.

Tabla No 15. Uso de Inhibidor mTOR y proteinuria postrasplante renal.

<b>Proteinuria</b> <b>mg/m<sup>2</sup>/h, mediana</b> <b>(rango)</b>	<b>Inhibidor mTOR</b> <b>n=6</b>	<b>Sin inhibidor mTOR</b> <b>n=39</b>	<b>Valor p</b>
Semana 1	24.1 (11-121)	21.4 (0-963)	0.453
Semana 4 a 6	9.0 (3-52)	13.3 (2-517)	0.531
Mes 3	5.8 (4-88)	8.3 (0-164)	0.639
Mes 6	8.3 (1-110)	8.7 (0-131)	<b>0.000</b>

*El valor de p fue obtenido por prueba U de Mann-Whitney.*

CASOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO PRE Y POST TRASPLANTE CON PFA, IG IV Y RITUXIMAB

- Pretrasplante

Tabla No 16. Pacientes que recibieron tratamiento pretrasplante para evitar recidiva de la enfermedad original.

PACIENTE n=4	GLOMERULOPATÍA PRETRASPLANTE	SESIONES DE PFA	GLOMERULOPATIA POSTRASPLANTE
1	GMN PM	1	GMN PM
2	GMN PM	3	Ausente
3	GMN Mesangial con vasculitis	1	Ausente
4	GEFS celular	3	GEFS celular

Del total de pacientes del grupo de estudio, hubo 4 pacientes (9%) que recibieron tratamiento previo al trasplante renal con el objetivo de evitar la recidiva de la enfermedad original, a base de: PFA, IG IV y anti CD20. De estos, sólo 2 pacientes presentaron recidiva de la enfermedad uno con GMN proliferativa mesangial y otro con GEFS a pesar del tratamiento pretrasplante (Tabla No 16). No existe estandarización en el tratamiento, se determinó por consenso en el Comité interno de Trasplantes.

- Postrasplante

Tabla No 17. Pacientes que recibieron tratamiento postrasplante para evitar recidiva de la enfermedad original.

PACIENTE n=5	HALLAZGOS HISTOLOGICOS PRETRASPLANTE	SESIONES DE PFA PRETRASPLANTE	SESIONES DE PFA POSTRASPLANTE	HALLAZGOS HISTOLOGICOS POSTRASPLANTE	RECIDIVA	REMISIÓN PARCIAL
1	PM	0	5	PM	GMN PM	Presente
2	PM	0	5	No biopsia	Ausente	Presente
3	PM	1	2	GEFS, PM	Ausente	Ausente
4	GEFS	3	2	GEFS	GEFS	Ausente
5	PM	3	1	Sin lesiones	Ausente	Presente

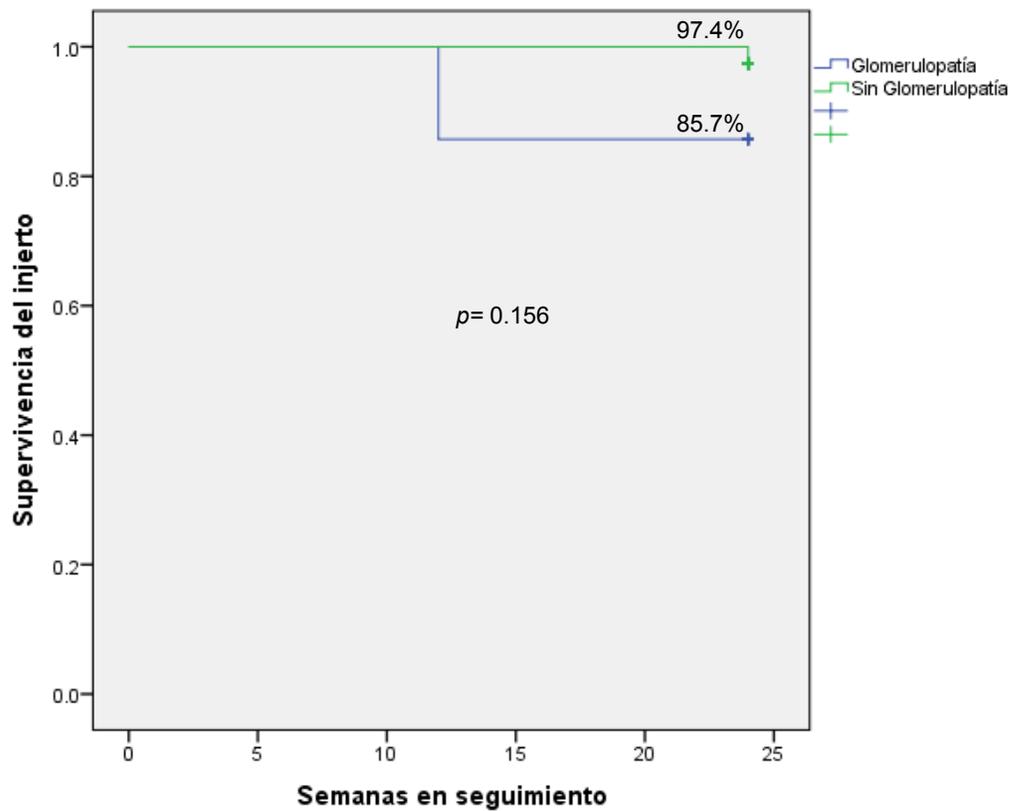
Se les ofreció tratamiento a base de PFA, IG IV y anti CD20 a cinco (11%) de los pacientes por cursar con proteinuria masiva en la primer semana posterior al trasplante renal y tener alto riesgo de recidiva de la enfermedad primaria por presencia de lesiones de GMN proliferativa mesangial y GEFS en las biopsias de riñones propios. Con el tratamiento 3 de estos pacientes (60%) alcanzaron remisión parcial, con reducción de la proteinuria mayor a 50% de la basal. Únicamente se documentó recidiva de la enfermedad original por biopsia en 2 (40%) de los pacientes (Tabla No 17).

Se presentó fallecimiento del paciente 4 a las 12 semanas del seguimiento por sepsis asociada al tratamiento inmunosupresor y con plasmaféresis.

#### SOBREVIDA DEL INJERTO RENAL

Para el análisis de sobrevida del injerto renal se dividió la población en dos grupos, con y sin presencia de glomerulopatía postrasplante y se realizó una curva de *Kaplan Meier*. El grupo de glomerulopatía se presentó un evento de pérdida del injerto por fallecimiento de la paciente a las 12 semanas del seguimiento. En el grupo sin glomerulopatía se presentó un evento de pérdida del injerto por absceso e infarto del mismo a las 24 semanas del seguimiento (Figura No 9).

Figura No 9. Supervivencia del injerto renal a los 6 meses del trasplante.



El valor de  $p$  fue obtenido por prueba de Log-Rank.

El porcentaje de supervivencia en el caso de pacientes con glomerulopatía fue aparentemente menor (85.7%) que el de los pacientes sin glomerulopatía (97.4%). Sin embargo por prueba de *Log-Rank* esta diferencia carece de significancia estadística.

---

## DISCUSIÓN

En la UMAE HP con un flujo de 124 pacientes trasplantados en dos años se realiza un estudio que evalúa las características y los hallazgos histológicos de las glomerulopatías en un grupo de 45 pacientes pediátricos con proteinuria en rango nefrótico pretrasplante.

Desafortunadamente la etiología de la enfermedad renal crónica de dichos pacientes no fue identificada en el 74%, debido a que cuando se realiza el diagnóstico de la enfermedad renal, se encuentra en estado crónico terminal y no existe la posibilidad de realizar biopsia de riñones nativos debido a atrofia. Referencias como NAPRTCS cuentan con 6% de ERC con etiología no determinada y ANZDATA con 15-18% de pacientes con sospecha de glomerulopatía que no cuentan con biopsia (40, 41).

En el 26% de los pacientes en que se documentó la etiología, la GMN proliferativa mesangial fue la glomerulopatía más frecuente (9%), seguida por GEFS (7%). En series pediátricas y de adultos GEFS es la glomerulopatía más frecuente (10-43%) (26, 41), al igual que en la población general de norteamérica de NAPRTCS (11%) (8, 12).

Se presentó un mayor porcentaje (60%) de pacientes del género masculino con proteinuria en rango nefrótico pretrasplante. Epidemiológicamente se ha descrito la asociación entre este género y GMN, especialmente GEFS (41).

También se confirma mayor prevalencia del género masculino (71%) en pacientes con glomerulopatía del trasplante documentada en pacientes pediátricos de Estados Unidos (86%) (13) y en trasplantados adultos canadienses (69.1%) (4).

La prevalencia de glomerulopatía del trasplante de los niños con proteinuria en rango nefrótico pretrasplante de la UMAE HP fue 16%, mayor a la de 4.1% descrita en la serie de 3326 adultos trasplantados de la UMAE HE CMNO. Es interesante el dato, debido a que comparten características genéticas y geográficas similares, aunque el

grupo etario sea distinto (42). Sin embargo es menor a la descrita de 24.3% en otro reporte de 2026 adultos trasplantados canadienses con ERC de etiología glomerular (4).

No se presentaron casos de enfermedad *de novo* a diferencia de lo reportado por NAPRTCS, donde constituye el 0.3% de los episodios de disfunción del injerto en niños (40), esta entidad se ha descrito como rara en niños, más relacionada con GMN MP como enfermedad primaria (43). El hallazgo contrasta con los resultados de la UMAE HE donde se presenta en el 4% (41). Esta diferencia puede tratarse de una enfermedad que se ha descrito de aparición tardía (16).

La prevalencia de recidiva de la enfermedad original en los niños con proteinuria previa al trasplante (11%) es menor a lo descrito en NAPRTCS (20%) probablemente sea secundario a que en nuestro medio se cuenta con más casos de ERC con etiología no determinada (17). Esta prevalencia se reporta también menor a la de 70% de pacientes trasplantados con ERC de etiología glomerular de Canadá (4). Sin embargo se reporta mayor al de 3-8% reportado en población de Estados Unidos (33), al de 3.4% reportado en población general de ANZDATA (39) y mayor al 0.6% de la UMAE HE (41), lo que podría explicarse porque se ha descrito que la edad pediátrica de nuestro grupo de estudio se ha asociado con mayor riesgo de recidiva (10, 15).

La incidencia de recurrencia de la GMN PM fue del 50% mientras que la incidencia de recurrencia de GEFS fue del 66%, mayor a la de 20-50 % que se reporta en niños a nivel internacional (6, 10, 13, 39).

La recidiva de la enfermedad original se presentó en 60% en el primer mes posterior al trasplante, etapa en la que se presentó un mayor grado de proteinuria en los pacientes con glomerulopatía, por lo que se deberá monitorizar en este periodo y, ante incremento de la misma realizar biopsia del injerto, en búsqueda de hallazgos histológicos que sugieran glomerulopatía. La realización de biopsias protocolizadas podría identificar lesiones en este periodo. El hallazgo fue similar a lo observado adultos de la UMAE HE, donde el 78% se presentó en el primer mes (9, 26, 42). Sin embargo, contrasta con el reporte en otra serie de población adulta, donde se reporta una media de 28 a 38 meses para el diagnóstico de recidiva, lo que puede ser secundario al tiempo de seguimiento que se utilizó para este estudio (4).

Hasta un 2% de los pacientes presentaron glomerulopatía del trasplante sin enfermedad primaria conocida debido a que la etiología de la ERC fue indeterminada en 74% de las biopsias de nuestro medio y no se tenía la posibilidad de diagnosticar recidiva o enfermedad *de novo*, por lo que se considera prioritario obtener biopsia de riñones nativos con falla renal incipiente o estados primarios que sean sugestivos de glomerulopatía o daño renal en el cual no esté clara la etiología.

A diferencia de otras series donde GEFS es la principal causa de recidiva de enfermedad original, la más frecuente de nuestro grupo de estudio fue GMN PM con el 4%, mayor al 0.1% reportado en pacientes trasplantado adultos y en segundo lugar tuvimos GEFS con un 2%, menor a la de 12.6- 12.7% reportada en adultos (4, 39) y al 5.5% descrito por NAPRTCS (17). GMN PM se trata de una entidad en etapa temprana, relacionada con GEFS; razón por la cual encontramos dicha entidad más incidente en niños. Debe continuarse el seguimiento de éstos pacientes, para documentar la evolución de las lesiones histológicas.

No se encontraron casos de recidiva por GMN membranosa ni Ig A contra lo que ocurre en CMNO adultos (42), lo que corresponde a lo referido en la literatura sobre dichas recidivas que son de presentación tardía (16).

En cuanto a lo observado en la inmunofluorescencia, se considera que es importante realizarla en las biopsias en las cuales se sospeche esta entidad, ya que el hallazgo de positividad para Ig M fue un hallazgo frecuente en los pacientes con glomerulopatía del trasplante (44); sin dejar de considerar que pueden presentarse lesiones histológicas asociadas a recidiva en ausencia de positividad en la misma. Cabe destacar que pocas veces se realiza en las biopsias tinciones de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica, por lo que debe insistirse en su realización para facilitar el diagnóstico de glomerulopatía del trasplante y comparar con biopsias de riñones propios.

El grupo de glomerulopatía del trasplante cursó con menor porcentaje de rechazo agudo celular (4%), pero mayor de cambios limítrofes (12%) comparado con el 12% y 2% respectivo en adultos de CMNO (42). El total de pacientes con rechazo 16% se reporta

menor al de 40.9% reportado por NAPRTCS para pacientes pediátricos con donador vivo relacionado (40).

Al evaluar el análisis de aquellos pacientes que presentaron rechazo agudo y/o humoral y los pacientes que cursaron con glomerulopatía previa y posterior al trasplante, no se encontró significancia estadística.

En cuanto a datos de toxicidad por ICN, los pacientes con proteinuria pretrasplante cursaron con más datos de toxicidad (27%) que la población general de trasplantados adultos de CMNO (3%) (42).

Se encontró mayor prevalencia de casos (41%) de toxicidad por inhibidores de calcineurina en pacientes con glomerulopatía del trasplante, al ser comparados con el 18% presente en adultos (42). Se examinó la relación entre datos de toxicidad y la función del injerto renal, y no hubo diferencia significativa con tener o no toxicidad.

De 6 pacientes en los que se cambió de ICN a mTOR de forma temprana, 5 fueron cambiados por toxicidad a ICN con diagnóstico histológico de toxicidad y uno por efecto adverso clínico. Llama la atención que ninguno de ellos fue diagnosticado con glomerulopatía del trasplante. El uso de mTOR se asoció a mayor grado de proteinuria a los 6 meses de trasplante, situación similar a lo reportado en la literatura (45).

En el análisis de la proteinuria posterior al trasplante se encontró sólo a las 4 semanas del mismo un grado de proteinuria significativamente mayor en los pacientes con glomerulopatía del trasplante, con rango nefrótico en 4 de los 7 pacientes (57%), menor a lo reportado en la literatura de 88% para adultos (42) y a 78% reportado en series pediátricas a nivel internacional (13).

La sospecha de glomerulopatía del trasplante se basa en la presencia de proteinuria en rango nefrótico, sin embargo la literatura describe casos donde no es significativa (29, 30), como se observa en 3 pacientes (28%) del grupo de estudio. Este hallazgo puede corresponder al estadio temprano de las glomerulopatías debido al tiempo en el que se diagnosticaron. Por lo que puede concluirse que en los primeros 6 meses postrasplante otros datos deben considerarse para la sospecha, como la etiología de la

GMN. No puede descartarse una glomerulopatía del trasplante aunque la presencia de proteinuria sea no significativa. La realización de biopsias protocolizadas debe tener mayor utilidad en el descubrimiento de lesiones histológicas tempranas de estos pacientes.

En cuanto a la tasa de filtración glomerular se encontró hiperfiltración significativa en la semana 4, la cual puede relacionarse con la aparición de lesiones histológicas y el diagnóstico de glomerulopatía, así como al momento de mayor proteinuria en los pacientes con glomerulopatía.

En cuanto al tratamiento de prevención de la recidiva con PFA, Ig G y anti CD20 se ha reportado efectividad en algunas series internacionales, especialmente en GEFS, donde se ha observado remisión del 69 al 100% de los casos (5, 11, 12) En el grupo de estudio se observan 3 pacientes con remisión parcial y la presencia de un evento adverso grave asociado en un caso; sin embargo no es posible concluir si la terapia fue efectiva ya que no está estandarizados las lesiones susceptibles a recibir la terapia, así como la indicación del número de sesiones que se requieren ni el periodo de aplicación pre y postrasplante. Se necesitan estudios controlados prospectivos que puedan evaluar este aspecto.

A respecto de la sobrevida del injerto renal, se ha reportado menor en pacientes con glomerulopatía del trasplante en seguimientos realizados por 10 años en algunas series (7). Otros estudios (4, 39), con seguimiento a 15 años mencionan que no hay diferencia respecto a la población general de pacientes trasplantados. En nuestro medio no se observan pérdidas directamente relacionadas con la glomerulopatía del trasplante, lo que confirma estos hallazgos, lo que puede explicarse por la monitorización estrecha y la intervención oportuna que se realiza de estos pacientes, sin embargo, el periodo de seguimiento es corto, lo que contribuye al hallazgo de estos resultados, por lo que deberá continuarse el seguimiento de estos pacientes a largo plazo y reevaluar este aspecto.

La sobrevida del injerto en pacientes con glomerulopatía fue aparentemente menor (85.7%) que el de los pacientes sin glomerulopatía (97.4%). Sin embargo por prueba de *Log-Rank* esta diferencia carece de significancia estadística, por lo que podemos concluir que no hay una diferencia real.

Como limitaciones del estudio encontramos el período corto de seguimiento, que nos impide evaluar si la sobrevida del injerto en los pacientes con glomerulopatía del trasplante es menor a largo plazo y evaluar la evolución de los cambios morfológicos. Además el escaso número de pacientes con glomerulopatía del trasplante limita la significancia en los hallazgos que pueden evaluarse, lo que nos plantea la necesidad de estudios de nuestros pacientes candidatos a trasplante de nuestro centro y su seguimiento a largo plazo; así como la posibilidad de estudios multicéntricos con otros centros pediátricos.

Este estudio es el primero en estudiar al grupo de pacientes con proteinuria en rango nefrótico pretrasplante, el cual se considera portador de mayor riesgo de cursar con glomerulopatía del trasplante, en un intento por valorar el pronóstico de estos pacientes y su plan de manejo al ser trasplantados. Además toma en cuenta hallazgos histológicos que pueden orientar en el estudio de la evolución de las diferentes entidades etiológicas en la edad pediátrica.

En el estudio de las glomerulopatías es de suma importancia conocer el diagnóstico etiológico de la ERC, para lo cual deben favorecerse estrategias de detección temprana de la enfermedad glomerular como el *screening* a la población pediátrica, la referencia por el médico familiar y el pediatra de niños con daño renal incipiente al nefrólogo pediatra.

Una vez que el nefrólogo pediatra tenga contacto con un paciente con daño renal deberá realizar biopsias que nos orienten a la etiología de la ERC y ofrecer incluso terapia de PFA, Ig IV o Anti CD20 como parte de un protocolo de manejo que evite la glomerulopatía del injerto como recidiva.

Se debe considerar en el paciente del trasplante la realización de biopsias protocolizadas que incluyan microscopía electrónica e inmunofluorescencia para determinar lesiones histológicas tempranas (7).

Se debe identificar a los pacientes con alto riesgo de glomerulopatía del trasplante, y se les debe explicar el riesgo de recidiva y pérdida del injerto, una vez que se presente y

el impacto en la función del injerto a mediano y largo plazo para tomar una decisión informada del trasplante, máxime si se trata de un donador vivo (7, 26).

En los pacientes pediátricos que cursan con proteinuria en rango nefrótico previa al trasplante renal es importante considerar el riesgo de glomerulopatía del trasplante, ya que su diagnóstico y su estudio ofrece una oportunidad de encontrar una terapia preventiva y temprana que resulte en mayor sobrevida del injerto renal a largo plazo.

Los centros de trasplante deberán protocolizar el manejo de los pacientes con alto riesgo glomerulopatía postrasplante con su tratamiento específico tratando de evitar la recidiva.

Con la prolongación de la sobrevida del injerto las glomerulopatías posteriores al trasplante serán una entidad más común, lo que nos obliga a protocolizar y vigilar estos pacientes; así como un mayor estudio de la glomerulopatía en los injertos y el estudio de factores humorales o de factores de permeabilidad en los receptores de trasplante con la realización de más estudios de biología molecular. Deberá favorecerse la realización de estudios multicéntricos.

---

## CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes del grupo de estudio fueron del género masculino, en cuanto a la edad presentan una media de  $13.6 \pm 2.7$  años y proteinuria previa al trasplante de  $182.3 \pm 186.0$  mg/m<sup>2</sup>/h.
2. La prevalencia de glomerulopatía del trasplante en el grupo de estudio es de 16% lo que implica la necesidad de protocolizar su manejo al constituir un grupo de alto riesgo para la entidad histológica.
3. En nuestro grupo no se documentó enfermedad *de novo*, sin embargo se debe considerar su presencia a mayor tiempo de evolución postrasplante.

4. La prevalencia de recidiva en el grupo de estudio es mayor (11%) a lo reportado en la literatura internacional, por lo que deberá protocolizarse la realización de biopsias en los injertos.
5. El 60% de las glomerulopatías cursan con incremento significativo de la proteinuria en el primer mes del trasplante, por lo que su monitorización en este periodo es crítica.
6. Deberá favorecerse la búsqueda del diagnóstico etiológico en los casos en que se sospeche glomerulopatía primaria ya que hasta un 2% de las glomerulopatías del trasplante se encuentran sin enfermedad primaria conocida.
7. No hay diferencia en la sobrevida del injerto con glomerulopatía en la etapa temprana del trasplante.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Golgert WA. Recurrent Glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:800-807.
2. Dash AC, Al-Muhama FA. Unsolved issues and current concepts in management of primary glomerulonephritis. Ann Saudi Med. 2005; 25(4): 329-334.
3. Reynoso P, Ramírez S. Prevalencia de lesiones histológicas glomerulares en riñones nativos de la población atendida en una Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría. 2014. Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tesis con No. de autorización del Comité Local de Investigación 2014-1302-03.
4. Chailimpampontree W, Dmitrienko S, Li G, Balshaw R, Magil A, Shapiro RJ et al. Probability, predictors and prognosis of postransplantaion glomerulonephritis. Jour Am Soc Nephrol. 2009; 20(4): 843-851.
5. Cochat P, Harambat J, Leclerc AL. Recurrent Disease in Pediatric Renal Transplantation. Curr Pediatr Rep. 2013; 1: 1-10.
6. Fine R. Recurrence of nephrotic síndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. Pediatr Nephrol. 2007; 22: 496-502.
7. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 1260-1265.
8. Gipson DS, Gipson K, Gipson PE, Watkins S, Moxy-Mims M et al. Differential risk of remission and ERSD in childhood FSGS. Pediatr Nephrol. 2006; 21: 344-349.
9. Cochat P, Farge S, Mestrallet G, Jungraithmair T, Koch-Nogueira P, Ranchin B et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 2097-2108.
10. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomeruloesclerosis in renal allograft: An in-depth review. Pediatr Transplantation. 2010; 14:314-325.
11. Straatman C et al. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomeruloesclerosis in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplantation. 2013; 18: 29-34.

12. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M et al. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on postransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation*. 2001; 71:628-633.
13. Nehus E, Goebel J, Succop P, Abraham E. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children: Multivariate Analysis Indicates that Donor Type does not Alter Recurrence Risk. *Transplantation*. 2013; 96 (6): 550-553.
14. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *NEJM*. 2001; 365:2398-2411.
15. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *NEJM*. 2012; 365: 1648-1649.
16. Martín J. Recurrencia de hialinosis segmentaria y focal en el trasplante renal. *Nefrología*. 2002; 6: 507-508.
17. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: An Unsolved Problem. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 800-807.
18. Hoon K, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong HI et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 389-395.
19. Nathanson S, Cochat P, André JL, Guyot C, Loirat C, Nivet H et al. Recurrence of nephrotic síndrome after renal transplantation: influence of increased immunosupresion. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1801-1804.
20. Wei C, Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011; 17(8): 953-961.
21. Maas R, Wetzels J, Deegens J. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney International*. 2012; 81: 1043-1045.
22. Franco CR, Lieske J, Wadei H, Rule A, Fervenza F, Voskovec N et al. Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation*. 2013; 96(4): 394-399.
23. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal Plasma Treatment in Primary and Recurrent Focal Segmental Glomerular Sclerosis: A Review. *Therapeutic Apheresis*. 2001; 5(3): 155-159.
24. Straatman C, Kallash M, Killackey M, Lorember F, Aviles D, Bangbola O et al. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant
25. Gipson D, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengil S et al. Therapeutic approach to FSGS in children. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 28-36.
26. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2006; 6: 2535-2542.
27. Belson A, Yorgin PD, Al-Uzri A, Salvatierra O, Higgins J, Alexander SR. Long-Term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2001; 16: 985-989.
28. Guignonis V, Dalocchio A, Bauodin V, Dehennault M, Camus C, Afanetti M et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine- dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1269-1279.
29. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant Recurrence of Primary Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2363-2372.
30. Suárez ML, G-Cosío F. Causas y consecuencias de la proteinuria después del trasplante renal. *Nefrología*. 2011; 31(4):404-414.
31. Chung J, Park SK, Park JS, Kim SC, Han DJ, Yu E. Glomerulonephritis is the mayor cause of proteinuria in renal transplant recipients: histopathologic findings of renal allografts with proteinuria. *Clin Transplant*. 2000; 14: 499-504.
32. Bosch T. Plasmapheresis in Renal Disease. *Therapeutic Apheresis*. 2001; 5(3): 153-154.
33. Floegge J, Regele H, Gesualdo L. The ERA-EDTA database on recurrent glomerulonephritis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 0:1-7.
34. National Kidney Foundation KDOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2002. Obtenida en [www.kidney.com](http://www.kidney.com) el 06 de Mayo del 2014.

35. Rastrepo CA, Marquez E, Sanz MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnicas e indicaciones en medicina interna. *Acta Medica Colombiana*. 2009; 34(1): 23-32.
36. Grenda R, Jarmuzek W, Piatosa B, Rubik J. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation –Case report. *Pediatr Transplantation*. 2011; 15: E121-E125.
37. Kari JA, El-Morchedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM. Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic síndrome. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26: 733-737.
38. 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): 464-471.
39. Briganti E, Russ G, McNeil J, Atkins R, Chadban S. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Eng J Med* 2002; 247(2): 103-109.
40. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2010 Annual Trasplant Report. Obtenida en [https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010\\_Report.pdf](https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf) el 26 de Enero del 2015.
41. Australia and New Zaeland Dialysis and Transplant Registry. ANZDATA 2012 Thirty Fift Annual Report. Obtenida en [http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/35thReport/2012\\_annual\\_report.pdf](http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/35thReport/2012_annual_report.pdf) el 26 de Enero del 2015.
42. Hernandez M, Gómez B. Análisis de la Prevalencia y presentación de las Glomerulopatías postransplante renal en los pacientes del Hospital de especialidades Centro Médico Nacional de Occidente. 2014. Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tesis con No. de autorización del Comité Local de Investigación 2013-1301-139.
43. Vogler C, Wang Y, Bring S, Wood E, Belsha C, Walker P. Renal Pathology in the Renal Transplant Patiet. *Adv Anat Pathol*. 2007; 14(3): 202-216.
44. Salmon A, Kamel D, Mathieson P. Recurrence of Ig M nephropathy in the renal allograft. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2650–2652.
45. Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci U, Akdur A, Moray G, Habera M. Early proteinuria after transplantation and allograft aoutcomes. *Transplantation Proceedings*. 2014; 46: 141-144.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Oct 2013	Nov 2013	Dic 2013	Ene 2014	Feb 2014	Mar 2014	Abril 2014	Mayo 2014	Junio 2014	Julio 2014	Ago 2014	Sept 2014	Oct 2014	Nov 2014	Dic 2014	Ene 2015	Feb 2015
Búsqueda de tutor	X																
Conformación del equipo de trabajo		X	X														
Elaboración de marco teórico	X	X	X	X	X	X											
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboración del apartado de hipótesis y objetivos				X	X												
Elaboración del apartado de material y métodos					X	X											
Entrega de versión preliminar de protocolo							X	X	X								
Elaboración de versión final de protocolo									X	X	X						
Sometimiento a comité local de investigación y elaboración de base de datos												X	X				
Iniciar recolección de datos												X	X				
Recolección de datos													X	X			
Finalizar recolección de datos														X			
Elaboración de reporte de resultados														X	X	X	
Interpretación de resultados														X	X	X	
Difusión de resultados															X	X	X

## ANEXO 2

### HOJA DE CAPTURA DE DATOS. N° \_\_\_\_\_

Nombre:	
S.S.:	

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Género: M / F  
 Fecha del diagnóstico ERC: \_\_\_\_\_ Fecha inicio terapia sustitutiva: \_\_\_\_\_ D. peritoneal/Hemodiálisis/ninguna  
 Fecha Trasplante Renal: \_\_\_\_\_ DVR/DMC  
 Causa de la ERC: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

#### PROTEINURIA PRETRASPLANTE

Índice proteinuria/Creatinuria \_\_\_\_\_  
 Proteinuria mg/m2/hr \_\_\_\_\_

#### PROTEINURIA POSTRASPLANTE

Índice proteinuria/Creatinuria \_\_\_\_\_  
 Proteinuria mg/m2/hr \_\_\_\_\_

#### BIOPSIA PRETRASPLANTE

Fecha de la biopsia: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico histológico: \_\_\_\_\_

#### BIOPSIA POSTRASPLANTE

Fecha de la biopsia: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico histológico: \_\_\_\_\_

#### TRATAMIENTO PRETRASPLANTE

ANTIPROTEINURICOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 PLASMAFERESIS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ #sesiones \_\_\_\_\_  
 INMUNOGOBLINA Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 RITUXIMAB Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 ESTEROIDE Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 INHIBIDOR SINTESIS NUCLEOSIDOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 ANTICALCINEURINICOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

#### TRATAMIENTO POSTRASPLANTE

ANTIPROTEINURICOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 PLASMAFERESIS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ #sesiones \_\_\_\_\_  
 INMUNOGOBLINA Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 RITUXIMAB Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 ESTEROIDE Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 INHIBIDOR SINTESIS NUCLEOSIDOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_  
 ANTICALCINEURINICOS Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

PARÁMETRO	PRIMER SEMANA	4-6 SEMANAS	3 MESES	6 MESES
PROTEINURIA mg/m2/hr				
CREATININA mg/dl				
TFG ml/min/1.73m2SC				