



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SÍNDROME NEFRÓTICO CON
GLOMERULOSCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL:
REPRODUCCIÓN EN EL TRASPLANTE RENAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. MÓNICA SUSANA EGAS DÁVILA

DIRECTOR DE TESIS

DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del director de tesis, Dr. Luis Velásquez Jones.





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.

DEDICATORIA

A mi Padre, ejemplo de lucha y honestidad. Cada logro alcanzado es para ti.

A mi Madre, por su cariño incondicional y por heredarme el menos común de todos los sentidos, el sentido común.

A mi hermana, mi consejera y mejor amiga, por su compañía en la distancia.

A mis maestros, por su paciencia y enseñanza desinteresada, científica y humanista.

INDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
JUSTIFICACIÓN	22
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y METODOS	24
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	25
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS	46

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La recurrencia de la glomerulosclerosis segmentaria y focal tras el trasplante renal es relativamente frecuente y su impacto en la sobrevida del injerto suele ser negativo. Sin embargo los factores de riesgo asociados a su presentación aún no se han definido de forma unánime, lo que ha hecho difícil la identificación de los pacientes en riesgo de padecerla. Avances recientes en inmunosupresión no han afectado la recurrencia de la GESF y aún no existe un tratamiento establecido para la misma.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de Cohorte, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrolectivo, en el período de 2005 al 2015, se incluyeron los pacientes con diagnóstico de recurrencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria tras recibir un trasplante renal, quienes cuentan con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GESF, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GESF sometidos a trasplante renal en la última década. Se observó recurrencia de la enfermedad en 61.5% (8) pacientes, presentándose la misma en un promedio de 9.7 días (1-45 días) tras el trasplante.

Al analizar los factores de riesgo, ninguna asociación alcanzó significancia estadística, probablemente por el tamaño de la muestra, sin embargo las características clínicas que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo con recurrencia fueron; edad < 6 años al diagnóstico del síndrome nefrótico, rápida progresión al ERCT (promedio 44 meses), proliferación mesangial difusa en el estudio histológico de los riñones nativos, nefrectomía pre-trasplante y proteinuria en rango nefrótico en la etapa pre-trasplante. El 100% de pacientes fueron manejados con plasmaféresis tras el diagnóstico de recurrencia, con inicio temprano en todos los casos (1 a 6 días), se logró remisión completa en el 71.5% de los casos, el número de sesiones fue variable (5 a 37). Se

administró Rituximab a 5 pacientes de los cuales 4 (80%) alcanzaron remisión completa.

El pronóstico de la función del injerto a los 12 meses fue evidentemente más pobre en el grupo recurrido, quienes presentaron TFG menores (34.5-61.6ml/min/1.73m²SC).

CONCLUSION

La GESF idiopática recurre en más de la mitad de los casos luego de trasplante renal. Para logra definir los factores de riesgo de recurrencia son necesarios estudios con mayor número de pacientes. Como se ha reportado en la literatura previamente, la plasmaféresis es actualmente la mejor opción terapéutica en estos pacientes.

ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico es una entidad clínica consistente en proteinuria de alto grado, hiperlipidemia, hipoalbuminemia, edema y anomalías histológicas a nivel glomerular que pueden presentarse con diferentes patrones, incluidos: cambios mínimos, proliferación mesangial difusa y glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF). La GESF representa un patrón de lesión glomerular específico de las células epiteliales viscerales glomerulares (podocito) y definido por la presencia de esclerosis en una parte del glomérulo (segmentaria) y en algunos glomérulos (focal).¹

Esta variedad histológica reviste gran importancia por su repercusión sobre el pronóstico de la función renal del paciente, así como en la evolución clínica tras un trasplante renal; hasta el 12% de pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal tienen diagnóstico primario de GEFS.²

Representa una de las enfermedades glomerulares más severas, con frecuente progresión a enfermedad renal crónica terminal y alta tasa de recurrencia tras el trasplante renal (30% al 50%).³ En este último caso constituye uno de los escenarios más difíciles en el manejo por parte del nefrólogo, pues conlleva riesgo de pérdida del injerto en cerca de la mitad de los casos de recurrencia.⁴ El riesgo de recurrencia es substancialmente más alto (cerca del 100%) en pacientes quienes han perdido un injerto por recurrencia previamente.⁵

Existen dos patrones de presentación de la recurrencia: recurrencia temprana, caracterizada por proteinuria masiva que ocurre en horas o días tras el trasplante renal; y recurrencia tardía, misma que acontece varios meses e incluso años luego del trasplante renal.

Se han descrito varios factores de riesgo de recurrencia, que varían según la serie reportada; algunos de ellos son: edad de presentación de la enfermedad inicial, proliferación mesangial en el estudio histológico de los riñones nativos, rápida progresión a enfermedad renal terminal, nefrectomía bilateral pre-trasplante, intensidad de la proteinuria previo al trasplante, condiciones genéticas específicas y antecedente de pérdida de injerto secundario a recurrencia.⁶

Se cree que la recurrencia es secundaria a la presencia de un factor de permeabilidad circulante, probablemente una proteína de bajo peso molecular, siendo el receptor

soluble de activador del plasminógeno tipo-urokinasa (suPAR) el más ampliamente descrito; cuyos niveles, especialmente en orina, se correlacionan con recurrencia.⁷

Este factor circulante es susceptible de ser removido por plasmaféresis, siendo esta efectiva en inducir remisión de la proteinuria de los pacientes afectados, así como en la prevención de la recurrencia.⁸ Varios protocolos de plasmaféresis han sido aplicados por diferentes centros, algunos usan un determinado número de sesiones en un período fijo de tiempo, mientras que otros lo establecen basados en la respuesta clínica del paciente (disminución o remisión de la proteinuria). Sin embargo varios autores coinciden en que la respuesta a esta terapia es mejor, si se aplica temprano tras detectarse la recurrencia.⁹

Más recientemente, resultados alentadores han sido reportados con Rituximab, un anticuerpo anti-CD20, depletor de linfocitos B, los cuales se cree están involucrados en la patogénesis de la GESF a través de la liberación del factor de permeabilidad.¹⁰

MARCO TEÓRICO

El síndrome nefrótico es una condición en la cual ocurre pérdida de proteínas a través del filtro glomerular; la proteinuria resultante se acompaña habitualmente de edema, hipoproteinemia, hiperlipidemia y otros trastornos metabólicos; y se asocia a anomalías histológicas inespecíficas del glomérulo como son cambios mínimos, proliferación mesangial difusa y glomerulosclerosis segmentaria y focal. El síndrome nefrótico se clasifica como idiopático cuando se debe a glomerulopatías primarias o bien puede ser secundario a diversas afecciones.¹¹

La incidencia del síndrome nefrótico se ha estimado en 2-7 casos por cada 100000 niños por año, y afecta a todos los grupos etáreos y étnicos.¹²

El síndrome nefrótico idiopático es la causa más común del síndrome nefrótico en niños, es también conocido como nefrosis. En los menores de 10 años de edad con síndrome nefrótico idiopático, la mayoría de los pacientes presentan lesiones glomerulares mínimas, por lo que se ha denominado “enfermedad de cambios mínimos” o “nefropatía de cambios mínimos”.¹³ Se ha observado que 90 a 95% de estos pacientes responde habitualmente al tratamiento con corticosteroides¹⁴, por lo que también han sido clasificados como “síndrome nefrótico idiopático sensible a corticosteroides “. La proporción restante de pacientes presenta lesiones histológicas que incluyen: hiper celularidad o proliferación mesangial difusa y glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF). Los niños con los dos últimos tipos de lesiones histológicas mencionadas presentan con frecuencia falta de respuesta al tratamiento con corticosteroides, por lo cual también han sido clasificados como “síndrome nefrótico idiopático resistente a corticosteroides”.

En los pacientes con síndrome nefrótico la GESF se define como una solidificación segmentaria del ovillo capilar glomerular con acúmulo de matriz extracelular; en ocasiones ocurre adhesión o sinequias entre el ovillo glomerular y a cápsula de Bowman. Algunos estudios parecen indicar que ha ocurrido incremento en la incidencia de la GESF en niños y adultos.¹⁵⁻¹⁷ La GESF se presenta en cerca del 20% de casos de síndrome nefrótico en niños y el 40 % en adultos, con una incidencia estimada de 7 por millón.¹⁸ Actualmente la GESF es la tercera causa de enfermedad renal crónica terminal en la población pediátrica y de acuerdo a datos del NAPRTCS

(North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), el 11.7% de niños sometidos a trasplante renal tiene un diagnóstico primario de GESF.²

Barisoni y colaboradores¹³ han propuesto tres variantes de la GESF: idiopática, genética y reactiva. La variante idiopática es la más frecuente en niños. D'Agati y colaboradores¹⁵ han definido cinco variantes de esta lesión histológica renal que incluyen lesión del vértice del ovillo glomerular, la variante perihiliar, la celular, la colapsante y la no específica.¹⁶⁻¹⁷

Se ha sugerido que en la patogenia de la GESF ocurre inicialmente lesión de los podocitos, probablemente a través de cuatro mecanismos^{16,17,19}:

- a) alteración en los componentes del diafragma de hendidura o interferencia con su estructura;
- b) desregulación del citoesqueleto de actina;
- c) alteración de la interacción de la membrana basal glomerular con los podocitos, y
- d) alteración de la carga negativa de superficie de los podocitos.

Aún no se encuentra claro en cual mecanismo o mecanismos interviene la acción del factor o factores circulantes con efecto proteinúrico demostrado en los pacientes con síndrome nefrótico idiopático.²⁰⁻²³ Evidencia indirecta sobre este factor circulante incluye la habilidad de modular la proteinuria por inmuoadsorción, la posibilidad de recurrencia de la enfermedad minutos después de realizado el trasplante, y la reducción de la proteinuria con plasmaféresis. A este respecto, se ha demostrado que en pacientes con síndrome nefrótico idiopático y GESF, en quienes ocurre reproducción de la enfermedad en el riñón trasplantado, el factor circulante que induce proteinuria, también altera el ciclo celular de los podocitos.²⁰ De esta manera la lesión de los podocitos sería el primer paso hacia la esclerosis; los podocitos lesionados se desprenden de la membrana basal glomerular, ya sea como consecuencia de una lesión subletal o por apoptosis. En este mecanismo, la membrana basal glomerular desnuda hace contacto con las células epiteliales parietales, formando sinequias. De esta forma, se ponen las bases para el desarrollo de la GESF.²⁴

Por otro lado, Dijkman y colaboradores²⁵ extendieron sus estudios iniciales en animales y examinaron un riñón trasplantado, removido por nefrectomía, de un

paciente que desarrolló recurrencia del síndrome nefrótico con GESF. El estudio histológico mostró que podían encontrarse en el mismo riñón algunos tipos de las lesiones histológicas propuestas por D'Agati y colaboradores.¹⁵ Los autores describen que en forma global las lesiones mostraron un amplio espectro morfológico desde lesiones colapsantes, con proliferación prominente de las células epiteliales hasta esclerosis sin hiper celularidad. El estudio dirigido a demostrar el origen de las células epiteliales en las lesiones proliferativas mostró que éstas eran predominantemente de origen parietal, es decir las que conformaban la cápsula de Bowman, más que viscerales o podocitos. Asimismo, la matriz depositada en esas células era idéntica a la que se encuentra en la cápsula de Bowman. Además, no se observó desprendimiento de los podocitos de la membrana basal glomerular o pérdida de podocitos. Los autores especulan respecto a estos resultados que posiblemente ocurre interacción entre los podocitos activados y/o lesionados y las células epiteliales parietales también activadas o lesionadas para el desarrollo de GESF; por otro lado, los podocitos activados o lesionados podrían actuar con áreas desnudas de la cápsula de Bowman, para inducir la lesión.²⁵

Histopatología Renal

La GESF se caracteriza por solidificación segmentaria del ovillo glomerular con acúmulo de matriz extracelular; además se pueden formar sinequias entre las asas capilares y la cápsula de Bowman; en las áreas de esclerosis se observa habitualmente reducción acentuada del número de podocitos. Por otro lado, en las lesiones proliferativas se ha demostrado una participación importante de las células epiteliales parietales de la cápsula de Bowman en la patogenia de la GESF.²⁵

Es frecuente el hallazgo de lesiones tubulointersticiales, en ocasiones adyacentes a las zonas de glomérulos afectados, caracterizado por fibrosis peritubular e intersticial. A nivel de los túbulos proximales se pueden encontrar gotas de reabsorción las cuales son reflejo del tráfico de albúmina y lipoproteínas, un proceso que contribuye a la lesión tubulointersticial progresiva. Es probable que la presencia de estas lesiones indique la probabilidad de una evolución tórpida, con pobre respuesta a los tratamientos instituidos.²⁰

Al estudio de inmunofluorescencia puede observarse en ocasiones depósitos de IgM y C3, pero se considera que éstos representan un atrapamiento inespecífico de macromoléculas más que un depósito específico.

Al examen con microscopio electrónico, el mayor hallazgo es la fusión extensa de los pies de los podocitos sin otras anomalías en la membrana basal glomerular. El desprendimiento de los podocitos de la membrana basal glomerular ocurre en las regiones adyacentes a las lesiones escleróticas. En estos sitios, generalmente existe acumulación de material electro-denso sintetizado por las células parietales que migraron hacia el ovillo glomerular, produciendo el efecto conocido como hialinosis.¹⁸

Tratamiento y evolución

La evolución de los niños con síndrome nefrótico corticorresistente, la mayoría de ellos con lesiones de GESF, depende de su respuesta al tratamiento instituido. Los pacientes que se mantienen en remisión de la proteinuria evolucionan habitualmente en forma favorable, con conservación de la función renal.²⁶

En una serie de 92 niños con GESF (siete de ellos con proteinuria asintomática sin síndrome nefrótico), seguidos en promedio por ocho años, Paik y colaboradores²⁷ observaron remisión completa en 36 niños (39%), remisión parcial en 14 (15%) y síndrome nefrótico persistente en 13 (14%): nueve pacientes (10%) presentaban insuficiencia renal y 20 (21%) insuficiencia renal crónica terminal. El promedio de tiempo de la presentación inicial al desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal fue de 67 ± 43 meses y la supervivencia renal a los cinco, diez y quince años fue de 84, 64 y 53%, respectivamente.²⁷ En otra serie de 60 niños y adolescentes estudiados por Gipson y colaboradores²⁶ se observó remisión completa en 20%, remisión parcial en 33% y no remisión en 47% de los pacientes, con diferentes modalidades de tratamiento principalmente inhibidores de calcineurina y de la enzima convertidora de angiotensina.

Se han considerado como factores predictivos de evolución a insuficiencia renal crónica en niños con GESF, los siguientes: edad mayor a seis años, creatinina sérica mayor a 1 mg/dL y no respuesta inicial al tratamiento con corticosteroides.²⁸

Recurrencia de la GESF en el trasplante renal

Aproximadamente 30% a 50% de los pacientes con síndrome nefrótico y lesiones de GESF presentarán recurrencia de la enfermedad después de practicado un trasplante renal.²⁹⁻³⁰

El diagnóstico de la recurrencia de GESF usualmente se basa en la detección de proteinuria en rango nefrótico en pacientes quienes previamente habían presentado un uroanálisis normal tras el trasplante. Existen casos de recurrencia inmediata de la GESF en los cuales el paciente desarrolla proteinuria profunda en las primeras horas del período postrasplante sin haber presentado un análisis de orina normal previamente.

La recurrencia de la proteinuria puede ocurrir en un período de horas a días después de realizado el trasplante renal, lo cual incrementa significativamente el riesgo de disfunción renal y pérdida temprana del injerto.³¹

Cuando se realiza una biopsia renal temprana del riñón trasplantado se puede observar extensa fusión de los podocitos; la severidad de la fusión de los podocitos se correlacionan con la gravedad de la proteinuria, lo cual apoya el concepto del papel principal que desempeñan los podocitos en la fisiopatología de la enfermedad.³⁰ Sin embargo en los casos de biopsia renal realizada tempranamente los hallazgos histopatológicos pueden limitarse a los descritos en los podocitos sin encontrarse necesariamente un patrón de esclerosis segmentaria a nivel glomerular. Esto refleja el rápido inicio de la enfermedad postrasplante en oposición con el curso más prolongado de la enfermedad en riñones nativos.³¹

Estudios recientes reportan la incidencia de la recurrencia de la GESF en rango de 6 a 55%, con amplias variaciones individuales en casos de una misma serie.³¹

Al comparar los pacientes con recurrencia de la GESF con la recurrencia en el riñón trasplantado de otras glomerulopatías, se ha observado que en la primera situación se duplica el riesgo de pérdida del injerto.³⁰ Varias condiciones clínicas han sido reconocidas como factores de riesgo de recurrencia incluyen principalmente los siguientes:³²

- a) edad menor de 6 años al diagnóstico de síndrome nefrótico;

- b) proliferación mesangial como patrón histológico en la biopsia realizada a los riñones nativos.
- c) progresión rápida de la enfermedad hacia el desarrollo de la insuficiencia renal termina, en un período menor de 3 años;
- d) proteinuria masiva en el período previo al trasplante;
- e) nefrectomía bilateral pretrasplante
- f) etnia no afro-americana y
- g) pérdida de un trasplante previamente debido a recurrencia de la enfermedad.

La GESF recurrente puede llevar a la pérdida del injerto renal, entre el 30 al 50% de casos evolucionarán desfavorablemente. En una serie de pacientes reportados por Schachter y colaboradores³³ la recurrencia de la GESF incrementó la ocurrencia de muerte y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) de 12 a 27%. De manera similar, en una revisión de 2687 adolescentes sometidos a trasplante renal incluidos en la base del NAPRTCS entre 1987 y 2001, de los cuales 338 tenía GESF primaria, la recurrencia de la misma fue la responsable del 15% de las falla de injerto (17% en receptores de donantes vivo relacionados y 14% en receptores de donante cadavérico).³⁴ La recurrencia de la GESF resulta en una pérdida de la ventaja esperada de un injerto proveniente de un donante vivo. Sin embargo el tipo de donador (vivo versus cadavérico) no influye en el riesgo de recurrencia.³⁵

A pesar de los esfuerzos aunados de varios investigadores, la recurrencia de la GESF en los pacientes aún es impredecible y el pronóstico de la GESF después del trasplante es considerado de cuidado por el riesgo de recurrencia.

El factor circulante

La recurrencia de la proteinuria en el período inmediato al trasplante sugiere que hay un factor circulante responsable tanto del desarrollo de la enfermedad original como de su recurrencia.

Varios factores circulantes han sido propuestos como causa de GESF, incluyendo citoquina-1 cardiotropina-similar (CLC-1) y la forma soluble del receptor activador de

la uroquinasa tipo plasminógeno (suPAR).⁶ Aunque el CLC-1 es inactivado por galactosa, el uso de galactosa en infusión para inhibir laa recurrencia de la GESF no ha tenido resultados positivos de manera uniforme.³⁶

Al momento actual, la evidencia más importante sugiere que el factor de permeabilidad circulante es el receptor soluble de uroquinasa (suPAR), la forma soluble del receptor activador de la uroquinasa tipo plasminógeno (uPAR). El receptor activador de la uroquinasa tipo plasminógeno (uPAR) es una proteína de membrana que puede ligar al activador de plasminógeno tipo uroquinasa, vitronectina e integrinas.

En ratones carentes de uPAR, el tratamiento con o la sobreexpresión de suPAR se ha relacionado con un incremento en la señalización a través de integrinas $\alpha\beta 3$ a nivel de los podocitos, con la resultante fusión extensa de los procesos podocitarios y proteinuria.³⁷ Este efecto se puede prevenir con la aplicación de anticuerpos específicos en contra de uPAR.

Debido a que suPAR es un reactante de fase aguda, su nivel está incrementado en enfermedades inflamatorias. En un estudio de cohorte, los niveles de suPAR estuvieron incrementados en el 70% de los pacientes con GESF, versus solo el 6% de los pacientes en el grupo control.³⁷⁻³⁸ Sin embargo, los niveles de suPAR también estuvieron incrementados es pacientes con GESF secundaria y no lograron establecer diferencias entre niños con GESF y aquellos con otras enfermedades renales. Adicionalmente, los niveles séricos de uPAR estuvieron incrementados en todos los pacientes sometidos a trasplante renal independientemente de la enfermedad renal de base.

Franco Palacios y colaboradores⁷ midieron los niveles de suPAR tanto séricos como urinarios en 86 pacientes receptores de trasplante renal antes del trasplante, posteriormente también realizaron la medición de niveles de suPAR en sangre y orina de 10 donantes renales vivos. Los investigadores encontraron que tanto los niveles séricos como urinarios se correlacionan con la proteinuria y albuminuria. Lo niveles en suero se encontraron incrementados en todos los receptores de trasplante renal, y no fueron útiles para diferenciar la enfermedad primaria. Sin embargo, los niveles en orina fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes en quienes la GESF recurrió luego del trasplante, concluyendo que el suPAR urinario podría ser útil para predecir el riesgo de recurrencia de la GESF tras el trasplante renal.

La demostración de un factor o varios factores de permeabilidad precisos como responsables de la recurrencia aún no ha sido posible. Hallazgos recientes han confirmado el rol primordial de los podocitos en el desarrollo de la GESF, y diferentes vías ligadas a antígenos podocitarios han sido asociadas al curso de la enfermedad, así como a la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, se ha postulado que las proteínas B71 y SMLPD-3b (ambas expresadas en la membrana del podocito) podrían interactuar directamente con el citoesqueleto para inducir despegamiento de los procesos podocitarios, en respuesta al factor de permeabilidad.³²

Tratamiento:

La falta de un consenso acerca del tratamiento de la recurrencia de la GESF hace difícil elegir una modalidad terapéutica única. El tratamiento de la GESF en el trasplante renal, tanto recurrente como *de novo*, constituye un reto clínico. Desafortunadamente, la mayoría de los reportes consisten en pocos casos o inclusive casos únicos. Los estudios de las estrategias disponibles son escasos y han mostrado resultados poco claros o conflictivos, posiblemente debido a su naturaleza retrospectiva, diseño no controlado, limitado número de pacientes incluidos y cortos períodos de seguimiento. Adicionalmente, mientras los estudios experimentales han sido la base de la mayoría de avances en nuestro conocimiento de la fisiopatología de la GESF, el tratamiento aplicado aún es en su mayoría empírico. Algunos datos preliminares interesantes han sido reportados con el uso de terapias nuevas, sin embargo son necesarias mayor evaluación y validación.

Dentro de las estrategias descritas se encuentran las siguientes:

Plasmaféresis o recambios plasmáticos:

La aplicación de los recambios plasmáticos o plasmaféresis para el tratamiento de la recurrencia de la GESF se ha basado en la hipótesis de la presencia de un factor circulante de permeabilidad, mismo que puede ser removido de la circulación sanguínea con objetivo tanto terapéutico como preventivo.

Durante la plasmaféresis la sangre total es removida del paciente y esta pasa a través de un dispositivo médico externo, el cual separa el plasma de los componentes celulares de la sangre. El plasma tras ser removido es reemplazado con una solución coloidal (albúmina). Los componentes celulares son retornados al paciente.³⁹ A través

de la remoción del plasma, se eliminan moléculas de alto peso molecular del espacio intravascular, incluidos anticuerpos, complejos inmunes, toxinas y factores circulantes.

A pesar de la no probada relación de causalidad entre el factor circulante y a recurrencia de la GESF, la plasmaféresis continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de esta entidad clínica, desde el primer reporte de su aplicación exitosa por Zimmerman en 1985. Una revisión sistemática realizada por Ponticelli y colaboradores³ mostró que los recambios plasmáticos inducen remisión parcial o completa en el 70% de los pacientes pediátricos y en el 63 % de los pacientes adultos con recurrencia de la GESF tras el trasplante.

El tratamiento con recambios plasmáticos reduce la proteinuria y prolonga la sobrevida del injerto en series de casos pediátricos y es más efectiva en la preservación de la función renal cuando es aplicada de manera temprana tras el diagnóstico de la recurrencia.

Greenstein y colaboradores⁹ reportaron una recurrencia de 40% (8/20) en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal por ERCT secundaria a GESF. Seis de estos pacientes recibieron plasmaféresis, alcanzándose la remisión en cinco de ellos. Una de las observaciones realizadas por los autores incluyó la evidencia de remisión más temprana si los recambios se aplicaban en las primeras 48 horas de ocurrida la recurrencia. La recurrencia de la GESF está asociada a resultados desfavorables del injerto, por lo que alcanzar la remisión mejora la sobrevida del mismo. El número de sesiones de plasmaféresis necesarias para alcanzar remisión aún no se ha establecido y se recomienda determinar el número total de las sesiones de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

El uso de plasmaféresis profiláctica en pacientes con factores de riesgo para recurrencia de la GESF también ha sido evaluada en niños. En un estudio en niños japoneses, realizado por Ohta y colaboradores,⁴⁰ se demostró una tasa de recurrencia de la GESF del 33% en el grupo de pacientes que recibió recambios plasmáticos previos al trasplante renal, comparado con una tasa del 66% en aquellos que no recibieron plasmaféresis profiláctica. Debido a que la predicción de la recurrencia de esta entidad clínica aún no es del todo factible, el escogimiento de los pacientes que se beneficiarán con esta estrategia profiláctica es difícil. Los recambios plasmáticos

profilácticos podrían ser más beneficiosos en el caso de pacientes con el antecedente de haber presentado recurrencia en un injerto previo.

También se ha descrito un efecto positivo con inmunoadsorción en algunas publicaciones, sin embargo aún se requiere de estudios para definir su beneficio en comparación con plasmaféresis.

Corticosteroides:

Los corticosteroides pueden actuar estabilizando el citoesqueleto de actina, y por lo tanto preservando la permeabilidad de la membrana basal glomerular, adicionalmente reducen la apoptosis podocitaria al bloquear la vía PI3K/Akt.⁴¹

La eficacia del tratamiento esteroideo en la GESF recurrente jamás ha sido evaluada en ensayos clínicos, sin embargo, considerando su esencial papel en el tratamiento de la GESF en riñones nativos, varios esquemas de corticosteroides han sido aplicados como terapia para la recurrencia de la GESF. Shishido y colaboradores⁴² reportaron resultados favorables en pacientes pediátricos con recurrencia de la GESF tras el trasplante en respuesta a un tratamiento combinado de metilprednisolona en pulsos (20mg/kg por 3 días consecutivos en las semanas 1, 3 y 5 tras el diagnóstico) y ciclosporina en dosis altas.

Ciclosporina:

La ciclosporina (CsA) es comúnmente utilizada como tratamiento de primera línea para el síndrome nefrótico corticorresistente o dependiente, mismo que cursa con GESF en la mayoría de los casos. Sin embargo, la CsA no parece prevenir la recurrencia postrasplante de la GESF cuando es utilizada como parte del esquema inmunosupresor del paciente trasplantado.

Evidencia limitada apoya la administración de dosis altas de ciclosporina para alcanzar la remisión de la GESF recurrente. Salomon y colaboradores⁴³ reportaron remisión de la proteinuria en 82% (14/17) de pacientes pediátricos tras la administración de CsA intravenosa, siendo esta remisión mantenida en 64% de ellos. Sin embargo la ciclosporina fue administrada conjuntamente con sesiones de plasmaféresis haciendo difícil evaluar su real peso terapéutico.

Ciclofosfamida:

Ciclofosfamida (CFM) es un agente alquilante que inhibe la duplicación del ADN, llevando a muerte celular. Una serie reciente de 11 pacientes pediátricos con recurrencia de la GESF quienes fueron tratados con un curso de dos meses de CFM (2mg/kg/d) y sesiones de plasmaféresis, mostró remisión inicial en 9 de 11 pacientes, manteniéndose 7 de ellos libres de la enfermedad tras un período de seguimiento de 32 meses.⁴⁴

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina:

Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA) tienen un papel importante en el control de la presión, pero también poseen un efecto antiproteinúrico y antiinflamatorio sistémico. La inhibición del SRA representa una importante estrategia terapéutica en las enfermedades glomerulares que cursan con proteinuria, como lo es la GESF, en sus tipos recurrente o *de novo*.³²

A pesar de que varios reportes han sugerido a los bloqueadores SRA como un tratamiento efectivo para esta enfermedad, el uso de estas drogas en asociación con otras medidas terapéuticas limita el juicio final de su real efecto terapéutico como droga individual. Su aplicación deberá realizarse en dosis máximas toleradas para reducir la proteinuria y proteger al riñón de la lesión progresiva.

Terapias nuevas

Rituximab:

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B. Esta droga ha sido utilizada para el tratamiento de la recurrencia de la GESF, sin embargo la experiencia en pediatría es limitada. En un estudio retrospectivo realizado por Kumar y colaboradores⁴⁵, se revisaron los resultados de 8 pacientes pediátricos con GESF recurrente tratados con Rituximab (1 a 4 dosis) después de haber presentado una respuesta parcial o mínima con plasmaféresis. Se observó remisión completa en 2 de los 8 pacientes y respuesta parcial en 4 de ellos. La dosis recomendada para este uso terapéutico es de 375mg/m², con un número total de dosis muy variable.

Abatacept:

Abatacept es un agente biológico, específicamente es una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina ligada al dominio extracelular del antígeno citotóxico de linfocito T CTLA-4, una molécula capaz de ligarse a la proteína B7, que actúa como modulador de coestimulación selectivo dado que inhibe la coestimulación de las células T.

Recientemente ha sido propuesto como una estrategia terapéutica nueva para la recurrencia de la GESF. Yu y colaboradores⁴⁶ han reportado resultados positivos en 4 pacientes (2 niños) afectados por GESF recurrente, misma que fue resistente al uso de Rituximab. Estos pacientes recibieron Abatacept en dosis entre 250mg y 500mg al día, esta terapia se aplicó en combinación con sesiones de plasmaféresis. Todos los pacientes presentaron y mantuvieron disminución de la proteinuria después de 10 a 48 meses de seguimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) es la glomerulopatía con mayor número de recurrencias tras el trasplante renal, desarrollándose en un alto porcentaje de los receptores, otorgando un efecto negativo por mayor susceptibilidad para rechazo agudo y pérdida de la función del injerto.

Sorprende el amplio rango encontrado en el porcentaje de recidivas, entre el 10 y el 100%, si bien los márgenes habituales se sitúan entre el 30 y 50 %. Tampoco hay unanimidad en la valoración de pérdidas del injerto por recidiva como causa directa.

Por otro lado, se han intentado identificar factores de riesgo de recidiva, dependientes del receptor, donante, compatibilidad HLA y tratamiento inmunosupresor. Entre los factores dependientes del receptor, se mencionan la edad de diagnóstico del síndrome nefrótico, una rápida evolución desde el diagnóstico de síndrome nefrótico a ERCT, entre otros. Son numerosos los estudios dirigidos a identificar los factores de riesgo de recidiva de GESF. Sin embargo, los trabajos publicados, o bien analizan un número pequeño de pacientes, o los datos son extraídos de registros generales de trasplante, aportando escasa información sobre las características clínicas y la anatomía patológica de la población estudiada. Adicionalmente los reportes corresponden a pacientes en su mayoría anglosajones, europeos o de origen asiático; siendo importante determinar las características demográficas propias de nuestra población y su posible asociación con riesgo de recurrencia.

Se han informado numerosas estrategias terapéuticas y preventivas que han resultado exitosas o parcialmente exitosas. Actualmente, la plasmaféresis es el método más utilizado para prevenir y tratar la recurrencia en receptores con síndrome nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria a nivel mundial, repitiéndose esta situación en nuestro medio; por lo que es necesario determinar y analizar la respuesta de nuestros pacientes a esta y otras líneas de tratamiento para poder establecer un protocolo específico en su manejo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la prevalencia de recurrencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria en pacientes con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GESF, demostrada por biopsia, que recibieron un trasplante renal atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período comprendido entre 2005 a 2015?

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento no contamos con datos estadísticos acerca de esta enfermedad en los pacientes sometidos a trasplante renal en nuestra Institución, por cuanto es importante esclarecer la prevalencia real de esta patología, así como los factores de riesgo asociados a su presentación y la respuesta al tratamiento que tienen los pacientes; con el fin de establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas que permitan mejorar el pronóstico del paciente trasplantado.

OBJETIVOS

Objetivo general

Medir la prevalencia de recurrencia de GEFS en pacientes sometidos a trasplante renal en este Instituto de Salud en un período de 10 años

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes que presenta recurrencia de la enfermedad.
2. Conocer los posibles factores de riesgo que se relacionan con recurrencia de la enfermedad.
3. Evaluar a respuesta a los diferentes tratamientos administrados a estos pacientes, ya sea con fines profilácticos o terapéuticos.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: De una Cohorte, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrolectivo.

MUESTRA: Todos los pacientes con diagnóstico de recurrencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria tras recibir un trasplante renal, quienes cuenten con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GESF, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período comprendido entre 2005 a 2015

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes pediátricos menores de 18 años que tuvieron diagnóstico de recurrencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria tras recibir un trasplante renal.

Pacientes con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GESF, demostrado por biopsia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con biopsia compatible con GESF con diagnóstico primario diferente a síndrome nefrótico

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizará la distribución de las variables para probar normalidad con test de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias encontradas en variables cuantitativas se analizarán con prueba de t-student o U Mann-Witney según sea el caso. Las diferencias entre más de dos grupos se analizarán con ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se analizarán con Chi-cuadrada.

La base de datos se hará en Excel versión y se analizará con SPSS Versión 21.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Característica biológica que diferencia a hombres de mujeres	Se usará la fecha de nacimiento consignada en el expediente	Dicotómica nominal.	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico expresada en años y/o meses	Se usará la fecha de nacimiento consignada en el expediente	Cuantitativa, discreta	Años
Edad al diagnóstico de Síndrome nefrótico (SN)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de SN	Se usará la fecha registrada en el expediente	Dicotómica, nominal	0 (Riesgo Bajo <6 años >15 años) 1 (Riesgo Alto 6-15 años)
Peso	Medida de la masa corporal del paciente	Medida de masa corporal captada al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Kilogramos
Talla	Medida de Altura o longitud de un individuo	Medida de altura o longitud captada al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Centímetros
Creatinina Sérica	Producto de desecho de la degradación de creatina en el músculo esquelético	Valor determinado en laboratorio Institucional	Cuantitativa continua	mg/dL
Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)	Flujo neto de ultrafiltrado que pasa a través de la membrana glomerular en una unidad de tiempo	Valor calculado mediante fórmula de Bedside Schwartz	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m ² SC
Antecedente de enfermedad renal en familiares	Historia positiva de patología renal en familiares de primer grado	Antecedente recabado en el expediente de antecedentes de enfermedad renal de origen glomerular en familiares	Cualitativa dicotómica	Sí No
Número de hospitalizaciones secundarias a SN	Ingresos hospitalarios secundarios a complicaciones asociadas al SN	Sumatoria de los ingresos hospitalarios por complicaciones asociadas al SN ya sean infecciosas o por requerimiento de albúmina	Cuantitativa discreta	Número de hospitalizaciones
Tiempo de evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT)	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SN hasta el desarrollo de ERCT	Fecha registrada en el expediente en la que el paciente presenta TFG ≤ 20 ml/min/1.73m ²	Cuantitativa discreta	Meses

Terapia de reemplazo renal (TRR)	Conjunto de técnicas de depuración extracorpórea que permiten el reemplazo de la función renal	Antecedente recabado del expediente sobre el uso de cualquier modalidad de TRR por el paciente de manera crónica	Cualitativa nominal	0 Ninguna 1 Hemodiálisis 2 Diálisis peritoneal 3 Ambas
Hallazgos en la biopsia renal (con/sin proliferación mesangial)	Técnica diagnóstica que permite la extracción de un fragmento de tejido renal para su análisis en el laboratorio	Presencia de patrón histológico compatible con proliferación mesangial difusa en los riñones nativos del paciente	Cualitativa dicotómica	Sí No
Tratamiento para SN	Terapia aplicada para lograr remisión del SN	Número de medicamentos administrados al paciente para tratamiento del SN	Cualitativa ordinal	1 (un fármaco) 2 (dos fármacos) 3 (tres o más fármacos)
Proteinuria antes del trasplante renal	Presencia de proteínas en la orina	Valor de proteinuria registrado previo al trasplante. Medida por método de ácido sulfosalicílico, relación albúmina/creatinina o medición en 12 horas. Se divide en negativa (1), significativa (2) o nefrótica (3) (Ver anexo 1)	Cualitativa nominal	1 Negativa 2 Significativa 3 Nefrótica
Remisión de SN	Proteinuria negativa	Valor de proteinuria registrado previo al trasplante. Se divide en Sí (1): negativa, No (2): nefrótica, Parcial (3): significativa.	Cualitativa nominal	1 Sí 2 No 3 Parcial
Tipo de donador	Persona viva o que ha muerto recientemente, de la cual se remueven órganos o tejidos con el propósito de realizar un trasplante	Estado del donador al momento del trasplante: vivo o fallecido	Cualitativa dicotómica	Vivo Cadavérico
Tiempo de isquemia fría	Período de almacenamiento frío o perfusión a través de una máquina	Tiempo transcurrido entre el pinzamiento del pedículo vascular del donante y la salida del injerto del hielo	Cuantitativa discreta	Minutos
Inmunosupresión	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno	Esquema de medicamentos inmunosupresores utilizados antes y después del trasplante	Cualitativa nominal	1 Basiliximab+PDN+FK+MMF 2 Basiliximab+PDN+CsA+MMF 3 Basiliximab+PDN+CsA+Siroli mus

Recurrencia de la GESF	Reproducción de la enfermedad tras el trasplante renal	Proteinuria en rango nefrótico en el período postrasplante. Medida por método de ácido sulfosalicílico, relación albúmina/creatinina o medición en 12 horas	Cualitativa dicotómica	Sí No
Tiempo en el que ocurrió la recurrencia	Tiempo transcurrido desde la realización del trasplante renal y el apareamiento de la proteinuria	Días transcurridos desde el trasplante hasta una determinación de proteinuria en rango nefrótico	Cuantitativa discreta	Días
Plasmaféresis (PE) preventivas	Procedimiento extracorpóreo, en el cual se remueve la sangre de un paciente y es separada en sus componentes, permitiendo posteriormente que sólo los elementos deseados retornen al paciente	Plasmaféresis realizadas en el período pre trasplante	Cualitativa dicotómica	Sí No
Número de PE preventivas	Cantidad de plasmaféresis aplicadas con objetivo profiláctico	Número de sesiones de PE realizadas en el período pretrasplante	Cuantitativa discreta	Número de sesiones
Nefrectomía pretrasplante	Operación quirúrgica en la que se extirpa total o parcialmente uno o ambos riñones	Antecedente recabado en el expediente de realización de nefrectomía en el paciente antes de ser sometido a trasplante renal	Cualitativa Dicotómica	Sí No
Tratamiento por recurrencia	Terapia aplicada para lograr remisión de la proteinuria secundaria a la recurrencia	Esquema de procedimiento o fármacos empleados en el paciente con diagnóstico de recurrencia	Cualitativa nominal	0 Ninguno 1 PE + CsA 2 PE + FK 3 PE + CsA + Rituximab 4 PE + FK + Rituximab
Número de PE por recurrencia	Cantidad de plasmaféresis aplicadas para tratamiento de recurrencia	Antecedente recabado del expediente sobre el número de sesiones que se aplicaron con fines terapéuticos	Cuantitativa discreta	Número de sesiones
Tiempo de inicio de PE	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de recurrencia y la realización de la	Antecedente recabado del expediente sobre el tiempo en días tras el cual se inician las	Cuantitativa discreta	Días

	primera sesión de plasmaféresis	sesiones de plasmaféresis con fines terapéuticos		
Remisión	Estado de ausencia de actividad de una enfermedad en pacientes con una enfermedad conocida	Respuesta a la terapia instaurada para manejo de la recurrencia. Clasificada como: no remisión (1): persistencia de proteinuria en rango nefrótico; remisión completa (2): negativización de la proteinuria; remisión parcial (3): reducción de la proteinuria a rango significativo; segunda recurrencia (4): negativización de la proteinuria y posterior reaparición de la misma en rango nefrótico.	Cualitativa nominal	1 No remite 2 Remisión completa 3 Remisión parcial 4 Nueva recurrencia
Niveles de inmunosupresión óptimos	Niveles séricos mínimos de determinada droga inmunosupresora necesarios para evitar eventos de rechazo del injerto	Valor determinado en laboratorio comparado con los valores objetivos de acuerdo al Protocolo de Trasplante Renal del Hospital infantil de México Federico Gómez 2015. Ver anexo 2	Cualitativa dicotómica	Sí No
Eventos de rechazo	Asociación de deterioro de la función renal y lesiones histológicas renales compatibles con el rechazo	Aumento de la creatinina en suero más de 20% o 0.3 mg/dL sobre el nivel basal asociado a cambios histológicos en biopsia del injerto compatibles con rechazo	Cualitativa dicotómica	Sí No

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Trece receptores de trasplante renal con síndrome nefrótico variedad GESF como diagnóstico de base fueron incluidos en este estudio, y se realizó seguimiento de la evolución a un año tras el trasplante renal. Las características clínicas se muestran en la **Figura 1**.

La distribución por sexos fue masculinos 9 (69.2%) y femeninos 4 (30.8%).

La mayoría de ellos se presentó con síndrome nefrótico antes de los 6 años de vida, un total de 9 pacientes (69.2%), tres pacientes (23.1%) debutaron entre los 6 y 12 años y solo 1 (7.7%) superaba los 12 años al diagnóstico. Cuatro pacientes (30.7%) fueron sometidos a nefrectomía previa al trasplante como manejo preventivo de la recurrencia. Un solo paciente (7.6%) recibió plasmaféresis profiláctica, con un total de 2 sesiones previas al trasplante.

Recurrencia:

Luego del trasplante, la GESF recurrió en 8 de los 13 pacientes (61.5%). La recurrencia no se presentó de forma inmediata en la mayoría de los pacientes, siendo el rango de días de presentación de 1 a 45, con promedio de 9.7 días. Un paciente tuvo recurrencia a pesar de la plasmaféresis profiláctica y los cuatro pacientes sometidos a nefrectomía pretrasplante presentaron recurrencia de la enfermedad posteriormente (100%).

La relación entre varias condiciones pre-trasplante y la recurrencia de GESF fue analizada (**Tabla 1**); se encontró asociación significativa entre el número de hospitalizaciones secundarias a síndrome nefrótico en la etapa pretrasplante y el riesgo de recurrencia, con 2.5 (1.3-7.0) eventos en el grupo con recurrencia en comparación con 0.0 (0.0-1.5) eventos en el grupo sin recurrencia (p 0.019). El resto de asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

La edad menor de 6 años al diagnóstico de síndrome nefrótico fue más frecuente en los pacientes con recurrencia (p 0.093). El tiempo de evolución a ERCT, fue mayor en aquellos que presentaron recurrencia con una media de 44 meses versus 22 meses en aquellos sin recurrencia (p 0.071). La presencia de proliferación mesangial difusa en la biopsia de riñones nativos predominó en el grupo con recurrencia (75.5%). Dentro del grupo con recurrencia se observó requerimiento de tres o más fármacos inmunosupresores para el manejo del síndrome nefrótico, en el 62.5% de ellos. La proteinuria en rango nefrótico previa al trasplante prevaleció en el grupo con recurrencia, presentándose en el 75.5%.

Tratamiento de la recurrencia:

Se inició plasmaféresis (PF) en todos los pacientes con diagnóstico de recurrencia (**Figura 4**), con una media de 3 días para su inicio tras el diagnóstico (1 – 6 días). El número total de plasmaféresis se estableció de acuerdo a la respuesta clínica, con una media de 13.8 sesiones por paciente (5-37 sesiones). Fueron necesarias un mínimo de 5 sesiones de plasmaféresis para conseguir remisión completa. Se alcanzó

la remisión completa en el 71% (5) de los pacientes, un paciente presentó una nueva recurrencia y un paciente no remitió a pesar del tratamiento (**Figura 3**).

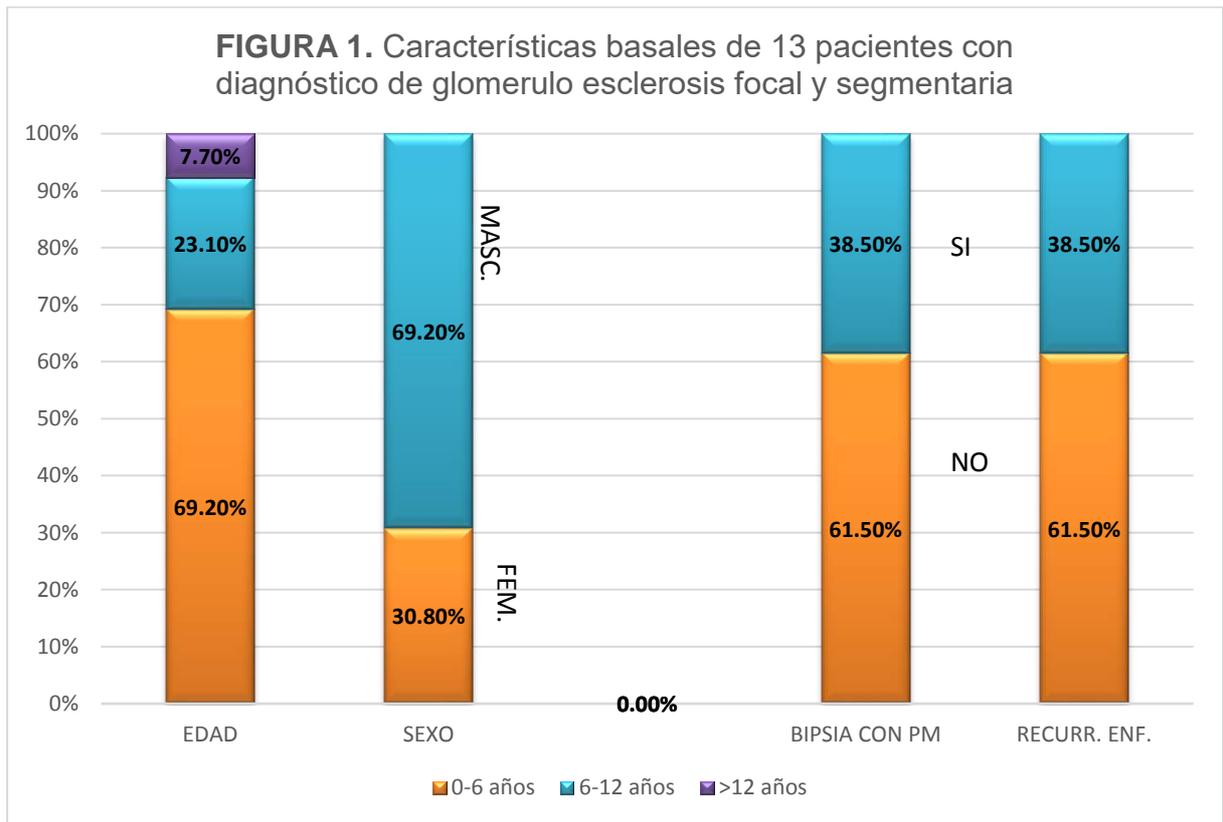
Tres esquemas de tratamiento en combinación con plasmaféresis se aplicaron (**Figura 2**); el 42% (3) de pacientes recibió PF + Tacrolimus + Rituximab, el 30% (2) recibió PF + Ciclosporina + Rituximab y el 29% (2) recibieron plasmaféresis + Tacrolimus. Un total de 5 pacientes (71.4%) recibieron Rituximab, una sola dosis de 375mg/m²SC, de ellos el 80% (4) presentó remisión completa y el 20% (1) no remitió durante el período de seguimiento.

La respuesta al tratamiento se describe en 7 de los 8 pacientes con recurrencia por pérdida de seguimiento de uno de ellos, lo mismo aplica para la evolución del injerto.

Evolución del injerto:

Los siete pacientes con recurrencia de la GESF en quienes se hizo el seguimiento presentaron tasas de filtrado glomerular menores (34.5-61.7 ml/min/1.73m²SC) tras 12 meses en comparación con aquellos que no presentaron recurrencia (54.0-80.5 ml/min/1.73m²SC) (**Tabla 2**). Además el 25% (2) de los pacientes recurridos persistió con proteinuria en rango nefrótico, correspondientes a los dos pacientes sin remisión y con nueva recurrencia respectivamente. Los eventos de rechazo agudo del injerto fueron exclusivos del grupo con recurrencia de la enfermedad, presentándose en el 42.8% de ellos. En el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses pos-trasplante se evidencia una tasa de filtrado glomerular estable en aquellos pacientes en quienes se alcanzó la remisión completa, mientras que en los que no remitieron o recayeron por segunda ocasión el deterioro fue progresivo (**Figura 5**).

FIGURA 1. Características basales de 13 pacientes con diagnóstico de glomerulo esclerosis focal y segmentaria



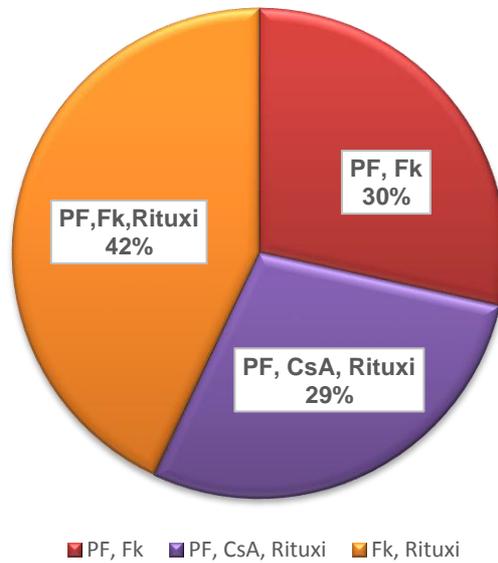
Masc: Masculino, Fem: Femenino, PM: Proliferación Mesangial, Recurr. Enf: Recurrencia de la Enfermedad.

TABLA 1. Evaluación de los **Factores de Riesgo** para la Recurrencia de Glomérulo esclerosis Focal y Segmentaria en el trasplante renal.

n=13	Con Recurrencia (n=8)	Sin Recurrencia (n=5)	P
Edad de diagnóstico [años] (mdn, RIQ)	4.0 (2.5-6.0)	10.0 (5.5-11.0)	0.093
Edad de riesgo: (n, %) Bajo: 6 a 15 años Alto: <6 o >15 años	5 (62.5) 3 (37.5)	1 (20.0) 4 (80.0)	0.266
TFG al diagnóstico [ml/min/1.73] (mdn, RIQ)	63.5 (26.0-81.0)	32.0 (18.0-68.0)	0.284
Número de Hospitalizaciones secundarias a Sx Nefrótico (mdn, RIQ)	2.5 (1.3-7.0)	0.0 (0.0-1.5)	0.019*
Tiempo de evolución a ERC desde Dx. [meses] (mdn, RIQ)	44.0 (20.3-69.0)	22 (11.5-40.0)	0.171
Tiempo de Isquemia [minutos] (mdn, RIQ)	29.0 (25.5-911.3)	30.0 (24.5-879.0)	0.883
Antecedentes Heredo Familiares de ERC. • Si • No	1 (12.5) 7 (87.5)	0 5 (100.0)	1.000
Presencia de Proliferación Mesangial en la Biopsia renal: (n, %) • Si • No	6 (75.5) 2 (25.0)	2 (40.0) 3 (60.0)	0.293
Número de fármacos utilizados para el tratamiento de Sx. Nefrótico (n, %) • Un fármaco • Tres ó más fármacos	3 (37.5) 5 (62.5)	3 (60.0) 2 (40.0)	0.592
Respuesta al Tratamiento del Síndrome Nefrótico: (n, %) • Remisión total • Parcial • No Remitió	1 (12.5) 1 (12.5) 6 (75.0)	0 1 (20.0) 4 (80.0)	0.748
Grado de proteinuria previa al trasplante. (n, %) • Negativa • Significativa • Rango Nefrótico	0 2 (25.0) 6 (75.5)	0 2 (40.0) 3 (60.0)	1.000

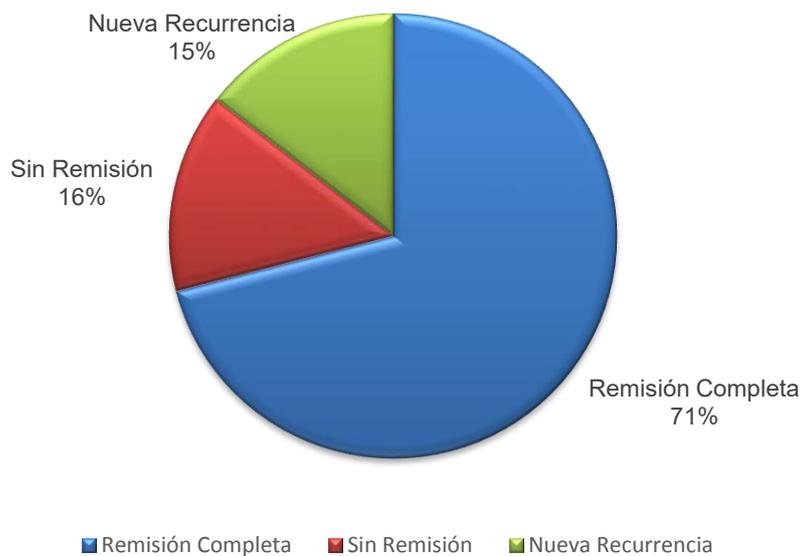
Prueba de U de Mann-Whitney y Prueba exacta de Fisher.
Para una p estadísticamente significativa < a 0.05.

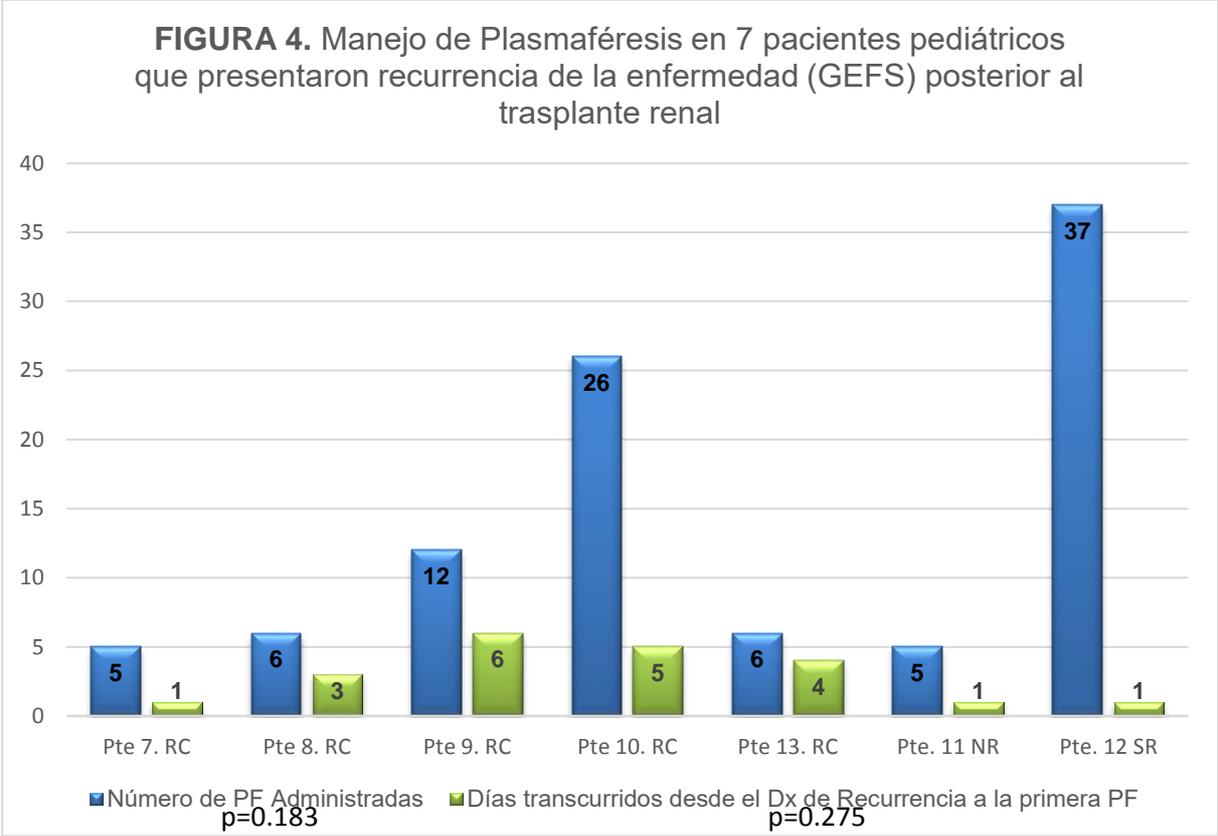
Figura 2. Esquemas de tratamiento utilizados para tratar la recurrencia de la enfermedad posterior al trasplante renal en 7 pacientes con GEFS



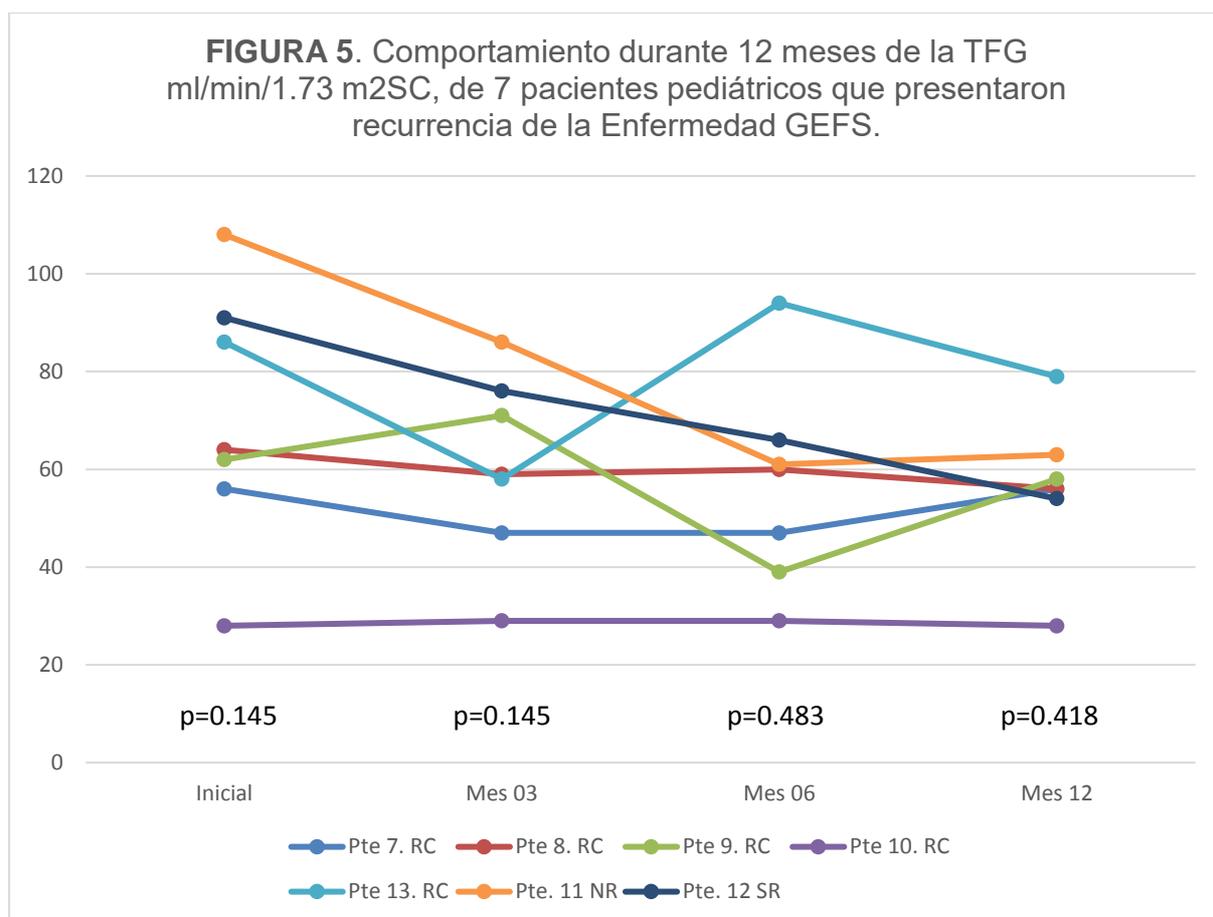
Fk: Tacrolimus, CsA: Ciclosporina, Rituxi: Rituximab, PF: Plasmaféresis

Figura 3. Respuesta al tratamiento de recurrencia de la enfermedad en 7 pacientes pediátricos con GEFS





Prueba de Kruskal-Wallis. Para una p estadísticamente significativa < 0.05.
 Pte: Paciente, RC: Recurrencia Completa, SR: Sin Recurrencia, NR: Nueva Recurrencia



Prueba de Kruskal-Wallis. Para una p estadísticamente significativa < 0.05.

Pte: Paciente, RC: Remisión Completa, SR: Sin Remisión, NR: Nueva Recurrencia

TABLA 2. Comparación de la Función Renal de 12 pacientes pediátricos, con y sin recurrencia de la enfermedad (GEFS). Evaluación 12 meses posterior al trasplante renal.

n=12	Con Recurrencia (n=7)	Sin Recurrencia (n=5)	P
TFG [ml/min/1.73] (mdn, RIQ)	56.0 (34.5-61.7)	57.0 (54.0-80.5)	0.354
Proteinuria. (n, %)			
• Negativa	6 (75.5)	5 (100.0)	0.487
• Significativa	0	0	
• Nefrótica	2 (25.0)	0	
Presencia de Rechazo. (n, %)			
• Si	3 (42.8)	0	.
• No			

Prueba de U de Mann-Whitney y Prueba Exacta de Fisher. Para una p estadísticamente significativa < 0.05

DISCUSIÓN

La recurrencia de la GESF es muy prevalente, con rangos entre 20 y 50% en diferentes centros ²⁹⁻³⁰. Nuestros resultados demostraron una prevalencia algo más alta, del 61.5%, similar a la reportada en dos estudios que incluyeron únicamente pacientes pediátricos (43-55%)⁸⁻⁴⁷.

A pesar de los numerosos factores de riesgo descritos para recurrencia⁵⁻⁴⁸, no existe aún un consenso acerca de cuales representan mayor riesgo.

En nuestra serie de pacientes no encontramos ninguna asociación con significancia estadística entre recurrencia de la GESF y los factores de riesgo reportados, aunque encontramos edad más temprana al diagnóstico de la enfermedad primaria (4 años vs 10 años) en los pacientes que presentaron recurrencia en comparación con los que no recurrieron. Sin embargo varios autores han descrito a los pacientes entre 6 y 15 años como los de mayor riesgo para recurrencia^{6,29,49}.

Mientras que la rápida progresión desde el diagnóstico primario hasta el desarrollo de ERCT (< 36 meses o 3 años) ha sido frecuentemente mencionado como factor de riesgo de recurrencia^{4,6,49}, en nuestra serie el tiempo de evolución fue más prolongado en los pacientes que presentaron recurrencia al compararlos con aquellos que no (44 meses vs 22 meses), sin embargo la progresión a ERCT en todos los pacientes recurridos fue rápida (promedio 44 meses o 3.5 años).

Algunos autores recomiendan la nefrectomía bilateral previa al trasplante⁵⁰, mientras que otros han encontrado una mayor incidencia de recurrencia en receptores sometidos a nefrectomía de los riñones nativos^{6,49}, lo cual también ocurrió en nuestra serie.

El patrón histológico de proliferación mesangial difusa se ha mencionado como factor de riesgo, aunque en la mayoría de series su asociación no logró alcanzar valor estadístico^{4,49}; similares resultados se presentaron al término de nuestro estudio, con predominio de dicho patrón histológico en los pacientes con recurrencia.

La mayoría de los pacientes con recurrencia de la GESF en nuestra serie (75.5%) tuvieron proteinuria en rango nefrótico en la etapa previa al trasplante, lo que coincide con lo reportado por otros autores^{34,44}.

Con respecto al tratamiento profiláctico, se ha planteado la posibilidad de un efecto positivo con aplicación de plasmaféresis previas al trasplante renal, con el objetivo de remover el factor circulante catalogado como agente causal de la recurrencia, con resultados variables. Gohn et al.⁵², analizaron el efecto de terapia profiláctica en 10 pacientes con alto riesgo de recurrencia. Cinco de estos pacientes recibieron profilaxis y cinco no, el grupo que recibió profilaxis no recurrió mientras que el 60% de los que no la recibieron sí recurrieron. Otros autores no han encontrado beneficio con plasmaféresis profiláctica⁵¹, en nuestra serie solo un paciente recibió plasmaféresis de forma preventiva y sin embargo recurrió.

Existe mucha evidencia que apoya el uso de plasmaféresis como tratamiento de la recurrencia de la GESF^{40,44,47,53}, con resultados positivos en cuanto a remisión de proteinuria y prevención de la pérdida del injerto. Todos los pacientes de nuestra serie fueron manejados con plasmaféresis con un número variable de sesiones, con un mínimo de cinco, alcanzándose remisión en el 71% de los casos. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tiempo de inicio de la plasmaféresis y la respuesta en cuanto a remisión, sin embargo el inicio fue temprano en todos los casos, con un máximo de 6 días tras el diagnóstico, lo que sugiere que el tratamiento temprano es más efectivo, aseveración que ha sido mencionada en otras publicaciones^{4,53,54}.

Se utilizó Rituximab como terapia conjunta a plasmaféresis en 5 pacientes, de los cuales el 80% alcanzaron remisión completa y sostenida durante el tiempo de seguimiento, resultados similares a los obtenidos por Hickson et al.⁴⁷, quienes reportaron el uso de Rituximab en combinación con PF en cuatro pacientes pediátricos sometidos a trasplante de donador vivo relacionado con recurrencia, alcanzándose la remisión completa en el 100%.

El deterioro en la función renal fue evidente en el grupo con recurrencia de la enfermedad, en quienes se reportaron tasas de filtración glomerular más bajas que en aquellos sin recurrencia; aunque este hallazgo no alcanzó significancia estadística, probablemente en asociación al tamaño de la muestra, coincide con los reportados por Cara G, et al.⁵⁴, quienes encontraron que la recurrencia de la enfermedad primaria tras el trasplante limitaba la supervivencia del injerto tras 1 año de seguimiento (66% en recurridos vs 85% en no recurridos).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La alta recurrencia de la GESF tras el trasplante renal hace de esta una enfermedad peculiar. En nuestra experiencia la GESF idiopática recurre en más de a mitad de los pacientes tras el trasplante renal, y una edad temprana de presentación de la enfermedad primaria, así como la rápida progresión a ERCT parecen ser factores de riesgo importantes para recurrencia.

La recurrencia puede limitar la sobrevida del injerto. A pesar de que varios regímenes terapéuticos han probado ser efectivos para el manejo de la recurrencia tras el trasplante, aún no existe consenso sobre cuál es la mejor opción. Basados en nuestra experiencia, y de acuerdo a la literatura actual, la plasmaféresis podría ser el mejor tratamiento para alcanzar la remisión completa.

Nuevos estudios, con mayor número de pacientes y períodos de seguimiento más largos, se requieren para identificar y confirmar factores de riesgo de recurrencia, así como para establecer la estrategia terapéutica más efectiva para estos pacientes; a este último respecto es necesario también establecer protocolos de diagnóstico y manejo que permitan obtener un grupo más homogéneo de pacientes con fines de investigación futuros.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, incluyendo el pequeño número de pacientes y su naturaleza retrospectiva. Adicionalmente el tratamiento instaurado fue muy heterogéneo lo que dificultó la comparación de resultados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2015					2016						
	JU L	AG O	SE P	OC T	NO V	DI C	EN E	FE B	MA R	AB R	MA Y	JU N
Delimitación del tema	X											
Selección de bibliografía	X	X	X	X	X							
Elaboración de protocolo	X	X	X									
Búsqueda y revisión de expedientes						X	X	X				
Análisis de resultados									X	X	X	
Escritura de tesis										X	X	X
Entrega de tesis												X

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Avner ED. Pediatric Nephrology. Springer Reference. 2016; 28: 839-882
2. NAPRTCS (2014) Annual Report. Available at <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept20014.pdf>
3. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 25-31
4. Lee S, Min SI, Kim YS, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG. Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Experience of a Korean tertiary center. Pediatr Transplantation. 2014; 18: 369-376
5. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18 Suppl 6
6. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. Pediatr Transplanr. 2010; 14: 314-325
7. Franco Palacios C. Urine but no serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. Transplantation. 2013; 96: 394-399
8. Mahesh S, Del Rio M, Feuerstein D, Greenstein S, Schechner R, Tellis V, Kaskel F. Demographics and response to therapeutic plasma exchange in pediatric renal transplantation for focal glomerulosclerosis: A single center experience. Pediatr Transplantation. 2008; 12: 682-688
9. Greenstein SM, Del Rio M, Ong E. Plasmapheresis treatment for recurrent focal sclerosis in pediatric renal allografts. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 1061-1065
10. Iharada A, Kanko K, Tsuji S, Hasui M, Kanda S, Nishiyama T. Increased nitric oxide production by T -and B-cells in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1033-1038

11. Velásquez JL. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71: 315-322
12. Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JCF, van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in the Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1241–6
13. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 529-42
14. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 45-51
15. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: A working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 368-82
16. Rossini M, Fogo AB. Interpreting segmental glomerular sclerosis. *Curr Diagn Pathol.* 2004; 10: 1-10
17. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int.* 2006; 69: 920-6
18. Vivette D, D'Agati VD, Frederick J, Kaskel M, Ronald J. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2398-411
19. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 350-4
20. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2437-44
21. Meyrier A. Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Clin Pract Nephrol.* 2005; 1: 44-54

22. Doublie S, Musante L, Lupia E, Candiano G, Spatola T, Caridi G, Zennaro C, Carraro M, Ghiggeri GM, Carmussi G. Direct effect of plasma permeability factors from patients with idiopathic FSGS on nephrin and podocin expression in human podocytes. *Int J Mol Med*. 2005; 16: 49-58
23. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*. 2003; 23: 147-60
24. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases: Insights from animal models. *Kidney Int*. 2005; 67: 404-19
25. Dijkman H, Smeets B, van der Laak J, Sttenbergen E, Wetzels J. The parietal epithelial cell is crucially involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2005; 68: 1562-72
26. Gipson DS, Chin H, Presler TP, Jennette C, Ferris ME, Massengill S, Gibson K, Thomas DB. Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 344-9
27. Paik KH, Lee BH, Cho HY, Kang HG, Ha IS, Cheong AI, Jin DK, Moon KC, Choi Y. Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 389-95
28. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambirria EA, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21: 1003-12
29. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 496-502
30. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant*. 2013; 13: 266-274
31. Trachtman R, Sran S, Trachtman H. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30: 1793-1802

32. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World Journal Transplantation*. 2016; 6: 54-68
33. Schachter ME, Monahan M, Radhakrishnan J, Crew J, Pollak M, Ratner L, Valeri AM, Stokes MB, Appel GB. Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the renal allograft: single center experience in the era of modern immunosuppression. *Clin Nephrol*. 2010; 74: 173-181
34. Baum MA, Ho M, Stablein D, Alexander SR. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Outcome of renal transplantation in adolescents with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant*. 2002; 6: 488-492
35. 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: 550-554
36. McCarthy E, Sharma M, Savin V. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2115-2121
37. Wei C. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011; 17: 952-960
38. Jefferson J, Has the circulating permeability factor in primary FSGS been found?. *Kidney Int*. 2013; 84: 235-238
39. Carter C, Benador N. Therapeutic plasma exchange for the treatment of pediatric renal diseases in 2013. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29: 33-50
40. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K. Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in child. *Transplantation* 2001; 71: 628-633
41. Yu-Shengyou Y. Dexamethasone inhibits podocyte apoptosis by stabilizing the PI3K/Akt signal pathway. *Biomed Res Int*. 2013; 326986

42. Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2013; 27: 143-150
43. Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation*. 2003; 75: 810-814
44. Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, Artero M, Ghio Ñ, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Montini G, Rivabella L, Cardillo M, Scalamogna M, Ginevri F. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 1048-1055
45. Kumar J, Shatat I, Skversky A, Woroniecki R, Del Rio M, Perelstein E, Johnson V, Mahesh S. Rituximab in post-transplant pediatric recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 333-338
46. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, Mundel P. Abatacept in B7-1 positive proteinuric kidney disease. *N Eng J Med*. 2013; 369: 2416-2423
47. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, Cosio FG, Larson TS, Stegall MD, Ishitani MB, Gloor JM, Griffin MD. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation*. 2009; 87(8): 1232-1239.
48. Seikaly MG. Recurrence of primary disease in children after renal transplantation: an evidence-based update. *Pediatr Transplant*. 2004; 8: 113-119.
49. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. An in-depth review on recurrence following renal Tx in children. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 2097–108.

50. Fujisawa M, Iijima K, Ishimura T, Higuchi A, Isotani S, Yoshiga K, Arakawa S, Hamami G, Matsumoto O, Yoshikawa N, Kamidono S. Long-term outcomes of focal segmental glomerulosclerosis after Japanese pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 165-168
51. Park HS, Hong Y, Sun IO, Chung BH, Kim HW, Choi BS, Park CW, Jin DC, Kim YS, Yang CW. Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med.* 2014; 29 (4): 482-8
52. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5: 2907-2912
53. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, Iorember F, Aviles D, Bamgbola O, Carson T, Florman S, Vehaskari VM. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients.
54. Cara GM, García C, Peña A, Melgosa M, García-Pose A, Melgar A, Navarro M. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 529-534.

ANEXOS

ANEXO 1

PROTEINURIA CUANTITATIVA

	mg/m ² /h	Cociente (mg/mg) albúmina/creatinina	Reacción colorimétrica (tirilla reactiva)
Negativa o fisiológica	<4	<0.2	Trazas a +
Significativo	≥4-40	≥0.2-2	2+
Rango Nefrótico	>40	>2	≥ 3+

ANEXO2

NIVELES OBJETIVO DE INMUNOSUPRESIÓN

TACROLIMUS

Primer mes	10 a 12 ng/mL
Segundo y tercer mes	8 a 10 ng/mL
Tercer mes a seis meses	7 a 9 ng/mL
Después de seis meses hasta el año	5 a 7 ng/mL
Después del año	4 a 6 ng/mL

CICLOSPORINA

Mes 0-2	150 – 250 ng/mL
Mes 2-6	100 – 200 ng/mL
Más de 6 meses	100 – 150 ng/mL
Más de 3 años	100 ng/mL