



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

**EVOLUCIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR A 24 MESES DE NIÑOS  
CON RECURRENCIA DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA  
POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

**P R E S E N T A**

DRA. CINTYA BEATRIZ DEL TORO VARELA

TUTOR DE TESIS:

DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DRA. REBECA GOMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ASESOR: DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DR. GUSTAVO  
GORDILLO PANIAGUA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**COASESORA: DRA. ANA CATALINA ALVAREZ ELÍAS  
MÉDICO ADSCRITA AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y LABORATORIO DE  
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**COASESORA: DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA Y LABORATORIO DE  
NEFROLOGÍA Y METABOLISMO ÓSEO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Investigador responsable: Dra. Irma Esther Del Moral Espinosa  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Investigadores asociados:

Dr. Luis Velásquez Jones  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Ana Catalina Álvarez Elías  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. José Carlos Romo Vázquez  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Saúl Valverde Rosas  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Mara Medeiros Domingo  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Guillermo Ramón García  
Departamento de Patología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Cintya Beatriz Del Toro Varela  
Departamento de Nefrología Dr. Gustavo Gordillo P.  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **DEDICATORIA**

### **A Dios**

eres el principal motivador, mi guía, cada día puse en tus manos mis decisiones, mis movimientos, y a mi Hija. Gracias por tantas bendiciones.

### **A mi hija Ximena**

Este logro es dedicado a ti, eres mi inspiración, el amor de mi vida, mi mayor motivación, cuando decidí iniciar esta aventura sabía el sacrificio pero no el dolor ya que fue día a día al no estar junto a ti, me perdí como aprendiste a leer, escribir, a nadar, algunos de tus festivales pero siempre estuve con todo mi corazón pendiente de todos los detalles, te pido perdón por no estar, porque no fue fácil, lo acompañaron muchas lágrimas, insomnio, y en ocasiones solo conformarme el verte por el teléfono, desde que te vi por primera vez cada día he luchado por ser una mejor persona, esforzarme por ser una mejor mamá, una mejor profesionalista, y construir el ejemplo que quiero que sigas.

Cada día sigo intentándolo ser mejor, y en cada niño que atendí te veía a ti, tu me hiciste comprender tantas cosas, gracias por inspirarme. Eres el amor más grande que he vivido y mi mayor bendición te dedico todo mis triunfos y mi vida. Te amo con toda mi alma.

### **A mi esposo David**

Eres parte de este sueño, siempre has estado conmigo en los momentos más importantes, apoyándome siempre en mis decisiones. Has cuidado mejor que nadie a nuestra hija, llenándola de amor, cariños, juegos, seguridad, la hiciste sentir que mamá nunca estuvo fuera. Me siento bendecida de haber escogido el mejor papá. Tu ganaste el título de mejor papá te amo.

### **A mis Papás Beatriz Varela, Miguel Ángel Del Toro**

Quiero agradecerles infinitamente todo su apoyo, sin ustedes no lo hubiera logrado, porque siempre han creído en mí, gracias por ser mi mayor ejemplo ya que en ustedes aprendí el ser perseverante, dedicada, trabajadora, y algún día quiero ser tan exitosa como ustedes, y lo más importante grandes seres humanos como los son ustedes. Los amo.

**A mis maestros:**

Dr. José Carlos Romo, Dr. Saúl Valverde, Dr. Velásquez J., Dra. Irma Del Moral, Dr. Isidro Franco, Dra. Ana Catalina solo puedo expresar mi admiración y respeto hacia ustedes, me siento tan orgullosa y honrada de haber formado parte del Departamento del mejor Hospital de México. Gracias por permitir lograr mi sueño, por depositar en mi la confianza, y por todas las oportunidades.

**A mis compañeros:**

Cruz González, Karla Cortázar, Edgar Barajas, Pablo Vallejo gracias por ser más que mis amigos, mis hermanos, formamos un excelente equipo, gracias por estar siempre en las buenos y en los malos momentos. Son amigos para siempre.

**A mis niños del Hospital Infantil de México**

doy gracias a Dios por haberme dado la mayor fortuna de poder aprender de la mejor forma ayudándolos, aprendí de ustedes la inocencia, ternura, alegría, que viven todos los días.

**Al Hospital Infantil de México Federico Gómez**

Fue un honor pertenecer a esta gran institución, la pionera en trasplante renal, y el mayor centro de referencia y trasplante Renal en México. Gracias a todas las autoridades por darme la oportunidad de lograr un sueño.

## ÍNDICE

<b>Índice</b>	<b>6</b>
<b>1. Resumen.</b>	<b>7</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>9</b>
2.1. Síndrome nefrótico idiopático (sni)	9
2.3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria gefs	10
2.4. Mecanismos patogénicos	12
2.4.1. Biología de podocitos	12
2.4.2. Movilidad de podocitos	13
2.5. Tratamiento	15
2.5.1. Plasmaferesis o recambios plasmáticos	15
2.5.2. Corticosteroides:	17
2.5.4. Ciclofosfamida	18
2.5.5. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina	18
2.6. Terapias nuevas	18
2.6.1. Rituximab (rtx)	18
<b>3. Antecedentes</b>	<b>20</b>
<b>4. Planteamiento de problema</b>	<b>23</b>
<b>5. Pregunta de investigación</b>	<b>24</b>
<b>6. Justificación</b>	<b>25</b>
<b>7. Objetivos</b>	<b>26</b>
<b>8. Material y métodos</b>	<b>27</b>
<b>9. Consideraciones éticas</b>	<b>29</b>
<b>10. Plan de análisis estadístico</b>	<b>30</b>
<b>11. Variables</b>	<b>31</b>
<b>12. Resultados</b>	<b>35</b>
<b>13. Discusión</b>	<b>42</b>
<b>14. Conclusión</b>	<b>45</b>
<b>15. Limitaciones del estudio</b>	<b>46</b>
<b>16. Cronograma de actividades</b>	<b>47</b>
<b>17. Referencias bibliográficas</b>	<b>48</b>
<b>18. Anexos</b>	<b>50</b>

## 1. RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN.** La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un tipo histológico frecuente de síndrome nefrótico, el cual tiene importancia clínica debido a su recurrencia posterior al trasplante, existen diversas teorías, así como controversia en los factores de riesgo asociados, lo que ha hecho difícil la identificación de los pacientes en riesgo de padecerla, así como no hay escrito un consenso para el tratamiento. Se han identificado, la presentación de recurrencia altera la evolución de la función renal, así como la sobrevida del injerto, e incrementa el riesgo de padecerlo en el segundo injerto.

**MÉTODOS.** Se realizó un estudio de Cohorte, descriptivo, comparativo, longitudinal, retrolectivo, en el período de enero del 2005 a junio de 2017 en donde se incluyeron los pacientes con diagnóstico de recurrencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria tras recibir un trasplante renal, quienes cuenten con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GEFS, atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Objetivo:** Establecer la frecuencia de recurrencia en los pacientes posterior al trasplante renal con diagnóstico primario de GESF, así como la evolución de la función renal evaluado con la tasa de filtración glomerular (TFG).

**RESULTADOS:** En 5 años ha trasplantado 14 14 pacientes con diagnóstico GEFS, 9 presentaron recurrencia de la enfermedad (64%), 36% sin recurrencia, De los cuales 6 son de donador, y 3 vivir donador fallecido. El tiempo de presentación de la recurrencia fue de 45 días en promedio (1-45 días). En 4 pacientes se realizó nefrectomía pre trasplante. El tratamiento para la recurrencia consistió en plasmaféresis con número variable 3-37 sesiones, la terapia que mostro mayor remisión fue la asociación de Rituximab, prednisona ciclosporina posterior a plasmaféresis. La remisión completa fue en 6 pacientes, en 1 paciente se realizó nefrectomía del injerto 26 posteriores al trasplante, 2 sin mostrar remisión, 1 paciente perdió seguimiento por mayoría de la edad. 2 pacientes a 24 meses de los cuales ninguno fue con recurrencia de la enfermedad.



La TFG en el grupo de recurrencia es menor a  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2\text{SC}$  a comparación de los que no presentaron esta complicación a los 15 meses de seguimiento.

## **CONCLUSION**

La recurrencia es un factor de riesgo para pérdida del injerto renal, así como la proteinuria progresiva asociada con disfunción a largo plazo del injerto, reflejado con disminución paulatina de la tasa de filtración glomerular en los pacientes estudiados, con TFG  $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , disminuyendo así la sobrevida del injerto, comparado con pacientes sin GEFS.

El riesgo en un segundo injerto renal incrementa hasta en un 80% la probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **2.1. Síndrome nefrótico idiopático (SNI)**

El síndrome nefrótico es una Glomerulopatía primaria la cual se caracteriza por proteinuria, habitualmente se encuentra acompañado de edema, hipoproteinemia, hiperlipidemia y otros trastornos metabólicos. Se ha estimado que la incidencia anual del síndrome nefrótico es de 1-3 por cada 100.000 niños menores de 16 años, se clasifica como idiopático, o puede ser secundario a diversas afecciones. El síndrome nefrótico idiopático (SNI) constituye el 90% en edades comprendidas 2 y 12 años. Se presenta preferentemente entre 2 y 8 años con máxima incidencia 3 a 5 años. <sup>1,2,3,8</sup>

La tercera parte de los niños con SNI puede presentar antecedente de una infección de vías aéreas superiores u otros factores que preceden, se incluyen cuadros alérgicos (sensibilidad al polen, leche de vaca, el polvo, o por picadura de abeja), medicamentos (ampicilina, trimetadiona o antiinflamatorios no esteroideos) o algunas inmunizaciones (difteria, tosferina y tetanos). Estos antecedentes se consideran factores precipitantes del síndrome nefrótico aunque al parecer no tienen relación de causa efecto.<sup>1</sup>

#### **2.2. Cuadro Clínico**

La enfermedad se puede manifestar clínicamente por edema, al inicio palpebral, posteriormente se generaliza, dependiente de la fuerza de gravedad ya que en posición vertical es mayor en las extremidades inferiores y en posición horizontal se ubica en espalda, cuello y cara. La presencia de proteinuria es tres o cuatro cruces en el examen general de orina mayor lo cual traduce mayor 1 gr/l y 40 mgm2hora, con la proteinuria masiva se observa reducción de los niveles de albumina en suero <2.g/dl (25gr/l) y con frecuencia <1 gr (10gr/l). <sup>1</sup>

La determinación sérica de inmunoglobulinas muestra una reducción importante de la IgG en el suero, con menor disminución de IgA y aumento de IgM. En relación con el metabolismo de lípidos, habitualmente se observa un aumento en la concentración sérica de colesterol y triglicéridos. Los niveles de hemoglobina y hematocrito en sangre puede ser normales o estar

aumentados en pacientes hipovolémicos. No hay modificación en las cifras y proporción de los leucocitos aunque las plaquetas pueden alcanzar niveles mayores de 500.000 mm<sup>3</sup>. La mayoría presenta lesiones glomerulares mínimas en el estudio histológico, con menor frecuencia se observan las otras dos lesiones características del SNI: hiper celularidad o proliferación mesangial difusa y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS).<sup>1</sup>

La mayor parte de los niños responde a la terapia con esteroide. El 20%, se clasifica como resistente a esteroide. Los niños que presentan síndrome nefrótico corticorresistente histologicamente pueden cursar con: de cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis mesangio proliferativa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.<sup>2</sup>

El síndrome nefrótico idiopático resistente a esteroides (SNIRE) es un diagnóstico clínico resultado de un tratamiento inicial con corticosteroides durante un período de 8 semanas, para definir la corticorresistencia. En estos casos esta indicada una biopsia renal percutánea, para diagnosticar el tipo histológico renal subyacente. Los cambios histológicos observados en la microscopía de luz por GEFS son: obliteración segmentaria de los capilares glomerulares con matriz extracelular, causando atrapamiento de proteínas plasmáticas y esclerosis, con borramiento de los pedicelos. Puede ser primaria o secundaria, no existen mecanismos patógenos identificados en GEFS idiopática. En la secundaria resulta de infecciones virales, drogas, mutaciones genéticas de proteínas de podocitos.

### **2.3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria GEFS**

Es la glomerulopatía más frecuente como causa de corticorresistencia, la prevalencia se ha incrementado, McGrogan y colaboradores realizaron una revisión a nivel mundial, reportando una incidencia anual de 0.2 a 1.8/100.000 por año. En 2004 Kitiyakara y colaboradores notaron un incremento a lo largo de estas dos décadas en los Estados Unidos, expresados por millón 6.8 negros, 3.7 hispanos, y 1.9 en blancos que progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), la presentación clínica es proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia severa, edema periférico, y son refractarios al tratamiento con esteroides, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), o algunos otras líneas de tratamiento rituximab (RTX) y mofetil micofenolato (MMF), generalmente progresión a ERCT lo cual requiere terapia sustitutiva renal o trasplante renal.<sup>1, 6,7,8</sup>

La clasificación es multifacética incluye aspectos como la fisiopatología, histología, y consideraciones genéticas. D'Agati y colaboradores inicialmente proponen dividirla en primaria (idiopática) y secundaria considerando formas genéticas, asociado a virus, inducido por fármacos, y en respuesta adaptativa de estructura funcional.<sup>8</sup>

La clasificación de Columbia reconoce 5 patrones morfológicos, todos que involucran obliteración de lumenes capilares, dos tipos distintivos son lesión en punta y la variante colapsante.

Figura 1

✓ La lesión en punta afecta la porción del penacho glomerular en el polo tubular, se incluye adhesión de capsula de Bowman, hiper celularidad, presencia de células espumosas.<sup>6,8</sup>

✓ La colapsante muestra consolidación segmentaria o global mesangial y pérdida de endocapilares asociado con hipertrofia de epitelio extra capilar o proliferación, dilatación microquistica tubular

✓ La perihiliar y NOS (no específica) se caracterizan por presencia de obliteración de las asas capilares, esclerosis segmentaria, con incremento de la matriz mesangial con o sin hialinosis.

La clasificación Columbia sugiere jerarquizar la lesión, y así determinar el curso clínico. El uso de las 3 modalidades patológicas (microscopía de luz, microscopía electrónica, y la inmunofluorescencia) puede distinguir entre cambios mínimos y la GFS.

En la microscopía electrónica el mayor hallazgo es la efascelacion extensa de procesos podocitarios, sin otras anomalías en la membrana basal glomerular. Frecuentemente con acumulación de matriz mesangial, efectos hialinosis. En la Inmunofluorescencia típicamente revela depósitos segmentarios IgM y C3 atrapado en zonas de hialinosis.<sup>7,8</sup>

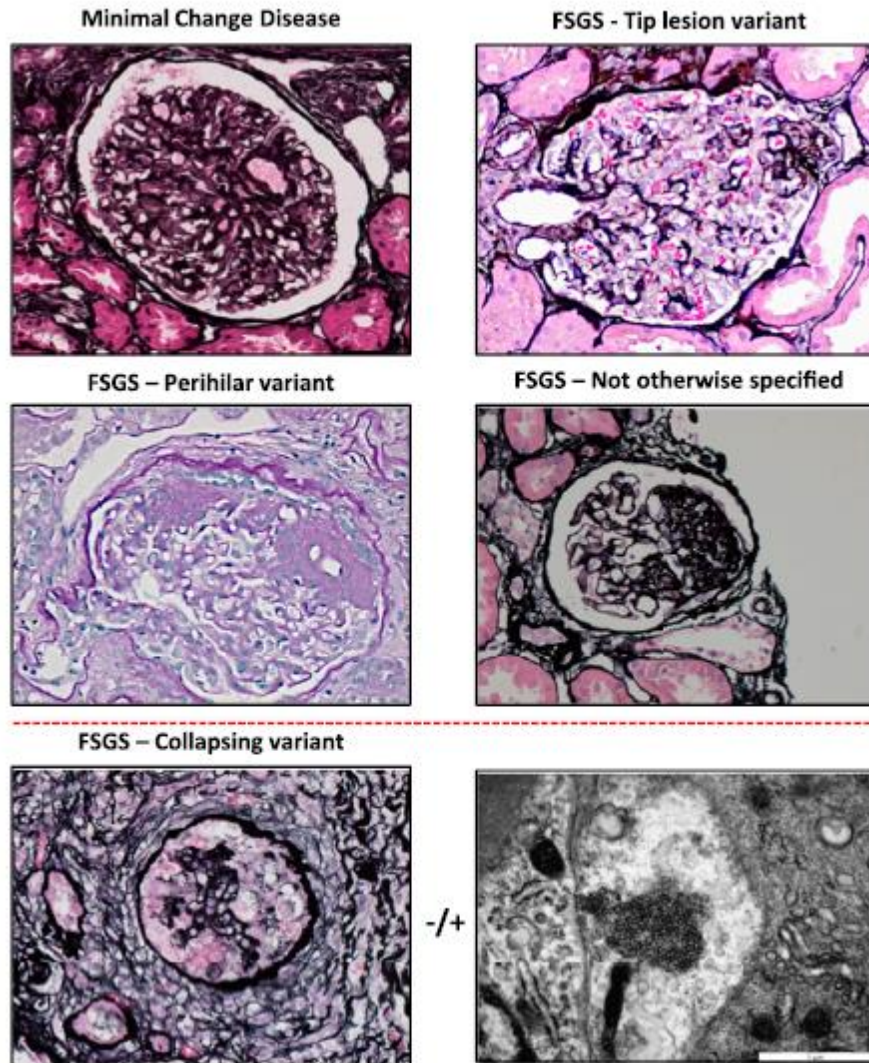


Figura 1. Clasificación de Columbia

## 2.4. Mecanismos patogénicos

### 2.4.1. Biología de Podocitos

Los pedicelos de los podocitos están conectados por una diafragma de hendidura, y juntos con una membrana basal y endotelio fenestrado que forman la barrera de filtración glomerular. El borramiento de los pedicelos incrementa la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular y permite el paso de proteínas plasmáticas en la cápsula de Bowman. La Nefrina, podocina, PVCell CD2Ap, y TRPC6 son moléculas importantes en la señalización celular del diafragma de hendidura,

la mutación de cualquier gen que codifique estas proteínas compromete la integridad de barrera de filtración glomerular, con manifestación de un síndrome nefrotico cortico resistente.

La GEFS hereditaria es una condición heterogenea genética que se ha asociado con mas de 40 genes y loci que han sido identificados. Mutaciones en el gen NPSH1 altera la proteína nefrina y resulta de un síndrome congénito tipo Finlandes (SNC). El gen NPHS2 codifica la proteína podocina, la mutación ha sido identificada de carácter autosómica recesiva. La mutación del gen NPHS3 producto de PLcel puede presentar esclerosis mesangial difusa y GEFS. El CD2AP interactúa con nefrina y podocina en el diafragma de hendidura, es importante establecer la causa de mutaciones de GEFS. <sup>6</sup>

#### **2.4.2. Movilidad de Podocitos**

Desempeña un papel importante en la proteinuria, ya que mantienen la integridad de la barrera de filtración glomerular, la hipermovilidad podocitaria conduce al borramiento de los pedicelos, esto es mediado por proteínas G y la familia Rho de la GTPasas que controlan diversas señales de vías de transducción. Los dos componentes de esta familia rac1 y cdc42, promueve la movilización, así como la formación de filopodocitos. rhoA estabiliza la estructura podocitaria, con la formación de actina y miosina fibras contráctiles. <sup>5,6</sup>

#### **2.4.3. Factores circulantes**

La posibilidad de un factor circulante causa algunos casos de GEFS primaria basado en que pueden cursar con proteinuria posterior a trasplante renal. Varios argumentos hacen sospechar fundamentalmente la existencia de tal factor permeabilizador.

- 1) La conocida posibilidad de reaparición de proteinuria masiva a las pocas horas o incluso minutos de realizar un trasplante renal en enfermos con GEFS primaria
- 2) La desaparición de tal proteinuria cuando esos riñones con recurrencia de la proteinuria son re trasplantados a un enfermo sin GEFS
- 3) La inducción de proteinuria en ratas a las que se inyecta suero de pacientes con GFS primaria
- 4) Eficacia de la plasmaféresis en casos de recurrencia de proteinuria en el riñón trasplantado. <sup>3</sup>

El receptor uroquinasa soluble (suPAR) existe en diversos tipos de superficies celulares, incluidas células endoteliales, mesangiales y podocitos, permanece unido a superficies celulares por medio de un anclaje compuesto por glucosilfosfatidil-inositol. Diversas enzimas pueden liberar este anclaje, pasando a la circulación en forma soluble (suPAR). Tiene una capacidad para activar fitronectina y diversos tipos de integrinas, particularmente  $\beta 3$  integrinas podocitarias, el suero del paciente puede activar las  $\beta 3$  integrinas podocitarias provocando fusión pedicelar masiva, se ha propuesto que **suPAR** juega un papel importante en la patogénesis de la GEFS.

El suPAR ha sido estudiado en diversas enfermedades, pacientes con sepsis, procesos tumorales, enfermedades hepáticas, y arterioesclerosis generalizada, con cierta inespecificidad de los niveles de suPAR. Meijers y colaboradores encontraron niveles de suPAR inversamente correlacionados con la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), en 95% de pacientes sin GFS con TFG  $<30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> excediendo el valor corte de 30000 pg/m, cuando estos autores compararon a los pacientes con GEFS con no GEFS no hubo diferencia con las concentraciones de suPAR, revelando en el análisis la asociación entre GEFS idiopática con suPAR. <sup>5,9</sup>

Otro hallazgo interesante fue la significativa influencia que la función renal y la edad tiene sobre los niveles de suPAR los cuales aumenta con la edad y con la disminución de la función renal. Bock y colaboradores encontraron en 110 niños en los cuales los niveles de suPAR fueron mas altos en los casos con enfermedades renales no glomerulares que en la GEFS idiopática, los autores concluyen que es improbable que el suPAR sea el factor causante de la GEFS y que su determinación no tiene utilidad clínica. <sup>5,6,7</sup>

Es evidente que la vía de activación de suPAR con las  $\beta 3$  integrinas en el podocito es controversial, no se ha podido afirmar que el suPAR es el factor circulante proteinúrico responsable del síndrome nefrótico. Los datos de Segarra y colaboradores son interesantes, al proponer límites precisos de positividad utilidad diagnóstica: un nivel de suPAR  $>3531$  pg/ml para diferenciar las GFS de las lesiones mínimas y  $>4000$  pg/ml para distinguir las GFS primarias de las secundarias. <sup>3,4</sup>

Aún no se encuentra claro los mecanismos que interfieren en la patogenia, respecto a esto se ha demostrado que en pacientes con SNI y GEFS en los que ocurre reproducción de la

enfermedad en el riñón trasplantado, el factor circulante también altera el ciclo celular de los podocitos, siendo el primer paso hacia la esclerosis, los podocitos lesionados se desprenden de la membrana basal glomerular, como consecuencia de una lesión subletal o por apoptosis.<sup>5</sup>

## **2.5. Tratamiento**

El tratamiento debe ser individualizado y el objetivo del tratamiento es inducir a la remisión parcial o completa de proteinuria y preservar la función renal. El tratamiento es empírico, se inicia con prednisona 60 mgm<sup>2</sup> por 4 a 6 semanas, donde responderán aquellos con cambios mínimos. En la mayoría de los centros, usualmente los que no responden son candidatos a biopsia renal, difiriendo a los adultos con síndrome nefrótico que son candidatos a biopsia renal antes de inicio de tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico por biopsia de causas secundarias, el tratamiento será encaminado a corregir la causa.<sup>8</sup>

La terapia con glucocorticoides e inhibidores de calcineurina es exitosa en aproximadamente 50% de los pacientes. Otras terapias han sido estudiadas, incluyendo los agentes alquilantes, plasmaféresis, anticuerpo monoclonal Rituximab, sirolimus el cual ha sido asociado con efectos adversos, incluyendo falla renal aguda. Así mismo el tratamiento consiste en el control de hipertensión, hiperlipidemia, y edema.<sup>1,8,9</sup>

Adicionalmente, mientras los estudios experimentales han sido la base de la mayoría de avances en nuestro conocimiento de la fisiopatología de la GEFS, 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:

### **2.5.1. Plasmaféresis o recambios plasmáticos**

Su uso para el tratamiento de la recurrencia de la GEFS 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.<sup>3,9</sup> 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.<sup>9</sup>

A pesar de que no se ha demostrado la relación de causalidad entre el factor circulante y la recurrencia de la GEFS, 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 colaboradores<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

La plasmaféresis reduce la proteinuria y prolonga la supervivencia 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 colaboradores reportaron una recurrencia de 40% (8/20) en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal por ERCT secundaria a GEFS. Seis de estos pacientes recibieron plasmaferesis, 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.<sup>9</sup>

La recurrencia de la GEFS está asociada a resultados desfavorables del injerto, por lo que alcanzar la remisión mejora la supervivencia 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 con la respuesta clínica del paciente.<sup>10,11,12</sup>

El uso de plasmaféresis profiláctica en pacientes con factores de riesgo para recurrencia de GEFS también ha sido evaluada en niños. En un estudio en niños japoneses, realizado por Ohta y colaboradores, en 40 niños japoneses demostró una tasa de recurrencia de la GEFS 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 plasmaferesis profiláctica. Debido a que predicción

de la recurrencia de esta entidad clínica aún no es del todo factible, la selección de los pacientes que responderían 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. 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. <sup>3,6,9,12,17</sup>

### **2.5.2. Corticosteroides:**

Los corticosteroides actúan 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.<sup>41</sup> La eficacia del tratamiento esteroideo en la GEFS recurrente jamás ha sido evaluada en ensayos clínicos, sin embargo, considerando su esencial papel en el tratamiento de la GEFS en riñones nativos, varios esquemas de corticosteroides han sido aplicados como terapia para la recurrencia de la GEFS. Shishido y colaboradores reportaron resultados favorables en pacientes pediátricos con recurrencia de la GEFS 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.

### **2.5.3. Ciclosporina**

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

Se cuenta con evidencia limitada que apoya la administración de dosis altas de ciclosporina para alcanzar la remisión de la GEFS recurrente. Salomon y colaboradores 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. Puede administrar 3 a 5 mg por kilo/día dividido en dos dosis, por 4 a 6 meses para inducir remisión, se ha logrado remisión sostenida en pacientes que se continua con inhibidor de calcineurina por 12 meses. <sup>18,22</sup>

#### **2.5.4. 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 GEFS quienes fueron tratados con un curso de dos meses de CFM (2mg/kg/d) y sesiones de plasmaferesis, mostró remisión inicial en 9 de 11 pacientes, manteniéndose 7 de ellos libres de la enfermedad tras un período de seguimiento de 32 meses.<sup>25</sup>

#### **2.5.5. 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 GEFS, en sus tipos recurrente o de novo.<sup>32</sup>

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.

### **2.6. Terapias nuevas**

#### **2.6.1. Rituximab (RTX)**

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 GEFS, sin embargo, la experiencia en pediatría es limitada. Los reportes que sugieren la asociación del factor circulante suPAR y GEFS, promueven que la recurrencia puede ser manejada con administración de anticuerpos anti CD20 (Rituximab).<sup>6</sup> En un estudio retrospectivo realizado por Kumar y colaboradores, se revisaron los resultados de 8 pacientes pediátricos con GEFS recurrente tratados con Rituximab (1 a 4 dosis) después de haber presentado una respuesta parcial o mínima con plasmaferesis. Se observó remisión completa en 2 de los 8 pacientes y respuesta parcial en 4 de ellos.<sup>23</sup> La dosis recomendada para este uso terapéutico es de 375mg/m<sup>2</sup>, con un número total de dosis muy variable.<sup>13</sup>

### **2.6.2. 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. <sup>14,15</sup>

### 3. ANTECEDENTES

La recurrencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria es aún un tema de diversos autores, así como la evolución a largo plazo de la tasa de filtración glomerular en los pacientes con recurrencia.

La falta de un consenso acerca del tratamiento de la recurrencia de la GEFS hace difícil elegir una modalidad terapéutica única. El tratamiento de la GEFS 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.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con GEFS primaria con ERCT terminal experimentan un trasplante renal, presentan recurrencia, puede ser inmediata, meses o años post trasplante. La recurrencia tardía es difícil de diagnosticar debido a que la GEFS es relativamente común post trasplante, quizás secundario a reducción de la masa renal, lesiones glomerulares, o drogas.<sup>6,7</sup>

Las formas genéticas de GEFS incluidas las cuales están relacionadas con el genotipo APOL1 tiene un menor riesgo de recurrencia. En cambio, un estudio ha sugerido que la mutación NPHS tiene un menor riesgo de recurrencia.<sup>6,7,11,</sup>

Dentro de los factores asociados a incrementar el riesgo de recurrencia son: la edad temprana, proliferación mesangial en los riñones nativos, una progresión rápida a ERCT, nefrectomía pre trasplante bilateral, factores étnicos: pacientes blancos, y algunos antecedentes genéticos.<sup>6</sup>

Los pacientes con diagnóstico a temprana edad (menores de 15 años) tienen mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad. La rápida progresión a enfermedad renal crónica terminal en los primeros 3 años del diagnóstico, aquellos con altos proteinuria masiva pre trasplante, tienen un riesgo del 50% recurrencia. Sin embargo, en otros estudios se ha observado un 70% de los pacientes con recurrencia tienen una lenta progresión de la enfermedad en el pre trasplante. El

riesgo de recurrencia con un segundo injerto en los pacientes que perdieron el primer injerto por la recurrencia puede ser aproximadamente 80-100%. Existe un alto riesgo en los pacientes pediátricos trasplante vivo relacionado, asociado a la baja inmunosupresión que puede superar el efecto deletéreo de la recurrencia. <sup>5,6</sup>

Se reconocen dos patrones de presentaciones clínicas de recurrencia posterior al trasplante:

1. **Recurrencia temprana** (la más frecuente), caracterizada por proteinuria masiva, dentro de las primeras horas o días posterior a trasplante, hipoalbuminemia, y otros síntomas como edema, hipertensión.

2. **Recurrencia tardía** que se desarrolla insidiosamente varios meses o años posterior a trasplante. <sup>6</sup>

El manejo de los pacientes con recurrencia de GEFS es difícil y controversial, unos de los múltiples enfoques actualmente disponibles han mostrado ser benéficos. Quizás podrán surgir mayores estudios, por el conocimiento de biología y función del podocito. <sup>8,10,11,12</sup>

La terapia comúnmente usada es la plasmaféresis o inmunoadsorción de proteínas. Una revisión de la literatura reporta remisión completa o parcial de proteinuria en 70% niños y 63% adultos con recurrencia GEFS. Tsagalis G. en un reporte de caso evaluó la eficacia de la combinación de plasmaferesis y Rituximab, 50% remisión parcial y 50% remisión total, con plasmaféresis dos veces por semana por 1 semana, y uno semanal por otras 3 semanas, seguido de una cada 2 semanas (mantenimiento), y dos infusiones Rituximab (1gr). La primera infusión fue administrada tan pronto como se logró una meseta de proteinuria en tres mediciones, se repitió una segunda dosis 1 año posterior a la primera infusión. <sup>11</sup>

La plasmaféresis en el tratamiento de GFS primaria y recurrencia es ampliamente basada en caso y reporte de series porque no existen controles randomizados disponibles que avalen el tratamiento. <sup>4,8,10,11,12</sup>

Garrouste y colaboradores con una serie grande de pacientes que recibieron Rituximab para la recurrencia, mostró remisión 47% de los pacientes y remisión parcial 16%, con adición de ciclosporina intravenosa niveles 250-350 ng/ml, vía oral dosis 6-25 mg/kg, altas aunado a dosis de

esteroides metilprednisolona 20 mgkdo por 3 por semana, 1,3, y 5 mensuales y plasmaferesis, recibiendo 2 dosis 375mgm<sup>2</sup>, la mediana de administración fue de 56 días (24-138), con monitorización de niveles CD19. <sup>12</sup>

Las terapias convencionales estiman 5 años de supervivencia. Así mismo la terapia con Rituximab se ha asociado con incremento de infecciones severas, particularmente infección herpes virus, Citomegalovirus (CMV), neumonitis causadas por *Pneumocystis jirovecii*. Los pacientes que muestran recurrencia después de iniciar RTX tienen CD19 >10 mm<sup>3</sup>, útil en casos de tratamiento convencionales.

Schenk H y colaboradores proponen la hemo adsorción usando CytoSorb fue diseñado para barrer citocinas como IL-6, IL-1, IL-10, Y FNT  $\alpha$ , el CytoSorb es compuesto con benceno divinil poliestireno polímero, permite la adsorción de moléculas de tamaño aproximadamente 8 y 55 kDa, midieron los niveles de suPAR diariamente mostrando una reducción eficaz del 37.4%, con disminución en las primeras 8 horas del tratamiento 27.33%. no hubo cambios en la eliminación urinaria de suPAR. Concluyendo un eficaz tratamiento para remover el factor circulante en los pacientes con recurrencia de GEFS trasplantados. <sup>9,10,11</sup>

Algunos reportes sugieren la ciclosporina a altas dosis, por su efecto anti proteínuricos, puede suprimir las células T, e inhibir desfosforilación de sinaptopodina mediado por calcineurina, para estabilización del citoesqueleto actina de los podocitos. <sup>9,10,11</sup>

La supervivencia del injerto en pacientes con GEFS es menor en niños que en adultos, particularmente en pacientes blancos e hispanos, y es menor en aquellos con otras enfermedades renales.

La pérdida del injerto por la recurrencia de GEFS es significativamente mayor en los niños de trasplante donador vivo relacionado comparado con los trasplantes de donador fallecido.

Solo algunos centros estudio reportan datos de supervivencia en adultos con GEFS, Pardon y colaboradores reportan supervivencia de 73% 5 años en 33 trasplantes de adultos con GEFS con una diferencia significativa entre los pacientes con (57%) o sin (82%) recurrencia. <sup>6,11</sup>

#### 4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) 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 glomeruloesclerosis 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.

Es importante, el impacto de la recurrencia de la enfermedad en la función del injerto, ya que esto es vería reflejado en la TFG, y la sobrevida del injerto.



## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de recurrencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes con diagnóstico primario de síndrome nefrótico con variedad GEFS, 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 2017?

¿Es la recurrencia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en pacientes que recibieron un trasplante renal un factor para disminuir la tasa de filtración glomerular a corto y a largo plazo, afectando la sobrevida del injerto?

## 6. 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

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria posterior al trasplante renal, es la Glomerulopatía primaria con mayor recurrencia, el impacto que representa en la población infantil ya que al menos representa 50% de las pérdidas de injertos renales a 5 años, comparado con otras Glomerulopatía, Desconocemos en nuestra población el impacto en la sobrevida del injerto renal, definida como la TFG a mediano y largo plazo en los pacientes que presentan recurrencia de la enfermedad (GEFS), independiente del esquema terapéutico.

Por lo cual la finalidad de este estudio es definir la prevalencia, identificar el cuadro clínico en un paciente con recurrencia, así como conocer la sobrevida, y supervivencia del injerto renal, ya que se ha reportado incremento de probabilidad de recurrencia en el segundo injerto, así como disminuir costos que genera el tratamiento, terapias sustitutivas con las complicaciones adyacentes

## **7. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la tasa de filtración glomerular pacientes pediátricos con diagnóstico primario de GEFS sometidos a trasplante renal

este Instituto de Salud en un período de 10 años

### **Objetivos específicos**

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

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

De una Cohorte, Observacional, descriptivo, comparativo, longitudinal, retro lectivo.

### **MUESTRA**

Todos los pacientes con diagnóstico de recurrencia de glomeruloesclerosis 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 2017

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico primario de glomeruloesclerosis focal que recibieron trasplante renal atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2005 a 2017

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con biopsia compatible con GEFS con diagnóstico primario diferente a síndrome nefrótico.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes pediátricos que recibieron trasplante renal no cumplieron el tiempo de 12 meses
- Pacientes pediátricos que perdieron seguimiento por mayoría de edad y manejados en otra institución.
- Expediente incompleto

Se estudiaron los niños y adolescentes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático con glomeruloesclerosis focal y segmentaria demostrado por biopsia renal quienes recibieron un trasplante renal atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido entre enero 2005 a enero 2017, evaluados y vigilados retrospectivamente durante un periodo de 12 y 24 meses, seguidos cada 3 meses.

Aquellos que cumplieron más de dos años de trasplante adicionalmente se registró la TFG de forma anual.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a, si ocurrió (Grupo 1), o no recurrencia (Grupo 2), del síndrome nefrótico en el periodo post trasplante. Se investigaron los siguientes datos; edad, sexo, antecedentes familiares de enfermedad renal o de otro tipo, manifestaciones clínicas iniciales del síndrome nefrótico incluyendo la edad de inicio, estudio histológico de biopsia, tratamiento recibido y tiempo de evolución hasta el desarrollo de la insuficiencia renal crónica terminal (depuración de creatinina menor de 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC).

En los pacientes de donadores fallecidos se investigó causa de la muerte encefálica (traumática o enfermedad cerebral vascular), edad, sexo, peso e índice de masa corporal. El tiempo de isquemia fría es definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la infusión de la solución de preservación hipotérmica en el donante, hasta el momento de la revascularización del injerto en el receptor.

Los exámenes de laboratorio registrados del expediente del paciente incluyeron los siguientes; en suero o sangre: grupo sanguíneo, biometría hemática completa, creatinina, BUN, pruebas de función hepática, inmunoglobulinas, complemento C3 y C4. En orina: examen general de orina, proteinuria en colección de orina de 12 horas, relación proteína/ creatinina y otros estudios, como realización de biopsia renal.

Se registraron con detalle el tratamiento recibido por cada paciente y la evolución en un periodo mínimo de 12 meses. La función renal fue evaluada mediante la determinación de creatinina sérica y estimación de la velocidad de filtración glomerular Reside Schwartz

$$Evfg \text{ (ML(MIN/1.73m}^2) = K/s \text{ cr (mg/dl)}$$

L talla en centímetros

Scr : creatinina sérica

K: constante con valor 0.413 para niños y adolescentes.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No aplica ya que es un estudio retrospectivo, se revisaron expedientes

## **10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, de acuerdo a la distribución de los datos, en este caso en particular debido a lo limitado de la muestra se registraron medidas para distribución no normal: mediana, y rango intercuartilar. La comparación entre grupo se realizó mediante U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, y mediante Prueba exacta de Fisher para las variables ordinales.

## 11. VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Sexo</b>	Característica biológica que diferencia a hombres de mujeres	Se usará la fecha de nacimiento consignada en el expediente	Dicotómica nominal.	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	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
<b>Edad al diagnóstico de Síndrome nefrótico (SN)</b>	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)
<b>Peso</b>	Medida de la masa corporal del paciente	Medida de masa corporal captada al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Kilogramos
<b>Talla</b>	Medida de Altura o longitud de un individuo	Medida de altura o longitud captada al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Centímetros
<b>Creatinina Sérica</b>	Producto de desecho de la degradación de creatina en el músculo esquelético	Valor determinado en laboratorio Institucional	Cuantitativa continua	mg/Dl
<b>Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)</b>	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 <sup>2</sup> SC
<b>Antecedente de enfermedad renal en familiares</b>	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
<b>Número de hospitalizaciones secundarias a SN</b>	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
<b>Tiempo de evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT)</b>	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 <sup>2</sup>	Cuantitativa discreta	Meses
<b>Terapia de</b>	Conjunto de técnicas de depuración extracorpórea que	Antecedente recabado del expediente sobre el	Cualitativa nominal	0 ninguna 1 hemodiálisis 2 diálisis peritoneal



<b>reemplazo renal (TRR)</b>	permiten el reemplazo de la función renal	uso de cualquier modalidad de TRR por el paciente de manera crónica		3 ambas
<b>Hallas en la biopsia renal (con/sin proliferación mesangial)</b>	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
<b>Tratamiento para SN</b>	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)
<b>Proteína antes del trasplante renal</b>	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
<b>Remisión de SN</b>	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
<b>Tipo de donador</b>	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
<b>Tiempo de isquemia fría</b>	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
<b>Inmunosupresión</b>	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
<b>Recurrencia de la GESF</b>	Reproducción de la enfermedad tras el trasplante renal	Proteinuria en rango nefrótico en el período postrasplante. Medida por método	Cualitativa dicotómica	Sí No

		de ácido sulfosalicílico, relación albúmina/creatinina o medición en 12 horas		
<b>Tiempo en el que ocurrió la recurrencia</b>	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
<b>Plasmaféresis (PE) preventivas</b>	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
<b>Número de PE preventivas</b>	Cantidad de plasmaféresis aplicadas con objetivo profiláctico	Número de sesiones de PE realizadas en el período pre trasplante	Cuantitativa discreta	Número de sesiones
<b>Nefrectomía pre trasplante</b>	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
<b>Tratamiento por recurrencia</b>	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
<b>Número de PE por recurrencia</b>	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
<b>Tiempo de inicio de PE</b>	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de recurrencia y la realización de la primera sesión de plasmaféresis	Antecedente recabado del expediente sobre el tiempo en días tras el cual se inician las sesiones de plasmaféresis con fines terapéuticos	Cuantitativa discreta	Días
<b>Remisión</b>	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):	Cualitativa nominal	1 no remite 2 remisión completa 3 remisión parcial 4 nueva recurrencia

					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.
<b>es de inmunosupresión óptimos</b>	<b>Nivel</b>	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 con el Protocolo de Trasplante Renal del Hospital infantil de México Federico Gómez 2015. Ver anexo 2	Cualitativa dicotómica	Sí No
<b>tos de rechazo</b>	<b>Even</b>	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

## 12.RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes pediátricos atendidos en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez los cuales recibieron un trasplante renal, con diagnóstico por biopsia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria en un periodo comprendido de Enero de 2005 a Enero de 2017, pacientes pediátricos menores de 18 años, los cuales cumplieron con el diagnóstico primario de GEFS por biopsia renal, se excluyeron 4 pacientes que no cumplieron con 12 meses, de seguimiento posterior a trasplante renal, aquellos que perdieron seguimiento en nuestra institución por mayoría de edad.

Del total de 14 paciente 4 (28.6%) femenino, 10 (71.4%) masculino, el rango de edad fue 4 a 11 años, la mediana de edad de inicio del Síndrome Nefrótico fue en la edad escolar, características demográficas se detallan en la *tabla 1*.

Por lo cual las características clínicas observadas previas al trasplante se analizaron tasa de filtración glomerular previo al trasplante reportada como una mediana de 56 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC, lo que sesga el tiempo de evolución a ERCT. el número de hospitalizaciones secundarias a complicaciones, descritas como recaídas propias del síndrome nefrótico, con criterios clínicos para administración de albumina, infecciones, o con datos de síndrome urémico, con inicio de terapia sustitutiva renal,

El 64% de los pacientes presentaron Proliferación Mesangial como parte de los hallazgos de la biopsia renal y sólo 3 de ellos presentaron remisión del SN durante el tratamiento.

La terapia sustitutiva renal más utilizada fue diálisis peritoneal 42.9% de los pacientes, respecto al 21.4% en hemodiálisis, con un promedio de 45 días (rango 9-144 días) a progresión a enfermedad renal con criterios de inicio de terapia sustitutiva.

El tipo de donador de trasplante se observó 9 pacientes donador vivo relacionado, 5 de donador fallecido, todos los pacientes recibieron inmunosupresión estándar que consistió en la inducción con Basiliximab previo al trasplante, y 4 días posteriores, y el mantenimiento con esteroide Prednisona, tacrolimus, micofenolato en dosis estándar.

Tabla 1. Características Demográficas y del síndrome nefrótico, de 14 pacientes pediátricos con diagnóstico de Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS).

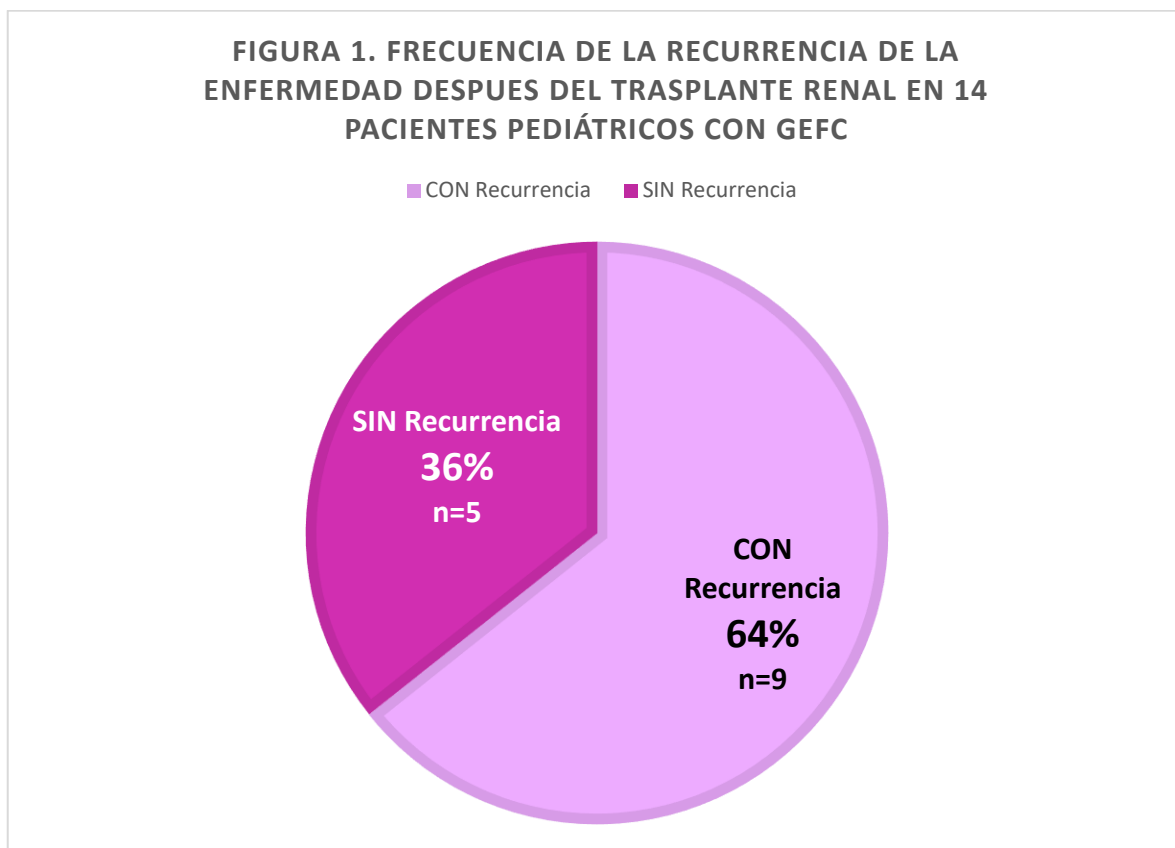
<b>n= 14</b> <b>Características</b>	<b>Descripción</b>
<b>Edad</b> (años) [mdn, RIQ 25-75%]	6.0 (4.0-11.0)
<b>Sexo</b> (n, %)	
• Femenino	4.0 (28.6)
• Masculino	10.0 (71.4)
<b>TFG al momento del diagnóstico de la GEFS</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> SC) [mdn, RIQ 25-75%]	56.2 (14.15-77.02)
<b>Número de Hospitalizaciones secundarias a complicaciones del SN</b> [mdn, RIQ 25-75%]	2.0 (0.75-5.0)
<b>Tiempo de evolución a ERCT</b> (meses) [mdn, RIQ 25-75%]	36.0 (19.5-63.0)
<b>Uso de TRR previo al TxR</b> (n, %)	
• Si	9.0 (64.3)
• No	5.0 (35.7)
<b>Tipo de TRR utilizada</b> (n, %)	
• Diálisis Peritoneal	6.0 (42.9)
• Hemodiálisis	3.0 (21.4)
<b>Presencia de Proliferación Mesangial en la BxRx</b> (n, %)	
• Si	9.0 (64.3)
• No	5.0 (35.7)
<b>Remisión del Síndrome Nefrótico</b> (n, %)	
• Si	3.0 (21.4)
• No	11.0 (78.6)

**TFG: Tasa de filtrado Glomerular, GEFS: Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria, mdn: mediana, RIQ: Rango Intercuartil, SN: Síndrome Nefrótico, ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal, TRR: Terapia de Reemplazo Renal, TxR: Trasplante Renal, BxRx: Biopsia Renal.**

Solo 9 pacientes (64%) cumplieron criterios para recurrencia de la enfermedad. Los criterios clínicos para recurrencia se describieron como proteinuria en rango nefrótico, por ego reportado 4 cruces, o relación albumino creatinina, incremento de creatinina, hipoalbuminemia.

Un paciente masculino de 17 años presentó recurrencia a los 15 días posteriores al trasplante mostrando proteinuria en rango nefrotico con relación albumino- creatinina 9.0, hipertensión arterial refractario al manejo con cinco hipotensores, incremento de creatinina, manejado con plasmaféresis, realizándose el día 18 biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido con reporte de hematoma subcapsular 1 cc, en los hallazgos histológicos reportando 20 glomérulos, proliferación mesangial, asas capilares abiertas, forma segmentaria, con aumento de la matriz con

colapso de las asas capilares, observándose edema epitelio, y algunos calcificaciones, escasos cilindros hialinos, y gotitas de reabsorción proteica. 3 arterias interlobares sin alteraciones, y varias con engrosamiento de pared vascular con vacuolización. Se realizaron un total de 5 plasmaferesis, al dia 26 post trasplante presenta súbitamente datos de choque hipovolémico, se inicia reanimación hídrica requiriendo laparotomía exploradora con hallazgos sangrado activo, requiriendo nefrectomía del injerto, actualmente paciente en hemodiálisis, con plan de inicio de protocolo de desensibilización.



La mediana de tiempo para presentar la recurrencia fue de 6 días con rango de presentación (1-45). De los pacientes con recurrencia (9), 6 66.6% recibieron injerto de donador vivo relacionado, 3 pacientes 33.3% donador fallecido.

El tratamiento de los pacientes con recurrencia de la enfermedad fue muy heterogéneo. Se perdió el seguimiento de un paciente por mayoría de edad, en seguimiento en otra institución.

La terapia comúnmente usada fue la combinación de prednisona, ciclosporina A y Rituximab después de las Plasmaféresis (RIQ 5.0-22.5), las cuales también fueron variables en su duración. Un paciente recibió plasmaféresis preventiva, es decir antes del trasplante renal.

2 niños recibieron inmunoglobulina Intravenosa como parte del tratamiento de la recurrencia posterior al trasplante. De los 9 niños que presentaron recurrencia se perdió el seguimiento de uno, que posteriormente se evidenció se perdió el injerto, de los 8 restantes, sólo 2 no respondieron al tratamiento. La tasa de remisión al año fue de 75% de los afectados. **Tabla 2**

TABLA 2. Tratamiento y Respuesta al Tratamiento de la Recurrencia de la Enfermedad después de trasplante renal en 9 pacientes pediátricos con GEFS

n=9 Paciente #	Tiempo en presentar la Recurrencia (días)	Nefrectomía antes del TxR	PF para el tratamiento de Recurrencia	Número de PF Recibidas	TxFx para Recurrencia	Remisión de Recurrencia
1.0	45.0	No	No	0	-	-
3.0	3.0	Si	Si	5.0	3	Si
4.0	6.0	No	Si	6.0	1	Si
6.0	2.0	Si	Si	12.0	2	Si
10.0	10.0	No	Si	26.0	3	Si
11.0	1.0	Si	Si	5.0	1	Si
12.0	8.0	Si	Si	37.0	2	No
13.0	3.0	No	Si	6.0	3	Si
14.0	15.0	No	Si	5.0	1	No
(n, %) [md n, RIQ]	6 [2.5-12.5]	4.0 (44.4)	8.0 (88.8)	6.0 [5.0-22.5]	Moda =3	<b>6.0 (75.0)</b>

mdn: mediana, RIQ: Rango Intercuartil, TxR: Trasplante Renal, PF: Plasmaféresis,

TxFx: Tratamiento farmacológico.

1=Prednisona + Ciclosporina A

2=Prednisona + Tacrolimus

3=Prednisona \* Ciclosporina A + Rituximab

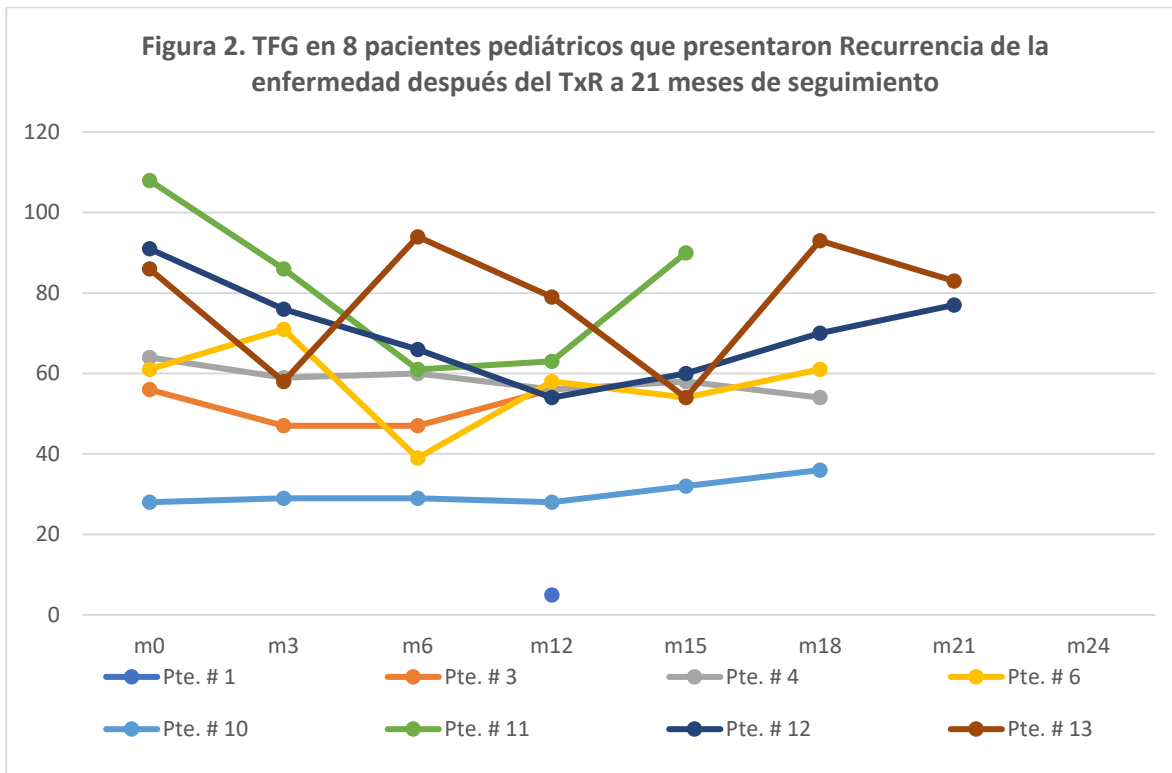
Entre los factores terapéuticos que influyen para la recurrencia y la remisión de la misma, los resultados muestran, no tener beneficio la nefrectomía previa al trasplante, sin embargo, no es significativo, y el número de pacientes es limitado. De igual forma el tratamiento que presentó mayor porcentaje de remisión fue la combinación de Prednisona, Ciclosporina A y Rituximab, pero de nuevo el número de pacientes es muy limitado, como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores terapéuticos que influyen en la presencia de la recurrencia y en la remisión de la recurrencia de la enfermedad después del TxR, en pacientes pediátricos con GEFS.

<b>Presentación de la Recurrencia</b>				
<b>n=14</b>		<b>CON Recurrencia</b>	<b>SIN Recurrencia</b>	<b>p</b>
<b>CON Nefrectomía Pre-trasplante (n, %)</b>		4.0 (28.6)	0	<b>0.221</b>
<b>SIN Nefrectomía Pre-trasplante (n, %)</b>		<b>5.0</b> <b>35.7</b>	5.0 (35.7)	
<b>Remisión de la Recurrencia</b>				
<b>n=8</b>		<b>CON Remisión a la Recurrencia</b>	<b>SIN Remisión a la Recurrencia</b>	<b>p</b>
<b>TxFx. Prednisona + Ciclosporina A (n, %)</b>	<b>+</b>	2 (25%)	1 (12.5)	<b>0.411</b>
<b>TxFx. Prednisona + Tacrolimus (n, %)</b>	<b>+</b>	1 (12.5)	1 (12.5)	
<b>TxFx. Prednisona + Ciclosporina A + Rituximab (n, %)</b>	<b>*</b>	3 (37.5)	0	

En la Figura 2, se puede observar como la tasa declina en todos los casos después del mes 6 de seguimiento. Únicamente el paciente #11 presentó mejoría después de los 12 meses sin tener el seguimiento después de los 15 meses. En su mayoría los pacientes con recurrencia no alcanzaron una TFG arriba de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC.





*TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, TxR: Trasplante Renal, m: mes, Pte: paciente*

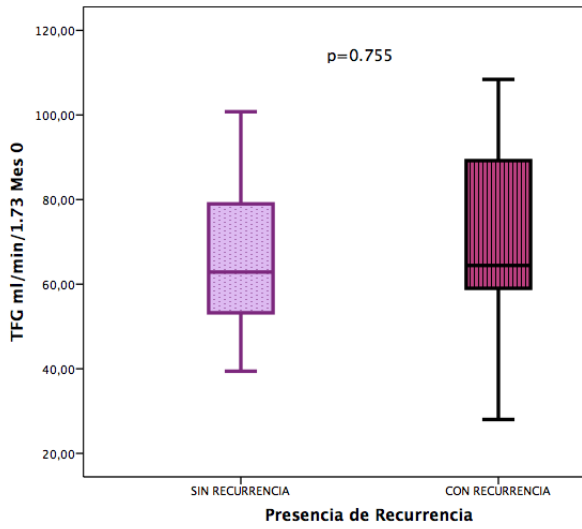
En el registro a un año del paciente número 1, ya había pérdida del injerto renal.

Sólo se pudo completar el seguimiento de 2 pacientes a 24 meses de los cuales ninguno fue con recurrencia de la enfermedad. Por el número de pacientes sólo fue posible realizar la comparación a los 15 meses después del trasplante renal.

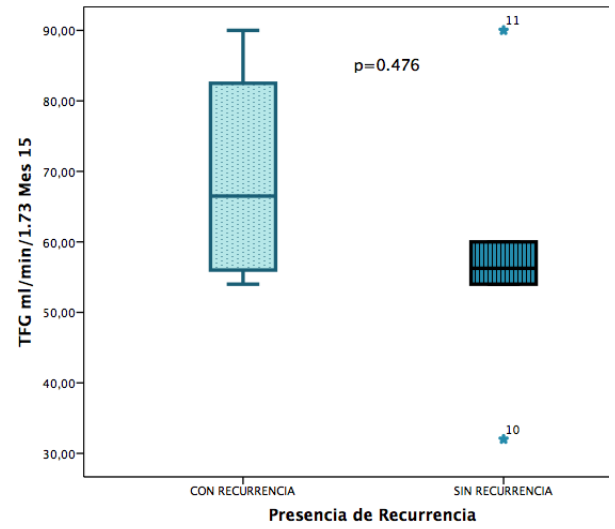
En las figuras 3 y 4, es evidente que, aunque no tiene significancia estadística, como declina la TFG en el grupo de recurrencia a comparación de los que no presentaron esta complicación a los 15 meses de seguimiento, y como la mediana del grupo mencionado es menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>SC.

Figuras 3 y 4. Comparación de la TFG de pacientes pediátricos con GEFS que presentaron recurrencia y aquellos que no la presentaron. Período inmediato y a 15 meses después del TxR.

**FIGURA 3.**



**FIGURA 4.**



*U de Mann-Whitney para una p significativa < a 0.05\**  
*TFG: Tasa de Filtrado Glomerular, TxR: Trasplante Renal*

### 13.DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analizaron los pacientes con diagnóstico de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria que recibieron trasplante renal, comparando los que presentaron recurrencia, y aquellos que no presentaron recurrencia de la enfermedad, entre los criterios de presentación se dividió en temprana y tardía caracterizada por una proteinuria en rango nefrotico, dentro de las primeras horas o días posteriores al trasplante renal, y recurrencia tardía aquellos con desarrollo insidiosos posterior a algunos meses o años, como objetivo principal se determinó la prevalencia de recurrencia en nuestro centro, así como se analizó la relación de la recurrencia de la enfermedad con la disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular a corto y largo plazo.

La prevalencia descrita en diversos reportes de recurrencia en el primer injerto es del 20-30% en los casos de GEFS primaria, *Ponticelli* y colaboradores han asociado numerosos factores de riesgo como edad temprana de presentación, pacientes que receptores de donador de edad mayor, aquellos con progresión rápida a enfermedad renal crónica terminal, a los cuales se realizaron nefrectomía pre trasplante, así como duración de terapia sustitutiva renal, el tipo inmunosupresión, historia previa de recurrencia en el primer trasplante.<sup>25</sup> con las variables que fueron analizados en este estudio, se concluye una prevalencia de 64% pacientes sometidos a un trasplante renal, con una mediana de presentación de 1-45 días, lo que concuerda con los estudios reportados.

Existe controversia en resultados del tipo de donador y la influencia para la recurrencia *Baum* y *colaboradores* en una revisión de trasplante renal pediátrica Norte América encontraron que los pacientes con GEFS que recibieron un trasplante de donador vivo relacionado o fallecido no hubo relación en la supervivencia del injerto, y el tipo de donador.<sup>26</sup> Sin embargo, *Abbot* y *colaboradores* confirmaron el mayor riesgo de recurrencia en los pacientes receptores de donador vivo relacionado.<sup>27</sup>

Francis A. y colaboradores asociaron la recurrencia fue más común en pacientes con donador vivo relacionado 76 (10.3%) comparado con donador fallecido (14% versus 8%; chi cuadrada= 0.03),<sup>16</sup> observada en los primeros años posterior al trasplante, otros estudios similares UNOS que no han demostrado el tipo de donador como factor de riesgo para recurrencia por lo cual continua en controversia.

en el presente estudio se observó 66.6% que presentaron recurrencia fue donador vivo relacionado, en comparación con 33.3% de donador cadavérico, sin embargo, por el tipo de muestra no es estadísticamente significativo para establecer como riesgo para recurrencia.

Otro factor de riesgo identificado es la nefrectomía bilateral, reflejada en una presentación más agresiva, con una alta probabilidad para recurrir <sup>31</sup>, en nuestra población se observó que los pacientes sometidos nefrectomía previa a trasplante no mostraron tener beneficio sin embargo no es significativo, el número de pacientes es limitado.

El cuadro clínico de los pacientes estudiados fue con proteinuria en rango nefrótico, la presentación más frecuente es la recurrencia temprana observada en un paciente con hipertensión arterial, proteinuria en rango nefrótico, incremento de la creatinina, el cual requirió nefrectomía del injerto. En pacientes con recurrencia temprana, pueden desarrollar cambios histológicos en una mediana de días 10-18 posterior al trasplante, solo un paciente en el estudio se requirió biopsia renal, reportando cambios histológicos en el día 18 posterior al trasplante renal, tal como se ha descrito en múltiples estudios. <sup>26,27</sup>

El tratamiento inmunosupresor fue el mismo esquema para todos los pacientes, no mostro significancia estadística, mayor porcentaje de remisión fue la combinación de Prednisona, Ciclosporina A y Rituximab, pero de nuevo el número de pacientes es muy limitado, concordando con estudios los cuales reportan que no existe influencia de riesgo para presentar recurrencia, Garrouste C. en un estudio multicéntrico mostro que el 47% pacientes tratados con Rituximab mostraban una remisión completa, 16% una remisión parcial, así como el uso de ciclosporina a altas dosis intravenosas ha mostrado evidencia limitada en la recurrencia de GEFS. <sup>13,31</sup> Pacientes que recibieron un trasplante pre diálisis el riesgo es similar (5.8% al año, 22% a los 5 años).

En los pacientes trasplantados con GEFS presentan menor sobrevida del injerto renal, comparado con otras patologías, la pérdida del injerto es mayor en pacientes con recurrencia, con sobrevida 10 años fue 70% en niños que recibieron un injerto de donador vivo relacionado. Con rango de 36.5 por 1000 pacientes por año de donador vivo relacionado, comparado con mayor porcentaje de pérdida 44.1 y 63.2 por 1000 pacientes por año, de donador cadavérico. <sup>28</sup>

Pardon y colaboradores reportaron una supervivencia del injerto 73% a los 5 años en 33 trasplantados con GEFS, con diferencia significativa pacientes con recurrencia 57%, sin recurrencia 82%.<sup>28</sup> Lo cual se requiere mayor tiempo de seguimiento para determinar la sobrevida del injerto, el objetivo principal de este estudio para determinar la disfunción renal.

Francis y colaboradores realizaron una cohorte para determinar la evolución de los pacientes con recurrencia de GEFS con pérdida del injerto, confirmando que la mayor frecuencia de recurrencia es los primeros años, la mitad de los injertos se pierden dentro de los 5 años, confirmando que la sobrevida del injerto está relacionada con la recurrencia temprana.<sup>16</sup> Otros factores asociados fue la alta incidencia de episodios de rechazo en pacientes con recurrencia de GEFS, lo cual contribuye a disminución de supervivencia del injerto a 5 años.<sup>29,31</sup>

Se estudiaron en los pacientes el pronóstico de la función renal ya que se ha reportado que en pacientes con recurrencia en el injerto de GEFS, existe disminución de la tasa de filtración glomerular, con disminución de la sobrevida del injerto a 5 años.

Un reporte de Registro de Enfermedades Renales injerto mostro que la falla en el injerto ocurre en los primeros 32 meses en 84% de los adultos con GEFS con recurrencia, el riesgo relativo de a falla del injerto fue 2.25 cuando se comparó con pacientes sin recurrencia.<sup>29</sup>

Jin Ho y colaboradores comparan mediante un estudio de cohorte, demuestran la evolución del injerto renal es similar en los pacientes pediátricos comparados con los adultos, explicado por los casos con respuesta completa frecuentemente se ve en pacientes pediátricos, la presencia de necrosis tubular aguda (NTA), puede ser el factor en estos dos grupos, ya que se ha demostrado que los pacientes con recurrencia de GEFS presentan mayor NTA, con mayor probabilidad de disfunción crónica del injerto, que es la causa más común de pérdida.<sup>30</sup>

El riesgo de recurrencia en el segundo injerto, en pacientes que perdieron el injerto, secundario a recurrencia es aproximadamente 80-100%, la supervivencia del injerto, en pacientes con GEFS es menor en niños que en adultos, particularmente en los pacientes blancos e Hispanos, y es menor en niños con GEFS que en aquellos con otras enfermedades renales. el pronóstico es fuertemente influencia por la recurrencia comparados con los que no recurren, tal como se muestra en nuestro estudio donde se observa cómo se declina la tasa de filtración glomerular a los 15 meses de seguimiento.

## 14. CONCLUSIÓN

La recurrencia de Glomeruloesclerosis focal y segmentaria continúa siendo un problema de difícil manejo en pacientes sometidos a un trasplante renal con el mencionado diagnóstico, ya que es la Glomerulopatía con mayor riesgo de recurrencia y pérdida del injerto en el primer año, en pacientes con rápida progresión a enfermedad renal, así como aquellos que previamente perdieron el injerto secundario a recurrencia.

A pesar de múltiples estudios en el manejo de recurrencia se han propuesto plasmaféresis profiláctica, o inmunoadsorción como alternativas previas al trasplante, y algunos medicamentos aún no disponibles en nuestro centro, en particular en pacientes que reciben injerto de donadores vivos relacionado, y en aquellos que perdieron previamente el injerto por recurrencia, sin embargo, ninguno ha mostrado consistentemente eficaz.

El espectro de severidad de la recurrencia ha mostrado mayor probabilidad de pérdida del injerto renal, así como la proteinuria progresiva asociada con disfunción a largo plazo del injerto, reflejado con disminución paulatina de la tasa de filtración glomerular, disminuyendo así la sobrevida del injerto, comparado con pacientes sin GEFS, con relevancia clínica ya que el riesgo asociado a un segundo injerto renal incrementa hasta en un 80% la probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

A pesar del riesgo de recurrencia los pacientes con GEFS no deben ser excluidos, para recibir trasplante renal, por lo que se requieren mayores estudios para definir un régimen terapéutico adecuado para la recurrencia, y así incrementar la sobrevida del injerto en pacientes con Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

No se puede concluir ciertamente ninguno de los hallazgos ya que el tamaño de la muestra es muy limitado, así como el seguimiento a largo plazo, con pérdida de pacientes para recabar datos.

Es necesario la realización de estudios prospectivos multicéntricos comparando diversas terapéuticas para dilucidar el mejor esquema de remisión, así como estudios para indagar la causa específica que permita el desarrollo de terapéuticas dirigidas.

## **15.LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

1. Número reducido de pacientes para comparación
2. Falta de grupo control de pacientes sin la presencia de la enfermedad
3. Se trató de un estudio retrospectivo.
4. Pérdida del seguimiento de los pacientes
5. Heterogeneidad en los criterios de manejo terapéutico

## 16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Esquema de proyecto de investigación						
Justificación e importancia						
Presentación de ante proyecto						
Recolección de datos						
Procesamiento de datos						
Análisis de datos						
Presentación de avances de investigación						
Revisión y corrección del borrador de trabajo final						
Entrega de trabajo final						



## 17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velásquez JL. Tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en niños. Bol Med Hosp Infant Méx. 2014; 71: 315-322
2. M. Lombel R. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 409-414
3. Samritti D. Steroid resistant nephrotic syndrome: a persistent challenge for Pediatric Nephrology. *Pediatric Nephrol* (2017) 32:965 -974
4. Praga. suPAR y glomerulosclerosis segmentara y focal. *Rev. Nefrología* 2014; 34 (2): 145-148
5. Wei C. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011; 17: 952-960
6. Cosio GF. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney International* 2016
7. Ponticelli C. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J AM soc Nephrol* 5; 2363,2372, 2010.
8. Rosenberg A. Focal segmental glomerulosclerosis. *American Society of Nephrology* 12: 502-517, Marzo 2017
9. D'Agati V, Kaskel FJ, Focal segmental Glomerulosclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 2398-411
10. Gbadegesin R. Labin P. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatric Nephrology* 2011; 26:1001-15.
11. Schenk H. Removal of focal segmental glomerulosclerosis factor suPAR using CytoSorb. *Journal of Clinical Apheresis*. Marzo 2017
12. Tsagalis G. Psimenou E. Combination treatment with plasmapheresis and Rituximab of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artificial Organs* 2011 vol. 35: 2: 2010
13. Garrosuste C. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: clinical Outcomes. *Transplantation*, 2016 00:00-00
14. Maggie Y. Liapis H. B.Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrology* 2015; 16:101

15. Kristensen T. Unsuccessful treatment with Abatacept in recurrent focal segmental glomerulosclerosis after Kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis* 2017;7: 1-5
16. Francis A, Trnka P. Long- term outcome of kidney transplantation in recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrology* 2016: 11
17. Carter C, Benador N. Therapeutic plasma exchange for the treatment of pediatric renal diseases in 2013. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29: 33-50
18. Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hate 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
19. Jefferson J, Has the circulating permeability factor in primary FSGS been found. *Kidney Int.* 2013; 84: 235-238
20. Abrantes MM, Cardoso LSB, Lima EM, Silva JMP, Diniz JS, Bambilria EA, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1003-12
21. 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
22. Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation.* 2003; 75: 810-814
23. 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
24. Yutaka H, Kiyonobu I, Atsushi T. Decrease glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric Nephrol.* 2013
25. Claudio Ponticelli. Recurrence of focal glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 25-31
26. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM. Loss living donor renal allograft advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001; 59: 328-333
27. Abott KC, Sawyers ES, Oliver JD. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *AM J Kidney Dis* 2001; 37: 366-373

28. Pardon A, Audard V, Caillard S. Risk factor and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1053-1059
29. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation. A report from the Renal Allograft Disease Registry. (RADR) *Transplantation*; 68; 635-641
30. Jin Ho Hwang, Seung S, Wooseong H, Outcome of kidney allograft in patients with adulthood-onset focal segmental glomerulosclerosis: comparison with childhood onset FSGS. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27;2559-2565
31. Rutger JH, Jeroen KJ, Jan AJG, A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrology* 2013: 14:47

**PROTEINURIA**

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

**NIVELES 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