



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Diagnóstico y Tratamiento de la Recidiva del Síndrome Hemolítico Urémico atípico, Glomeruloesclerosis Segmentaria y Focal, Hiperoxaluria, Amiloidosis y Glomerulopatías por Depósito Fibrilar No Amiloide

Coordinador del grupo: Ángel Alonso Melgar

Ángel Alonso Melgar 1; Julia Fijo López-Viota 2; Pedro Ortega López 3; Paloma Martín Moreno 4; Pilar Fraile Gómez 5; Alex Gutiérrez Dalmau 6; Mireia Aguirre Meñica 7; Natalia Polanco Fernández 8; Yolanda Calzada Baños 9; Santiago Llorente Viñas 10; María Ovidia López Oliva 1, Nuria Serra Cabañas 11; Cristina Galeano 12; María Luisa Suárez Fernández 13; Leónidas Luis Cruzado Vega 14; Olalla Álvarez Blanco 15; Marina Muñoz López 16; Pilar Galindo Sacristán 17; Rosa Sánchez Hernández 18; Álvaro Molina Ordás 19; Nuria Garra 20; Ernesto Fernández Tagarro 21; David Ramos Escorihuela 3.

1. Hospital La Paz. Madrid, 2. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, 3. Hospital La Fe. Valencia, 4. Hospital General de Salamanca, 5. Clínica Universitaria de Navarra, 6. Hospital Miguel Servet. Zaragoza, 7. Hospital de Cruces. Bilbao, 8. Hospital Doce de Octubre. Madrid, 9. Hospital San Joan de Deu. Barcelona, 10. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia, 11. Fundación Puigvert. Barcelona, 12. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, 13. Hospital Central de Asturias. Oviedo, 14. Hospital General de Elche. Alicante, 15. Hospital Gregorio Marañón. Madrid, 16. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona, 17. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, 18. Hospital General de Villalba. Madrid, 19. Hospital General de Segovia, 20. Hospital de Manresa. Barcelona, 21. Hospital Insular de Canarias. Las Palmas

Fecha actualización: 20/04/2023

TEXTO COMPLETO

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUa)

Véase Síndrome Hemolítico Urémico. Nefrología al Día

Véase Atlas Histológico de Microangiopatía Trombótica. Nefrología al Día

El síndrome hemolítico urémico (SHUa) es una entidad definida por la tríada: anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, la diana de la lesión descansa en el endotelio vascular

El término microangiopatía trombótica (MAT) se define como una lesión histológica de arteriolas y capilares que se caracteriza por la inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales y acumulación de proteínas y restos celulares, así como la presencia de trombos plaquetarios que ocluyen las luces vasculares

A diferencia de la forma esporádica, de presentación más frecuente, el síndrome hemolítico urémico atípico es una enfermedad ultra rara que afecta a adultos y niños y cuya lesión fundamental es el endotelio vascular, y aunque lesiona predominantemente los vasos renales, tiene un carácter sistémico con frecuente afectación extrarrenal. Su etiopatogenia radica en una desregulación de la vía alternativa del complemento de causa genética, en la que un 60% son mutaciones conocidas. La expresión de la mutación en homocigosis o heterocigosis compuesta desarrollaría la enfermedad, aunque dependiendo casi siempre de la existencia de un estímulo desencadenante. La forma familiar se produce entre un 16-30% de los casos, siendo la razón por la que las formas familiares no sean más frecuentes el hecho de que la penetrancia de la enfermedad es del 50%. Además, la presentación clínica del SHUa es variable entre los miembros de la misma familia. El consejo genético es difícil dado que el riesgo de desarrollar la enfermedad en un familiar con la misma mutación depende de la presencia de haplotipos de riesgo conocidos o polimorfismos. La enfermedad puede manifestarse a cualquier edad

Categorización del riesgo de recidiva de SHUa en pacientes trasplantados

El riesgo de recidiva del aHUS en el trasplante renal está condicionado, especial y fuertemente, por factores genéticos predisponentes, pero también y en menor grado por factores desencadenantes [1][2][3][4][5][6][7] (Grado de recomendación: A)

Otras causas secundarias que condicionan la aparición de un Síndrome Hemolítico Urémico y que pueden conducir a la pérdida de función renal en los riñones nativos y la necesidad de un trasplante renal, como enfermedades autoinmunes o sistémicas, trasplantes de otros órganos, infecciones,

glomerulopatías y en las que puede coexistir una activación del complemento sin alteración genética de la regulación del mismo deben ser excluidas de esta entidad.

El SHU clásico inducido por shiga-toxina (STEC) y que induce la formación de microtrombos y adhesión de moléculas al endotelio vascular, no recidiva en el trasplante renal, pese a que en el cuadro inicial pueda existir una activación del complemento.

El abordaje del riesgo de recidiva de forma individualizada basado en estudios genéticos de las proteínas reguladoras del complemento permite implementar un tratamiento terapéutico personalizado que se basa en el bloqueo del complemento [1][2][4] (Grado de recomendación: A)

Estudios iniciales de cohortes y registros (Francia y otros registros internacionales) ratificados por KDIGO 2016 identifican con precisión tres grupos de pacientes con diferentes resultados postrasplante y que estratifican el riesgo de recidiva en alto, moderado y bajo [1][2][3][4][5][6][7] (Grado de recomendación: A).

El riesgo de recidiva llega a ser del 50 al 80% en aquellos pacientes con riesgo moderado o alto, que presentan mutaciones en genes de proteínas solubles reguladoras de la vía alternativa del complemento; pero, por el contrario, la falta de recurrencia entre los portadores de las variantes aisladas de genes que codifican proteínas ancladas a la membrana hace inútil el bloqueo del complemento en esta subpoblación de bajo riesgo [4] (Grado de recomendación: A).

Podríamos estratificar el riesgo de recurrencia en tres niveles:

Pacientes con riesgo alto de recurrencia (mayor del 70% en pacientes no tratados con bloqueo del complemento) [1][2][3][4][5][6]:

Mutaciones con variantes patogénicas en factor H (CFH)

Mutaciones en C3 o factor B (CFB) con ganancia de función

Combinaciones o variantes múltiples de las anteriores

Polimorfismos en CFH

Historia de recurrencia previa en un trasplante anterior

Gen híbrido en factor H y proteína relacionada 1 (CFH/CFHR1)

Pacientes con riesgo moderado / alto de recurrencia (50% en pacientes no tratados con bloqueo del complemento) [1][2][3][4][5][6]:

Mutaciones con variantes patogénicas en factor I (CFI)

Ausencia de variante patogénica conocida

Anticuerpos anti-factor H presentes en el momento del trasplante

Pacientes con riesgo bajo de recurrencia (No recurrencia en pacientes no tratados con bloqueo del complemento) [1][2][3][4][5][6]:

Mutaciones con variantes patogénicas en Cofactor de membrana (MCP)

Variantes patogénicas conocidas en gen de diacil-glicerol kinasa DGKE

Polimorfismos en ausencia de mutaciones patogénicas

Antecedentes de anticuerpos anti-factor H no presentes en el momento del trasplante.

Asimismo, podríamos estratificar el riesgo de pérdida del injerto renal en aquellos pacientes con antecedentes de síndrome hemolítico-urémico y trasplante renal tratados y no tratados mediante inhibición del complejo de ataque a la membrana

Supervivencia actuarial del injerto a 5 años (muerte sin fracaso del injerto censurada) en pacientes con alto riesgo de recurrencia [4][5][6].

- 98% en tratados
- 50% en no tratados

Supervivencia actuarial del injerto (muerte sin fracaso del injerto censurada) en pacientes con moderado riesgo de recurrencia [4][5][6]:

- 99% en tratados
- 75% en no tratados

Supervivencia actuarial del injerto (muerte sin fracaso censurada) en pacientes con bajo riesgo de recurrencia [4][5][6].

- 75 % en tratados
- 75% en no tratados

En líneas generales, la recurrencia postrasplante suele aparecer durante el primer año y habitualmente de forma inmediata y casi siempre podemos identificar un factor desencadenante o trigger [4][5][6]; entre ellos en aquellos pacientes trasplantados con donantes procedentes de muerte encefálica en los que se ha objetivado un aumento de los niveles circulantes de C5a y la formación de complejos de ataque de membrana (MAC). Pero también en el daño por isquemia-reperusión secundario a la donación en asistolia que se asocia con un estado proinflamatorio reduciéndose la capacidad de CFH de unirse al endotelio, lo que lleva a una mayor formación de MAC.

Se han descrito también como triggers las infecciones como citomegalovirus (CMV), Poliomavirus BK, parvovirus B19, virus influenza e infecciones del tracto respiratorio o infecciones gastrointestinales y tanto los calcineurínico-antagonistas (ICN) como los inhibidores de mTOR (imTOR); de hecho, algunos estudios han demostrado que los imTOR se podrían relacionar con la recurrencia de SHUa de una forma más significativa que los ICN. Finalmente, los episodios de rechazo se han relacionado también como desencadenantes de recurrencias de SHUa.

Pero independientemente del "trigger" desencadenante, la recidiva está fuertemente ligada a la presencia de mutaciones objetivadas, presentando, hasta 4 veces más riesgo de recurrencia, los pacientes con mutaciones en CFH, C3 y CEBE comparado con los pacientes que no presentan mutación. Dependiendo de las series, el riesgo de recidiva en aquellos pacientes con SHUa en los que no se ha objetivado mutación varía de bajo a moderado, teniendo un riesgo bajo de recidiva los pacientes sin mutaciones o con haplotipos de riesgo en CFH, por lo tanto, en pacientes seleccionados sin mutaciones genéticas, es posible el cese de la profilaxis de bloqueo del complemento [6] [17] [18] [19]

1.1. SHUa de novo en pacientes trasplantados sin antecedentes de la enfermedad en el riñón nativo

En la aparición de una MAT postrasplantedebemos considerar siempre si se trata de una recidiva de la enfermedad primaria (la causa más frecuente de recidiva es el SHUa), o es una aparición de novo. La MAT de novo constituye, con mucho, la gran mayoría de los casos reportados de MAT postrasplantecon una frecuencia variable: 1,5% - 14% [20]. Por supuesto, si, como en ocasiones, la MAT no está diagnosticada como enfermedad primaria, una MAT en el postrasplante puede ser mal

definida como de MAT de novo. No obstante, hay enfermedades primarias que podrían recidivar en el injerto como una MAT como el lupus eritematoso sistémico (LES), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o el síndrome antifosfolípido.

Debemos considerar la realización de estudios funcionales y genéticos de genes reguladores del complemento en la aparición de una MAT de novo en el riñón trasplantado (sin diagnóstico de aHUS en riñón nativo) si coinciden una o más de estas opciones [21] [22] [23] [24]:

- Enfermedad primaria no conocida y en especial aquellas que causan con hipertensión maligna [21].
- Manifestaciones sistémicas
- Pacientes jóvenes
- Pérdida de un injerto anterior en circunstancias no aclaradas
- Desarrollo inmediato o muy precoz de la MAT (En general las adquiridas suelen desarrollarse entre los tres y seis meses post-trasplante)

Entre las causas no genéticas que se asocian con el desarrollo de una MAT postrasplante debemos considerar:

- La recidiva de aHUS no conocida,
- Hipertensión arterial grave [21]
- Tratamiento con CNI [23] y en especial con la asociación CNI + imTOR [24] (a evitar siempre en mutaciones conocidas de genes reguladores del complemento)
- Infecciones virales: hepatitis C crónica, con o sin seropositividad anti-cardiolipina, Parvovirus B19, Poliomavirus BK, Influenza y CMV
- Otros fármacos: Leflunamida y la Ribavirina.

Aunque las circunstancias anteriores se presentan con frecuencia en el trasplante, son muy pocos los pacientes que desarrollan MAT. La hipótesis más aceptada es que sólo los pacientes con una susceptibilidad subyacente del endotelio y/o un estado pro-coagulante activo desarrollen esta complicación. El mecanismo por el cual todas estas causas producen MAT no está claro, aunque la

activación del complemento en el riñón es el denominador común [20]

En cuanto a la actitud terapéutica ante la aparición de una MAT de novo post-trasplante, no hay directrices generales, pero como norma general, el tratamiento debe ir encaminado a corregir el factor desencadenante, retirando o minimizando la causa principal, entre ellas, reducir o retirar transitoria o definitivamente el CNI o el imTOR para limitar el insulto nefrotóxico [20] [21] [22] [23] [24]. Dado que en esta situación se pueden producir fracaso del injerto en porcentajes variables según las series (60 al 100%) se deben balancear cuidadosamente riesgos y beneficios, entre ellos el mantenimiento del CNI con una vigilancia estricta de la situación clínica. Es una práctica frecuente y sugerida por algunos autores asociar tratamientos cortos con fármacos bloqueantes del complejo de ataque a la membrana del complemento en aquellos casos de MAT postrasplante relacionada con el CNI, pero este hecho no está basado en la evidencia ni existen ensayos clínicos que lo soporten. En los casos recidivantes asociados al CNI se debe considerar la terapia con Belatacept suspendiendo el CNI.

1.2. Profilaxis de la recidiva postrasplante del SHUa. Elección del donante

En los trasplantes renales de pacientes con SHUa de donantes vivos emparentados, los donantes deben ser evaluados para excluirlos si se descubre que son portadores de las mutaciones genéticas.

El trasplante renal de donante vivo emparentado en pacientes con SHUa se considera una opción válida siempre y cuando se disponga de eculizumab y se haya identificado una mutación genética en el receptor que no se encuentre en el donante. En estas circunstancias, tanto donante como receptor deberían ser adecuadamente informados de los riesgos y los beneficios.

1.3. Profilaxis de la recidiva postrasplante del SHUa. Actitud en el receptor

La profilaxis con eculizumab desde el día 0 postrasplantees una terapia eficaz en la prevención de la recurrencia de aHUS en pacientes con mutaciones conocidas. Es mandatorio la realización de un estudio genético del complemento a todos los posibles receptores con diagnóstico de SHUa que vayan a recibir un trasplante renal con el fin de establecer el riesgo de recidiva de la enfermedad sobre el injerto.

Dado que la terapia preventiva con eculizumab es muy eficaz para evitar la recurrencia del SHUa postrasplante, se recomienda realizar tratamiento profiláctico en pacientes con riesgo moderado o alto [12] [18] [19] [25]; sin embargo, no se recomienda tratamiento profiláctico en pacientes con riesgo bajo.

Además de las premisas anteriores se debe intentar siempre reducir la carga de daño endotelial considerando otros factores como la valoración de las pruebas cruzadas positivas preoperatorias y / o la presencia de DSA, tratando las infecciones sistémicas ya que pueden actuar como factor desencadenante y por supuesto monitorizando los niveles sanguíneos de CNI evitando el uso de imTOR.

No existen pautas establecidas para la dosificación de eculizumab para prevenir el SHUa y se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima y la duración de la terapia preventiva, por lo que, en el momento actual, se recomienda utilizar la misma pauta que la recomendada para el tratamiento sobre el riñón nativo [12] [18] [25]. El eculizumab, medicación que bloquea el complejo de ataque a la membrana (CAM), debe ser iniciado peri-trasplante (Día 0) para prevenir la recurrencia [12] [18] [19] [25]. La decisión de cuándo interrumpir la terapia con eculizumab debe ser individualizada tras considerar antecedentes genéticos y la evolución clínica, teniendo en cuenta que no existe consenso en cuanto a la duración del tratamiento.

Antes del trasplante los pacientes deben ser vacunados frente N. meningitidis y Streptococcus pneumoniae y, además, debido al estado de inmunosupresión continua, se debe instaurar profilaxis antibiótica mientras dure el tratamiento con bloqueo de CAM [26]. A falta de estudios específicos en trasplante renal el ravulizumab, nueva medicación de efectos prolongados frente al CAM podría ser considerada similar al eculizumab.

Además del bloqueo del CAM para evitar la recidiva del SHUa en el injerto, se han considerado otras opciones preventivas como la realización de un trasplante combinado hepático y renal (TCHR) en aquellos pacientes con mutaciones que implican un déficit de regulación del complemento de síntesis hepática (CFH, CFB, C3). Debemos considerar que este sería un tratamiento curativo definitivo para el SHUa y por tanto una opción terapéutica para evitar la recidiva de la enfermedad [27] [28] [29] y dado que en términos de eficacia ambos procedimientos (tratamiento con eculizumab versus TCHR) son similares se debe individualizar en cada paciente cuál es la mejor opción teniendo en cuenta diferentes factores tanto médicos como socio-económicos y disponibilidad de la medicación, pero teniendo en cuenta la comorbilidad del TCHR, la opción eculizumab en nuestro medio es siempre preferible [27] [28] [29] [30]. No se recomienda el trasplante hepático aislado en pacientes con SHUa y riñones nativos funcionantes.

El uso de terapia plasmática (TP) profiláctica junto TR simple se ha utilizado con buenos resultados en términos de prevención de la recurrencia de la enfermedad (en la serie francesa redujo el riesgo

de pérdida del injerto); sin embargo, se han reportado casos de recurrencia en pacientes de riesgo, incluso con el uso de TP intensiva. Esta estrategia está limitada por el posible aumento del riesgo de recurrencia con el progresivo espaciado de las sesiones de o el impacto sobre la calidad de vida del paciente. Además, la administración de TP a largo plazo no excluiría la recurrencia asociada a las infecciones [31]. En definitiva, las TP, incluyendo la plasmaféresis, son menos efectivas que eculizumab en la prevención de la recidiva y en especial en la prolongación en el tiempo del tratamiento por lo que de forma aislada no debe ser una opción preferencial [27] [28] [29] [30] [31].

En cuanto a la inmunosupresión, se sugiere mantener un régimen basado en inhibidores de calcinerina con monitorización cuidadosa de dosis, evitando la sobreexposición. Los ImTOR se han asociado de forma independiente con el riesgo de recurrencia. Finalmente, la profilaxis con rituximab en pacientes con anticuerpos anti CFH ha mostrado resultados favorables, si bien, la mitad de los pacientes con anticuerpos tienen evolución favorable sin tratamiento específico.

1.4. ¿Profilaxis o tratamiento anticipado?

¿Cuándo debemos instaurar peroperatoriamente un tratamiento preventivo bloqueando el CAM o por el contrario podemos esperar evolución e instaurarlo precozmente sólo si se inician las manifestaciones clínicas o analíticas?

Pues bien, hoy sabemos que el bloqueo del CAM profiláctico se asocia de forma independiente con un riesgo significativamente reducido de recurrencia y con una supervivencia del injerto significativamente más prolongada que el tratamiento tras recurrencia en pacientes con mutación de alto riesgo identificada [3] [25] [18] [30] [32] [33].

Efectivamente, revisiones sistemáticas indican que el uso preventivo frente al terapéutico del eculizumab en pacientes con riesgo moderado o alto mejora de una forma significativa la supervivencia del injerto disminuyendo la tasa de recidiva tanto inmediata como tardía, consiguiendo una disminución de la pérdida del injerto [18] [25] [30] [32]. Así, la recidiva inmediata (menos de tres meses de evolución del trasplante) es de sólo un 5,3% cuando se instaura preventivamente frente a un 20 % cuando se utiliza terapéuticamente y la supervivencia del injerto renal a los tres meses es del 95% con la instauración preventiva frente a un 67% si se instaura tras la aparición del SHUa.

1.5. Tratamiento de la recidiva

El tratamiento con eculizumab de la recidiva de la enfermedad primaria en el injerto mejora los

resultados frente a otras opciones terapéuticas y aunque disminuye el riesgo de diálisis postrasplante la pérdida del aloinjerto tiene peores resultados que la profilaxis primaria [10] [18] [19] [25] [34]. No existe una pauta de tratamiento definida. Se utiliza habitualmente la misma pauta que en la recurrencia establecida con inicio en el día 0 [25] [34]. La duración del tratamiento no está bien establecida. En profilaxis primaria hay riesgo importante de recidiva de SHUa después de la interrupción de la profilaxis en los trasplantes de alto riesgo y menor en los de riesgo moderado [18] [25] [32] [30]. En ausencia de ensayos clínicos comparativos frente a eculizumab en la recidiva en el trasplante renal de SHUa se asume igual eficacia de ravulizumab que eculizumab [35].

1.6. Suspensión del tratamiento o de la profilaxis ¿Cuál es la duración óptima de la terapia anti-C5?

La suspensión de la terapia anti-C5, a pesar de que en ocasiones es posible, podría asociarse con un alto riesgo de recurrencia de SHUa y posible pérdida del injerto; además de poder producir otras manifestaciones clínicas extra renales que son impredecibles en cuanto a gravedad y momento de aparición. Los datos actuales de suspensión del tratamiento se basan en casos clínicos publicados y análisis retrospectivos y están influidos por la duración limitada del seguimiento informado. En caso de producirse, la suspensión del tratamiento debe ser informada e individualizada según los hallazgos genéticos y la historia clínica.

Como norma general en aquellos pacientes con mutaciones de alto riesgo o con recurrencia en un injerto anterior o, por supuesto, con una recurrencia en curso nunca debería suspenderse la terapia anti-C5 salvo que se hay realizado un trasplante combinado de riñón-hígado para curar definitivamente la enfermedad [19] [24] [33] [34] [36] [37].

En pacientes con menor riesgo, podría ser una estrategia razonable intentar disminuir gradualmente la terapia de bloqueo del CAM después de un período prolongado sin recurrencia [34] [36] [37].

2. RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LA GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL (GESF)

Véase Glomerulosclerosis Segmentaria y Focal. Nefrología al Día

Véase Atlas Histológico de Glomerulosclerosis Segmentaria y Focal. Nefrología al Día 2.1. GESF: Algunos conceptos básicos y definiciones

La GESF es un síndrome clínico-patológico heterogéneo que da lugar al 40% de los síndromes nefróticos en el adulto y es la etiología más común de fallo renal adquirido en la edad pediátrica tras las causas congénitas y hereditarias. Existen muchos factores implicados en su fisiopatología, pero

la diana final es la lesión histológica de los podocitos del glomérulo renal. La etiología es multifactorial, pudiendo ser idiopática, genética o secundaria. En la GESF secundaria, el daño glomerular puede estar asociado a hiperfiltración con o sin reducción de masa renal, infección vírica, drogas, fármacos o toxinas. La expresión clínico-patológica es la excesiva excreción de proteínas junto con la confirmación de la lesión histológica en la biopsia renal que se caracteriza por la presencia de esclerosis en parte (segmentaria) de algunos glomérulos (focal) mediante microscopía óptica.

La clasificación histológica de Columbia de la GESF Columbia incluye 5 tipos: celular, colapsante, hiliar, tip y otras [38] [39]. Teniendo en cuenta que la expresión clínica de la GESF es el síndrome nefrótico y que el objetivo de esta revisión está basado en la recidiva de la enfermedad primaria; es de interés señalar que la mayoría de las GESF que van a ser objeto de nuestro estudio son aquellas primarias e idiopáticas que cursaron con síndrome nefrótico en el riñón nativo y que vuelven a tener esta expresión clínica en el riñón trasplantado ya que las adquiridas de forma secundaria en el riñón nativo, como pueden ser la reducción de masa renal o la obesidad, son entidades que no van a recidivar salvo que se reproduzca la situación inicial. La mitad de los casos que van a recidivar en el riñón trasplantado son resistentes al tratamiento con esteroides y conducen al fracaso del injerto en un periodo medio de 5 años [38] [39].

Aunque el trasplante renal es a priori el mejor tratamiento que se puede ofrecer a un paciente con daño renal terminal por GESF, la posibilidad de recurrencia en el injerto es del 11- 65 % según las distintas publicaciones y con frecuencia tan sólo en horas o días después del trasplante, aumentando hasta 60-80 % en el siguiente trasplante si ha recurrido en uno anterior [38] [39]. La gran variabilidad en el porcentaje de recurrencia inicial del síndrome nefrótico en las diferentes series está en relación con la heterogeneidad etiológica de la GESF; asimismo, existe una gran variación en el tratamiento de la recurrencia post trasplante [39].

2.2. Riesgos de recidiva de GESF en el riñón trasplantado

La recurrencia post trasplante de la GESF causa la pérdida del injerto hasta en el 50% de los casos [38] [40]. La pérdida del injerto está condicionada por la respuesta inicial al tratamiento, siendo hasta 5 veces mayor si no se consigue, al menos, una respuesta parcial [38] [40] [41] [42] [43].

Son factores asociados al riesgo de recurrencia en el trasplante:

- Las formas no genéticas frente a las formas monogénicas en porcentajes que oscilan entre el

24% versus 0% en la cohorte brasileña y 50 % versus 7% en la cohorte europea [40].

- La sensibilidad inicial a los esteroides frente a la cortico-resistencia inicial (78% vs 39 %)
- Biopsia inicial con cambios mínimos versus GEFS inicial (76% versus 40% incluso llegando a ser del 0% en las formas monogénicas)
- Tiempo hasta la enfermedad renal terminal (menos de 48 meses frente a más de 48 meses)
- Porcentaje de glomerulosclerosis superior al 55%.

Derivado de las consideraciones anteriores podríamos estratificar el riesgo de recurrencia en tres niveles. según genética, biopsia y respuesta inicial a esteroides:

- RIESGO BAJO: GESF de causa monogénica.
- RIESGO MEDIO: GEFS en riñones nativos con cortico-resistencia precoz.
- RIESGO ALTO: Cambios mínimos en biopsia inicial y/o cortico-resistencia tardía.

2.3. Consideraciones sobre la realización de un estudio genético pretrasplante

En el síndrome nefrótico de origen genético están implicados más de 50 genes con mutaciones únicas o múltiples. La menor edad de la presentación está relacionada con la etiología monogénica, llegando al 85 % de los casos diagnosticados en los tres primeros meses [42] [22] [45]. La causa genética en la GESF con cortico-resistencia inicial a cualquier edad en la infancia es de un 30% [38] [44] [45].

La posibilidad de recurrencia postrasplante si existe una mutación genética es muy baja, exceptuando aquellos con mutación *Fin major* en homocigosis en el gen NPHS1, en los que puede llegar al 30 % por desarrollo de anticuerpos anti-nefrina [42] [22] [45].

Dada la ausencia de respuesta del síndrome nefrótico de origen genético a los esteroides, no se recomienda hacer estudio genético en pacientes con sensibilidad inicial, aunque posteriormente desarrollen cortico-resistencia; sin embargo, sí se recomienda, antes del trasplante, realizar estudio genético a niños y adultos jóvenes con un curso clínico compatible con afectación genética, para considerar riesgo de recurrencia [46] [47].

En definitiva, son indicaciones de estudio genético [44] [45] [46] [47]:

- Pacientes con síndrome nefrótico infantil o congénito
- Pacientes con incidencia familiar
- Histología de GEFS o esclerosis mesangial difusa
- Presencia de manifestaciones extra renales.

Además, el estudio genético puede ser útil en el pronóstico y cribado de posibles donantes [45] [46] [47].

2.4. Diagnóstico de la recidiva ¿Existen biomarcadores predictivos fiables?

Además de la posible participación de los linfocitos T y B, los estudios de investigación sugieren que en la patogénesis de la GEFS primaria y de su recurrencia postrasplante existe relación con uno o varios factores de permeabilidad circulante presentes en el suero de los pacientes. Aunque no está determinada su naturaleza y su implicación patogénica segura, destacan entre los más citados [48] [49] [50] [51] [52] [53]:

- Anti-CD40 y suPAR (receptor de activador de plasminógeno tipo urokinasa soluble). Estos biomarcadores se han encontrado elevados en algunos trabajos en la recurrencia postrasplante y son independientes de la función renal; sin embargo, la mayoría de estas publicaciones no tienen valor estadístico ni son concluyentes.
- CASK (proteína-quinasa dependiente de calcio/calmodulina), que participa en la matriz del citoesqueleto celular uniéndose al CD98.
- CLCF-1: Citoquina similar a cardiotrofina: Estimuladora del linfocito B (familia de IL6). Desestabiliza la actina del citoesqueleto podocitario aumentando la permeabilidad a la albúmina. Anticuerpos contra CLF-1 o sus receptores y el inhibidor JAK/STAT bloquearían esta acción.
- Marcadores moleculares glomerulares y específicos de los podocitos (32 genes) que se activan al exponer el riñón a suero de pacientes con GEFS.
- La Apo A1b en orina se ha descrito como un biomarcador independiente de valores de creatinina y proteinuria con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 91 % para discriminar la recurrencia versus la no recurrencia. El valor predictivo es alto (95%) para

excluir la recidiva si es negativo antes del trasplante.

- Evaluación de permeabilidad a la seroalbúmina bovina utilizando un dispositivo 3LD.
- Activación de genes podocitarios mediante un test de contacto con suero de pacientes, aumentando la actividad de la luciferasa, muestran una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 85 %.

2.5. Diagnóstico de la recidiva: proteinuria y disfunción inicial

Los pacientes que desarrollan una recidiva del síndrome nefrótico presentan habitualmente una proteinuria precoz, casi siempre inmediata, por lo que es aconsejable medir antes del trasplante, si existe función renal residual, la excreción urinaria de proteínas para facilitar la vigilancia postrasplanteen caso de recurrencia (IPNA. Grado A, recomendación fuerte) [38] [54].

Se recomienda, asimismo, vigilar la recurrencia desde el primer día mediante la monitorización del índice proteinuria / creatininuria de forma diaria durante la hospitalización postrasplante y posteriormente; en este sentido, debemos considerar diagnóstico de recurrencia si dicho índice es superior a 1 mg/mg en aquellos pacientes previamente anúricos, o bien, un aumento ≥ 1 mg/mg si la proteinuria estaba presente antes del trasplante [38] [54].

La disfunción precoz del injerto, la ausencia función o la disfunción tubular precoz, deben considerarse como posibles primeros signos de recurrencia (grado C, recomendación débil, según la IPNA) [54].

Obviamente, el dato diagnóstico fundamental de recidiva es la presencia de síndrome nefrótico con proteinuria, hipoalbuminemia y edemas.

2.6. Diagnóstico de la recidiva: valor de la biopsia precoz y utilidad de la microscopía electrónica

Se recomienda realizar una biopsia en caso de recidiva para excluir otros diagnósticos como en casos de proteinuria sub-nefrótica, en las posibles recurrencias tardías y cuando exista una función retrasada del injerto (grado B, recomendación moderada. IPNA); además está indicada en cualquier proteinuria de inicio tardío con objeto de excluir microangiopatía trombótica y rechazo humoral.

Los patrones histológicos de la clasificación de Columbia no predicen la variante de la recurrencia. En la recurrencia precoz los hallazgos pueden ser muy poco o nada relevantes en la microscopía óptica, donde el hallazgo inicial suele ser cambios mínimos glomerulares; sin embargo, en series

cortas, en la microscopía electrónica puede observarse desde fases muy precoces un borramiento podocitario que confirmaría la recurrencia, hallazgo que puede ser crítico para tratamientos inmediatos [55]. Los depósitos de C4d glomerulares podrían preceder el desarrollo de GEFS [56].

2.7. Profilaxis de la recurrencia de la GESF en el trasplante renal

No existe evidencia suficiente para recomendar estrategias de intervención para la prevención de la recurrencia en niños ni en adultos sometidos a un primer trasplante de riñón, existiendo trabajos que no encuentran disminución de las recurrencias con ninguno de los tratamientos utilizados. Las prácticas más generalizadas tienen un grado de recomendación débil (grado C, IPNA); entre ellas encontramos:

- Plasmaféresis (3 veces por semana durante 2 semanas, desde una semana antes del trasplante de donante vivo o desde el día siguiente tras el trasplante de donante cadáver, con intercambio de 1,5 volúmenes de plasma) [38] [57] [58] [59].
- Rituximab perioperatorio (antes o inmediatamente post-trasplante, con o sin segunda dosis a la semana del trasplante) [58] [59].
- Inmunoadsorción [38].
- Aféresis de lípidos [38]

2.8. Tratamiento de la recidiva: Dianas terapéuticas y terapias extracorpóreas

Se han establecido como posibles dianas terapéuticas en caso de recidiva las alteraciones de proteínas estructurales glomerulares resultado de mutaciones en genes expresados en los podocitos y hendidura diafragmática: nefrina, NEPH1, actina y podocina, así como integrinas (componentes de la membrana basal glomerular y del complejo adjunto); canales TRPC6 y alteraciones mitocondriales. [60]:

2.9. Estrategias de tratamiento de la recidiva

Existe un acuerdo general de la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz pero no existe un acuerdo generalizado ni basado en estudios de diseño prospectivo ni comparativo de las diferentes opciones terapéuticas.

La mayoría de las publicaciones consisten en series cortas sin grupos comparativos en las que se observan unos resultados muy dispares que probablemente están en relación con la gran

heterogeneidad etiológica.

Se han utilizado como tratamiento de la GEFS y de su recurrencia post-trasplante: [61] [62] [63] [64] [65].

- Agentes que retiran o neutralizan los posibles factores circulantes: Terapias extracorpóreas (todas ellas acompañadas de tratamiento inmunosupresor);

Recambios plasmáticos: es la práctica más generalizada, aunque con resultados variables. En la mayoría se objetiva remisión completa o parcial de la recidiva en 71 % (95% CI: 66% a 75%), con mayor probabilidad de remisión si el paciente es tratado en las primeras 2 semanas. La mayoría de los casos precisan al menos 8-12 sesiones. Hay casos de remisión tardía: hasta 35 días en las recaídas precoces (primeros 3 meses) y hasta 80 días en las tardías. Se debe considerar suspender tras 40 días sin respuesta.

Inmunoadsorción: resultados parecidos a los recambios plasmáticos

LDL-Aféresis: Es muy utilizada en menores de 21 años. La instauración suele realizarse dos veces por semana durante 3 semanas, seguido de una vez por semana durante 6 semanas. Esta pauta está generalmente asociada a la administración intravenosa semanal de metil- prednisolona de 10 a 20 miligramos por kilogramo de peso con un máximo de 1 gramo.

- Inmunosupresores

Inhibidores de la calcineurina: Aunque tanto tacrolimus como ciclosporina han demostrado una eficacia similar en las series pediátricas la ciclosporina a dosis altas ha sido el fármaco más utilizado [38] [42] [68].

Ac humanizados contra células B:

Rituximab [Anticuerpo monoclonal quimérico murino humanizado] [38] [42] [58], se utilizan de dos a seis dosis de 375 mg/m² cada 1-2 semanas. Es efectivo hasta un 64% en algunas series.

Ofatumumab [Anticuerpo monoclonal completamente humanizado] [66] [67] Tiene indicación en casos de alergia al rituximab y además algunas series cortas de casos

muestran respuesta en apacientes tratados previamente con Rituximab. Se ha utilizado a dosis variables según las diferentes publicaciones:

- 1500 mg/1,73 m², dos dosis separadas entre 2 y 10 meses [66].
- 300 mg/1,73 m² seguida de 5 infusiones de 2000 mg/1,73 m²., semanalmente [67].
- Terapias combinadas [38] [42] [68] [69]. Son las más utilizadas, incluyen:

Plasmaféresis + Inmunoglobulinas + Rituximab. Es la más utilizada. Se obtienen respuestas del 87%

Plasmaféresis + Rituximab. Resultados variables con respuestas parciales del 36% y totales del 21%

Ciclosporina de uso intravenoso: (5-8 mg/kg/día en dosis única o en perfusión y posteriormente oral) + plasmaféresis (12 sesiones con un recambio de 1,5 de la volemia) en régimen diario la primera semana y posteriormente a días alternos en las dos siguientes semanas y finalmente una sesión mensual dependiendo de la proteinuria). Con esta pauta se observan emisiones de un 80% de los cuales un 50 % tienen una remisión completa.

Plasmaféresis + Rituximab + esteroides + ciclosporina. Se consigue una remisión completa en adultos 27,8 %, y parcial del 16,4%; sin embargo, hay interrupción del tratamiento por efectos adversos en el 26 % de los pacientes tratados. La supervivencia del paciente a los 6 años es del 90,7% y del injerto del 64,5 %.

- Existen otras terapias empleadas en la recurrencia de la GESF en el riñón trasplantado que se describen en publicaciones de series cortas con resultados variables y en general con grado de recomendación bajo [70] [71] [72] [73]. Así se ha utilizado:

Gel de ACTH, 80 U dos veces por semana, al menos 6 meses (respuesta en 36-50% de los pacientes siendo en el 20% completa). Existe un fracaso del injerto en el 40% de los pacientes [72].

Abatacept, dosis de 10 mg/kg dos dosis separadas 2 semanas 71.

Anti-TNF-alfa

Galactosa; cuya efectividad se basa en el postulado de la neutralización de la actividad de los factores de permeabilidad circulantes al tener alta afinidad por ella. Las dosis empleadas (en GEFS pre- trasplante) son la administración oral de 0,2 g/kg que se disuelven en 15-30 ml de agua dos veces al día [73].

Trasplante de médula ósea

Otras medidas generales, empleadas sin fines curativos y con efecto anti-proteinúrico, son los inhibidores del enzima convertidores de la angiotensina (IECAS) y los bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA-2).

2.10. ¿Hasta cuándo y tras cuántas recidivas se puede mantener el trasplante renal como una opción terapéutica?

El trasplante de DC puede ofrecerse a pacientes con pérdidas de injertos anteriores por recurrencia de GEFS, en particular si la diálisis es difícil o si está asociada a complicaciones y/o baja calidad de vida (IPNA, grado C, recomendación débil).

No se recomienda la repetición de trasplante de donante vivo si ha existido una recurrencia previa.

Es recomendable realizar estudio genético a los posibles donantes de aloinjertos vivos en su evaluación en el marco de SNCR genético (recomendación fuerte), siendo excluido si se encuentra una variante patógena o probablemente patógena en un gen dominante.

2.11. Reflexión final sobre la recurrencia de la GESF

Siendo la GESF un síndrome clínico-patológico heterogéneo necesitamos realizar un análisis más crítico para reducir la confusión existente sobre este sobre utilizado y a veces malentendido diagnóstico descriptivo.

Los estudios realizados están basados, en general, en grupos de pacientes muy heterogéneos; son de corta duración, con pequeños tamaños de muestra e inicio tardío del tratamiento, lo que hace difícil que tengan significación clínica y estadística.

3. HIPEROXALURIA PRIMARIA Y TRASPLANTE RENAL

Véase Hiperoxaluria Primaria. Nefrología al Día

3.1. Introducción

La hiperoxaluria primaria (HOP) es un trastorno del metabolismo del glioxilato de carácter hereditario y transmisión autosómica recesiva que condiciona que el oxalato, no metabolizado en humanos, se deposite en el riñón, formando cálculos renales, y produciendo nefrocalcinosis y finalmente evolucionando hacia la enfermedad renal terminal y al acúmulo sistémico de oxálico (oxalosis). En realidad, la HOP no es una enfermedad primaria del riñón, pero la sobrecarga renal de oxalatos (litiasis y nefrocalcinosis) produce el daño renal progresivo. Cuando falla definitivamente el riñón y no puede eliminar el exceso de oxalatos, estos se acumulan en los tejidos desarrollando oxalosis sistémica. El tratamiento con diálisis no frena el acúmulo de oxalatos, y en caso de trasplante renal, volverá a depositarse en el riñón trasplantado. A la espera de nuevas y esperanzadoras alternativas terapéuticas, actualmente, el trasplante hepático es el tratamiento de elección.

Se reconocen tres tipos de HOP; todas ellas causadas por defectos enzimáticos hepáticos específicos. En la actualidad el diagnóstico final es genético quedando la biopsia hepática con estudio enzimático funcional reservado para aquellos pacientes con HOP no filiada genéticamente.

La mayoría de las publicaciones se basan en estudios observacionales, series de casos u opiniones de expertos por lo que la calidad de la evidencia es baja

3.2. Hiperoxaluria tipos I, II y III

La HOP1 está relacionada con la alteración del gen AGXT que produce una disfunción de la enzima hepática peroxisomal alanina glioxilato aminotransferasa (AGT) y es la forma más grave. Más del 70% de los pacientes con HP1 desarrolla enfermedad renal terminal, pudiendo suceder incluso con historia aislada de cálculos renales. El acúmulo de oxalato conduce a la insuficiencia renal grave y puede afectar, además, a los huesos, ojos, corazón, arterias y nervios periféricos (oxalosis sistémica).

La HOP2 está producida por la alteración del gen GHRPR que condiciona una disfunción de la enzima citoplásmica glioxilato/hidroxipiruvato reductasa; tiene un curso más benigno que la anterior y no se ha descrito oxalosis infantil. La enfermedad renal terminal ocurre a una edad relativamente tardía y en aproximadamente el 20% de los pacientes.

La HOP3 está relacionada con mutaciones del gen HOGA1 que causan disfunción de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa. Es más benigna que las anteriores y tan sólo hay

algunos casos descritos hasta la fecha de insuficiencia renal y ninguno de enfermedad renal en etapa terminal.

La hiperoxaluria primaria (HOP) debería ser diagnosticada tan pronto como fuera posible para reducir el depósito de oxalato cálcico y el daño renal [75]. No hay evidencia suficiente, aunque algunas series sí lo reflejan, para confirmar que el tratamiento conservador agresivo y precoz puede preservar la función renal independientemente de la función renal basal o la edad al diagnóstico [76]; en cualquier caso, se recomienda en la etapa pre diálisis una alta ingesta de líquidos (más de 3 litros diarios al día / 1,73 m²) para disminuir la concentración tubular de oxalato y disminuir su depósito, con un objetivo de concentración urinaria inferior a 0,4 µmol/L en la orina [75] [97]. (Grado de recomendación 1C).

Se recomienda la utilización de ortofosfato, citrato potásico y/o magnesio para disminuir la precipitación urinaria de oxalato cálcico. [75] [77]. (Grado de recomendación 1C). En pacientes con HOP1 se recomienda realizar una prueba de administración de piridoxina durante tres meses y valorar la respuesta; aproximadamente en el 30 % de los pacientes se consigue una reducción de la secreción de oxalato (hiperoxaluria sensible a piridoxina) [75] [77] [78]. (Grado de recomendación 1C).

3.3. Trasplante renal aislado

- Trasplante renal aislado en HOP 1: Los resultados del trasplante renal aislado en cuanto a supervivencia del injerto son malos y por tanto no se recomienda [79] [80] [81] [82] [93], aunque se podría considerar su realización en casos especiales en los que hay respuesta a la piridoxina [75].
- Trasplante renal aislado en HOP 2. La hiperoxaluria primaria tipo 2 es una enfermedad rara, siendo excepcional la oxalosis en población infantil y mucho más frecuente en la población adulta, donde la morbimortalidad es importante y muy similar al tipo 1 y en la que, aunque el riesgo de recurrencia es desconocido [81] [94], los resultados del trasplante renal aislado son malos [79]. Por el contrario, hay algunos trabajos que sugieren la realización de un trasplante renal aislado, con un grado de recomendación bajo [75] [76], advirtiéndose siempre la posibilidad de oxalosis y fracaso del injerto. Finalmente, y aunque muy discutido por su dudoso papel curativo dado que la actividad del enzima alterado (GR/HPR) está presente también en linfocitos periféricos, médula ósea y fibroblastos [77] se debe considerar la posibilidad de realizar un trasplante combinado hepático y renal combinado, en especial, en aquellos pacientes que presentan un curso de la enfermedad grave

y rápidamente progresiva [81] [96].

- Trasplante renal aislado en HOP 3. En los pacientes con HOP-3 con curso evolutivo mucho más benigno con tratamiento conservador no hay estrategias de trasplante establecidas claramente en la actualidad [78].

3.4. Trasplante hepático y renal combinado

El trasplante hepatorenal combinado, secuencial o simultáneo dependiendo del contexto clínico y del grado de oxalosis sistémica debe ser propuesto como objetivo final para pacientes con enfermedad renal terminal [83] [84] [85].

Los pacientes con HOP-1 y enfermedad renal terminal [estadio V o diálisis] deberían ser trasplantados tan pronto como las condiciones del paciente y el grado de oxalosis lo permitan, ya que no hay tratamiento de reemplazo renal capaz de depurar el oxalato de forma adecuada [85].

La elección entre trasplante combinado o secuencial dependerá del Se recomienda la realización de un transplante combinado hepatorenal en pacientes con deterioro de la función renal con FG por debajo de 40 ml/min/1,73 m² y antes de que se produzca el depósito sistémico de oxalato [75] [78] [79].

La elección entre trasplante combinado o secuencial dependerá del grado de afectación de los órganos, del depósito de oxálico, de la experiencia del centro y el estado general del paciente [79].

El trasplante combinado aporta buenos resultados de supervivencia del injerto, pero no superior del paciente debido a la mayor complejidad del procedimiento [79]. Se sugiere realizar el implante de hígado completo antes que un split para evitar complicaciones quirúrgicas [79].

Una acción que permite disminuir las complicaciones asociadas a la liberación de oxálico y su depósito en el injerto renal es la opción secuencial; es decir, realizar primero transporte hepático y posteriormente el renal, realizando el trasplante combinado en el mismo acto cuando el filtrado glomerular se sitúa entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²[79].

El trasplante hepatorenal combinado y el secuencial se pueden realizar en niños con buenos resultados quirúrgicos y de supervivencia a largo plazo; incluso en el grupo con peso inferior a 15 kg [84].

3.5. Trasplante hepático aislado

Aunque controvertida, es la estrategia óptima de trasplante para muchos autores [75], que sugiere la posibilidad de realizar un trasplante hepático aislado anticipado cuando el filtrado glomerular se sitúa en 40 ml/min/1,73 m².

El trasplante hepático precoz de donantes no heterocigotos con mantenimiento del paciente en diálisis, con objeto de mantener los niveles plasmáticos de oxalato por debajo de 30 µmol/L, es una buena opción terapéutica hasta implantar el injerto renal y en el momento actual puede ser la mejor opción de tratamiento en pacientes con HOP [87].

El trasplante hepático de donante vivo preventivo es una opción posible en algunos pacientes seleccionados con hiperoxaluria primaria tipo I [86], pero no hay acuerdo en determinar cuál es el momento adecuado debido a la evolución variable de los mismos; en este sentido, aquellos pacientes con diagnóstico temprano y mutaciones que asocian disminución de la actividad enzimática y por tanto nefrocalcinosis y disminución temprana del filtrado glomerular, el trasplante hepático preventivo podría realizarse con el filtrado glomerular situado entre 40 y 60 ml/min/1,73 m² [87]. Este dato es muy controvertido [81] [82].

3.6. Técnica de depuración extrarrenal pretrasplante

El aclaramiento peritoneal de oxalato es ineficiente, por lo que la modalidad de elección es la hemodiálisis intensiva diaria aislada o asociada a diálisis peritoneal [88] [98]. En cualquier caso, nunca se llega a depurar la producción hepática endógena. El uso exclusivo de diálisis peritoneal no es efectivo para conseguir el control de los niveles de oxalato plasmático por debajo de 30 µmol/L (punto de sobresaturación plasmática) y de esa manera evitar afectación de otros órganos, debiendo combinarse con hemodiálisis diaria [89]. La diálisis debe iniciarse con filtrados entre 20-30 ml/min/1,73 m² para evitar depósito tisular de oxalato. En cualquier caso, se debe planificar la modalidad depurativa en función de los niveles de oxalato plasmático, oxalato corporal total estimado, edad, tiempo previsto de espera en lista y las necesidades logísticas y sociales [90] [98].

3.7. Cuidados peritrasplante

La nefrectomía de los riñones propios en el momento del trasplante combinado hígado-riñón en pacientes pediátricos con hiperoxaluria primaria tipo I es segura y reduce los depósitos de oxalato [91] [98].

En pacientes con HOP 1 se debe continuar terapia continua de reemplazo renal tras el trasplante en aquellos pacientes con oxalosis para remover el oxalato manteniéndolo con niveles plasmáticos

inferiores a 30 $\mu\text{mol/l}$) [92] [98].

3.8. ¿Los futuros tratamientos basados en bloqueos enzimáticos (Lumasiran) pueden cambiar los esquemas terapéuticos?

Aunque el trasplante hepático preventivo continúa siendo la mejor opción terapéutica para prevenir los depósitos de oxálico en el injerto renal en pacientes con HOP y fallo renal antes de sufrir una oxalosis sistémica, la reciente aprobación en algunos países y los ensayos clínicos todavía abiertos del fármaco Lumasiran podrían modificar al menos en parte las estrategias terapéuticas destinadas a evitar esta complicación.

Lumasiran es un fármaco designado como huérfano, autorizado mediante proceso centralizado, que obtuvo la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Reguladora Europea (EMA) en octubre de 2020

Lumasiran (Oxlumo®) es un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip) bicatenario, que reduce los niveles de una enzima, la glicolato oxidasa (GO), al dirigirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen hidroxilato oxidasa 1 (HAO1) en los hepatocitos mediante interferencia del ARN. La disminución en los niveles de la enzima GO reduce la cantidad de glioxilato disponible, el cual es un sustrato de la producción de oxalato. Esto se traduce en la reducción de los niveles de oxalato en orina y en plasma, lo que representa la causa subyacente de las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con HP-1. Dado que la enzima GO está por encima (upstream) de la AGT deficiente, causante de la HP-1, el mecanismo de acción de lumasiran es independiente de la mutación del gen AGXT subyacente.

Debemos considerar que este tratamiento no va dirigido a corregir el defecto normal del gen, sino que se trata de una estrategia de reducción del sustrato, evitando el desvío metabólico a la síntesis de oxalato enzimático de la AGT.

Lumasiran (Oxlumo®) ha sido autorizado para el tratamiento de la HOP-1 en todos los grupos de edad. Existen tres ensayos clínicos todavía abiertos, de ellos ILLUMINATE A e ILLUMINATE B reducen la concentración urinaria de oxalato y los niveles plasmáticos y la mitad de los pacientes consiguen niveles normales de oxalato con el tratamiento.

El ensayo en desarrollo ILLUMINATE-C pretende establecer la eficacia y seguridad de lumasiran en pacientes con HP-1 con enfermedad renal grave. Los tres ensayos vigentes pretenden con un mayor periodo de seguimiento establecer el efecto del tratamiento, nivel de eficacia y seguridad a largo

plazo.

Teniendo en cuenta los limitados resultados disponibles, hasta el momento procedentes de ensayos clínicos aún no finalizados, lumasiran se podría considerar una opción terapéutica en pacientes con HP-1 leve o moderada que no hayan recibido un trasplante y no respondan a los tratamientos habitualmente utilizados en la práctica clínica (hiperhidratación, piridoxina e inhibidores de la cristalización).

En espera de nuevos ensayos clínicos en candidatos a trasplante renal, trasplante hepático aislado y trasplante combinado hepático y renal no podemos concluir en el momento actual su utilidad en estas situaciones.

4. RECIDIVA DE LA AMILOIDOSIS EN EL TRASPLANTE RENAL

Véase Amiloidosis. Nefrología al Día

Véase Atlas de Histología de Amiloidosis. Nefrología al Día

4.1. Amiloidosis: Introducción

Las amiloidosis son un grupo poco común de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de fibrillas insolubles, que resulta del plegamiento anormal de proteínas. La amiloidosis puede ser localizada o sistémica y puede afectar a cualquier órgano. Los depósitos de amiloide son tinción rojo Congo positivo y muestran una birrefringencia verde manzana cuando se ven bajo luz polarizada. El riñón es el órgano más comúnmente afectado en la amiloidosis sistémica. Los dos tipos más comunes de amiloidosis renal son la amiloidosis derivada de cadenas ligeras (AL) de inmunoglobulina y la amiloidosis reactiva o secundaria (AA); además, hay varias formas hereditarias raras como las derivadas de la transtiretina, entre otras, que también pueden afectar el riñón.

4.2. Amiloidosis y trasplante renal

Los pacientes con amiloidosis que reciben un trasplante renal tienen edad más avanzada y predomina porcentualmente la raza caucásica. La enfermedad renal terminal debida a amiloidosis se asocia a un incremento del riesgo de muerte tanto en diálisis como en trasplante, así como de pérdida del injerto renal independiente de la época de trasplante.

En pacientes trasplantados renales con amiloidosis el riesgo de muerte atribuible a la amiloidosis, así como la de pérdida del injerto es similar a otros grupos de alto riesgo como diabéticos o de edad

avanzada. La frecuencia de recidiva en el injerto es de un 16%. La causa de muerte más frecuente en pacientes con amiloidosis y trasplante renal es el fallo cardíaco. No se debe excluir la posibilidad de trasplante renal en estos pacientes (recomendación débil), pero la toma de decisiones requiere manejo multidisciplinar. La (Tabla 1) muestra las escasas referencias bibliográficas relacionadas con la recidiva de la amiloidosis en el injerto.

4.3. Amiloidosis AL y trasplante renal

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL dependen del número y extensión de los órganos afectados y es importante el diagnóstico precoz. El grado de afectación cardíaca es el factor pronóstico más relevante sobre la supervivencia.

El trasplante renal debe considerarse especialmente para pacientes con amiloidosis AL que hubieran tenido respuesta completa o muy buena previa al tratamiento (Recomendación Débil). Es importante el seguimiento multidisciplinar para la toma de decisiones y el tratamiento (Recomendación Débil). La (Tabla 2) desarrolla la escasa bibliografía que existe al respecto.

4.4. Amiloidosis AA y trasplante renal

El trasplante renal en pacientes con amiloidosis secundaria a amiloidosis AA se asocia a peor supervivencia del paciente posiblemente por mayor número de infecciones. No parece haber menor supervivencia del injerto censurada por muerte. La recidiva es frecuente si está asociada a fiebre mediterránea familiar (FMF) y se ha relacionado con menor supervivencia del paciente. La recidiva en el injerto es frecuente y la administración de colchicina no parece evitarla

Deben monitorizarse los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación (VSG) y si se mantienen elevados, hay que sospechar o descartar recidiva (Recomendación Fuerte). El estudio previo al trasplante debe incluir una evaluación cardiológica exhaustiva (Recomendación Débil). El uso de Canakinumab (anti-IL1) asociado a colchicina está recomendado en pacientes con FMF resistente a Anakinra ya que en el único estudio evaluado los pacientes no presentaron crisis, los niveles PCR y amiloide sérico se normalizaron, los niveles de creatinina y proteinuria se mantuvieron estables y no hubo infecciones serias ni pérdida de injerto durante el seguimiento (Recomendación muy débil debido a que se basa en un estudio con 4 pacientes). La (Tabla 3) resume la bibliografía existente en la recidiva de la amiloidosis AA en el trasplante renal.

4.5. Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR)

La afectación renal en ATTR no se correlaciona con edad, duración de la enfermedad o gravedad de la neuropatía, pero sí con más depósitos de amiloide en glomérulo, arteriolas y vasos medianos. La presentación clínica inicial de la neuropatía es variada, lo que retrasa el diagnóstico. El estudio genético permite descartarla y debería realizarse precozmente (Recomendación Muy Débil). La afectación cardíaca debe ser estudiada porque está presente en 50% de los pacientes (Recomendación Muy Débil)

El trasplante hepático es eficaz consiguiendo una supervivencia a largo plazo excelente, en especial, si existe un buen estado nutricional y una duración corta de la enfermedad con debut temprano. Los varones con debut tardío tienen menor supervivencia que las mujeres con debut tardío y los varones con debut temprano. La variante Val30Met tiene mejores resultados; de tal forma que en estos casos se podría recomendar la realización de un trasplante hepático. (Recomendación Débil). Asimismo, el trasplante combinado hepático y renal se debe considerar como una opción terapéutica en algunos casos por evitar la recurrencia (Recomendación Débil/Muy Débil). No está recomendado el uso de hígado de estos pacientes para otros receptores (trasplante dominó) por el riesgo de desarrollar la enfermedad de novo (Recomendación Muy Débil)

Además del trasplante hepático, existen varios tratamientos; entre ellos estabilizadores de TTR y terapias de silenciamiento génico. La mayoría de las pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento independientemente del estadio de la enfermedad (Recomendación Muy Débil). La [Tabla 4](#) y la [Tabla 5](#) recogen la bibliografía existente de la recidiva en el trasplante renal de la amiloidosis hereditaria por transtiretina.

4.6. Amiloidosis por factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT2)

Debemos considerar la posibilidad de que injertos procedentes de donantes mexicanos podrían tener ALECT2 y que es difícil diferenciar los depósitos de LECT2 de la fibrosis en las biopsias por congelación por lo que podría ser conveniente estudiar a este tipo de donantes (Recomendación Muy Débil); en cualquier caso, si los depósitos no son importantes parecen no afectar al funcionamiento del órgano

ALECT2 renal afecta a hispanos de edad avanzada que presentan ERC y no siempre con proteinuria. No hay guías clínicas de tratamiento, pero están indicadas medidas de soporte, incluido el trasplante, cuando sea preciso (Recomendación Muy Débil). La [Tabla 6](#) muestra la bibliografía existente en el trasplante renal en receptores con ALECT2.

4.7. Otros tipos de amiloidosis

El trasplante renal podría ser una opción en pacientes con síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS) por su buena supervivencia a pesar de la recurrencia (Recomendación Muy Débil por basarse en un caso)

En pacientes con diagnóstico de enfermedad renal asociada a inmunoglobulina monoclonal (MIgARD) en los injertos renales se debe hacer estudio hematológico (Recomendación Débil). La [Tabla 7](#) resume los trabajos publicados en receptores de trasplantes renales con este tipo de amiloidosis.

4.8. Trastornos de células plasmáticas postrasplante renal

Se debe considerar la gammapatía monoclonal en el diagnóstico diferencial de la disfunción renal postrasplante, y es conveniente, además, su evaluación pretrasplante para realizar la estratificación de riesgo y referir a los pacientes a Hematología para su seguimiento (Recomendación Muy Débil) [\(Tabla 8\)](#).

5. RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE 5.1. Introducción y conceptos

Estas complejas enfermedades con escasa incidencia, y difícil diagnóstico, tienen además difícil manejo clínico tanto la entidad primaria como su recidiva en el trasplante. La mayoría de las publicaciones suelen ser series de casos por lo que su evidencia es escasa.

La glomerulonefritis fibrilar (GF) es una enfermedad glomerular idiopática caracterizada por fibrillas, Rojo Congo negativas, dispuestas al azar con un diámetro medio de 20 nm. Los depósitos glomerulares están compuestos predominantemente por IgG policlonal y C3 [\[122\]](#) (evidencia moderada).

La glomerulonefritis inmunotactoide (GIT) se define por el depósito glomerular de microtúbulos generalmente más grandes que están compuestos de IgG monoclonal en la mayoría de los casos [\[122\]](#) (evidencia moderada).

Aunque la presentación de la GF y GIT es similar, los pacientes con GIT con más frecuencia presentan disproteinemia, hipocomplementemia y crioglobulinemia oculta [\[122\]](#) (evidencia moderada).

Dadas las diferencias clínicas e inmunopatológicas y sus implicaciones para el manejo del paciente,

debe considerarse a la glomerulonefritis fibrilar y a la inmunotactoide como dos entidades diferentes [122] (evidencia moderada).

La edad de presentación varía ampliamente en los pacientes con ambas entidades [123] aunque con predominio en la sexta década de la vida [124] [125].

Los pacientes con GF son preferentemente mujeres (66%) [123] [124] [125] y los pacientes con GIT, varones [123]. Tanto la GF como la GIT son nueve veces más frecuente en caucásicos que en negros [124] [125] (evidencia alta).

Ambas enfermedades se caracterizan por presentar proteinuria en rango nefrótico, hematuria e insuficiencia renal que con frecuencia progresa a enfermedad renal crónica terminal. La GF se suele asociar con trastornos linfoproliferativos subyacentes, enfermedades autoinmunes, disproteinemia, gammapatía monoclonal o crioglobulinemia oculta [124] (evidencia alta).

5.2. Anatomía patológica

El patrón histológico más común es el de glomerulonefritis mesangial (21-78%) seguido de la membranoproliferativo (11%-56% de los casos), membranoso (0-19%) o proliferativo endocapilar (0-15%); la proliferación extracapilar es rara (4-6%). La tinción Rojo Congo es negativa [124][125] (evidencia alta).

La inmunofluorescencia muestra una intensa positividad en los capilares mesangiales y glomerulares de IgG policlonal predominante, normalmente acompañada de C3; cadenas kappa, lambda, y ocasionalmente C1q, IgM y/o IgA (menos común y menos intenso). En un 5% de los casos hay restricción de las de cadenas ligeras, lo que sugiere depósitos de tipo monoclonal. Solo una pequeña minoría (3% -15%) muestran depósitos monotípicos (IgG4) [124][125] (evidencia alta).

La microscopía electrónica muestra depósitos fibrilares de orientación desordenada con un diámetro medio de 20 nm (12-24 nm), presentes en el mesangio y lámina densa de la membrana basal glomerular [124][125]. DNAJB9 se ha confirmado como un excelente biomarcador inmunohistoquímico de la glomerulonefritis fibrilar; con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99% [126] (evidencia alta). La positividad de DNAJB9 se caracteriza por una fuerte tinción extracelular glomerular, mesangial y en las paredes capilares glomerulares, que corresponde a tinción de inmunofluorescencia de IgG e IgG4 [124].

5.3. Tratamiento y Pronóstico

No existe una terapia curativa [124] (evidencia alta) Y aunque no existen ensayos clínicos controlados los inmunosupresores utilizados: esteroides, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato mofetil, no frenan la progresión [124]. Existen resultados contradictorios con rituximab, obteniendo mejor respuesta con inicio precoz y buena función renal [124] [125].

La prevalencia en enfermedad renal terminal de ambas entidades es de un 0.12% [124] (evidencia alta) y la tasa de mortalidad es del 2 al 38%. La supervivencia en diálisis es comparable a otras causas de enfermedad renal, aunque puede ser inferior en aquellos con GIT [124] [127] (evidencia alta). La GF progresa en un 50% a la enfermedad renal terminal a los 4 años [124] (evidencia alta). Son predictores de progresión: la edad avanzada, la función renal y la proteinuria al diagnóstico y la histología, así el patrón glomerular (membranoproliferativo versus patrón mesangial) y grado de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial empeoran el pronóstico.

El trasplante renal parece eficaz y seguro tanto en ambas enfermedades [127].

5.4. Recidiva en el trasplante renal de la glomerulonefritis fibrilar no amiloide

Aunque la tasa de recurrencia de la GF en trasplantes renales no es despreciable: 21% [128]-50% [125]; la enfermedad recurrente tiene un curso relativamente benigno y es posible una supervivencia prolongada del injerto, incluso similar al grupo global de trasplantados renales [123] [125] [128] (Evidencia alta). La recurrencia es silente, habitualmente con función renal estable, mínima proteinuria y sin hematuria [129]. La recurrencia histológica aparece más allá de los 5 años postrasplante [129]. Se ha demostrado la utilidad de la tinción de inmunoperoxidasa de DNAJB9 para el diagnóstico de la recidiva [126] [129] (Evidencia alta).

5.5. Recidiva de glomerulonefritis inmunotactoide

La recurrencia de la GIT puede ser muy frecuente y precoz. La expresión clínica es similar a la enfermedad en riñón nativo, con curso algo más benévolo. El Rituximab podría ser eficaz en el tratamiento de la recurrencia [128] (evidencia baja).

6. RECURRENCIA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS

La Enfermedad por depósito de Cadenas Ligeras pertenece al grupo de lesiones asociadas a la gammapatía monoclonal de Significado Renal [130]. Previamente al reconocimiento este hecho, la mayor parte de los pacientes no fueron tratados adecuadamente pretrasplante en el control de la clona celular causante. En estos pacientes, los resultados del trasplante renal fueron muy

desfavorables, tanto en cuanto tasas de recurrencia, como en la supervivencia de injerto y paciente [131] [132] [133] [134].

Tras la introducción de tratamientos previos al trasplante y dirigidos frente a la clona monoclonal de las células hematológicas causante de la entidad, los resultados son más favorables [135].

(Recomendación fuerte).

Pese a un adecuado tratamiento de la cepa monoclonal y de la producción de la proteína monoclonal pretrasplante, el riesgo de recurrencia de la enfermedad y de pérdida del injerto es importante y la supervivencia de los pacientes a largo plazo esta reducida [131] [132] [133] [134] [135]

(Recomendación fuerte).

El tratamiento de la recurrencia postrasplante puede ser eficaz, pero posiblemente se asocia a tasas elevadas de morbilidad y mortalidad [130] [134] [137] (Recomendación débil).

6.1. Tasa de recurrencia, y supervivencia de injertos y pacientes

La tasa de recurrencia y de supervivencia de injerto y paciente es la siguiente [131] [132] [133] [134] [135]:

- Pacientes no tratados pretrasplante (n=9; seguimiento medio de 60 meses, 35-117): 89% presentaron recurrencia histológica con tiempo medio de seguimiento de 20 meses post trasplante, 67% perdieron el injerto y 44% fallecieron.
- Pacientes tratados pretrasplante (n=10; seguimiento medio de 70 meses): 30% presentaron recurrencia histológica con tiempo medio de seguimiento de 46 meses postrasplante; adicionalmente 20% presentaron recurrencia hematológica; 20% perdieron el injerto y 20% fallecieron.
- El dato más interesante es que en los pacientes tratados y que alcanzan una respuesta completa pretrasplante, no hubo ningún fallecimiento y solo se produjo una pérdida tardía del injerto.

6.2. Tratamiento de la recidiva de la enfermedad por cadenas ligeras en el trasplante renal

En casos aislados, se han utilizado con éxito tanto el tratamiento con Rituximab [130] [131] [132] como con Bortezomib [133], además de otros dirigidos a la clona celular, generalmente en regímenes de tratamiento combinado que no permiten discriminar el beneficio de un fármaco

aislado. El tratamiento parece conllevar morbilidad y mortalidad significativa

6.3. Recomendaciones finales

Los pacientes con Enfermedad por depósito de Cadenas Ligeras deben acceder al trasplante renal tras un tratamiento dirigido al control de la clona celular causante de la enfermedad, y preferiblemente habiendo alcanzado criterios de respuesta completa (Recomendación fuerte)

Se recomienda la monitorización periódica de proteína M postrasplante dado que el riesgo de recurrencia de la enfermedad y de pérdida del injerto es importante (Recomendación fuerte)

Se recomienda el tratamiento de la recurrencia postrasplante. La selección del mejor tratamiento debe tener en cuenta la evaluación de su potencial morbilidad y mortalidad (Recomendación débil)

TABLAS

Tabla 1. Amiloidosis y trasplante renal. Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones.

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Sawinski, et al. Transplantation 2018 (103)	Análisis retrospectivo de cohortes realizado a partir del registro nacional de la UNOS 1987 - 2015	310629 pacientes adultos con Tex renal	576 tenían ERC asociada a amiloidosis (sin especificar el tipo) Se compararon 481 pacientes con amiloidosis vs 481 sin amiloidosis	Estudiar la supervivencia de paciente y de injerto en pacientes trasplantados renales por ERC atribuible a amiloidosis	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con amiloidosis eran mayores, blancos, menos tiempo en diálisis y menos diabéticos. - Trasplantes con ERC debida a amiloidosis se asocia a incremento del riesgo de muerte y de pérdida del injerto independiente de la época de trasplante - Comparando trasplante con ERC atribuible a amiloidosis con otros grupos de alto riesgo como diabéticos o mayores, el riesgo de muerte y de pérdida del injerto fue similar - Para un grupo selecto de pacientes, tener amiloidosis no debe excluir la posibilidad de Tex
Angel-Korman, Havasi. Transplantation 2020 (104)			Artículo de revisión	Revisar los resultados en el ámbito de trasplante de los diferentes tipos de amiloidosis primarias, hereditarios o no, y de las secundarias.	<ul style="list-style-type: none"> - En general, recomiendan realizar trasplante renal dados los resultados publicados y la eficacia de los nuevos tratamientos - Se precisa manejo multidisciplinar para la toma de decisiones
Tang, et al. Nephrol Dial Transplant. 2013 (105)	Análisis retrospectivo realizado a partir del Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda (ANZDATA) 1963 - 2010	58422 pacientes con ERCT	490 tenían como enfermedad renal primaria amiloidosis (sin especificar tipo) Se compararon con el resto de pacientes incluidos con ERCT por otra causa	Estudiar las características, tratamientos y resultados de todos los casos de ERCT debidos a amiloidosis	<ul style="list-style-type: none"> - La amiloidosis se asoció de forma significativa con edad avanzada y raza caucásica - La media de supervivencia fue significativamente menor que en pacientes con otras causas de ERCT, con mayor mortalidad tanto en diálisis (sin diferencias ente HD y DP) como en trasplante - La amiloidosis se relacionó de forma independiente con fallo del injerto renal. - Mayor frecuencia de recidiva en el injerto (16%) en la población trasplantada por amiloidosis - Como causa de muerte, el fallo cardíaco fue más frecuente en pacientes con amiloidosis

Tabla 1.

Tabla 2. Amiloidosis AL y trasplante renal. Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Angel-Korman, et al. <i>Kidney Int.</i> 2019. (106)	Retrospectivo Multicéntrico 1987 - 2017 EEUU	49	49 pacientes con trasplante renal por amiloidosis AL	Estudiar datos demográficos, clínicos y bioquímicos para poder establecer los criterios para realización de Tex renal en pacientes con amiloidosis AL	<ul style="list-style-type: none"> - Menos recurrencia en el injerto si respuesta completa o muy buena parcial - Los resultados de supervivencia de esta cohorte con amiloidosis AL fueron similares a pacientes con diabetes y mejores que pacientes mayores de 65 años - No diferencias en supervivencia de paciente o injerto si Tex autólogo de progenitores hematopoyéticos pre o post-trasplante (solo 6 pacientes)
Vaxman, Gertz. <i>Acta Haematol</i> 2019 (107)			Artículo de revisión	Resumir los datos de la patogénesis, diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo de pacientes con amiloidosis AL.	<ul style="list-style-type: none"> - Las manifestaciones clínicas dependen del número y extensión de los órganos afectados. Es importante el diagnóstico precoz antes del daño irreversible de órgano dado que alcanzan mejores resultados - La afectación cardíaca es el mayor factor pronóstico sobre la supervivencia - Manejo terapéutico multidisciplinar: lo primero valorar si es candidato para trasplante autólogo de células madre - Evaluación del tratamiento: se basa en la respuesta hematológica y de órgano

Tabla 2.

Tabla 3. Amiloidosis AA y trasplante renal. Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones. Tabla resumen

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Sarihan, et al. <i>Transplantation</i> 2019 (108)	Retrospectivo multicéntrico (4 centros) Turquía	81 pacientes trasplantados por ERC secundaria a amiloidosis AA renal (biopsia asociada a Fiebre Mediterránea Familiar (FMF))	Se comparan esos 81 pacientes con otro grupo de 81 pacientes Tex por otra causa (grupo control)	Evaluar características demográficas, clínicas, de laboratorio y pronósticas así como efectos de la recidiva de amiloidosis AA en pacientes con FMF que reciben Tex renal	<ul style="list-style-type: none"> - Recidiva de amiloidosis AA en 25.9% del grupo de estudio. - Reactantes de fase aguda (PCR y VSG) significativamente elevados en el grupo de estudio por lo que deben monitorizarse reactantes de fase aguda y si se mantienen elevados, hay que sospechar recidiva - Incremento de mortalidad en el grupo de estudio respecto al control (13.6% vs 0%, p = 0.001), sin diferencias en el riesgo de pérdida del injerto. - La administración de colchicina no evitó la recurrencia de amiloidosis AA - El depósito en órganos extrarrenales conlleva un aumento de mortalidad. Es prioritaria la evaluación cardíaca previa al Tex
Kofman, et al. <i>Am J Transplant.</i> 2011 (109)	Retrospectivo multicéntrico 1981 - 2009 Francia	59 pacientes trasplantados por ERC causada por amiloidosis AA	Se comparan esos 59 pacientes con 177 pacientes Tex pareados por edad, sexo y tiempo de Tex	Estudiar resultados de pacientes e injertos en una población de 59 trasplantados renales por ERC causada por amiloidosis secundaria (AA)	<ul style="list-style-type: none"> - Trasplantados renal por ERC causada por amiloidosis AA se asoció a peor supervivencia del paciente a 5 y 10 años, quizás debido a mayor número de infecciones (73.2% del grupo de estudio tuvieron infección) - La recurrencia de la amiloidosis AA y la edad avanzada se relacionaban con el riesgo de muerte pero ningún factor se relacionaba con la pérdida del injerto - Proponen que el estudio pretrasplante debe incluir evaluación cardíaca exhaustiva
Green, et al. <i>Transplantation.</i> 2017 (110)	Retrospectivo unicéntrico Israel	20 pacientes trasplantados por ERC secundaria a amiloidosis AA renal (biopsia) por FMF	Se compran esos 20 pacientes con el resto de pacientes trasplantados renales con diagnóstico de FMF y amiloidosis AA confirmada por biopsia (2160 en total)	Evaluar la supervivencia global de paciente e injerto en una cohorte de pacientes trasplantados renales con diagnóstico de FMF y amiloidosis AA confirmada por biopsia	<ul style="list-style-type: none"> - FMF se relacionó con mayor riesgo de mortalidad. Las infecciones y las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte - HTA pre-trasplante tuvo un papel protector: PA baja podría ser causa indirecta de neuropatía autonómica y fallo multiorgánico - Mayor frecuencia de retraso de la función del injerto en el grupo FMF, que se asoció a mayor riesgo de mortalidad. - La supervivencia del injerto censurada por muerte fue similar
Sendogan, et al. <i>Transplant Proc</i> 2019 (111)	Unicéntrico Turquía	4 receptores de trasplante renal por FMF		Experiencia del uso de canakinumab (anti-IL1) asociado a colchicina en pacientes con FMF resistente a anakinra	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia en los 4 pacientes: no tuvieron crisis y los niveles de proteína C reactiva y amiloide sérico se normalizaron. los niveles de creatinina y proteinuria se mantuvieron estables y no hubo infecciones serias ni pérdida de injerto durante el seguimiento

Tabla 3.

Tabla 4. Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR) II . Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Lobato, Rocha. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2012 (112)			Artículo de revisión	Revisar la afectación renal de la ATTR	<ul style="list-style-type: none"> - La afectación renal no se correlaciona con edad, duración de la enfermedad o gravedad de la neuropatía, pero si con más depósitos de amiloide en glomérulo, arteriolas y vasos medianos (no con depósitos medulares) - La media de supervivencia en diálisis es de 21 meses, siendo la septicemia la principal causa de muerte. La ausencia de marcapasos incrementa el riesgo de muerte - El doble trasplante hepatorenal es el tratamiento y evita la recurrencia de la nefropatía. El uso de hígado de estos pacientes para Tex dominó conlleva el riesgo de desarrollar la enfermedad de novo
Rocha, Lobato. <i>Transplant Rev (Orlando).</i> 2017 (113)			Artículo de revisión	Revisar el tratamiento de la ATTR y la afectación renal.	<ul style="list-style-type: none"> - La eficacia del Tex hepático ha sido demostrada - El diagnóstico de afectación renal se basa en las variaciones del FGE y la presencia de proteinuria - El uso de medicación anti-proteinúrica (IECAs/ARA-II) está limitada por la hipotensión en contexto de disautonomía - En algunos casos se debe considerar el Tex combinado hepatorenal
Adams D. et al. <i>Nat Rev Neurol.</i> 2019 (114)			Artículo de revisión	Revisar los últimos hallazgos sobre diferentes aspectos de la ATTR	<ul style="list-style-type: none"> - ATTR es la polineuropatía hereditaria más severa de debut en el adulto. Distribuida mundial y genéticamente heterogénea - Presentación clínica inicial de la neuropatía es variada, lo que retrasa el diagnóstico. El estudio genético permite descartarla y debería realizarse pronto - La afectación cardíaca está infra-diagnosticada pero está presente en el 50% de los pacientes. Debe ser estudiada - Tratamiento: trasplante hepático, estabilizadores de TTR y terapias de silenciamiento génico. La mayoría de pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento independientemente del estadio de la enfermedad

Tabla 4.

Tabla 5. Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR) II . Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones (2)

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Ericzon BG, et al. Transplantation. 2015 (115)	77 Centros de 19 países 20 años, hasta diciembre 2020	1940 con 2127 Tex hepáticos	Datos recogidos en el registro mundial de trasplante de polineuropatía amiloidótica familiar con tiempo mínimo de seguimiento de 1 año	Evaluar la mortalidad de pacientes con ATTR que recibieron trasplante hepático	<ul style="list-style-type: none"> - 561 fallecimientos. Supervivencia a largo plazo es excelente en pacientes bien seleccionados - Buen estado nutricional, duración corta de la enfermedad y debut temprano son factores independientes para supervivencia - Varones con debut tardío tienen menos supervivencia que mujeres con debut tardío y varones con debut temprano - ATTR con variante Val30 Met tienen mejores resultados - Tex combinados (corazón o riñón + hígado): pacientes más mayores y mutación no-ATTR Val30 Met
Mathew, Wang, Drug Des Devel Ther 2019 (116)			Artículo de revisión	Presentar resultados de ensayos clínicos con terapia génica con Irinotersen, oligonucleótido usado para reducir la producción de ambas transtiretinas (TTR), mutada y tipo salvaje	<ul style="list-style-type: none"> - Irinotersen inhibe la producción hepática de TTR hibridándose a RNAm - Ensayos preclínicos: vida media 2-4 semanas, no efectos adversos en ratones y monos - Ensayos fase I: 65 voluntarios sanos. Dosis 300 mg semanal subcutánea - Ensayo fase III aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, internacional. 172 pacientes. 15 meses de seguimiento. Mejóro el curso de la enfermedad y la calidad de vida. Efectos adversos plaquetopenia y disfunción renal controlados con monitorización estrecha y reducción de dosis. Sesenta por ciento de pacientes tratados tuvieron respuesta >18 meses - Aprobado en Europa (2018) para pacientes con ATTR estadio 1 y 2 - Estudio post-trasplante hepático muestra ausencia de progresión de afectación cardíaca

Tabla 5.

Tabla 6. Amiloidosis por factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT2) . Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones.

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Mejia-Vilet, et al. Am J Kidney Dis. 2019 (117)	Retrospectivo unicéntrico México	5 pacientes Tex renales		Analizar la evolución de 5 pacientes Tex con injertos que contenían pequeñas cantidades de LECT2	<ul style="list-style-type: none"> - Los depósitos de LECT2 afectaban <10% del parénquima. No afectaban a la función - Diagnóstico de forma casual en biopsias de protocolo o realizadas en contexto de rechazo - Los donantes fallecieron de accidente cerebro vascular y tenían edad media menor que la reportada para este tipo de amiloidosis (no tenían aum manifestaciones clínicas y los órganos fueron válidos para Tex). Entidad rara pero más frecuente en población hispana de México, de ahí que deba estudiarse en estos posibles donantes - Dificultad para diferenciarla de fibrosis en biopsias por congelación
Jiménez-Zepeda, Laing, Rev Invest Clin. 2014 (118)			Artículo de revisión	Llamar la atención de la comunidad médica en México sobre la presencia de un nuevo tipo de amiloidosis derivada del factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT2), con alta incidencia en población hispana	<ul style="list-style-type: none"> - ALECT2 se caracteriza por depósito de proteína LECT2 principalmente en hígado y riñón - La ALECT2 renal afecta a hispanos de edad avanzada que presentan ERC, no siempre con proteinuria - No hay guías clínicas de tratamiento pero están indicadas medidas de soporte, incluido el trasplante, cuando sea preciso - Se necesitan estudios genéticos y sobre características clínicas para entender los mecanismos por los que esta proteína se convierte en amiloidogénica y para saber cómo prevenir el daño que hace

Tabla 6.

Tabla 7. Otros tipos de amiloidosis. Supervivencia del paciente e injerto. Riesgos, indicaciones y contraindicaciones.

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Rodziewicz, et al. Transplant Proc. 2016(119)		1 paciente con trasplante renal con ERC secundaria al síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS) EEUU		Descripción de un paciente trasplantado renal por TRAPS con prolongada supervivencia del injerto (11 años) a pesar de la recurrencia	<ul style="list-style-type: none"> - La paciente recibió tratamiento con Ertanercept (anti-factor de necrosis tumoral) y Anakinra (antagonista del receptor de IL-1) desde el trasplante, pero al año fue diagnosticada de recurrencia de amiloidosis en el injerto. - Desarrolló proteinuria nefrótica y mantuvo creatinina 3-4 mg/dL con biopsias periódicas con persistencia de amiloidosis - No hubo infecciones oportunistas a pesar de mantener dosis inmunosupresión estándar por lo que podría no ser necesario la minimización
Kamal, et al. Transplantation 2019 (120)	Estudio retrospectivo unicéntrico EEUU	26 pacientes trasplantados renales con diagnóstico de enfermedad renal asociada a inmunoglobulina monoclonal (MigARD)	Biopsias de injertos renales: 13 glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Mig (PGNMID) y 13 no-PGNMID (1 LCCN, 5 LCDD, 2 LCPT y 5 amiloidosis AL)	Evaluar las características clínicas y patológicas así como los resultados de MigARD en injertos renales	<ul style="list-style-type: none"> - MigARD post-trasplante se asoció a peor pronóstico con un 46% de fallo del injerto y 30% de fallecimiento del paciente en el seguimiento. Situación intermedia de enfermedad de novo y recidiva - PGNMID se asoció con menor incidencia de para proteína detectable y neoplasia hematológica - La amiloidosis AL fue la que se presentó más tardíamente y se relacionó con mayor grado de proteinuria y mejor supervivencia post-trasplante - Conclusión: en pacientes con MigARD post-trasplante se recomienda hacer estudio hematológico

Tabla 7.

Tabla 8. Trastornos de células plasmáticas (PCD) postrasplante renal

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Bhasin, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 (121)	Estudio unicéntrico	41 pacientes trasplantados renales con trastornos de células plasmáticas (PCD) 2014 - 2018		Evaluar y describir PCD (alteración monoclonal en electroforesis en sangre y orina, estudios de inmuno-fijación y/o niveles de cadenas ligeras libres anormales, o examen de médula ósea) tras trasplante renal. Analizar factores de riesgo, impacto del tratamiento y resultados clínicos de diferentes PCD post-trasplante renal	<ul style="list-style-type: none"> - De 41 pacientes: 29 tenían gammapatía monoclonal de significado incierto, 12 PCD sintomáticos. Un clon lambda se detectó en el 66% de los sujetos - El criterio de estudio fue alteración de creatinina o proteinuria seguido de alteración hematológica - Diferencias entre los PCD sintomáticos y no sintomáticos: <ol style="list-style-type: none"> 1. La edad al trasplante y al diagnóstico de PCD era mayor 2. Menor tiempo entre el Tex y el diagnóstico de PCD 3. Mayor porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, mayor nivel medio de proteína-M y mayor ratio de cadenas libres 4. La causa del estudio fue indicación renal y la creatinina al diagnóstico era mayor 5. Mayor tasa de rechazo agudo (50% vs 23%) - Conclusión: Hay que considerar la gammapatía monoclonal en el diagnóstico diferencial de la disfunción renal en post-trasplante y es conveniente evaluarla pre-trasplante para estratificación de riesgo y referir a los pacientes a Hematología para seguimiento

Tabla 8.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bresin E, Rurali E, Caprioli J et al. Combined Complement Gene Mutations in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Influence Clinical Phenotype. J Am Soc Nephrol 24: 475-486, 2013.
2. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood. 2006 Aug 15;108(4):1267-79.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005>. Nefrología 2015. Volume 35, Issue 5, September-October 2015, Pages 421-447
4. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. Clin J Am Soc Nephrol 8: 554-562, 2013.
5. Legendre CM, Campistol JM, Feldkamp T et al. Outcomes of Patients With Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome With Native and Transplanted Kidneys Treated With Eculizumab: A Pooled Post Hoc Analysis. Transpl Int. 2017 Dec;30(12):1275-1283.
6. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B et al. Complement Genes Strongly Predict Recurrence and Graft Outcome in Adult Renal Transplant Recipients With Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome. Am J Transplant. 2013 Mar;13(3):663-75.
7. Johnson CK, Leca N. Eculizumab use in kidney transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2015 Dec;20(6):643-51.
8. Noris M, Remuzzi G. Managing and Preventing Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence After Kidney Transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Nov;22(6):704-12.
9. Sellier-Leclerc A-L, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 2007 Aug;18(8):2392-400.

10. Siedlecki AM, Isbel N, Walle JV et al. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018 Dec 3;4(3):434-446.
11. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al. Use of Eculizumab for Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome and C3 Glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012 Nov;8(11):643-57.
12. Zuber J, Le Quintrec M, Kird S et al. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12):3337-54.
13. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R et al. New Insights Into Postrenal Transplant Hemolytic Uremic Syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Jan;7(1):23-35
14. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H et al. Targeted Strategies in the Prevention and Management of Atypical HUS Recurrence After Kidney Transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2013 Oct;27(4):117-25.
15. Matar D, Naqvi F, Racusen LC et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2014 Dec 15;98(11):1205-12.
16. Okumi M, Tanabe K. Prevention and Treatment of Atypical Haemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2016 Jul;21 Suppl 1:9-13.
17. Loirat C, Niaudet P. The Risk of Recurrence of Hemolytic Uremic Syndrome After Renal Transplantation in Children. *Pediatr Nephrol.* 2003 Nov;18(11):1095-101.
18. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA et al. Outcomes of Kidney Transplant Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated With Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019 Jun 27;8(7):919.
19. Kant S, Bhalla A, Alasfar S et al. Ten-year Outcome of Eculizumab in Kidney Transplant Recipients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome- A Single Center Experience. *BMC Nephrol.* 2020 May 20;21(1):189.
20. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M et al. De Novo Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2018 Jan;32(1):58-68.
21. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic Microangiopathy in Malignant Hypertension and Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)/ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Can We Differentiate One From the Other? *Hypertens Res.* 2005 Jan;28(1):89-95.
22. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015 Jan;125(4):616-8.
23. Bren A, Pajek J, Grego K et al. Follow-up of kidney graft recipients with cyclosporine-associated hemolytic-uremic syndrome and thrombotic microangiopathy. *Transplant Proc.* 2005;37(4):1889.
24. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 1517-1523. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 1517-1523. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03156.x>
25. Zuber J, Frimat M, Caillar S et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes After Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Dec;30(12):2449-2463.
26. Mülling N, Rohn H, Vogel U et al. Low efficacy of vaccination against serogroup B meningococci in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Biosci Rep.* 2020 Mar 27;40(3):BSR20200177
27. Coppo R, Bonaudo R, Peruzziet RL et al. Liver Transplantation for aHUS: Still Needed in the Eculizumab Era?. *Pediatr Nephrol.* 2016 May;31(5):759-68.
28. Saland J. Liver-kidney Transplantation to Cure Atypical HUS: Still an Option Post-Eculizumab?.

Pediatr Nephrol. 2014 Mar;29(3):329-32. Pediatr Nephrol. 2014 Mar;29(3):329-32.

29. Kim S, Park E, Min S II et al. Kidney Transplantation in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Due to Complement Factor H Deficiency: Impact of Liver Transplantation. J Korean Med Sci. 2018 Jan 1;33(1):e4.

30. Van den Brand JA, Verhave JC, Adang EM et al. Cost-effectiveness of Eculizumab Treatment After Kidney Transplantation in Patients With Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2017 Jan 1;32(suppl_1):i115-i122.

31. Aigner C, Bohmig G, Eskandary F et al. Preemptive Plasma Therapy Prevents Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse in Kidney Transplant Recipients. Am. J. Transplant. 2018, 18, 793¿794.

32. Verhave JC, Westra D, van Hamersvelt HW et al. Living kidney transplantation in adult patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. Neth J Med. 2013 Sep;71(7):342-7.

33. Fayek SA, Allam SR, Martinez E et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation: Lessons Learned From the Good, the Bad, and the Ugly. A Case Series With Literature Review. Transplant Proc. 2020 Jan-Feb;52(1):146-152.

34. De Andrade LGM, Contti MM, Nga HS et al. Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. PLoS One. 2017;12(11):e0188155.

35. Rondeau E, Scully M, Ariceta G et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020 Jun;97(6):1287-1296.

36. Macia M, de Alvaro Moreno F, Dutt T et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. Clin Kidney J. 2017;10(3):310-319.

37. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. QJM. 2016;109(1):27-33.

38. . A Trautmann, M Vivarelli, S Samuel et al. International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2020 May 7. doi:10.1007/s00467-020-04519-1

39. A Bouts, F Veltkamp, B Tönshoff, M Vivarelli. Grupo de trabajo ¿Trasplante¿ y ¿Síndrome Nefrótico idiopático¿ de la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica. European Society of Pediatric Nephrology survey on current practice regarding recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. Pediatric Transplantation 2019

40. Pelletier. Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. Pediatr Nephrol 2018

41. R Lafayette. Facing the Vexing Problem of Recurrent FSGS after Kidney Transplantation. CJASN 15: 171-173. 2020

42. A Uffing, MJ Pérez-Sáez, M Mazzali et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. CJASN Vol 15(2):247-256; February 2020

43. A Doevelaar, B Hölzer, F Selbert et al. Lessons for the clinical nephrologist: recurrence of nephrotic syndrome induced by SARS-COV-2. J Nephrol (2020)33:1369-1372

44. . AJ Howie. Genetic studies of focal segmental glomerulosclerosis: a waste of scientific time? Pediatric Nephrology 2020. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4161-6>

45. Y Harita. Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Clin Exp Nephrol (2018).22: 491-500

46. Jun Shoji, Akiko Mii, Mika Terasaki, Akira Shimizu. Update on Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis in Kidney Transplantation. *Nephron* 2020; 144 (suppl 1): 65-70
47. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*(2020)104:S1-S103
48. L Otalora, E Chavez, D Watford and cols. Identification of glomerular and podocyte-specific genes and pathways activated by será of patientes with focal segmental glomerulosclerosis. *Plos One*. Octubre 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222948>
49. Rivastava. Development of a novel cell-based assay to diagnose recurrent focal segmental glomerulosclerosis patients. *Kidney Int*. 2019
50. Winnicki W, Sunder-Plassmann G, Sengölge G, Handisurya A, Herkner H, Kornauth C, Bielesz B, Wagner L, Kikić Ć, Pajenda S, Reiter T, Schairer B, Schmidt A. Diagnostic and Prognostic Value of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in Focal Segmental Glomerulosclerosis and Impact of Detection Method. *Sci Rep*. 2019 Sep 24;9(1):13783
51. Beaudreil S, Zhang X, Herr F te al. Circulating CASK is associated with recurrent FSGS after transplantation. *Plos One*, 2019
52. Chung CF, Kitzler T, Kachurina N et al. Intrinsic tumor necrosis factor-alfa pathway is activated in a subset of patients with SCS. *Plos One*,2019.16;14(5)
53. Jacobs-Cachá C.A misprocessed form of Apolipoprotein A-I is specifically associated with recurrent FSGE. *SCI Rep* 2020 Jan 24;10(1):1159
54. Lee Jin Koh. Risk factors associated with allograft failure in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplantation* 2019
55. JD Grodsky, RD Craver, IF Ashoor. Early identification of transplant glomerulopathy in pediatric kidney transplant biopsies: a single-center experience with electron microscopy analysis. *Pediatr Transplantation* 2019. <https://doi.org/10.1111/ptr.13459>
56. Nina A. van de Lest, Malu Zandbergen, Ron Wolterbeek et al. Glomerular C4d deposition can precede the development of FSGS. *Kidney Int* 2019; 96: 738-749
57. Verghese PS. The effect of rei-transplant plasmapheresis in the prevention of recurrent FSGS. *Pediatric transplantation* 2018
58. Ralasar S, Matar D, Montgomery A, Desai N, Lonze B, Vujjini V, Estrella MM, Manllo Dieck J, Khneizer G, Sever S, Reiser J, Alachkar N. Rituximab and Therapeutic plasma Exchange in Recurrent FSGS Postkidney Transplantation. *Transplantation* 2018Mar;102(3):e115-e120
59. Park HS, Hong Y, Sun IO et al. Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of FSGS in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med* 2014; 29: 482-488
60. Virginia J. Savin, Mukut Sharma, Jianping Zhou, David Genochi, Ram Sharma, Tarak Srivastava, Amna Ilahe, Pooja Budhiraja, Aditi Guptaand Ellen T. McCarthy. Multiple Targets for Novel Therapy of FSGS Associated with Circulating Permeability Factor. *BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 6232616, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/6232616>
61. Raina. Dextran-sulfate plasma adsorption lipoprotein apheresis in drug resistant primary FSGS patients: results from a prospective, multicenter, single-arm intervention study. *Frontiers in Pediatrics*, 2019
62. Shah L. LDL-apheresis-induced remission of FSFS recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology* 2019
63. Kashgary et al. The role of plasma Exchange in treating post-transplant focal glomerulosclerosis: A

- systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrology* (2016)17:104
64. Demir. Combination of high-dose intravenous cyclosporine and plasma exchange treatment is effective in post-tx recurrent FSGS: results of case series. *Trans Proc* 2020
65. C Dudreuilh, C Barbet, P Gatault et al. Response to plasma exchange and graft survival in recurrent focal and segmental glomerulosclerosis after transpantation: does the time of recurrence matter? A retrospective study. *Transplant Int* 2021; 34:302-312
66. Ben C. Reynolds, Angela Lamb, Caroline A. Jones et al. 2. UK experience of ofatumumab in recurrence of focal segmental glomerulosclerosis post kidney transplant. *Pediatric Nephrology* (2022) 37:199-207.
67. Bernard, F Laieve, J Sarlat, J Perrin, L Dehoux, O Boyer, A Godron-Dubrasquet, J Harambat, S Decramer, M Caillez, A Bruel, E Allain-Launay, J Dantal and G Roussey. Ofatumumab treatment for nephrotic síndrome recurrence after pediatric renal tansplantation. *Pediatr Nephrol* (2020)35:1499-1506. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04567-7>
68. Demir. Combination of high-dose intravenous cyclosporine and plasma exchange treatment is effective in post-tx recurrent FSGS: results of case series. *Trans Proc* 2020
69. Mansur. Clinical features and outcomes of kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis recurrence. *Nephrology*, 2019
70. Canaud G. Recurrence of focal and segmental GE after transplantation. *Transplantation*, Feb 2016
71. Yacer Shah, Khalid Almeshari, Hassan Aleid et al. Successful treatment with abatacept in RFSG afetr kidney transplant. *Experimental and clinical transplantation* 2019(17)178-80
72. Grafals M, Sharfuddin A. Adrenocorticotropic hormone in the treatment of FSGS following kidney transplantation. *Trans Proc* 2019;51:1831-37
73. H Trachtman, S Vento, E Herrehoff et al. Efficacy of galactose and adalimumabin patients with resistant FSGS: report of the font clinical trial group.*BMC Nephrology* (2015)16:111
74. J Howie. Genetic studies of focal segmental glomerulosclerosis: a waste of scientific time? *Pediatric Nephrology* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4161-6>
75. Niaudet P. Waltham, Mass. Primary hyperoxaluria.: UpToDate, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/primaryhyperoxaluria>. Consultado el 5 de julio de 2020. UpToDate.
76. Fargue S, Harambat J, Gagnadoux MF et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2009 Oct; 76(7):767-73.
77. Martin-Higuera, C, and Ludwig-Portugall I, Hoppe B, Kurts C. Targeting kidney inflammation as a new therapy for primary hyperoxaluria? *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jun;34(6):908-914.
78. Hoyer-Kuhn H, Kohbrok S, Volland R et al. Vitamin B6 in primary hyperoxaluria I: first prospective trial after 40 years of practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):468-77.
79. Sander F. Garrelfs, Gill Rumsby, Hessel Peters-Sengers, Florian Erger, Jaap W. Groothoff, Bodo B. Beck, Michiel J.S. Oosterveld, Alessandra Pelle, Thomas Neuhaus, Brigitte Adams, Pierre Cochat, Eduardo Salido, Graham W. Lipkin, Bernd Hoppe and Sally-Anne Hulton; on behalf of the OxalEurope Consortium. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney International* (2019) 96, 1389-1399.
80. Ben-Shalom E, Frishberg Y. Primary hyperoxaluria: diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2015 Oct; 30(10):1781-91.
81. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary Hyperoxaluria Type 1: Indications for Screening and

- Guidance for Diagnosis and Treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May; 27(5):1729-36
82. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L et al. Characteristics and outcome of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar; 7(3):458-65.
83. Compagnon P, Metzler P, Samuel D, Camus C, Niaudet P, Durrbach A, Lang P, Azoulay D, Duvoux C, Bayle F, Rivalan J, Merville P, Pascal G, Thervet E, Bensman A, Rostaing L, Deschenes G, Morcet J, Feray C, Boujdema K. Long term results of combined liver- kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transplantation* 20: 1475-1485, 2014.
84. Pierre Cochat, Gill Rumsby. Primary Hyperoxaluria *The New England Journal of Medicine* 369; 7.
85. Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al. Primary Hyperoxaluria Type 1: Indications for Screening and Guidance for Diagnosis and Treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May; 27(5):1729-36
86. Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H et al. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: a winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant*. 2015 Feb; 19(1):E1-6.
87. Perera MT, Sharif K, Lloyd C et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan; 26(1):354-9.
88. Cochat P, Fargue S, Harambat J. Primary hiperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Current opinion in Organ Transplantation* 2010; 15: 590-593.
89. Guido Filler. The merits of sequential transplantation for hiperoxaluria type I. *Pediatric Transplantation* 2015; 19: 5-7.
90. Illies F, Bonzel KE, Wingen AM et al Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type one. *Kidney Int*. 2006; 70(9):1642-1648.
91. Lee E, Ramos-Gonzalez G, Rodig N, Elisofon S, Vakili K, Kim HB. Bilateral native nephrectomy to reduce oxalate stores in children at the time of combined liver&kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol*. 2018 May; 33(5):881-887.
92. Ryszard Grenda, Piotr Kalicinski. Combined and sequential liver-kidney transplantation in children. *Pediatric Nephrology* 2018; 33: 2227-2237.
93. Del Bello A, Cointault O, Delas A et al. Recurrence of oxalate nephropathy after isolated kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 2. *Am J Transplant*. 2018 Feb;18(2):525-526.
94. Büscher R, Büscher AK, Cetiner M et al. Combined liver and kidney transplantation and kidney after liver transplantation in children: indication, postoperative outcome and long-term results.. *Pediatr Transplant*. 2015 Dec; 19 (8):858-865.
95. Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, Haslett P, Fitzgerald K, Holmes RP, Erbe D, Querbes W, Knight J. An investigational RNAi therapeutic targeting glycolate oxidase reduces oxalate production in models of primary hiperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 28: 494-503, 2017.
96. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *Int J Surg*. 2016; 36(Pt D):649-654.
97. Scheinman JI. Liver transplantation in oxalosis prior to advanced chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010 Nov; 25(11):2217-22.
98. Bergstraith EJ, Monico CG, Lieska JC, Herges RM, Langman VB, Hoppe B, Milliner DS, The IPHR Investigators. Transplantation Outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant* 2010; 10 (11): 2493-2501
99. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Oxulmo (Lumasiran). Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201496001/FT_1201496001.html

100. U.S. National Library of Medicine. A Study to Evaluate Lumasiran in Patients With Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1 (ILLUMINATE-C) [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152200?term=lumasiran&draw=2&rank=1>

101. Food and Drug Administration (FDA). Integrated Review of lumasiran. Noviembre 2020. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214103Orig1s000IntegratedR.pdf

102. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1. Proposed health technology appraisal [Internet][citado 15 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gidta10660>

103. Domínguez-Pimentel V, Rodríguez-Muñoz A, Froment-Brum M et al. Kidney Transplantation After Hematopoietic Cell Transplantation in Plasma Cell Dyscrasias: Case Reports.. *Transplant Proc.* 2019 Mar;51(2):383-385

104. Green H, Lichtenberg S, Rahamimov R et al. Familial Mediterranean Fever Is Associated With Increased Mortality After Kidney Transplantation-A 19 Years' Single Center Experience. *Transplantation.* 2017 Oct;101(10):2621-2626.

105. Cheung CY, Chan AOK, Chan GPT et al. Long-term Outcome of Kidney Transplantation in a Patient With Coexisting Lipoprotein Glomerulopathy and Fibrillary Glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2014 Aug;7(4):396-8.

106. Kofman T, Grimbert P, Canouï-Poitrine F et al. Renal transplantation in patients with AA amyloidosis nephropathy: results from a French multicenter study. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2423-31.

107. Mitwalli A, Shah I, Hammad D et al. Recurrence of Fibrillary Glomerulonephritis in a Renal Transplant Recipient. *Int Urol Nephrol* 2013 Oct;45(5):1527-32.

108. Sathick IJ, Rosenbaum CA, Gutgarts V et al. Kidney transplantation in AL Amyloidosis: is it time to maximize access? *Br J Haematol.* 2020 Feb;188(3):e1-e4.

109. Sethi S, El Ters M, Vootukuru S et al. Recurrent AA amyloidosis in a kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jun;57(6):941-4.

110. Bansal T, Garg A, Snowden JA et al. Defining the role of renal transplantation in the modern management of multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c228-35.

111. Ying T, Hill P, Desmond M et al. Fibrillary Glomerulonephritis: An Apparent Familial Form? *Nephrology (Carlton)* 2015 Jul;20(7):506-9.

112. Kamal J, Khairallah P, Crew RJ et al. Clinicopathologic Assessment of Monoclonal Immunoglobulin-Associated Renal Disease in the Kidney Allograft. A Retrospective Study and Review of the Literature. *Transplantation.* 2019 Oct 17. doi: 10.1097/TP.0000000000003010.

113. Huang XH, Liu ZH. The Clinical Presentation and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis in China. *Kidney Dis (Basel).* 2016 Apr;2(1):1-9.

114. Nasr SH, Sirac C, Bridoux F et al. Heavy Chain Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2019 Aug;74(2):276-280

115. Rocha A, Lobato L, Silva H et al. Characterization of end-stage renal disease after liver

- transplantation in transthyretin amyloidosis (ATTR V30M). *Transplant Proc.* 2011 Jan-Feb;43(1):189-93.
116. Samaniego M, Nadasdy GM, Laszik Z et al. Outcome of Renal Transplantation in Fibrillary Glomerulonephritis *Clin Nephrol* 2001 Feb;55(2):159-66.
117. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):370-7. Comment in *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):229-32.
118. Nasr SH, Fogo AB New Developments in the Diagnosis of Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2019 Sep;96(3):581-592.
119. Rocha A, Beirão I, Pessegueiro H et al. End-stage renal failure due to transthyretin amyloidosis after liver transplantation: outcomes in 19 registry cases. *Amyloid.* 2017 Mar;24(sup1):85-86.
120. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis.. *Kidney Int.* 2019 Sep;96(3):796. Erratum for *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):405-411.
121. Patients Javaugue V, Karras A, Glowacki F et al. Long-term Kidney Disease Outcomes in Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series of 27. *Am J Kidney Dis* 2013 Oct;62(4):679-90.
122. Sathyan S, Khan FN, Ranga KV. Transplant. A Case of Recurrent Immunotactoid Glomerulopathy in an Allograft Treated With Rituximab *Proc* 2009 Nov;41(9):3953-5. .
123. Mitwalli A, Shah I, Hammad D et al. Recurrence of Fibrillary Glomerulonephritis in a Renal Transplant Recipient *Int Urol Nephrol* 2013 Oct;45(5):1527-32.120.
124. Carles X, Rostaing L, Modesto A et al. Successful Treatment of Recurrence of Immunotactoid Glomerulopathy in a Kidney Allograft Recipient *Nephrol Dial Transplant* 2000 Jun;15(6):897-900.
125. Rao KV, Hafner GP, Crary GS et al. De Novo Immunotactoid Glomerulopathy of the Renal Allograft: Possible Association With Cytomegalovirus Infection *Am J Kidney Dis* 1994 Jul;24(1):97-103.
126. Palanichamy V, Saffarian N, Jones B et al. Fibrillary Glomerulonephritis in a Renal Allograft. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5):E4.
127. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Immunotactoid Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1991 Mar;17(3):247-57.
128. Palanichamy V, Saffarian N, Jones B et al. Fibrillary Glomerulonephritis in a Renal Allograft. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5):E4.
129. Monga G, Mazzucco G, Motta M et al. Immunotactoid Glomerulopathy (ITGP): A Not Fully Defined Clinicopathologic Entity *Ren Fail* 1993;15(3):401-5.
130. Kuppachi S, Holanda D, Thomas CP. Light Chain Deposition Disease After Kidney Transplantation With Long Graft Survival: Case Report. *Transplant Proc.* 2016 Jan-Feb;48(1):255-8
131. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, Wilson K, Kanakiriya S, Fervenza FC. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis.* 2004 Jan;43(1):147-53.
132. Drieux F, Loron MC, Francois A, Bertrand D, Etienne I, Bender S, Godin M, Guerrot D. Light chain deposition disease and proximal tubulopathy in two successive kidney allografts. *Clin Nephrol.* 2015 Jun;83(6):351-6.
133. Tanenbaum ND, Howell DN, Middleton JP, Spurney RF. Lambda light chain deposition disease in a renal allograft. *Transplant Proc.* 2005 Dec;37(10):4289-92
134. Nambirajan A, Bhowmik D, Singh G, Agarwal SK, Dinda AK. Monoclonal gammopathy of renal significance with light-chain deposition disease diagnosed postrenal transplant: a diagnostic and therapeutic challenge. *Transpl Int.* 2015 Mar;28(3):375-9.
135. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, Bass P, Mahmood S, Sachchithanantham S, Fontana M,

Patel K, Whelan CJ, Lachmann HJ, Hawkins PN, Gillmore JD. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*. 2015 Dec 24;126(26):2805-10.

136. Alchi B, Nishi S, Iguchi S, Shimotori M, Sakatsume M, Ueno M, Narita I, Saito K, Takahashi K, Gejyo F. Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jul;20(7):1487-91.

137. Moiz A, Javed T, Garces J, Staffeld-Coit C, Paueksakon P. Late recurrence of light chain deposition disease after kidney transplantation treated with bortezomib: a case report. *Ochsner J*. 2014 Fall;14(3):445-9.

138. Kuypers DR, Lerut E, Claes K, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Recurrence of light chain deposit disease after renal allograft transplantation: potential role of rituximab? *Transpl Int*. 2007 Apr;20(4):381
