



PROYECTO PROMETEO²

RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA

Organizado por:



Con la colaboración de:





Grupo 1 Epidemiología y factores de riesgo. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva de la nefropatía IgA.

Coordinador: Emilio Rodrigo.

Grupo 2 Diagnóstico y tratamiento de la recidiva de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome hemolítico-urémico, amiloidosis, glomerulopatías por depósito fibrilar no amiloide e hiperoxaluria.

Coordinador: Ángel Alonso.

Grupo 3 Diagnóstico y tratamiento de la recidiva de glomerulopatía C3, glomerulonefritis por inmunocomplejos, nefropatía membranosa, vasculitis, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido.

Coordinadoras: Irina Torres y Joana Sellarés

Coordinadores

Dr. Alex Gutiérrez Dalmau

Unidad de Trasplante Renal Servicio de Nefrología Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Dr. Francesc Moreso

Jefe Clínico de Trasplante Renal Servicio de Nefrología Hospital Univ. Vall d'Hebrón, Barcelona.



GRUPO 1

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA.

Organizado por:



Con la colaboración de:



EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA.

Portavoz: Dr. Emilio Rodrigo

- Dra. Marta Artamendi Larrañaga
- Dra. Lorena Castillo Eraso
- Dra. Sonia Cillero Rego
- Dr. Antonio Franco Esteve
- Dr. Constantino Fernández Rivera
- Dra. Teresa García Álvarez
- Dr. Román Hernández Gallego
- Dra. María Jesús Izquierdo Ortiz
- Dra. Thais López Alba
- Dr. Francisco Llamas Fuentes
- Dra. Alicia Mendiluce Herrero
- Dr. Miguel Ángel Muñoz Cepeda
- Dra. María Dolores Navarro Cabello
- Dr. Miguel Ángel Pérez Valdivia
- Dra. Ana Ramos Verde
- Dra. Dolores Redondo Pachón
- Dra. Asunción Sancho Calabuig

Organizado por:

Con la colaboración de:

ÍNDICE

- 1 Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales.**
- 2 Repercusión de la recidiva en la evolución del trasplante renal.**
- 3 Porcentaje de recidiva de la nefropatía IgA y factores de riesgo de la recidiva no relacionados con la inmunosupresión.**
- 4 Influencia de la recidiva de la nefropatía IgA en el fracaso del injerto renal.**
- 5 Prevención y tratamiento de la recidiva de la nefropatía IgA.**

EPIDEMIOLOGÍA DE LA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA Y FACTORES DE RIESGO GLOBALES

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- Un 38-45% de los receptores de trasplante renal tienen una GN primaria como causa de la ERC
1, 2, 3. EVIDENCIA ALTA.
- La enfermedad glomerular con más probabilidad de recibir un trasplante es la NIgA **2, 3, 4, 5.**
EVIDENCIA ALTA.
- Los pacientes con GN primaria como causa de la ERC suelen ser más jóvenes, más frecuentemente varones y suelen recibir con más frecuencia un trasplante de vivo **6, 7.**
EVIDENCIA MODERADA.

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- Limitaciones para establecer los factores de riesgo y su influencia sobre la supervivencia del injerto. **EVIDENCIA BAJA:**
 1. Número pequeño de pacientes analizados **8, 9.**
 2. Ausencia de diagnóstico de certeza histológico pretrasplante **8.**
 3. Patología glomerular presente en el donante **10.**
 4. Duración del seguimiento postrasplante corto y variable **8, 9.**
 5. Falta de estudio sistemático de la proteinuria y el sedimento urinario postrasplante **11.**
 6. Ausencia de un abordaje unificado en el uso de las herramientas diagnosticas de la recidiva de GN: Biopsia de protocolo vs. por indicación y diferencias en las indicaciones de la biopsia postrasplante **8, 9, 11, 12.**
 7. Tipo de evaluación histológica incluyendo MO/IF/ME **8, 9, 11.**
 8. Presentación histológica atípica de la recidiva **10, 12.**
 9. Dificultad para diferenciar la recidiva del daño aloinmune **11.**
 10. Diagnósticos concurrentes **10.**

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- La biopsia de protocolo permite el diagnóstico precoz de la recidiva histológica ya que esta puede permanecer silente durante años y la histología de la recidiva puede ser diferente de la GN nativa **12. EVIDENCIA BAJA.**
- Definir recidiva de GN, GN de novo, o GN del donante **9, 11:**
 1. “Recidiva confirmada”: el mismo diagnóstico confirmado por biopsia en riñón nativo y trasplantado.
 2. “Enfermedad glomerular en el trasplante con enfermedad primaria desconocida”: es posiblemente la misma enfermedad pero no se puede asegurar.
 3. “De novo”: la enfermedad demostrada por biopsia en el trasplante es diferente de la enfermedad nativa.
 4. GN transmitida del donante: hallazgos en la biopsia precoz del receptor detectados previamente en la biopsia del donante.

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- La incidencia de la recidiva aumenta con el tiempo postrasplante: 7%, 13% y 18% a 5, 10 y 15 años en el registro canadiense **7. EVIDENCIA BAJA.**
- Incidencia a 5 años oscilaba entre 7%-19% **3, 7, 8, 13. EVIDENCIA BAJA.**
- Incidencia a 10 años oscilaba entre 13%-27% **3, 7, 8. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- En números absolutos la GN primaria que recurre con mayor frecuencia es la nefropatía IgA (NIgA) **2, 7. EVIDENCIA ALTA.**
- Para cada GN primaria, las que tienen más riesgo de recidiva son la GNMP y la GSF idiopática **2, 5. EVIDENCIA MODERADA.** El riesgo es máximo (~90%) para glomerulopatía C3 **10. EVIDENCIA BAJA.**
- La GN primaria que recurre de forma más precoz es la GSF idiopática, seguida de la GNMP. Posteriormente recurren la NM y la NIgA **2, 14, 15. EVIDENCIA MODERADA.**

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- Se han estudiado múltiples factores de riesgo relacionados con el riesgo de recidiva de las GN primarias, siendo los factores más consistentemente relacionados con la recidiva (estudios de registros, análisis multivariante) **1, 2** : **EVIDENCIA ALTA**.
 - » Menor edad del receptor al trasplante.
 - » Sexo masculino.
 - » Tiempo de seguimiento postrasplante.
 - » Trasplante de vivo emparentado.
 - » Suspensión de esteroides.
 - » Menor duración del tiempo en tratamiento sustitutivo renal.

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria y factores de riesgo globales

- Tras una recidiva previa la que tiene más riesgo de recidiva es la GSF idiopática **1. EVIDENCIA MODERADA.**
- El riesgo de recidiva (especialmente para NlgA y GSF) fue significativamente mayor para los trasplantes de vivo emparentado comparados con donante cadáver (HR 1,7, 95% CI 1,4–2,1, $p < 0,00001$) o vivo no emparentado (HR 1,6, 95% CI 1,05–2,4, $p = 0,03$). A pesar de la recidiva más frecuente, la supervivencia del injerto censurada para muerte fue superior para donación de vivo tanto emparentado como no emparentado que de cadáver **16. EVIDENCIA ALTA.**
- La suspensión rápida (< 5 días) de esteroides aumenta el riesgo de recidiva para todas las GN primarias (HR 4,86; 95%CI 2,34 –10,07, $p < 0,0001$) y hace que la recidiva sea más precoz (20 meses vs. 47 meses) **15. EVIDENCIA BAJA.**
- La aparición de proteinuria a partir del 3º mes es un marcador de desarrollo de patología glomerular postrasplante **17. EVIDENCIA MODERADA.**
- Aparte del efecto protector de los esteroides en el riesgo global de recidiva, no hay datos consistentes sobre el papel del tratamiento inmunosupresor, incluyendo la inducción, en el riesgo de recidiva **2, 3, 7,8, 15, 18. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	%recidiva global	Tiempo medio de recidiva	Biopsia	%recidiva de cada GN/Meses a reci	Evidencia
Hariharan 1998, 1557 tx	6,3%	40 meses, Aumento con el tiempo de seguimiento: 3% a 2 y, 10% a 5 y 19% a 8 años	Dos centros, Indicación	1º GSF 2º DM 3ºGNMP 4ºNM 5º NigA	Baja
Hariharan 1999, 4193 tx,	3,4%	23 meses	6 centros, indicacion	1º GSF 34% 2º NigA 13% 3ºDM 11% 4ºGNMP 11% 5ºNM 10% 6º MAT 5%	Baja
Floege 2003, revision				1º GNMP tipo II 80% 2º GNMP tipo I 35% 3º GSF 30% 4º NigA 20% 5º NM 20%	Revisión
Chailimpamontree 2009, 2026 tx con 734 GN	17,8% a 15 años	Aumenta con el tiempo: 7%, 13% y 18% a 5, 10 y 15 años	Registro multicéntrico Canada	1º NigA 25% a 15 años 2º GSF 13% a 15 años 3º GNMP tipo I 5,8% 15 años 4º NM	Moderada/Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	%recidiva global	Tiempo medio de recidiva	Biopsia	%recidiva de cada GN/Me recidiva	Evidencia
Kukla 2011, 2404 tx, de ellos 476 Gn previas	23% si se retira corticoides y 13% si no se retiran	20 meses si se retiran corticoides y 47 meses si no se retiran corticoides	Un centro, indicación	Sin esteroides 1º GSF 29% a 7 años/9 m 2º NM 31% a 7 años/12 m 3º GNMP 31% a 7 años/31 4º NIgA 22% a 7 años/44 r	Moderada/Baja
Toledo 2011, 128 tx con Gn primaria demostrada por bx	12,5%		Un centro, indicacion	1º GNMP (29%) 2º FSGS (25%) 3º GNRP (5%) 4º NIgA (2.5%)	Baja
An 2012, 292 tx con Gn primaria de 764 tx	17,8% (GN postTx, no recidiva)	Aumento con el tiempo. 5% a 2 años, 10% a 5 años y 17% a 10 años	Indicación		Baja
Moroni 2014, 348 GN+696 no GN	24,4%	21,9 meses (19% a 5 años, 27% a 10 años, 29% a 15 años)	Un centro, Indicación	1º NM 34% / 7,5 m 2º GSF 26% / 0,2 m 3º GNMP 24% / 47,5 m 4º NIgA 23% / 59 m	Baja
Cosio 2016, 414 tx con GN, respecto a un grupo control de 1282 tx			Un centro, Indicación y protocolo	1º NM 55% a 5 años 2º NIgA 51% a 5 años 3º GNMP 41% a 5 años 4º GSF 35,1% a 5 años	Moderada

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

1- Epidemiología de la recidiva de la enfermedad renal primaria

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	%recidiva global	Tiempo medio de recidiva	Biopsia	%recidiva de cada GN/Meses a recidiva	Evidencia
Allen 2017, 6597 receptores con Gn primaria	10,3%	Aumento con el tiempo	Registro multicéntrico ANZDATA (no descrita)	1º GNMP 18,9% 2º NM 18% 3º NlGA 15% 4º GSF 11%	Moderada
Jiang 2018, 7236 tx con Gn primaria	10,5%		Registro multicéntrico ANZDATA (no descrita)	1º GNMP 16% / 22,4 m 2º NM 12% / 47,1 m 3º GSF 10% / 6,7 m 4º NlGA 10% / 55,5 m	Moderada
Kennard 2017, 7236 pacientes con Gn demostrada por Bx	10,5%		Registro multicéntrico ANZDATA, indicación mayoritariamente y protocolo		Moderada
Park 2018m 1253 primeros Tx, 183 con Gn previa demostrada por bx	19,7%		Un centro, indicacion		Baja
Favi 2018, 426 trasplantes renales, 99 con una enfermedad inmunologica	12%		Un centro, indicacion		Baja
Singh 2019, 862 tx con Gn primaria demostrada por bx	11%	15 meses	Un centro, indicacion	1º NM 1,9 casos100 personas-año /11,7 meses 2º FSGS 1,7 casos100 personas-año/3,7 meses 3º NlGA 1,2 casos 100 personas-año/33,7 meses	Moderada/Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

Factores de riesgo globales I

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	Sexo	Raza	Edad diagnostico	Edad trasplante	Tiempo diagnostico ERC5	Tiempo diálisis	Mismatches	%PRA	Evidencia
Hariharan 1998, 1557 tx	+++	-		-					Baja
Hariharan 1999, 4193 tx, RADR	+			+				-	Baja
Chailimpamontree 2009, 2026 tx con 734 GN	Masculino +++	No blanco +++		+++					Moderada/Baja
Kukla 2011, 2404 tx, de ellos 476 Gn previas	-	-							Moderada/Baja
An 2012, 292 tx con Gn primaria de 764 tx				-			-		Baja
Jeon 2012: estudio unicentrico de 541 trasplantes, 122 con OMM y 419 con 3-6 ??							+++ Mas riesgo con 0 mismatches, independiente		Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

Factores de riesgo globales I

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	Sexo	Raza	Edad diagnostico	Edad trasplante	Tiempo diagnostico ERC5	Tiempo diálisis	Mismatches	%PRA	Evidencia
Moroni 2014, 348 GN+696 no GN	-			+++		+++ A menos tiempo mas riesgo	-	-	Moderada
Allen 2017, 6597 receptores con Gn primaria	-	-		+++			+ (mas mismatches menos riesgo)	-	Moderada
Kennard 2017, 7236 pacientes con Gn demostrada por Bx							-		Moderada
Jiang 2018, 7236 tx con Gn primaria	Masculino +++			(<50)+++		(<5y)+		+	Moderada
Park 2018, 1253 primeros Tx, 183 con Gn previa demostrada por bx	-			+	+	-			Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

Factores de riesgo globales II

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	CTT	DGF	IS	Inducción	Donante vivo	Trasplante anticipado	Vintage	Evidencia
Hariharan 1998, 1557 tx					-		-	Baja
Hariharan 1999, 4193 tx, RADR	-				-			Baja
Chailimpamontree 2009, 2026 tx con 734 *+			Ciclosporina, tacrolimus, MMF NO INFLUYEN	Inducción antilinfocitaria, basiliximab, NO INFLUYEN			Más incidencia mas reciente +	Moderada/Baja
Kukla 2011, 2404 tx, de ellos 476 Gn previas			Retirada de esteroides al 5º día aumenta riesgo de forma independiente (HR 4.9, 95%CI 3.2-10.1, p <0.001) +++ Sirolimus disminuye el riesgo (HR 0.27; 95% CI 0.08-0.89; P=0.036). +++		-	+++ HR 2.58		Moderada/Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

Factores de riesgo globales II

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	CT	DGF	IS	Inducción	Donante vivo	Trasplante anticipado	Vintage	Evidencia
An 2012, 292 tx con Gn primaria de 764 tx			Inhibidores de purinas – Tacrolimus aumenta riesgo +++ Basiliximab aumenta riesgo +++		-		Más incidencia mas reciente +	Baja
Moroni 2014, 348 GN+696 no GN		-	MMF protector + Triple terapia protege + No influye tacrolimus ni mTOR	Simulect protector +	+++		Menor incidencia con los años +	Moderada
Allen 2017, 6597 receptores con Gn primaria	+++ (protector)	-	Prednisona protector +++ Basiliximab – Aza +		+		-	Moderada

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES:

Factores de riesgo globales II

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	CIT	DGF	IS	Inducción	Donante vivo	Trasplante anticipado	Vintage	Evidencia
Kennard 2017, 7236 pacientes con Gn demostrada por Bx					emparentado +++			Alta
Jiang 2018, 7236 tx con Gn primaria					emparentado +++			Moderada
Park 2018, 1253 primeros Tx, 183 con Gn previa demostrada por bx		-						Baja

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

RECOMENDACIONES: 1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA Y FACTORES DE RIESGO GLOBALES

- Obtener un diagnóstico histológico de la enfermedad primaria siempre que sea posible. **EVIDENCIA ALTA.**
- Realizar una biopsia renal cuando hay una elevación inexplicada y persistente de la creatinina y/o aparición de proteinuria por encima de 500-1000 mg/g para clarificar siempre la causa de disfunción del injerto. **EVIDENCIA BAJA.**
- Evaluación histológica completa de la biopsia del injerto incluyendo MO/IF/ME, especialmente en los pacientes con riesgo de recidiva de la enfermedad primaria. **EVIDENCIA ALTA.**
- Aunque no se dispone de evidencias, se recomienda la revisión sistemática periódica del sedimento urinario en el seguimiento de los trasplantes renales. **EVIDENCIA BAJA.**

RECOMENDACIONES: 1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA Y FACTORES DE RIESGO GLOBALES

- En pacientes con GN primaria se recomienda no retirar los esteroides, especialmente en los que tienen mayor riesgo de recidiva. **EVIDENCIA BAJA.**
- En pacientes con riesgo de recidiva de GN primaria no se puede hacer una recomendación específica sobre el tratamiento inmunosupresor de base para reducir la recidiva.

2. REPERCUSIÓN DE LA RECIDIVA EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

CONCLUSIONES: 2

REPERCUSIÓN DE LA RECIDIVA EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

- Los receptores de un trasplante renal cuya enfermedad causante de ERC es una GN primaria tienen una peor supervivencia del injerto censurando por muerte, de forma independiente de otras variables **8, 9. EVIDENCIA MODERADA.**
- En los receptores de un trasplante renal cuya enfermedad causante de ERC es una GN primaria, la que tiene una peor supervivencia del injerto censurando por muerte es la GNMP, y la segunda es la GSF idiopática, siendo la que mejor supervivencia tiene la NIgA **6, 19, 20 EVIDENCIA MODERADA.**
- La supervivencia de los receptores de un trasplante renal cuya enfermedad causante de ERC es una GN primaria es similar a la de los pacientes con PQRAD, aunque tienen peor función renal a 10 años **6, 20, 21. EVIDENCIA BAJA.**
- Los receptores de un trasplante renal cuya enfermedad causante de ERC es una NIgA tienen menor mortalidad que el resto de GN primarias y secundarias (HR para GSF 1,6, HR para MN 1,5, HR para GNMP 1,8, HR para nefritis lúpica LN 1,8 y HR para vasculitis 1,6) **20. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES: 2

REPERCUSIÓN DE LA RECIDIVA EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

- La recidiva de las GN primarias es la tercera causa de pérdida de los injertos renales tras la muerte con injerto funcionante y el rechazo mediado por anticuerpos **12, 22, 23, 24, 25. EVIDENCIA MODERADA.**
- La recidiva de la GN es un factor de fracaso del injerto renal censurando por muerte independiente del resto de variables. El riesgo oscila entre 1,9 y 5,3 **1, 2, 3, 8, 14, 21, 24, 26. EVIDENCIA MODERADA.**
- En estudios de registro, la recidiva de GN aumenta en tres veces el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte y en dos veces la de fracaso del injerto. El HR de fracaso del injerto censurando muerte y fracaso del injerto con recidiva de GN era 3,2 (2,7–3,8) y 2,0 (1,8–2,3) **2. EVIDENCIA MODERADA.**
- En los pacientes con recidiva ésta es la primera causa de fracaso del injerto **1, 2. EVIDENCIA BAJA.**
- La pérdida de un injerto previo por recidiva incrementa el riesgo de pérdida por recidiva en el siguiente trasplante **27. EVIDENCIA MUY BAJA.**
- Ningún inmunosupresor (Aza vs. MMF, CsA vs. Tac) se ha asociado a un mayor riesgo de pérdida por recidiva. **28, 29. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES: 2

REPERCUSIÓN DE LA RECIDIVA EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

- En el estudio de registro ANZDATA, la tasa de supervivencia del injerto a 5 años DESPUÉS de la recidiva fue 30% para GNMP, 57-59% para GSF idiopática, NIgA y NM **2**. **EVIDENCIA MODERADA**.
- Tras la recidiva, la GN que produce más fracaso del injerto es la GNMP (20-71%), 2º GSF idiopática (15-84%), 3º NM (15-63%), 4º NIgA(10-42%) **2, 8, 9, 12, 13, 14, 30**. **EVIDENCIA BAJA**.
- El tipo de GN a la recidiva es un factor independiente de fracaso del injerto renal **1, 12, 22**. **EVIDENCIA MODERADA**.
- Además de tener más riesgo de perder el injerto tras la recidiva, la pérdida del injerto ocurre más precozmente en GNMP y GSF que en NIgA y NM **14, 22**. **EVIDENCIA BAJA**.

Repercusión de la recidiva en el fracaso del injerto según el tipo de GN

Autor, año, pacientes/Factor de riesgo	Biopsia	%pérdida por recidiva	Evidencia
Hariharan 1998, 1557 tx	Dos centros, Indicación	1º GSF 84% 2º GNMP 71% 3º NM 63% 4º NlGA 18%	Baja
Hariharan 1999, 4193 tx, RADR	6 centros, indicacion	1º GNMP 66% 2º GSF 65% 3º NM 44% 4º NlGA 41%	Baja
Floege 2003, revision	Revisión	1º GNMP tipo II 20% 5-10 años 2º GNMP tipo I 20% 5-10 años 3º GSF 15% 5-10 años 4º NM 15% 5-10 años 5º NlGA 10% 5-10 años	Revisión
Moroni 2014, 348 GN+696 no GN	Indicación	1º GNMP 71% 2º GSF 67% 3º NlGA 42% 4º NM 42%	Baja
Cosio 2016, 414 tx con GN, respecto a un grupo control de 1282 tx	Un centro, Indicacion y protocolo	1º GNMP 46% 2º GSF 27% 3º NM 20% 4º NlGA 19%	Moderada
Allen 2017, 6597 receptores con GN primaria	Registro multicéntrico ANZDATA	1º GNMP 70% 2º GSF 43% 3º NlGA 42% 4º NM 41%	Moderada

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES: 2

REPERCUSIÓN DE LA RECIDIVA EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE RENAL

- Tras la recidiva de una GN primaria no se puede hacer ninguna recomendación específica sobre la inmunosupresión de base para mejorar la supervivencia del injerto.

3. PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA INMUNOSUPRESIÓN.

.....

CONCLUSIONES: 3 - PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

- La GN primaria que más frecuentemente llega al trasplante renal es la NIgA, 33% en el registro ANZDATA **1, 2. EVIDENCIA MODERADA.**
- Los pacientes trasplantados con IgA eran más jóvenes y con un porcentaje mayor de varones **31, 32. EVIDENCIA BAJA.**
- Incidencia de recidiva de NIgA: 5%, 10%, y 15% a 5, 10 y 15 años en el registro **2. EVIDENCIA MODERADA.**
- El tiempo medio a la recidiva diagnosticada en biopsia de indicación oscila entre 20 y 140 meses, siendo de 43 meses en el registro ANZDATA **33. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

- La presencia de proteinuria y/o hematuria es la forma de presentación precoz de la recidiva **34, 35, 36 EVIDENCIA BAJA**, mientras que el deterioro de la función renal suele aparecer de forma tardía **37. EVIDENCIA BAJA**.
- Ha habido discordancias en los estudios previos para definir la recidiva de la IgA: En opinión del grupo, se debe considerar como recidiva el depósito IgA aislado con o sin expresión clínica **38. EVIDENCIA MUY BAJA**.
- La recidiva histológica en biopsias de protocolo es más común (32% al 2º año) y aparece antes y de forma silente, la mitad de las veces sin alteraciones urinarias ni deterioro de la función renal **32, 39. EVIDENCIA BAJA**.

GRUPO 1

Recidiva de NlgA y tiempo postrasplante a la recidiva

Autor, año, pacientes	% recidiva	%Rec 5 años	%Rec 10 años	Mediana/media* recidiva	Evidencia
Wang 2001, 48 NlgA	29%			54 meses	Baja
Choy 2003, 75 NlgA	19%			68 meses*	Moderada
McDonald 2006, ANZDATA 1386 tx con NlgA	7%			43 meses	Alta
Coppo 2007, 61 NlgA	49%			35 meses*	Baja
Berthouix 2008: 127 Tx NlgA	28%	18%	36%	95 meses	Moderada
Han 2010, 221 Tx NlgA	20%	15%	30.8%		Moderada
Chailimpamontree 2009, 246 NlgA	25% a 15 años				Moderada
Kamal Aziz 2012, 142 TxNlgA	18%	16%	21%		Moderada
Ortiz 2012: 65 tx NlgA	32%			6.8 meses	Moderada/alta
Sato 2013, 184 Tx NlgA	38%				Alta

Recidiva de NlgA y tiempo postrasplante a la recidiva

Autor, año, pacientes	% recidiva	%Rec 5 años	%Rec 10 años	Mediana/media* recidiva	Evidencia
Moroni 2013: 190 tx NlgA vs. 380 tx no DM.	22%			44.8 meses	Moderada
Moroni 2014, 43 NlgA	23%			59 meses*	Baja
Sato 2014, 78 Tx NlgA	15%			20 meses	Moderada/Baja
Von Visger 2014: 124 Tx NlgA	22%			82 meses*	Moderada
Ahn 2015, 56 NlgA	37%			-	Baja
Nijim 2016, 122 tx NlgA	19%				Moderada
Cosio 2016, 165 NlgA	51% a 5 años	51%			Moderada
Temurhan 2017: 41 tx NlgA				54.5 meses	Baja
Allen 2017, 2501 NlgA	15%	5.1%	10.1%		Moderada
Berthoux 2017, 96 NlgA	35%			70 meses*	Moderada

Recidiva de NlgA y tiempo postrasplante a la recidiva

Autor, año, pacientes	% recidiva	%Rec5 años	%Rec10 años	Mediana/media* recidiva	Evidencia
Kim 2017, 88 1ºTx NlgA	17%			89 meses*	Moderada
Merzkani 2017: 137 Tx NlgA	51%				Moderada
Di Vico 2018, 51 NlgA	55%			75 meses	Baja
Garnier 2018, 70 tx NlgA	21%			37 meses	Moderada
Lee 2019, 218 Tx con NlgA	14%				Moderada
Okumi 2019, 299 tx con NlgA	27%	20%	34%		Alta
Cazorla-López 2020, 78 NlgA	31%			140 meses*	Baja
Rodas 2020: 86 tx con NlgA	27%	18%	36%	47 meses	Moderada
Uffing 2021: 504 Tx NlgA	23%		19%	40,8 meses	Moderada
Lionaki 2021: 99 tx con NlgA	23%			33 meses	Baja

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

Factores de riesgo pretrasplante (excluyendo IS):

- Factores que se han asociado con mayor riesgo de recidiva son la edad del receptor **2, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45 EVIDENCIA MODERADA**, el tiempo postrasplante **9, 35, 45 EVIDENCIA BAJA**, el sexo masculino del receptor **46 EVIDENCIA MUY BAJA**, el donante vivo emparentado **16, 36, 41 EVIDENCIA BAJA**, un menor número de incompatibilidades HLA **33, 39, 43, 47 EVIDENCIA BAJA**, ciertos HLA **48 EVIDENCIA MUY BAJA**, la presencia de depósitos IgA en la biopsia preimplante **49 EVIDENCIA MUY BAJA**, el menor tiempo en diálisis **45, 47, 50 EVIDENCIA MUY BAJA**, el menor tiempo entre el diagnóstico y el ERC-5 **40, 45, 50 EVIDENCIA BAJA**, el rechazo agudo **35, 42, 51 BAJA**, la no tonsilectomía pretrasplante **36 EVIDENCIA MUY BAJA**, el trasplante anticipado **45 EVIDENCIA BAJA**, la presencia de DSA pre o postrasplante **36 EVIDENCIA BAJA**.
- Los factores que se han relacionado de forma más consistente con un mayor riesgo de recidiva serían: la edad del receptor **27 EVIDENCIA MODERADA**, el tiempo postrasplante **9 EVIDENCIA BAJA**, el donante vivo emparentado **16, 36, 41 EVIDENCIA BAJA**.

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

Los factores de riesgo de recidiva más consistentes se agrupan en: **BAJA**.

- Agresividad de la enfermedad de base:
 - » Edad del receptor.
 - » Menor tiempo en diálisis.
 - » Menor tiempo entre el diagnóstico y ERC-5.
 - » Semilunas.
- Tiempo dependiente
- Factores del donante:
 - » Proximidad genética del donante: donante vivo emparentado, menor número de incompatibilidades.

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO
DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

- A pesar de que la recidiva de NIgA era más frecuente en los receptores de injerto de un **donante vivo emparentado**, la supervivencia del injerto censurada para muerte fue superior para donación de vivo, tanto emparentado como no emparentado, que la de cadáver **16**.
EVIDENCIA BAJA.
- Algunos HLA se asocian al riesgo de recidiva **34, 43**. **EVIDENCIA MUY BAJA.**
- La presencia de **semilunas en el riñón nativo** se ha relacionado con mayor riesgo de recidiva de la NIgA **52**, pero no se ha confirmado en otros estudios **53**. **EVIDENCIA MUY BAJA.**
- La IgA1-Gd sérica postrasplante se relaciona con más riesgo de recidiva **54, 55**, pero los resultados sobre si la IgA1-Gd sérica pretrasplante influye no son concluyentes **40, 56**.
EVIDENCIA MUY BAJA.

Factores PreTx de riesgo de recidiva de la NlgA no relacionados con la IS

Autor, año, pacientes	Sexo	Raza	Edad diagnóstico	Edad trasplante	Tiempo diagnóstico ERCs	Tiempo diálisis	Mismatches	PRA	Donante Vivo	Isq Fria	Tx anticipado
Wang 2001, 48 NlgA	-			-	-	-	-		-		
Choy 2003, 75 NlgA	-			-					-		
McDonald 2006, ANZDATA 1386 tx con NlgA	-			-			+++		-		
Coppo 2007, 61 NlgA	-			-		-			-		
Berthou 2008: 127 Tx NlgA	-							-			
Han 2010, 221 Tx NlgA	-			+++	-	-	-		+++ (relac)		
Kamal Aziz 2012, 142 TxNlgA					-	-					
Ortiz 2012: 65 tx NlgA	-			-			+++ DR	-	-		
Sato 2013, 184 Tx NlgA	-			+		-	-	-	-		
Moroni 2013: 190 tx NlgA vs. 380 tx no DM	-			+++		-	-	-	-	-	
Sato 2014, 78 Tx NlgA	-			-		-	+++DR	-(DSA)			
Von Visger 2014: 124 Tx NlgA	-								-		
Ahn 2015, 56 NlgA	-			+	+	+	-		-		
Berthelot 2015, 60 NlgA	-	-		-			-		-		-
Nijm 2016, 122 tx NlgA	-		-	+	-	-			-		-
Kennard 2017, 2393 NlgA							-		+++ (relac)		
Temurhan 2017: 41 tx NlgA	-			-		-	-		-		

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

Factores PreTx de riesgo de recidiva de la NlgA no relacionados con la IS

Autor, año, pacientes	Sexo	Raza	Edad diagnostico	Edad trasplante	Tiempo diagnostico ERCS	Tiempo diálisis	Mismatch s	PRA	Donante Vivo	Isq Fria	Tx anticipado
Avasare 2017, 62 pacientes	-	Negra+	+++	+	+	-			-		-
Allen 2017, 2501 NlgA				+++						+++ (protege)	
Berthouix 2017, 96 Tx consec con NlgA	-			+	+	-	-		-		
Kim 2017, 88 1 ^{ra} Tx NlgA				+	+						
Di Vico 2018, 51 NlgA				-			-	-DSA	-		
Garnier 2018, 70 tx NlgA	-			-	-		-		-	-	-
Park 2019: 1256 tx con NlgA	-			-			-		-		
Lee 2019, 218 Tx con NlgA	-			-			-				
Okumi 2019, 299 tx con NlgA	-			+		-	-	+(DSA+)	+++ (relac)		-
Jo 2019, 69 1 ^{ra} Tx NlgA	+(varón)			-		-	-	-	-		-
Cazorla-López 2020, 78 NlgA	-			-		-	-	-	-		
Rodas 2020: 86 tx con NlgA				+++		-	-	-	-	-	
Noguchi 2020: 135 Tx NlgA	-		-	-	-	-	-	DSA-	-		
Uffing 2021: 504 Tx NlgA	-	-	-	+	+	+	-	-(DSA+++)	-		
Lionaki 2021: 99 tx con NlgA	-		-	-	-	+	+		+		
Park 2021: 27 Tx NlgA	-		-	+		-	+	-	+		

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

Factores PreTx de riesgo de recidiva de la NlgA no relacionados con la IS

Autor, año, pacientes	HTA	DM	Cualquier biopsia	Rechazo agudo	Viremia BK	Creatinina/GFR al recurrir	Proteinuria al recurrir	Microhematuria al recurrir	ReTx	DGF
Wang 2001, 48 NlgA	-					+				
Choy 2003, 75 NlgA						+				
McDonald 2006, ANZDATA 1386 tx con NlgA									-	
Coppo 2007, 61 NlgA						+	+			
Ortiz 2012: 65 tx NlgA	-	-		-		-	-	-	-	-
Sato 2013, 184 Tx NlgA	-			-			+	+		
Moroni 2013: 190 tx NlgA vs. 380 tx no DM	-			-						-
Sato 2014, 78 Tx NlgA				+++ (menor riesgo)						
Von Visger 2014: 124 Tx NlgA				-						
Ahn 2015, 56 NlgA						-	-	-		
Berthelot 2015, 60 NlgA				-		-	+	-		
Nijim 2016, 122 tx NlgA				+						
Temurhan 2017: 41 tx NlgA				-						

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

Factores PreTx de riesgo de recidiva de la NIgA no relacionados con la IS

Autor, año, pacientes	HTA	DM	Cualquier biopsia	Rechazo agudo	Viremia BK	Creatinina/GFR al recurrir	Proteinuria al recurrir	Microhematuria al recurrir	ReTx	DGF
Avasare 2017, 62 pacientes		-	-	+++	-					
Kim 2017, 88 1ºTx NIgA				+++			+++			
Di Vico 2018, 51 NIgA	-					-	+		-	
Garnier 2018, 70 tx NIgA				-		-			-	-
Lee 2019, 218 Tx con NIgA				-						
Okumi 2019, 299 tx con NIgA				+		-	+++		-	
Jo 2019, 69 1º Tx NIgA				-		-				
Rodas 2020: 86 tx con NIgA				-						-
Uffing 2021: 504 Tx NIgA				-	-				-	
Lionaki 2021: 99 tx con NIgA				-						
Park 2021: 27 Tx NIgA				-						

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

KDIGO 2021

- La recidiva de la NIgA solo se puede diagnosticar mediante una biopsia renal. **EVIDENCIA ALTA.**
- No hay marcadores validados séricos ni urinarios de la recidiva de la NIgA (pretrasplante ni postrasplante). **EVIDENCIA ALTA.**

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

Definir tipo de recidiva de NlgA: **EVIDENCIA BAJA.**

- Depósito IgA + No proteinuria/hematuria ni elevación de creatinina:
“**RECIDIVA SUBCLÍNICA**”.
- Depósito IgA + Proteinuria/hematuria y/o elevación de creatinina:
“**RECIDIVA CLÍNICO-PATOLÓGICA**”.

CONCLUSIONES: 3

PORCENTAJE DE RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RECIDIVA NO RELACIONADOS CON LA IS

Se recomienda identificar al grupo de pacientes con “alto riesgo de recidiva” de la NIgA:
EVIDENCIA BAJA.

- Mayor agresividad de la enfermedad de base:
 - » Edad del receptor.
 - » Menor tiempo en diálisis.
 - » Menor tiempo entre el diagnóstico y ERC-5.
 - » Semilunas en la biopsia del riñón nativo.
- Factores del donante:
 - » Proximidad genética del donante: donante vivo emparentado, menor número de incompatibilidades.

4. INFLUENCIA DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA EN EL FRACASO DEL INJERTO RENAL

CONCLUSIONES: 4

INFLUENCIA DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA EN EL FRACASO DEL INJERTO RENAL

- El aumento de pérdida del injerto censurando por muerte en los receptores con NIgA se demuestra a partir de los 5-10 años postrasplante de forma independiente de otras variables **19, 28, 31, 37, 57. EVIDENCIA MODERADA.**
- El impacto sobre la supervivencia del injerto de los pacientes con RECIDIVA de la NIgA se demuestra a partir de los 5-10 años postrasplante de forma independiente de otras variables **41, 44, 45, 58, 59. EVIDENCIA MODERADA.**
- La recidiva de la NIgA es la tercera causa de fracaso del injerto tras la disfunción crónica y la muerte con injerto funcionante **60. EVIDENCIA BAJA.**
- En los que recurre, un 67% de las pérdidas lo son por la recidiva **36. EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES: 4

INFLUENCIA DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA EN EL FRACASO DEL INJERTO RENAL

Factores relacionados con una peor evolución de la recidiva:

- La presencia de **semilunas** > 10% **34, 44, 58** y el M, E, S, T en la biopsia del injerto se asocian a peor supervivencia del injerto **44, 59**. **EVIDENCIA MODERADA**.
- El uso de **inducción no** cambió el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte tras la recidiva **41, 61, 62**. **EVIDENCIA BAJA**.
- Los **distintos regímenes IS de mantenimiento no** cambiaron el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte tras la recidiva **41, 61, 62**. **EVIDENCIA BAJA**.
- El uso de **esteroides** se asociaba a una disminución del riesgo de pérdida por recidiva: HR 0.5-0.7 **60, 62**. **EVIDENCIA BAJA**.

CONCLUSIONES: 4

INFLUENCIA DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA EN EL FRACASO DEL
INJERTO RENAL

Factores relacionados con una peor evolución de la recidiva:

- Los **donantes de vivo emparentado** tienen mejor supervivencia del injerto censurando muerte que los de cadáver, a pesar del mayor riesgo de recidiva **41 EVIDENCIA BAJA**, aunque la recidiva empeora en ambos el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte **33. EVIDENCIA BAJA**.
- Se ha descrito que, tras la recidiva, una **menor edad** del receptor puede empeorar el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte **43, 59. EVIDENCIA MUY BAJA**.
- Una **mayor proteinuria 34, 45, 63** y una **peor función renal** en el momento de la recidiva aumentan el riesgo de fracaso del injerto censurando muerte **34, 63. EVIDENCIA BAJA**.
- La **respuesta de descenso de la proteinuria** tras el bloqueo RAAS mejora el pronóstico **63. EVIDENCIA BAJA**.

Influencia de la recidiva de la nefropatía IgA en el fracaso del injerto renal y factores relacionados

Autor, año	Influencia de la recidiva	Factores de riesgo de peor evolución tras la recidiva	Factores NO ASOCIADOS con peor evolución	Evidencia
Wang 2001, 48 NlgA	No compara, solo dice que tras la recidiva hay disfunción del injerto un 10% de las veces	- Creatinina a la bx	Sexo - Edad al tx - Tipo de donante (tendencia peor evolución vivo emparentado) - Tiempo al tx - Tiempo de diagnóstico a ERC-5 - Tiempo en diálisis - Proteinuria a la bx - OI - IgA sérica	Baja
Choy 2003, 75 NlgA	Los pacientes con IgA como diagnóstico primario tenían peor supervivencia del injerto a partir del año 12 (pero no analiza recidiva).			Moderada
McDonald 2006, ANZDATA 1386 tx NlgA	La recidiva de IgA incrementa el riesgo de fracaso del injerto en vivo y en cadaver			Baja
Berthoux 2008: 127 Tx NlgA	LA recidiva no influyó en la mayor o menor pérdida del injerto			Moderada
Mulay 2009, 2706 NlgA USRDS	Recidiva de NlgA no predice el fracaso del injerto		Inmunosupresión: aza, mmf, csa, tac, sir, prednisona	Moderada,
Andresdottir 2009, 1207 pacientes NlgA		- El haplotipo HLA-B8, DR3 del receptor se asocia con un aumento independiente del riesgo de pérdida de injerto en los pacientes con NlgA (HR 1.66, 95%CI 1.15-2.37, p=0.006) - Edad donante - Donante femenino - Mismatch HLA-AB (por1 mismatch) - Trasplante reciente		Moderada

Influencia de la recidiva de la nefropatía IgA en el fracaso del injerto renal y factores relacionados

Autor, año	Influencia de la recidiva	Factores de riesgo de peor evolución tras la recidiva	Factores NO ASOCIADOS con peor evolución	Evidencia
Han 2010, 221 Tx NlgA	Los pacientes con recidiva tenían peor supervivencia a 10 años	+ Edad del donante peor evolución multivariante Donante vivo emparentado mejor evolución multivariante	Edad receptor, sexo, mismatches, aza, mmf, csa, tac, inducción, uso de IECA/ARA2	Moderada
Clayton 2011, 521 tx NlgA	12.6% de las perdida del injerto se debieron a recidiva demostradas con biopsia	El uso de esteroides se asociaba a una gran disminución del riesgo de perdida por recidiva: HR 0.5, 95%CI 0.3-0.84. Era del trasplante, con menor riesgo en eras posteriores entre 1998-2007 que las anteriores.	Tiempo en TSR, edad, sexo, mismatches	Moderada
Pham 2012: OPTN/UNOS, 3505 trasplantes con NlgA			No diferencias en la evolución entre csa+aza y csa+mmf	Moderada,
Kamal Aziz 2012, 142 TxNlgA	Los que recurrían no tenían peor supervivencia estadísticamente significativa, pero sí peor tendencia (10 años 36% vs. 58%)		Inducción, timoglobulina Inmunosupresión de base IECA	Baja
Sato 2013, 184 Tx NlgA	La recidiva redujo la supervivencia del injerto en los tx entre 1990 y 1999 ($p = 0.002$), pero no entre 2000-2005 (tratados con tac/ mmf/esteroides) ($p = 0.115$).	Porcentaje de semilunas Proteinuria Edad del donante Creatinina serica Uso de tac/ mmf/esteroides mejora la evolución tras la recidiva	Edad del receptor, mismatches, tipo de donante, PRA La hematuria y la HTA fue igual en los que lo perdían o los que no.	Moderada
Moroni 2013: 190 tx NlgA vs. 380 tx no DM	Peor evolución en general en Tx NlgA, pero peor evolución en los que recurrían, sin alcanzar significación	Semilunas	El tipo de IS	Moderada

Influencia de la recidiva de la nefropatía IgA en el fracaso del injerto renal y factores relacionados

Autor, año	Influencia de la recidiva	Factores de riesgo de peor evolución tras la recidiva	Factores NO ASOCIADOS con peor evolución	Evidencia
Von Visger 2014: 124 Tx NlgA	Menor supervivencia del injerto en los que recurrian	Los tratados con sirolimus y los steroid free tuvieron más riesgo de fracaso del injerto.		Moderada
Avasare 2017, 62 pacientes NlgA	Recidiva de NlgA no predice el fracaso del injerto	- Edad joven +++ - %Semilunas +++ - JE" +++	- Timoglobulina - Sexo - Raza - Tx anticipado - Donante vivo - Rechazo - IS mantenimiento - Corticoides - IECA/ARAZ	Baja
Kim 2017, 88 1ºTx NlgA	La recidiva se relaciona de forma significativa con el riesgo de fracaso del injerto en el estudio univariante (HR 3.5), pero no en multivariante	- Rechazo - Creatinina 1º año		Moderada
Di Vico 2018, 51 NlgA	Los pacientes con recidiva tenían la misma supervivencia del injerto que los no recurrentes			Baja
Leeaphorn2018: 9690 primer Tx con NlgA	15.4% de las pérdidas del injerto se debían a recidiva	El uso de esteroides se asoció a un descenso en el riesgo de recidiva HR 0.666, 95%CI 0.482-0.921, p = 0.014 + edad del receptor – riesgo de pérdida por recidiva) Menor duración de la diálisis + riesgo de pérdida por recidiva Donante vivo menor riesgo de pérdida	Sexo receptor Mismatches BMI receptor Edad donante Inducción: timoglobulina, alemtizimab, basiliximab IS de base: tac, csa, aza, mmf, sir	Moderada/Baja
Lee 2019, 218 Tx con NlgA	Los pacientes con recidiva tenían peor supervivencia del injerto de forma independiente	DSA empeora el riesgo de pérdida de forma independiente de la recidiva o no		Moderada

Influencia de la recidiva de la nefropatía IgA en el fracaso del injerto renal y factores relacionados

Autor, año	Influencia de la recidiva	Factores de riesgo de peor evolución tras la recidiva	Factores NO ASOCIADOS con peor evolución	Evidencia
Okumi 2019, 299 tx con NIgA	La recidiva se asoció con mas fracaso del injerto censurando por muerte.			Moderada
Cazorla-López 2020, 78 NIgA	Recidiva de NIgA no predice el fracaso del injerto	Semilunax+	MEST	Baja
Rodas 2020: 86 tx con NIgA	La recidiva de IgA se relaciona de forma independiente con mayor riesgo de ERCS	Edad joven		Moderada
Park 2019: 1256 tx con NIgA	La IgA en el injerto aumentaba de forma independiente el riesgo de pérdida sobre todo a partir del año 7-8	Donante cadáver, edad al tx, donante varón, eGFR a la recidiva, %Semilunax, esclerosis global y esclerosis segmentaria	Edad a la recidiva, sexo, mismatches, albuminuria, hematuria, rechazo agudo	Baja
Park2019 Oxford: 333 Tx NIgA		MEST-C Edad del injerto (aHR 1.08 (1.02-1.13), p = 0.006) eGFR <30 (aHR 5.81 (2.87-11.79), p < 0.001) Uso de bloqueo RAAS (aHR 2.09 (1.30-3.34), p =0.002)	Edad al diagnostico de IgA Sexo Albuminuria ≥ 1+ TCMR coexistente Uso de tacrolimus al momento del diagnostico	Moderada
Park 2019RAAS: 464 tx con NIgA postx		Sexo masculino GFR Albuminuria a los 6 meses del diagnostico 0 Bloqueo RAAS	Edad al dx de NIgA Duracion desde el tx al diagnostico de IgA TA media Coexistencia de rechazo agudo M, E, S o C.	Moderada
Uffing 2021: 504 tx NIgA	La recidiva aumentaba el riesgo de fracaso del injerto (20% en los que recurría vs. 12% en los que no recurría), de forma independiente de otras variables (HR 3,69 95%CI 2,04-6,66, p < 0,001).	Proteinuria	IECA/ARAZ no tienen mejor evolución que los no tratados El grado de positividad de la IF no se relaciona La proliferación mesangial no se relaciona	Moderada

RECOMENDACIONES: 4

INFLUENCIA DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA EN EL FRACASO DEL INJERTO RENAL

- KDIGO 2021: Se recomienda clasificar la afectación histológica utilizando la clasificación de Oxford: MEST-C. **EVIDENCIA BAJA.**
- Los siguientes factores ayudan a reconocer al grupo de pacientes con “alto riesgo de mala evolución” tras la recidiva: **EVIDENCIA BAJA.**
- MEST-C (cada componente por separado y su combinación).
- Receptor joven.
- Mayor edad donante.
- Proteinuria al diagnóstico de la recidiva.
- Peor función renal al diagnóstico de la recidiva.
- Ausencia de tratamiento esteroideo.

5. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

CONCLUSIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Prevención de la recidiva:

- El uso de **inducción en general** no disminuye el riesgo de recidiva **34, 45, 51, 54, 63**. **EVIDENCIA MUY BAJA.**
- No se ha demostrado ninguna tendencia a lo largo de los años en el riesgo de recidiva en relación con el tratamiento inmunosupresor **33, 36, 45, 61, 63, 64**. **EVIDENCIA MUY BAJA.**
- Estudios comparativos **no** han encontrado relación entre la **IS de base** y la incidencia de recidiva de NlgA **50**. **EVIDENCIA BAJA:**
 - » **No** diferencia en el riesgo de recidiva comparando **Tac vs. CsA, Aza vs. MMF**, esteroides si/no **33, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 50, 53, 54, 61, 63, 64, 65**. **EVIDENCIA BAJA.**
 - » **No** hay datos suficientes para conocer la influencia del uso de **inhibidores de mTOR** en la recidiva **43, 66, 67**. **EVIDENCIA MUY BAJA.**

CONCLUSIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Tratamiento de la recidiva:

- Aunque algunos estudios han relacionado el mantenimiento del tratamiento con esteroides con un menor riesgo de recidiva **2, 35, 64, 66** y de fracaso del injerto tras la recidiva **60, 62**, los resultados contrarios de otros estudios **40, 45, 53, 54, 68** no permiten confirmar ni descartar que el uso de esteroides reduzca la recurrencia ni mejoren la evolución del injerto tras la misma.

EVIDENCIA BAJA.

- El uso de **IECA/ARA2** no influye en un menor riesgo de recidiva **39, 43, 54, 61, 66, 69**. **EVIDENCIA BAJA.**

CONCLUSIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Tratamiento de la recidiva:

- **No diferencia** en la pérdida de injerto por recidiva comparando **AZA (+CsA) vs. MMF (+CsA)** **29. EVIDENCIA BAJA.**
- Un estudio retrospectivo ha demostrado que los pacientes con recidiva con proliferación endocapilar y proteinuria > 1000 mg/g con poco daño crónico histológico tienen mejor evolución si reciben 4 dosis de **rituximab** añadido al tratamiento convencional: Más remisión completa a 12 meses, más remisión parcial y mejor supervivencia del injerto **70. EVIDENCIA BAJA.**
- **No demostrado el beneficio a largo plazo** de tratar a los pacientes con recidiva con **IECA/ARA2** **45, 69 EVIDENCIA MUY BAJA**, aunque **sí demostrado que reducen la proteinuria** en los pacientes con recidiva **71. EVIDENCIA BAJA.**

Factores del tratamiento que influyen en el riesgo de recidiva

Autor, año, pacientes	Inducción	Timoglobulina	IS de base	Corticoides
McDonald 2006, ANZDATA 1386 tx con NlgA	-	-	- (CNI vs. no)	-
Berthouix 2008: 127 Tx NlgA		+++ (protege)	-	
Han 2010, 221 Tx NlgA			-	
Clayton 2011, 521 tx NlgA				+++ (protege)
Ortiz 2012: 65 tx NlgA	-basiliximab	Factor de riesgo +	+++ (CsA protector)	-
Kamal Aziz 2012, 142 TxNlgA	-	-	-	
Sato 2013, 184 Tx NlgA	-basiliximab -rituximab		-	
Moroni 2013: 190 tx NlgA vs. 380 tx no DM	-basiliximab		Protector triple terapia+++ y uso de MMF. No influye tacrolimus ni mTOR	Triple terapia protector +++
Sato 2014, 78 Tx NlgA	-basiliximab -rituximab			
Von Visger 2014: 124 Tx NlgA		+++	CsA no influye Peor sirolimus Mejor MMF	+++ (protege)
Ahn 2015, 56 NlgA			-	-
Berthelot 2015, 60 NlgA		+	-	
Avasare 2017, 62 pacientes		-	-	-
Kim 2017, 88 1ªTx NlgA				+ (protege)

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

GRUPO 1

Factores del tratamiento que influyen en el riesgo de recidiva

Autor, año, pacientes	Inducción	Timoglobulina	IS de base	Corticoides
Allen 2017, 2501 NlgA				+ (protege)
Berthou 2017, 96 Tx consecutivos con NlgA		-	-	-
Temurhan 2017: 41 tx NlgA			-	
Di Vico 2018, 51 NlgA	-	-	-	+++ (protege)
Garnier 2018, 70 tx NlgA	-	-	-	-
Jo 2019, 69 1º Tx NlgA		-	-	
Lee 2019, 218 Tx con NlgA	-	-		-
Okumi 2019, 299 tx con NlgA	+basiliximab +rituximab		-	
Cazorla-López 2020, 78 NlgA	+			
Park 2019: 1256 tx con NlgA	-		-	
Noguchi 2020: 135 Tx NlgA			Tac/Eve menos recidiva que Tac/MMF	
Rodas 2020: 86 tx con NlgA	-	Factor de riesgo+	-	-
Uffing 2021: 504 Tx NlgA	-	-	-	-
Lionaki 2021: 99 tx con NlgA			Mejor Tac vs. CsA	
Park 2021: 27 Tx NlgA	-		-	+ (protege)

- No asociado

+ Asociado en univariante

+++Asociado en multivariante

RECOMENDACIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Prevención de la recidiva:

- En los pacientes de “alto riesgo de recidiva” el mantenimiento del tratamiento esteroideo podría disminuir la recidiva. **EVIDENCIA BAJA.**
- Ni la inducción ni ningún tratamiento inmunosupresor de base ha demostrado beneficio en la reducción del riesgo de recidiva de la NIgA. **EVIDENCIA ALTA.**

RECOMENDACIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Tratamiento de la recidiva:

- Considerar pasar **de doble a triple terapia** para optimizar el tratamiento inmunosupresor en los que tienen recidiva de la NIgA. **EVIDENCIA BAJA.**
- El abordaje inicial de la recidiva es **optimizar el tratamiento** de soporte adaptando las recomendaciones de **KDIGO 2021 72**, al trasplante renal: **EVIDENCIA BAJA.**
 - » Objetivo de TAS es **<120 mmHg.**
 - » Si el paciente tiene proteinuria > 500 mg/g, con o sin hipertensión, recomendamos que el tratamiento inicial sea con **IECA/ARA2.**
- Considerar el tratamiento con dapagliflozina y potencialmente otros inhibidores de SGLT-2 en pacientes con FG > 25 ml/min con proteinuria **73.** **EVIDENCIA BAJA.**
- No hay evidencias para basar el tratamiento en el MEST-C o en el número de semilunas. **EVIDENCIA BAJA.**

RECOMENDACIONES: 5

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA IGA

Tratamiento de la recidiva

En los pacientes con recidiva de la NIgA con **mayor riesgo de progresión** se recomienda seguir las pautas de KDIGO 2021 adaptadas al trasplante renal: **EVIDENCIA BAJA**.

- Considerar iniciar un curso de tratamiento de 6 meses con glucocorticoides (**prednisona $\geq 0,5$ mg/kg x 1 mes**) y pauta descendente posterior en los pacientes con **proteinuria > 1000 mg/g** tras 90 días de tratamiento óptimo, en función del FG y la comorbilidad del paciente.
- A los pacientes con NIgA **rápidamente progresiva** definida como una disminución de $\geq 50\%$ en FG durante ≤ 3 meses se puede plantear tratamiento con **ciclofosfamida*** y **corticoides** de acuerdo con las pautas para vasculitis asociada a ANCA.

*Retirar MMF/AZA/inh m-TOR al iniciar ciclofosfamida

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. BMC Nephrol. 2018;19(1):344.
2. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int. 2017 Aug;92(2):461-469.
3. An JN, Lee JP, Oh YJ, et al. Incidence of post-transplant glomerulonephritis and its impact on graft outcome. Kidney Res Clin Pract. 2012;31(4):219-26.
4. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Kidney Transplantation Rates Across Glomerulonephritis Subtypes in the United States. Transplantation. 2017; 101: 2636-2647.
5. Toledo K, Pérez-Sáez MJ, Navarro MD, et al. Impact of recurrent glomerulonephritis on renal graft survival. Transplant Proc. 2011;43(6):2182-6.
6. Pruthi R, McClure M, Casula A, et al. Long-term graft outcomes and patient survival are lower posttransplant in patients with a primary renal diagnosis of glomerulonephritis. Kidney Int. 2016;89(4):918-26.

GRUPO 1

7. Chailimpamontree W, Dmitrienko S, Li G, et al; Genome Canada Biomarkers in Transplantation Group. Probability, predictors, and prognosis of posttransplantation glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2009;20(4):843-51.
8. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, et al. The impact of recurrence of primary glomerulonephritis on renal allograft outcome. Clin Transplant. 2014;28(3):368-76.
9. Floege J. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation: an update. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(7):1260-5.
10. Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Watarai Y. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation: an update of selected areas and the impact of protocol biopsy. Nephrology (Carlton). 2014;19 Suppl 3:6-10.
11. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):800-7.
12. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int. 2017;91(2):304-314.
13. Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. Am J Kidney Dis. 1998;31(6):928-31.

GRUPO 1

14. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, et al. Recurrent and de novo glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). Transplantation. 1999;68(5):635-41.
15. Kukla A, Chen E, Spong R, et al. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids. Transplantation. 2011;91(12):1386-91.
16. Kennard AL, Jiang SH, Walters GD. Increased glomerulonephritis recurrence after living related donation. BMC Nephrol. 2017;18(1):25.
17. Naesens M, Lerut E, Emonds MP, et al. Proteinuria as a Noninvasive Marker for Renal Allograft Histology and Failure: An Observational Cohort Study. J Am Soc Nephrol. 2016;27(1):281-92.
18. Pascual J, Mezrich JD, Djamali A, et al. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. Transplantation. 2007;83(11):1429-34.
19. Pippas M, Stel VS, Aresté-Fosalba N, et al. Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry. Transplantation. 2016;100(9):1955-62.
20. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Lafayette RA, Winkelmayer WC. Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):632-644.

21. Favi E, Pedroso JAR, Salerno MP, Spagnoletti G, Romagnoli J, Citterio F. Inferior Long-Term Outcomes for Kidney Transplant Recipients With an Immunologically Mediated Primary Renal Disease. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(5):541-545.
22. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 2002;347(2):103-9.
23. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9(3):527-35.
24. Jeon HJ, Kim YS, Lee SM, et al. The effect of recurrent glomerulonephritis and acute rejection episodes in zero human leukocyte antigen-mismatched kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):600-6.
25. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-99.
26. Park H, Park WY, Kang SS, et al. Clinical Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Transplant Proc*. 2018;50(4):1009-1012.

27. Briggs JD, Jones E. Recurrence of glomerulonephritis following renal transplantation. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Nephrol Dial Transplant. 1999 Mar;14(3):564-5.
28. Mulay AV, van Walraven C, Knoll GA. Impact of immunosuppressive medication on the risk of renal allograft failure due to recurrent glomerulonephritis. Am J Transplant. 2009;9(4):804-11.
29. Pham PT, Pham PC. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal allograft loss due to glomerular disease recurrence. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(7):2965-71.
30. Singh T, Astor BC, Zhong W, Mandelbrot DA, Maursetter L, Panzer SE. The association of acute rejection vs recurrent glomerular disease with graft outcomes after kidney transplantation. Clin Transplant. 2019;33(12):e13738.
31. Andresdottir MB, Haasnoot GW, Doxiadis II, Persijn GG, Claas FH. Exclusive characteristics of graft survival and risk factors in recipients with immunoglobulin A nephropathy: a retrospective analysis of registry data. Transplantation. 2005;80(8):1012-8.
32. Merzkani M, Lepori N, El Ters M, Cosio F, Amer H. IgA Recurrence in a Single Center with a Protocol Biopsy Program Am J Transplant. 2017;17 (suppl 3).

GRUPO 1

33. McDonald SP, Russ GR. Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation*. 2006;82(6):759-62.
34. Sato K, Ishida H, Uchida K, Nitta K, Tanabe K. Risk factors for recurrence of immunoglobulin A nephropathy after renal transplantation: single center study. *Ther Apher Dial*. 2013;17(2):213-20.
35. Kim Y, Yeo SM, Kang SS, et al. Long-term Clinical Outcomes of First and Second Kidney Transplantation in Patients With Biopsy-Proven IgA Nephropathy. *Transplant Proc*. 2017;49(5):992-996.
36. Okumi M, Okada D, Unagami K, et al; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK). Higher immunoglobulin A nephropathy recurrence in related-donor kidney transplants: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *Int J Urol*. 2019;26(9):903-909.
37. Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2399-404.
38. Coppo R, Amore A, Chiesa M, et al. Serological and genetic factors in early recurrence of IgA nephropathy after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Nov-Dec;21(6):728-37.

39. Ortiz F, Gelpi R, Koskinen P, et al. IgA nephropathy recurs early in the graft when assessed by protocol biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2553-8.
40. Berthoux F, Suzuki H, Mohey H, Maillard N, Mariat C, Novak J, Julian BA. Prognostic Value of Serum Biomarkers of Autoimmunity for Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1943-1950.
41. Han SS, Huh W, Park SK, et al. Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy. *Transpl Int*. 2010;23(2):169-75.
42. Nijim S, Vujjini V, Alasfar S, et al. Recurrent IgA Nephropathy After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(8):2689-2694.
43. Rodas LM, Ruiz-Ortiz E, Garcia-Herrera A, et al. IgA Nephropathy Recurrence after Kidney Transplantation: Role of Recipient Age and Human Leukocyte Antigen-B Mismatch. *Am J Nephrol*. 2020;51(5):357-365.
44. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1305-14.

45. Uffing A, Pérez-Saéz MJ, Jouve T, et al. Recurrence of IgA Nephropathy after Kidney Transplantation in Adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(8):1247-1255.
46. Jo HA, Han SS, Lee S, et al. The association of tumor necrosis factor superfamily 13 with recurrence of immunoglobulin A nephropathy in living related kidney transplantation. BMC Nephrol. 2019;20(1):33.
47. Lionaki S, Makropoulos I, Panagiotellis K, et al. Kidney transplantation outcomes in patients with IgA nephropathy and other glomerular and non-glomerular primary diseases in the new era of immunosuppression. PLoS One. 2021;16(8):e0253337.
48. Wang 2001 Wang AY, Lai FM, et al. Recurrent IgA nephropathy in renal transplant allografts. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):588-96
49. Moriyama T, Nitta K, Suzuki K, et al. Latent IgA deposition from donor kidney is the major risk factor for recurrent IgA nephropathy in renal transplantation. Clin Transplant. 2005;19 Suppl 14:41-8.
50. Ahn S, Min SI, Min SK, et al. Different Recurrence Rates Between Pediatric and Adult Renal Transplant for Immunoglobulin A Nephropathy: Predictors of Posttransplant Recurrence. Exp Clin Transplant. 2015;13(3):227-32.

GRUPO 1

51. Sato Y, Ishida H, Shimizu T, Tanabe K. Evaluation of tonsillectomy before kidney transplantation in patients with IgA nephropathy. *Transpl Immunol.* 2014;30(1):12-7.
52. Avasare RS, Rosenstiel PE, Zaky ZS, et al. Predicting Post-Transplant Recurrence of IgA Nephropathy: The Importance of Crescents. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):99-106.
53. Garnier AS, Duveau A, Demiselle J, et al. Early post-transplant serum IgA level is associated with IgA nephropathy recurrence after kidney transplantation. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196101.
54. Park WY, Kim Y, Paek JH, Jin K, Han S. Clinical significance of serum galactose-deficient immunoglobulin A1 for detection of recurrent immunoglobulin A nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):317-324.
55. Temurhan S, Akgul SU, Caliskan Y, et al. A Novel Biomarker for Post-Transplant Recurrent IgA Nephropathy. *Transplant Proc.* 2017;49(3):541-545.
56. Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int.* 2015;88(4):815-22.
57. Deng R, Dai Y, Zhang H, et al. Higher Incidence of Renal Allograft Glomerulonephritis in Living-Related Donor Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(8):2421-2425.

GRUPO 1

58. Cazorla-López JM, Wu J, Villanego-Fernández F, et al. IgA Nephropathy After Renal Transplant: Recurrences and De Novo Cases. *Transplant Proc.* 2020;52(2):515-518.
59. Park S, Go H, Baek CH, et al. Clinical importance of the updated Oxford classification in allograft IgA nephropathy. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2855-2864.
60. Clayton P, McDonald S, Chadban S. Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(8):1645-9.
61. Kamal Aziz A, Mousson C, Berthou F, Ducloux D, Chalopin JM. Renal transplantation outcome in selected recipients with IgA nephropathy as native disease: a bicentric study. *Ann Transplant.* 2012;17(3):45-51.
62. Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens: a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int.* 2018;31(2):175-186.
63. Park S, Baek CH, Go H, et al. Possible beneficial association between renin-angiotensin-aldosterone-system blockade usage and graft prognosis in allograft IgA nephropathy: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):354.
64. Di Vico MC, Messina M, Fop F, Barreca A, Segoloni GP, Biancone L. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation and steroid withdrawal. *Clin Transplant.* 2018;32(4):e13207.

65. Berthoux F, El Deeb S, Mariat C, Diconne E, Laurent B, Thibaudin L. Antithymocyte globulin (ATG) induction therapy and disease recurrence in renal transplant recipients with primary IgA nephropathy. Transplantation. 2008;85(10):1505-7.
66. Von Visger JR, Gunay Y, Andreoni KA, et al. The risk of recurrent IgA nephropathy in a steroid-free protocol and other modifying immunosuppression. Clin Transplant. 2014;28(8):845-54.
67. Noguchi H, Tsuchimoto A, Ueki K, Kaku K, Okabe Y, Nakamura M. Reduced Recurrence of Primary IgA Nephropathy in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus With Corticosteroid: A Retrospective, Single-Center Study of 135 Transplant Patients. Transplant Proc. 2020;52(10):3118-3124.
68. Lee KW, Kim KS, Lee JS, et al. Impact of Induction Immunosuppression on the Recurrence of Primary IgA Nephropathy. Transplant Proc. 2019;51(5):1491-1495.
69. Courtney AE, McNamee PT, Nelson WE, Maxwell AP. Does angiotensin blockade influence graft outcome in renal transplant recipients with IgA nephropathy? Nephrol Dial Transplant. 2006;21(12):3550-4.

70. Chanchaoenthana W, Leelahavanichkul A, Ariyanon W, Vadcharavivad S, Phumratanaprapin W. Comparative Long-Term Renal Allograft Outcomes of Recurrent Immunoglobulin A with Severe Activity in Kidney Transplant Recipients with and without Rituximab: An Observational Cohort Study. J Clin Med. 2021;10(17):3939.
71. Oka K, Imai E, Moriyama T, et al. A clinicopathological study of IgA nephropathy in renal transplant recipients: beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor. Nephrol Dial Transplant. 2000 May;15(5):689-95.
72. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1–S276
73. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2021;100(1):215-224.



GRUPO 2

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA, SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO, AMILOIDOSIS, GLOMERULOPATÍAS POR DEPÓSITO FIBRILAR NO AMILOIDE E HIPEROXALURIA

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 2

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA GSEF, AHUS, AMILOIDOSIS, GLOMERULOPATÍAS POR DEPÓSITO FIBRILAR NO AMILOIDE E HIPEROXALURIA

Portavoz: Dr. Ángel Alonso Melgar

- Mireia Aguirre Meñica
- Natalia Polanco Fernández
- Yolanda Calzada Baños
- Santiago Llorente Viñas
- María Ovidia López Oliva
- Núria Serra Cabañas
- Cristina Galeano
- M^a Luisa Suárez Fernández
- Julia Fijo López-Viota
- Leónidas Luis Cruzado Vega
- Olalla Álvarez Blanco
- Marina Muñoz López
- Pilar Galindo Sacristán
- Rosa Sánchez Hernández
- Álvaro Molina Ordás
- Nuria Garra
- Pedro Ortega López
- Ernesto Fernández Tagarro
- David Ramos Escorihuela
- Paloma Martín Moreno
- Alex Gutiérrez Dalmau
- M^a Pilar Fraile Gómez

Organizado por



Con la colaboración de:



1. aHUS.

aHUS. RECIDIVA EN TRASPLANTE. ASPECTOS TRATADOS

1. Algunos conceptos básicos y definiciones.
2. Categorización del riesgo de recidiva por trastorno genético identificado.
3. Recidiva de HUS en casos sin identificación conocida de alteración en la regulación del complemento.
4. SHU de novo en el riñón trasplantado.
5. Profilaxis de la recidiva mediante bloque del complemento.
6. Otras alternativas de profilaxis.
7. ¿Profilaxis o tratamiento anticipado?.
8. Tratamiento de la recidiva.
9. Suspensión del tratamiento o de la profilaxis.

aHUS. ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS Y DEFINICIONES

- El síndrome hemolítico urémico (SHU) 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.
- El Síndrome hemolítico urémico **atípico** es una enfermedad ultra rara que afecta a adultos y niños y aunque lesiona predominantemente a los vasos renales, tiene un carácter sistémico con frecuente afectación extrarenal. Su etiopatogenia radica en una desregulación de la vía alternativa del complemento de causa genética en la que un 60% son mutaciones conocidas en heterocigosis.
- El riesgo de recidiva en el trasplante está fuertemente asociado con el tipo de mutación identificada.

aHUS. RECIDIVA EN TRASPLANTE. ASPECTOS TRATADOS

- 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 micro-trombos y adhesión de moléculas al endotelio vascular no recidiva en el trasplante renal pese a que en el cuadro inicial exista una activación del complemento.

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO

- 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 (A)1,2,3,4,5,6,7.
- 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 (A)1,2,4.
- Estudios iniciales de cohortes y registros (Francia, Internacional) ratificados por KDIGO 2016 identifican con precisión tres grupos de pacientes con diferentes resultados post-trasplante y que estratifican el riesgo de recidiva en **alto, moderado y bajo** (A)1,2,3,4,5,6,7.
- 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, hacen inútil el bloqueo del complemento en esta subpoblación de bajo riesgo⁴ (A).

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO

- **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 CFH.
 - » Mutaciones en C3 o 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 CFH/CFHR1.
- **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 CFI.
 - » Ausencia de variante patogénica conocida.
 - » Anticuerpos anti factor H presentes en el momento del trasplante.
- **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.

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO EN AUSENCIA Y CON PRESENCIA DE TRATAMIENTO

- 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.**

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO EN AUSENCIA Y CON PRESENCIA DE TRATAMIENTO: OTROS FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE RECURRENCIA (TRIGGERS)

- La recurrencia post-trasplante suele aparecer durante el primer año y habitualmente de forma inmediata.
- Se han descrito como triggers 4,5,6,7 :
 - » La muerte encefálica, habiéndose objetivado un aumento de los niveles circulantes de C5a y la formación de MAC (complejo de ataque de membrana).
 - » Infecciones como CMV, BK, parvovirus B19, virus influenza, infecciones del tracto respiratorio, infecciones gastrointestinales.
 - » Daño por **isquemia-reperusión (donación en asistolia)**: estado pro-inflamatorio donde se reduce la capacidad de CFH de unirse al endotelio, lo que lleva a una mayor formación de MAC.
 - » Tanto los calcineurínico-antagonistas (ICN) como los inhibidores de mTOR (imTOR) se han relacionado con la aparición de MAT post-trasplante. Algunos estudios han demostrado que los imTOR se podrían relacionar con la recurrencia de SHUa de una forma más significativa que los ICN.
 - » Los episodios de rechazo se han relacionado con la aparición de recurrencias de SHUa.

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO EN AUSENCIA Y CON PRESENCIA DE TRATAMIENTO. CONCLUSIONES

- La caracterización de las anomalías genéticas del complemento predice el riesgo de pérdida del injerto relacionada con la recurrencia y favorece el tratamiento individualizado y estrategias terapéuticas preventivas **11,12,13,14,15,16,17. (A)**.
- Los pacientes que van a recibir un trasplante renal y cuyo diagnóstico es un aHUS, deben ser cuidadosamente evaluados mediante estudios funcionales y genéticos antes de recibir un trasplante renal **8,9,17. (A)**.

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO EN AUSENCIA Y CON PRESENCIA DE TRATAMIENTO. BIBLIOGRAFÍA

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>. Nefrologia2015. Volume 35, Issue 5, September–October 2015, Pages 421-447.
4. Fremeaux-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, Fremeaux-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.

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE PÉRDIDA DEL INJERTO POR TRASTORNO GENÉTICO IDENTIFICADO EN AUSENCIA Y CON PRESENCIA DE TRATAMIENTO. BIBLIOGRAFÍA

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. 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.

RECIDIVA DE AHUS EN CASOS SIN IDENTIFICACIÓN CONOCIDA DE ALTERACIÓN EN LA REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO

- La recidiva está fuertemente ligada a la presencia de mutaciones objetivadas, presentando, hasta 4 veces más riesgo de recurrencia, los pacientes con mutaciones en FH y C3/FB **comparado con los pacientes que no presentan mutación 6,17,18,19.**
- Dependiendo de las series el riesgo de recidiva en aquellos pacientes con aHUS en los que no se ha objetivado mutación varía de **bajo a moderado.**
- Los pacientes sin mutaciones o con **haplotipos de riesgo en FH** tienen un riesgo bajo de recidiva.
- En pacientes seleccionados sin mutaciones genéticas, es posible el cese de la profilaxis con eculizumab.

RECIDIVA DE AHUS EN CASOS SIN IDENTIFICACIÓN CONOCIDA DE ALTERACIÓN EN LA REGULACIÓN DEL COMPLEMENTO. BIBLIOGRAFÍA

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.
17. Matar D, Naqvi F, Racusen LC et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence After Kidney Transplantation. Transplantation. 2014 Dec 15;98(11):1205-12.
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.

SHU DE NOVO EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO (MAT POST-TRASPLANTE)

- En la aparición de una MAT post-trasplante debemos considerar siempre si se trata de una recidiva de la enfermedad primaria (la causa mas 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 post-trasplante con una frecuencia variable: 1,5% – 14% **20.**
- Si, como en ocasiones, la MAT no esta diagnosticada como enfermedad primaria, una MAT en el post-trasplante puede ser mal definida como de MAT de novo.
- Otras causas de MAT, menos frecuentes, que pueden recidivar en el injerto son:
 - » PTT.
 - » LES.
 - » Síndrome antifosfolipidico.

SHU DE NOVO EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO; MAT POST-TRASPLANTE. ¿CUÁNDO REALIZAR ESTUDIOS DE PROTEÍNAS Y GENES REGULADORES DEL COMPLEMENTO?

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

CAUSAS DE MAT POST-TRASPLANTE DE NOVO EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO

- Recidiva de aHUS no conocida (raro).
- HTA grave **21**.
- Asociada al CNI **23**.:
 - » Asociación CNI + mTOR (Evitar esta asociación en mutaciones conocidas).
- Rechazo mediado por anticuerpos.
- Asociada al inhibidor mTOR **24** (mayor sensibilidad en mutaciones del complemento).
- Infección viral:
 - » Hepatitis C crónica (con o sin seropositividad anti-cardiolipina asociada).
 - » Parvovirus B19.
 - » Poliomavirus BK.
 - » Influenza.
 - » CMV.
- Otros fármacos:
 - » Leflunamida.
 - » Ribavirina.
- Todas las etiologías anteriores son frecuentes en el paciente con trasplante renal, pero sin embargo son muy pocos los que desarrollan la MAT. La hipótesis más aceptada es que sólo los pacientes con una susceptibilidad subyacente en el endotelio ...y/o el estado pro-coagulante 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**.

ACTITUD TERAPÉUTICA EN MAT POST-TRASPLANTE DE NOVO EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO.

- No hay directrices de tratamiento para la MAT post-trasplante de novo pero como norma general, la actitud terapéutica debe ir encaminada a **corregir el factor desencadenante**, retirando o minimizando la causa principal, entre ellas, reducir o retirar transitoria o definitivamente el CNI o el sirolimus 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.
- La práctica sugerida por algunos autores de asociar tratamientos cortos con fármacos bloqueantes del complejo de ataque a la membrana del complemento en aquellos casos de MAT post-trasplante relacionada con el CNI no está basado en la evidencia ni existen ensayos clínicos que lo soporten.
- Considerar la terapia con Belatacept, en los casos recidivantes asociados al CNI

ACTITUD TERAPÉUTICA EN MAT POST-TRASPLANTE DE NOVO EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO. BIBLIOGRAFÍA

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>.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUEO DEL COMPLEMENTO

- **DONANTE (TRASPLANTE DE DONANTE VIVO)**

- » 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.

- **RECEPTOR**

- 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 renal.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUEO DEL COMPLEMENTO

- Dado que la terapia preventiva con eculizumab es muy eficaz para evitar la recurrencia del SHUa post-trasplante.
 - » **Se recomienda realizar tratamiento profiláctico en pacientes con riesgo moderado o alto 12,18,19,25.**
 - » **No se recomienda tratamiento profiláctico en pacientes con riesgo bajo.**
 - » Además de las premisas anteriores se debe reducir la carga de daño endotelial.
 - › Considerar pruebas cruzadas positivas preoperatorias y / o la presencia de DSA.
 - › Tratar las infecciones sistémicas ya que pueden actuar como factor desencadenante.
 - › Monitorizar los niveles sanguíneos de ICN y evitar el uso de imTOR.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUEO DEL COMPLEMENTO

- **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 **12,18,25**.
- La decisión de cuándo interrumpir la terapia con eculizumab debe ser **individualizada** tras considerar antecedentes genéticos y la evolución clínica.
- **El eculizumab debe ser iniciado peri-trasplante (Día 0) para prevenir la recurrencia 12,18,19,25.**
- No existe consenso en 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 puede ser considerado similar al eculizumab.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUEO DEL COMPLEMENTO. BIBLIOGRAFÍA

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.
18. González Suárez ML, Thongprayoon Ch, 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, 8, 919; doi:10.3390/jcm8070919.
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.
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.

GRUPO 2

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUE DEL COMPLEMENTO; OTRAS OPCIONES DIFERENTES AL BLOQUEO DE CAM

- **El 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) es un tratamiento curativo definitivo para el SUHa y por tanto **una opción terapéutica** para evitar la recidiva de la enfermedad **27, 28, 29**.
- 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** frente al trasplante combinado hepático y renal **27, 28, 29, 30**.
- No se recomienda el trasplante hepático aislado en pacientes con SHUa y riñones 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 además por el posible aumento del riesgo de recurrencia con el progresivo espaciado de las sesiones de TP o el impacto sobre la calidad de vida del paciente por la administración de TP a largo plazo. se ha utilizado, pero no excluiría la recurrencia tardía después de la reducción del soporte plasmático o con las infecciones **31**.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUE DEL COMPLEMENTO; OTRAS OPCIONES DIFERENTES AL BLOQUEO DE CAM

- 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**.
- La **profilaxis con eculizumab desde el día 0 post-trasplante es una terapia eficaz en la prevención de la recurrencia de aHUS en pacientes con mutaciones conocidas 30**.
- **Inmunosupresión:** Se sugiere mantener un régimen basado en inhibidores de calcinerurina con monitorización cuidadosa de dosis y evitando sobre-exposición. Los ImTOR se han asociado de forma independiente con el riesgo de recurrencia.
- **Rituximab:** en pacientes con anticuerpos anti CFH se han mostrado resultados favorables, si bien, la mitad de los pacientes con anticuerpos tienen evolución favorable sin tratamiento específico.

PROFILAXIS DE LA RECIDIVA MEDIANTE BLOQUE DEL COMPLEMENTO; OTRAS OPCIONES DIFERENTES AL BLOQUEO DE CAM. BIBLIOGRAFÍA

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.

¿PROFILAXIS O TRATAMIENTO ANTICIPADO?

Revisiones sistemáticas indican el uso preventivo del eculizumab frente al terapéutico en aquellos pacientes con riesgo alto o moderado **18**.

- **Uso de eculizumab profiláctico 18, 25, 32, 30 ;**

» Tasa de recidiva de SHUa tras el trasplante renal renal: 5,5%

» Tasa de pérdida del injerto por MAT: 5,3%

Resultados según tiempo de evolución con más de 12 meses de seguimiento:

» Tasa de recidiva: 4,6%

» Tasa de pérdida del injerto por MAT: 4,8%

- **Uso de eculizumab terapéutico: los resultados son similares si la recidiva fue precoz 18 (< 3 meses post-trasplante) o tardía (> 29 meses post-trasplante)**

» Tasa de pérdida del injerto por MAT: 20%

» Con mutación genética identificada: 22,6%

Resultados según tiempo de evolución:

» Tasa de pérdida del injerto con seguimiento entre 12 – 24 meses: 22,6%

» Tasa de pérdida del injerto con seguimiento entre 60-72 meses: 26%

PROFILAXIS O TRATAMIENTO ANTICIPADO. CONCLUSIÓN

- El uso de eculizumab 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 la recurrencia en pacientes con mutación de alto riesgo identificada **3, 25, 18, 30, 32, 33**.

PROFILAXIS O TRATAMIENTO ANTICIPADO. BIBLIOGRAFÍA

3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia. 2015;35(5):421-47.
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.
25. Zuber J, Frimat M, Caillard 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.
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.
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.

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 post-trasplante y 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 el 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 suma igual eficacia de ravulizumab que eculizumab **35**.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA. BIBLIOGRAFÍA

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.
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;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.
25. Zuber J, Frimat M, Caillard S et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome., *JASN* December 2019, 30 (12) 2449-2463.
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.

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO O DE LA PROFILAXIS ¿CUÁL ES LA DURACIÓN ÓPTIMA DE LA TERAPIA ANTI-C5?

- La suspensión de eculizumab, a pesar de que en ocasiones es posible, se asocia con un alto riesgo de recurrencia de SHUa y posible pérdida del injerto., además de otras manifestaciones clínicas extrarrenales de MAT, 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.
- Mutaciones de alto riesgo o con recurrencia en un injerto anterior o recurrencia en curso: eculizumab **no debe suspenderse** salvo que se realice 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 eculizumab después de un período prolongado sin recurrencia **34, 36, 37**.

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO O DE LA PROFILAXIS. BIBLIOGRAFÍA

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.
24. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013;22(6):704-712.
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;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.
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.

2. GESE.

GESF: ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS Y DEFINICIONES I

- 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.

GESF: ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS Y DEFINICIONES II

- 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, 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**.

GESF: ALGUNOS CONCEPTOS BÁSICOS Y DEFINICIONES: BIBLIOGRAFÍA

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.

RIESGOS DE RECIDIVA DE GEFS EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO

- La recurrencia post trasplante de la GEFS 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:
 1. Las formas no genéticas versus formas monogénicas en porcentajes que oscilan entre el 24% versus 0% en la cohorte brasileña **42** y 50 % versus 7% en la cohorte europea **40**.
 2. La sensibilidad inicial a los esteroides versus cortico-resistencia inicial (78% vs 39 %).
 3. Biopsia inicial con cambios mínimos versus GEFS inicial (76% versus 40% llegando a ser del 0% en las formas monogénicas).
 4. Tiempo hasta la enfermedad renal terminal (menos de 48 meses versus más de 48 meses)
 5. Porcentaje de glomérulo-esclerosis mayor del 55%.

RIESGOS DE RECIDIVA DE GESF EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO II: PROPUESTA DEL GRUPO PROMETEO DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DE RECURRENCIA EN LA GESF

- **Estratificación del riesgo de recurrencia 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.

RIESGOS DE RECIDIVA DE GESF EN EL RIÑÓN TRASPLANTADO II: BIBLIOGRAFÍA

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.
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.

GESF: CONSIDERACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO GENÉTICO PRE-TRASPLANTE

- En el síndrome nefrótico de origen genético están implicados más de 50 genes con mutaciones únicas o múltiples **42,22,45**.
- 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, 44, 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 post-trasplante si existe una mutación genética es muy baja, exceptuando aquellos con mutación *Fin mayor en homocigosis en el gen NPHS1*, en los que puede llegar al 30 % por desarrollo de anticuerpos anti-nefrina **42,44,45**.
- 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 se recomienda realizarlo a niños y adultos jóvenes con un curso clínico compatible con afectación genética, antes del trasplante, para considerar riesgo de recurrencia **46, 47**.

GESF: CONSIDERACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO GENÉTICO PRE-TRASPLANTE

- Son indicaciones de estudio genético **44, 45, 46, 47**:
 - » Síndrome nefrótico infantil o congénito.
 - » Incidencia familiar.
 - » Histología de GEFS o esclerosis mesangial difusa.
 - » Manifestaciones extrarrenales.
- El estudio genético puede ser útil en el pronóstico y cribado de posibles donantes **45,46,47**.

GESF: CONSIDERACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO GENÉTICO PRE-TRASPLANTE BIBLIOGRAFÍA

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.
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.
42. B Shariff. Advances in molecular diagnosis and therapeutics in nephrotic syndrome and focal and segmental glomerulosclerosis. *Current Opinion* 2018.
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.

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 post-trasplante está relacionada 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 post-trasplante y son independientes de la función renal; sin embargo la mayoría de estas publicaciones no tienen valor estadístico ni son concluyentes.
 - » **CASK** (proteín-quinasa dependiente de calcio/calmodulina), que participa en la matriz del citoesqueleto celular uniéndose al CD **98**.
 - » **CLCF-1**: Citoquina similar a cardiotrofina: Estimuladora de cel 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.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA ¿EXISTEN BIOMARCADORES PREDICTIVOS FIABLES?

- » **Marcadores moleculares glomerulares y específicos de los podocitos** (32 genes) que se activan al exponer el riñón a suero de pacientes con GEFS.
- » **Vía TNF.**
- » **Apo A1b** en orina se ha descrito como 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 %.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA ¿HAY ALGÚN POSIBLE BIOMARCADOR FIABLE? BIBLIOGRAFÍA

48. I. Otolara, E. Chavez, D. Watford and cols. Identification of glomerular and podocyte specific genes and pathways activated by sera of patients 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, Bielez B, Wagner L, Kikić Ž, 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 et 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.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA. PROTEINURIA Y DISFUNCIÓN INICIAL

- **¿Es la proteinuria precoz diagnóstica?**
- **PRETRASPLANTE**
 - » Es aconsejable medir la excreción de proteínas en orina previo al trasplante en los pacientes con función renal residual para facilitar la vigilancia post-trasplante en caso de recurrencia (IPNA. Grado A, Recomendación fuerte) **38, 54.**
- **POST-TRASPLANTE**
 - » Se recomienda vigilar la recurrencia desde el primer día mediante la monitorización del índice proteinuria / creatinuria [prot/creat] de forma diaria durante la hospitalización post-trasplante y luego periódicamente.
 - » Considerar diagnóstico de recurrencia si [prot/creat] es ≥ 1 mg/mg en pacientes previamente anúricos, o un aumento ≥ 1 mg/mg en un paciente con proteinuria presente pre-trasplante **38, 54.**
- **¿Es síntoma de recurrencia la disfunción precoz del injerto?.**
 - » La disfunción tubular precoz, la no función o la disfunción del injerto deben considerarse como posibles primeros signos de recurrencia (Grado C, Recomendación débil, según la IPNA) **54.**
- El dato diagnóstico fundamental de recidiva es la presencia de síndrome nefrótico con proteinuria, hipoalbuminemia y edemas.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA. PROTEINURIA Y DISFUNCIÓN INICIAL. BIBLIOGRAFÍA

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.
54. Lee Jin Koh. Risk factors associated with allograft failure in pediatric kidney transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Transplantation* 2019.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA: VALOR DE LA BIOPSIA PRECOZ Y UTILIDAD DE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

- Se recomienda realizar una biopsia en caso de recidiva con los siguientes objetivos:
- Para excluir otros diagnósticos en casos de proteinuria sub-nefrótica, en las posibles recurrencias tardías y cuando exista una función retrasada del injerto (grado B, recomendación moderada. IPNA).
- En cualquier proteinuria de inicio tardío (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**.

DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA: VALOR DE LA BIOPSIA PRECOZ Y UTILIDAD DE LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA. BIBLIOGRAFÍA

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.
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/petr.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.

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 son; (grado C, recomendación débil, IPNA).
 - » 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.**

PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA DE LA GESF EN EL TRASPLANTE RENAL. BIBLIOGRAFÍA

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.
57. Vergheze PS. The effect of rei-transplant plasmapheresis in the prevention of recurrent FSGS. *Pediatric transplantation* 2018.
58. Ralasfar 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.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA. DIANAS TERAPÉUTICAS Y TERAPIAS EXTRACORPÓREAS

- Se ha especulado como posibles dianas terapéuticas en caso de recidiva **60**:
 - » Mutaciones en proteínas estructurales y genes expresados en los podocitos y hendidura diafragmática: nefrina, NEPH1, actina y podocina.
 - » Componentes de la membrana basal glomerular y del complejo adjunto: integrinas.
 - » Canales TRPC6.
 - » Alteraciones mitocondriales.
- Existe un acuerdo general en la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.
- No existe un acuerdo generalizado ni basado en estudios de diseño prospectivo y comparativo de diferentes opciones terapéuticas.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA. DIANAS TERAPÉUTICAS Y TERAPIAS EXTRACORPÓREAS

- Se han utilizado como tratamiento de la GEFS y 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.
 - › LDL-Aféresis: Es muy utilizada en menores de 21 años. Instauración 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.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA. DIANAS TERAPÉUTICAS Y TERAPIAS EXTRACORPÓREAS. BIBLIOGRAFÍA

60. Virginia J. Savin, Mukut Sharma, Jianping Zhou, David Genochi, Ram Sharma, Tarak Srivastava, Amna Ilahe, Pooja Budhiraja, Aditi Gupta and 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 Dudrevilh, 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.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA II. INMUNOSUPRESORES Y TERAPIAS COMBINADAS

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** 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**, 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**.
 - › Tiene indicación en casos de alergia al rituximab y series cortas de casos muestran respuesta en apacientes tratados previamente con Rituximab.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA II. INMUNOSUPRESORES Y TERAPIAS COMBINADAS

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 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 parcial en adultos del 16,4% y completa del 27,8 %, con discontinuación del tratamiento en un 26 % por los efectos adversos. La supervivencia del paciente a los 6 años 90,7%, del injerto 64,5 %.

** La mayoría de los trabajos son series cortas sin grupos comparativos en los que se observan unos resultados muy dispares probablemente en relación con la gran heterogeneidad etiológica*

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA II. INMUNOSUPRESORES Y TERAPIAS COMBINADAS. BIBLIOGRAFÍA

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.
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.*
58. Ralasfar 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.
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 Cailleze, A Bruel, E Allain-Launay, J Dantal and G Roussey. Ofatumumab treatment for nephrotic syndrome recurrence after pediatric renal transplantation. *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.

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA III. OTRAS TERAPIAS MEDIDAS EMPLEADAS EN LA RECURRENCIA DE LA GESF

- Otras terapias empleadas en la recurrencia de la GESF en el riñón trasplantado 70, 71, 72, 73. (*)
 - » 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). Pérdida del injerto, con pérdida del injerto en 40% 72.
 - » Abatacept, dosis de 10 mg/kg dos dosis separadas 2 semanas 71.
 - » Anti-TNF-alfa
 - » Galactosa, se postula que neutraliza la actividad de los factores de permeabilidad circulantes al tener alta afinidad por ella. Dosis empleadas en GEFS pretrasplante: 0,2 g/kg disuelta en 15-30 ml de agua, 2 veces al día (15-30 min. antes del desayuno y cena), oral 73.
 - » Trasplantes de médula ósea
- Otras medidas generales empleadas sin fines curativos y con efecto anti-proteinúrico: IECAs de los IECA y ARA-2

** Series cortas con resultados variables, en general con grado de recomendación bajo*

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA III. OTRAS TERAPIAS MEDIDAS EMPLEADAS EN LA RECURRENCIA DE LA GESF. BIBLIOGRAFÍA

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. Adrenocorticotrophic 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.

¿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 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 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.

¿HASTA CUÁNDO Y TRAS CUÁNTAS RECIDIVAS SE PUEDE MANTENER EL TRASPLANTE RENAL COMO UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA?. BIBLIOGRAFÍA

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.
74. 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>.

REFLEXIÓN: RECURRENCIA DE GESF EN TRASPLANTE RENAL

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

4. HIPEROXALURIA PRIMARIA.

HIPEROXALURIA PRIMARIA Y TRASPLANTE RENAL: CONSIDERACIONES Y ASPECTOS EVALUADOS

- Aspectos tratados
 - » Introducción y generalidades
 - » Hiperoxaluria tipo I, II y III
 - » Biopsia hepática
 - » Trasplante renal aislado
 - » Trasplante hepático y renal combinado
 - » Trasplante hepático aislado
 - » Técnica de depuración extra renal pre-trasplante
 - » Cuidados peri-trasplante
 - » ¿Los futuros tratamientos basados en bloqueos enzimáticos (Lumasiran) pueden cambiar los esquemas terapéuticos?

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

- La hiperoxaluria primaria (HOP) es un trastorno del metabolismo del glioxilato de carácter hereditario y transmisión autosómica recesiva que condiciona que el oxalato, no metabolizable en humanos, se deposite en el riñón, formando cálculos renales, y nefrocalcinosis y evolucionando hacia la enfermedad renal terminal y finalmente al acúmulo sistémico de oxálico (oxalosis)
- En realidad la HOP no es una enfermedad primaria renal y el fracaso del injerto renal está relacionado con el fenómeno previo de oxalosis sistémica, en especial si la fase de enfermedad renal se ha prolongado. El tratamiento con diálisis no frena el acúmulo de oxálico que de forma inmediata en caso de trasplante es nuevamente depositado en el injerto condicionando su fracaso.
- Se reconocen tres tipos de HOP, todos ellos causados 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

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES 2. VARIANTES GENÉTICAS

- La HOP1 [relacionado con la alteración del gen AGXT que produce una disfunción de la enzima hepática peroxisomal alanina glioxilato aminotransferasa (AGT)] es la forma más grave. Más del 70% de los pacientes con HP1 desarrolla enfermedad renal en etapa 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 [relacionado con la alteración del gen GHRPR que condiciona una disfunción de la enzima citosólica glioxilato/hidroxipiruvato reductasa] tiene un curso más benigno; no se ha descrito oxalosis infantil y la enfermedad renal en etapa terminal ocurre a una edad relativamente tardía en aproximadamente el 20% de los pacientes.
- La HOP3 [relacionada con mutaciones del gen HOGA1 que causan disfunción de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa] es más benigna con tan sólo algunos casos descritos hasta la fecha de insuficiencia renal y ninguno de enfermedad renal en etapa terminal.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES 3

- 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**.
- 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**. (Grade 1C).
- Se recomienda la utilización de ortofosfato, citrato potásico y/o magnesio para disminuir la precipitación urinaria de oxalato cálcico¹. (Grade 1C).
- En pacientes con HOP1 se recomienda una prueba con piridoxina durante tres meses. Aproximadamente el 30 % de los pacientes se reduce la secreción de oxalato (hiperoxaluria sensible a piridoxina) **75, 77, 78**. (Grade 1C).

TRASPLANTE RENAL AISLADO EN HOP 1

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

TRASPLANTE RENAL AISLADO EN HOP 2

- La hiperoxaluria primaria tipo 2 es una enfermedad rara, siendo excepcional la oxalosis en población infantil y más frecuente en adultos, donde la morbimortalidad es importante y muy similar a la tipo 1 y en la que los resultados del trasplante renal aislado es malo **79**.
- El riesgo de recurrencia es desconocido **81, 94**.
- El trasplante renal aislado es discutido por algunos y sugerido por otros (Grade 2C) **75, 76**, advirtiéndose siempre la posibilidad de oxalosis y fracaso del injerto.
- La posibilidad de trasplante combinado hepatorenal debe ser considerado, en especial para aquellos pacientes que presentan un curso de la enfermedad grave y rápidamente progresivo **81, 96**. Sin embargo, algunos artículos discuten el papel curativo del trasplante hepático, ya que la actividad de la enzima alterada (GR/HPR) está presente también en linfocitos periféricos, médula ósea y fibroblastos, por lo que el trasplante hepático no sería definitivamente terapéutico **77**.

TRASPLANTE RENAL AISLADO/ COMBINADO 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**.

TRASPLANTE HEPATORRENAL (1)

- El trasplante hepatorrenal 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 **15**.
- Se recomienda la realización de un transplante combinado hepatorrenal 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**.

TRASPLANTE HEPATORRENAL (2). ASPECTOS QUIRÚRGICOS

- Se sugiere realizar el implante de hígado completo antes que un split para evitar complicaciones quirúrgicas **79**.
- Se puede valorar secuencial hígado primero y a continuación renal con FGE entre 15-29 ml/min/1,73 m² y combinado en el mismo acto **79** si FG < 15-29 ml/min/1,73 m².
- El trasplante hepatorrenal combinado y el secuencial se pueden realizar en niños con buenos resultados quirúrgicos y de supervivencia a largo plazo **84**; incluso en el grupo con peso inferior a 15 kg **84**.

TRASPLANTE HEPÁTICO AISLADO

- Aunque controvertida, es la estrategia óptima de trasplante para muchos autores **75**, que sugieren la posibilidad de realizar un trasplante hepático aislado anticipado con $FG > 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
- 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 $30 \mu\text{mol/L}$, 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 **17**.
- 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 FG entre 40 y $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ **87**. Este dato es controvertido **81, 82**.

DEPURACIÓN PRE-TRASPLANTE N HOP 1

- El aclaramiento peritoneal de oxalato es ineficiente, por lo que la modalidad de elección es la hemodiálisis intensiva diaria 6 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 $\mu\text{mol/L}$ (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.
- 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**.

MANEJO Y CUIDADOS PERI-TRASPLANTE

NEFRECTOMÍA DE LOS RIÑONES PROPIOS

- 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**.

DEPURACIÓN RENAL PERITRASPLANTE

- En pacientes con HOP 1 se debe continuar terapia continua de reemplazo renal tras el trasplante en aquellos pacientes con oxalosis para remover oxalato con un objetivo $< 30 \mu\text{mol/l}$ **92, 98**.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE FUTUROS TRATAMIENTOS EN LA PREVENCIÓN DEL FRACASO DEL INJERTO RENAL EN LA HOP-1

- Aunque el trasplante hepático preventivo continua 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 hidroxilácido 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.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE FUTUROS TRATAMIENTOS EN LA PREVENCIÓN DEL FRACASO DEL INJERTO RENAL EN LA HOP-1 (II)

- 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.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE FUTUROS TRATAMIENTOS EN LA PREVENCIÓN DEL FRACASO DEL INJERTO RENAL EN LA HOP-1 (II)

- 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 (hiper-hidratación, 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.

HIPOXALURIA Y TRASPLANTE. BIBLIOGRAFÍA

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-Higueras, 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.

GRUPO 2

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.

GRUPO 2

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.
94. Wyatt CM, Drüeke TB. Stiripentol for the treatment of primary hyperoxaluria and calcium oxalate nephropathy. *Kidney International* 2020; 97: 17-21.
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 hyperoxaluria. *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 JL. 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>.

5. AMILOIDOSIS.

INTRODUCCIÓN

- Introducción
- Amiloidosis y trasplante renal
- Amiloidosis AL y trasplante renal
- Amiloidosis AA y trasplante renal
- Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR)
- Amiloidosis por factor quimiotáctico de leucocitos 2 (ALECT2)
- Otros tipos de amiloidosis
- Trastornos de células plasmáticas y trasplante renal

AMILOIDOSIS. ASPECTOS TRATADOS

- 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, también pueden afectar el riñón.

AMILOIDOSIS Y TRASPLANTE RENAL. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES. TABLA RESUMEN

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	• 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.	• 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	• 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 cardiaco fue más frecuente en pacientes con amiloidosis

AMILOIDOSIS Y TRASPLANTE RENAL. CONCLUSIONES

- 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%
- Como causa de muerte, el fallo cardíaco fue más frecuente en pacientes con amiloidosis y trasplante renal.
- No se debe excluir la posibilidad de trasplante renal en estos pacientes (recomendación débil). pero la toma de decisiones requiere manejo multidisciplinar

AMILOIDOSIS AL Y TRASPLANTE RENAL. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES. TABLA RESUMEN

AUTOR	CENTROS/ PERÍODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Angel-Korman, et al. Kidney Int. 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	• 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. Acta Haematol 2019 (107)			Artículo de revisión	Resumir los datos de la patogénesis, diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo de pacientes con amiloidosis AL.	• 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

AMILOIDOSIS AL Y TRASPLANTE RENAL. CONCLUSIONES

- Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL dependen del número y extensión de los órganos afectados. Es importante el diagnóstico precoz.
- La afectación cardíaca es el mayor factor pronóstico 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).

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. Transplantation 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	- 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. Am J Transplant. 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)	- 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 preTx debe incluir evaluación cardiológica exhaustiva
Green, et al. Transplantation. 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	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	- FMF se relacionó con mayor riesgo de mortalidad. Las infecciones y las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa de muerte - HTA preTx 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. Transplant Proc 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	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

AMILOIDOSIS AA Y TRASPLANTE RENAL. CONCLUSIONES

- 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) pero 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 reactantes de fase aguda (PCR y VSG) y si se mantienen elevados, hay que sospechar/descartar recidiva (Recomendación Fuerte).
- El estudio retrasplante 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 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 (Recomendación muy débil debido a que se basa en un estudio con 4 pacientes).

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA (ATTR) . SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

TABLA RESUMEN

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Lobato, Rocha. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 (112)			Artículo de revisión	Revisar la afectación renal de la ATTR	• La afectación renal 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 (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 marcadores 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. Transplant Rev (Orlando). 2017 (113)			Artículo de revisión	Revisar el tratamiento de la ATTR y la afectación renal.	• 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. Nat Rev Neurol. 2019 (114)			Artículo de revisión	Revisar los últimos hallazgos sobre diferentes aspectos de la ATTR	• 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

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA (ATTR) II . SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

TABLA RESUMEN

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	• 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	• 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. Mejoró 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

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA (ATTR). CONCLUSIONES

- 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 eficacia del trasplante hepático está comprobada. La supervivencia a largo plazo es excelente sobre todo si existe un buen estado nutricional y duración corta de la enfermedad y 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 se podría recomendar trasplante hepático especialmente en estos casos ya que se ha demostrado mejor supervivencia (Recomendación Débil).
- El trasplante combinado hepático y renal se debe considerar como una opción terapéutica en algunos casos por evitar la recurrencia (Recomendación Débil/Muy Débil).
- Podría no recomendarse el uso de hígado de estos pacientes para Tex dominó por el riesgo de desarrollar la enfermedad de novo (Recomendación Muy Débil).
- La presentación clínica inicial de la neuropatía es variada, lo que retrasa el diagnóstico. El estudio genético permite descartarla y debería realizarse pronto (recomendación muy débil).
- La afectación cardíaca debe ser estudiada porque está presente en 50% de los pacientes (recomendación muy débil).
- Además del trasplante hepático, existen varios tratamientos; entre ellos estabilizadores de TTR y terapias de silenciamiento génico. La mayoría de pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento independientemente del estadio de la enfermedad (recomendación muy débil).

AMILOIDOSIS POR FACTOR QUIMIOTÁCTICO DE LEUCOCITOS 2 (ALECT2) . SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES. TABLA RESUMEN

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	• 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 aun 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, Leung. 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	• 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

AMILOIDOSIS POR FACTOR QUIMIOTÁCTICO DE LEUCOCITOS 2 (ALECT2). CONCLUSIONES

- 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 son pequeños parecen no afectar al funcionamiento del órgano.
- 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 (recomendación muy débil).

OTROS TIPOS DE AMILOIDOSIS. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE E INJERTO. RIESGOS, INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES. TABLA RESUMEN

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	• 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 1120)	Estudio retrospectivo unicéntrico EEUU	26 pacientes trasplantados renales con diagnóstico de enfermedad renal asociada a inmunoglobulina monoclonal (MlgARD)	Biopsias de injertos renales: 13 glomerulonefritis proliferativa con depósitos de Mlg (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 MlgARD en injertos renales	• MlgARD 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 MlgARD post-trasplante se recomienda hacer estudio hematológico

OTROS TIPOS DE AMILOIDOSIS. CONCLUSIONES

- 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 (MlgARD) en los injertos renales se debe hacer estudio hematológico (recomendación débil).

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (PCD) POST-TRASPLANTE RENAL

TABLA RESUMEN

AUTOR	CENTROS/ PERIODO	POBLACIÓN	PACIENTES	OBJETIVO	RESULTADOS
Bhasin, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 (121)	Estudio retrospectivo unicéntrico	41 pacientes trasplantados renales con trastornos de cé- lulas plasmáticas (PCD) 2014 - 2018		Evaluar y describir PCD (alteración monoclonal en electroforesis en sangre y orina, estudios de inmu- nización 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	• De 41 pacientes: 29 tenían gammopatía 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 seguida de alteración hematológica • Diferencias entre los PCD sintomáticos y no sintomáticos: 1. La edad al trasplante y al diagnóstico de PCD era mayor 2. Menor tiempo entre el Txx 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 gammopatía 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

TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS POST-TRASPLANTE RENAL. CONCLUSIONES

- Se debe considerar la gammapatía monoclonal en el diagnóstico diferencial de la disfunción renal post-trasplante, y es conveniente además, su evaluación pre-trasplante para realizar la estratificación de riesgo y referir a los pacientes a Hematología para su seguimiento (recomendación muy débil).

AMILOIDOSIS. BIBLIOGRAFÍA

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, Canoui-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):2423-3.
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.

AMILOIDOSIS. BIBLIOGRAFÍA

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.

AMILOIDOSIS. BIBLIOGRAFÍA

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.

6. GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR E INMUNOTACTOIDE.

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS I

- Enfermedades con poca incidencia, y de difícil diagnóstico.
- Tienen elevada complejidad y difícil manejo clínico tanto la entidad primaria como su recidiva en el trasplante.
- Mayoría de las publicaciones tienen evidencia débil por ser series de casos.
 - » La glomerulonefritis fibrilar 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 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 glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide es similar, los pacientes con glomerulonefritis inmunotactoide 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).

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS II

- La edad de presentación varía ampliamente en los pacientes con glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide **123** , con predominio en la sexta década **124, 125** .
- Los pacientes con glomerulonefritis fibrilar son preferentemente mujeres (66%) **123, 124, 125** y los pacientes con glomerulonefritis inmunotactoide varones **123**.
- Tanto la glomerulonefritis fibrilar como la inmunotactoide son nueve veces más frecuente en caucásicos que en negros **124, 125** (EVIDENCIA ALTA).
- Ambas se caracterizan por presentar proteinuria en rango nefrótico, hematuria e insuficiencia renal que con frecuencia progresa a enfermedad renal crónica terminal.
- La glomerulopatía fibrilar se suele asociar con trastornos linfoproliferativos subyacentes, enfermedades autoinmunes , disproteinemia, gammopatía monoclonal o crioglobulinemia oculta **124** (EVIDENCIA ALTA).

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS III. 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 raro (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 manchada mesangial y en las paredes capilares glomerulares, que corresponde a tinción de inmunofluorescencia de IgG e IgG4 **124**.

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE. INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS IV. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

- No existe una terapia curativa **124 (EVIDENCIA ALTA)**.
- 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 supervivencia en diálisis es comparable a otras causas de enfermedad renal, aunque puede ser inferior en aquellos con inmunotactoide **124, 127 (EVIDENCIA ALTA)**.
- El trasplante renal parece eficaz y seguro tanto en la glomerulonefritis fibrilar e inmunotactoide **127**.
- La glomerulonefritis fibrilar progresa en un 50% a la enfermedad renal terminal a los 4 años **124 (EVIDENCIA ALTA)**.
- La prevalencia en enfermedad renal terminal de ambas entidades es de un 0.12% **124 (EVIDENCIA ALTA)**.
- Son predictores de progresión: edad avanzada, valor de creatinina sérica y proteinuria al diagnóstico, patrón glomerular (membranoproliferativo versus patrón mesangial) y grado de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial.
- La tasa de mortalidad es del 2-38%.

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR NO AMILOIDE E INMUNOTACTOIDE

- **RECIDIVA DE GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR**
 - » Aunque la tasa de recurrencia de glomerulonefritis fibrilar en trasplantes renales no es despreciable (6/29, 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 post-trasplante **129**.
 - » Se ha demostrado la utilidad de la tinción de inmunoperoxidasa de DNAJB9 para el diagnóstico de la recidiva **126, 129 (EVIDENCIA ALTA)**.
- **RECIDIVA DE GLOMERULONEFRITIS INMUNOTACTOIDE**
 - » La recurrencia de la glomerulonefritis inmunotactoide 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)**.

RECIDIVA EN EL TRASPLANTE RENAL DE LAS GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR E INMUNOTACTOIDE. BIBLIOGRAFÍA

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.

7. RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD POR CADENAS LIGERAS.

GRUPO 2

RECURRENCIA POSTRASPLANTE 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 pre-trasplante 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 del 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 pre-trasplante, 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).

RECURRENCIA POSTRASPLANTE RENAL DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS. TASA DE RECURRENCIA, Y SUPERVIVENCIA DE INJERTOS Y PACIENTES

- Pacientes no tratados pre-trasplante (n=9; seguimiento medio de 60 meses, 35-117):
 - » 8/9 (89%) presentaron recurrencia histológica; tiempo medio de 20 meses postx.
 - » 6/9 (67%) perdieron el injerto.
 - » 4/9 (44%) fallecieron.
- Pacientes tratados pretrasplante (n=10; seguimiento medio de 70 meses):
 - » 3/10 (30%) presentaron recurrencia histológica; tiempo medio de 46 meses post-trasplante.(a dicionalmente, 2/10 (20%) presentaron recurrencia hematológica).
 - » 2/10 (20%) perdieron el injerto.
 - » 2/10 (20%) fallecieron; 1 por progresión hematológica, 1 por LAM.
- En los pacientes tratados y que alcanzan una respuesta completa pre-trasplante en el control de la enfermedad (n=5), no hubo ningún fallecimiento y solo se produjo una pérdida del injerto (162 meses post-trasplante).

GRUPO 2

RECURRENCIA POSTRASPLANTE RENAL DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS. TRATAMIENTOS UTILIZADOS

- 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.

RECURRENCIA POSTRASPLANTE RENAL DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS RECOMENDACIONES

- 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 alcanzando 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).

GRUPO 2

RECURRENCIA POSTRASPLANTE RENAL DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS. BIBLIOGRAFÍA

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):1487-9.
137. Moiz A, Javed T, Garces J, Staffeld-Coit C, Pauksakon 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.



GRUPO 3

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE
GLOMERULOPATÍA C3, GLOMERULONEFRITIS POR
IMUNOCOMPLEJOS, NEFROPATÍA MEMBRANOSA, VASCULITIS,
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**

Portavoz: Dras. Irina Torres y Joana Sellarés

Organizado por:



Con la colaboración de:



GRUPO 3

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE GLOMERULOPATÍA C3,
GLOMERULONEFRITIS POR INMUNOCOMPLEJOS, NEFROPATÍA MEMBRANOSA,
VASCULITIS, LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO**

Portavoces: Dras. Irina Torres y Joana Sellarés

- Roberto Gallego
- Vanesa Becerra
- Sofía Zárraga
- Beatriz Sánchez
- Laura Solanova
- M^a Luisa Rodríguez
- Alberto Rodríguez
- Mónica Pérez
- Sheila Cabello
- Elena Monfa
- Marisa Martín
- Domingo Marrero
- Anna Manonelles
- Manuel Macía
- Verónica López
- Isidoro García-Escribano
- Natividad Calvo

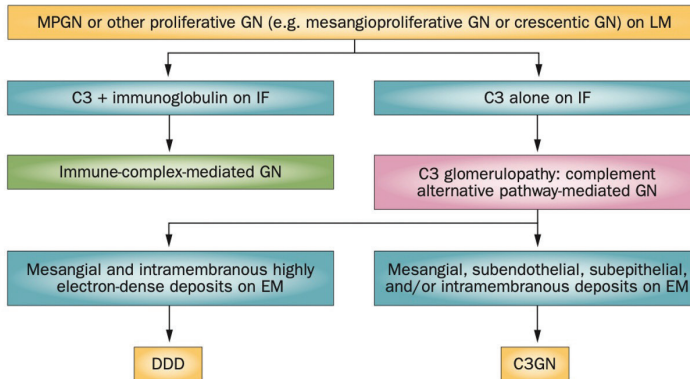
Organizado por:

Con la colaboración de:

RECIDIVA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (GNMP)

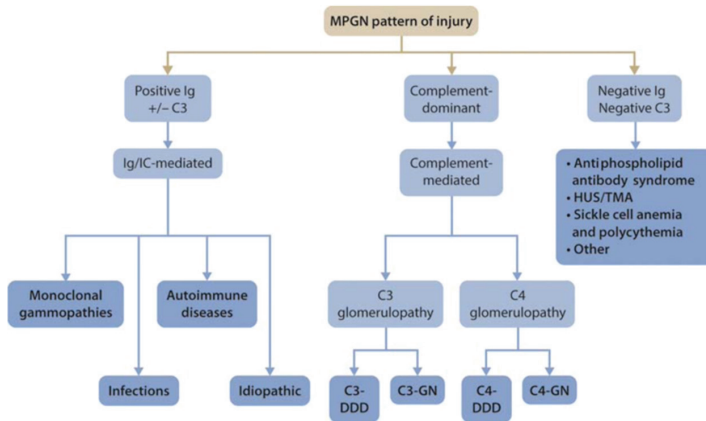
- 1 Clasificación y etiopatogenia.**
- 2 Epidemiología de la recidiva sobre el injerto renal.**
- 3 Estudio de inclusión en lista de espera de trasplante renal.**
- 4 Factores de riesgo asociados a la recidiva y pérdida del injerto.**
- 5 Tratamiento. Respuesta según el fenotipo histológico.**

1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE GNMP



Sethi S, Fervenza FC. Seminaris in Nephrology 2011
Sethi S, Fervenza FC. N Eng J Med 2012
Bomback AS, Appel GB. Nat. Rev Nephrol 2012

1. CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LA GNMP



KDIGO 2021

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RECIDIVA

- La GNMP recidiva en el 50-90% de los pacientes. Se ha reportado una **elevada tasa de recidiva postrasplante en GNMP-IC (15-53%), C3G (60-86%) y DDD (55-86%). (EVIDENCIA ALTA).**
- La recidiva de la GNMP se asocia a un **elevado índice de pérdida del injerto (34-43% en GNMP-IC y 67-70% en C3G). (EVIDENCIA ALTA).**
- El diagnóstico precoz de la recidiva en pacientes en riesgo proporciona una oportunidad para la intervención durante el estadio temprano de la enfermedad, pero se desconoce el riesgo / beneficio de distintas aproximaciones debido a la falta de ensayos clínicos.

Ragunathan SR et al. Am J Kidney Dis 2019
Zand L et al. J Am Soc Nephrol 2014
Alasfar S et al. BMC Nephrol 2016
Lorenz EC et al. Kidney Int. 2010
Allen P et al. Kidney Int 2017
Nori M et al. NDT 2021
Caravaca-Fontan F et al. Nephrol Dial Transplant 2022

3. INCLUSIÓN EN LETR EN EL PACIENTE CON GNMP

En pacientes con C3G o GNMP-IC primarias se recomienda el estudio del complemento y evaluación de proteinograma. (EVIDENCIA ALTA).

1- Evaluación bioquímica de la vía alternativa del complemento.

- Niveles de C3 y C4, niveles AH50 y CH50.
- Niveles de sC5b-9, CFH, CFB, C5

2. Estudio de autoanticuerpos dirigidos a las proteínas activadoras o reguladoras del complemento.

- C3Nef, Ac anti-FH, Ac Anti-FB y C5Nef.

3. Estudio de variantes en los genes que codifican proteínas que controlan la activación de la C3 convertasa (25% de los casos de C3G).

Smith R et al. Nature Review 2019
Fakhouri F et al. Kidney Int 2020
Barbour S et al. Am J Transplant 2015

3. INCLUSIÓN EN LETR EN EL PACIENTE CON GNMP

Limitaciones del estudio del complemento.

- Un estudio normal del complemento no descarta C3G o GNMP-IC clínica y patológicamente activos.
- La interacción de los autoanticuerpos con el sistema del complemento está bien documentada in vitro, pero la patogenicidad de estos autoanticuerpos no está definida en la clínica.
- Los títulos de C3Nef varían con el tiempo, pueden negativizarse después del inicio de diálisis y no se correlacionan con la evolución clínica de la enfermedad.
- No existen biomarcadores del sistema de complemento que puedan predecir el pronóstico de C3G y GNMP-IC.
- Las variantes patogénicas del complemento se detectan en una minoría de pacientes con C3G y GNMP-IC.

Smith R et al. Nature Review 2019
Fakhouri F et al. Kidney Int 2020

4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RECIDIVA DE GNMP

- Niveles bajos de la fracción C3 al trasplante.
- Proliferación extracapilar en riñón nativo.
- Presencia de gammapatía monoclonal de significado renal.
- Trasplante renal de donante vivo genéticamente relacionado.
- Trasplante renal anticipado.

(EVIDENCIA MODERADA)

Alasfar S et al. BMC Nephrol 2016; Little MA et al. Kidney Int 2006
Pruthi R et al. Kidney Int 2016; Pippas M. Transplantation 2016
Zand L et al. J Am Soc Nephrol 2014; Moroni G et al Transplantation 2011
Fakhouri F et al. Kidney Int 2020

5. TRATAMIENTO EN C3G Y GNMP-IC EN RIÑÓN NATIVO

- El tratamiento más utilizado en C3G es MMF +/- corticoesteroides (Ce).
- La duración óptima del tratamiento con MMF en pacientes con C3G no está bien establecida.
- Se observó un elevado riesgo de recidiva tras la discontinuación del tratamiento en los pacientes respondedores (38-50%) sugiriendo que el mismo no actúa sobre la causa de la enfermedad (extensivo a GNMP-IC) sino sobre la inflamación renal asociada.
- La utilidad del tratamiento con Eculizumab en algunos pacientes con C3G y GNMP-IC necesita mas estudios para caracterizar el perfil de pacientes que pueden beneficiarse.

(EVIDENCIA BAJA)

Referencia	Centro	Diseño	Población	Tratamiento	Seg	Resultados	F.pronósticos	Limitaciones	Efectos 2º
Rabasco C. Kidney Int 2015	Multicéntrico Glosen	Observacional retrospectivo. Serie de casos	n=60 (GNC3) n=40 (TTO IS) N= 20 (no TTO IS)	N=22 (Ce+MMF 1g/d) N=18 (Ce/Ce +Ciclofosfamida) vs. N=20 (No tto IS)	16m	Menor progresión a ERCT en tto con MMF+Ce (0% vs 28% y 16%) RP o RC en tto con Ce+MMF (86% vs 50% vs 25%)	C3Nef+ respondieron en el grupo de tto IS Riesgo de recidiva 50% al retirar IS	Retrospectivo Estudios genéticos en 1/3. Sdme nefrótico en el grupo de tto IS. Fibrosis similar en todos.	N=2 Leucopenia severa con Ciclofosf. Celulitis en un paciente con MMF
Avasare RS. CJASN 2018	Universidad Columbia y de Estambul	Observacional retrospectivo. Serie de casos	N=120 C3G N=30 (MMF+CE) N=43 (otros IS)	MMF (2g /día) +CE Otros (CE/ICN/ CF/RTX)	12m (32m)	67% RP o RC en el grupo de MMF+CE. Mayor remisión que con otros IS.	Niveles de sC5b9 y proteinuria. Recidiva 38% al suspender IS	Proteinuria o presentación mas severa que los no tratados. Menor severidad y proteinuria que en otros IS	No efectos adversos serios.
Le Quintrec M. AJKD 2018	Registro francés	Observacional retrospectivo. Serie de casos	N=26 C3G (13 pediátricos/13 adultos)	Eculizumab	14 m (2-67)	23% respuesta global. 23% respuesta parcial.	Evolución a IRRP y proliferación extracapilar	Serie de casos No ME que distinga DDD/C3GN	No efectos adversos
Ruggenenti P AJKD 2019	Registro italiano	Ensayo clínico abierto prospectivo	N=6 (GNMP-IC) 2 C3Nef+ N=4 (C3GN) 3 C3Nef+/mutación CFH y C3	Eculizumab 2 periodos de 48s con intervalo de 12s de lavado	27 m	N=3 /C3Nef. mantuvieron la remisión parcial (RP) Reducción de niveles de sC5b9 en todos.	sC5b9 no predice rta. C3Nef-Neg parece responder al tto	Una sola rama de tto Tamaño muestra No histología	N=1 cefalea y hemianopsia temporal. N=1 Neumonía Neumocócica

5-TRATAMIENTO EN TRASPLANTE RENAL

- C3G y GNMP-IC recidivan en el trasplante renal a pesar del tratamiento inmunosupresor, lo cual implica que las opciones de tratamiento son más limitadas.
- El patrón histológico más frecuente es la GN mesangial con menor componente inflamatorio, posiblemente en relación con el efecto del tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.
- La utilidad clínica de las biopsias de protocolo es incierta. Por un lado puede ayudar al diagnóstico en un estadio temprano de la enfermedad, pero también puede conducir a un sobretratamiento en una recidiva subclínica. Además, su utilidad es limitada en ausencia de un tratamiento eficaz.

GRUPO 3

Referencia	Centro	Diseño	Población	Tratamiento	Resultados	Fracaso del injerto	Factores pronósticos	Limitaciones	Efectos 2°
Ragunathan SR. (J Am J Kidney Dis 2019)	Univ. Columbia	Retrospectivo observacional Serie de casos	C3GN (n=12) Recidiva= 10/12 (7/12 LR) C3Nef 2/5 C5Nef 1/5 MCP variante 1/5 DDD (n=9) Recidiva= 8/9 (3/7 LR) C3Nef 3/5 CH variante 1/5 Anti-FH Ac 1/5	Ecilizumab (n=8) RTX (n=3) Seguimiento 76 m	C3GN Ecilizumab (n=3) Aumento MMF (n=2) Corticoides (n=1) Ninguno (n=4) DDD Ecilizumab (n=3) ECU+RTX (n=2) RTX (n=1) Ninguno (n=2)	1/3 0/2 1/1 1/4 n=3/12 2/3 2/2 1/1 1/2 n=6/8	Fracaso del injerto a los 59 m (0-159) Fracaso del injerto a los 41 m (0-71 m) Peor pronostico en DDD	Retrospectivo Tamaño No todos con test de alteraciones del complemento, ni variantes génicas.	No efectos adversos
Zand L. (J Am Soc Nephrol 2014)	Clínica Mayo	Retrospectivo observacional Serie de casos	C3GN (n=21) Recidiva 14/21 6/8 con recidiva con C3 bajo al Trasplante	RTX (n=3) PE/HSCT (n=1) Ninguno (10)	Fracaso del injerto en el 50% tras la recidiva con una media de 77 m (0-159)	2/3 0/1 5/10 N=7/14		Tamaño muestral	No efectos adversos
Alasfar S. (BMC Nephrology 2016)	Johns Hopkins	Retrospectivo observacional Serie de casos	GNMP-IC(n=36) Recidiva 16/36 C3GN (n=4) Recidiva 2/4	Ce (n=3) RTX (n=5) PE/RTX(n=2) PE(n=2) No tto (n=4) ECU (n=1) No tto (n=1)	9/18 pérdidas de injerto Proteína monoclonal en 6/10 recidivas Vs 1/9 sin recidivas C3 y C4 bajos 8/13 recidivas	2/3 3/5 1/2 1/2 2/4 0/1 0/1 N= 9/18	Gammapatía monoclonal Tx anticipado Tx de donante vivo C3 y C4 bajo al trasplante	Retrospectivo	No efectos adversos

Referencia	Centro	Diseño	Población	Tratamiento	Resultados	Factores pronósticos	Limitaciones	Efectos 2°
Garg N (Nephrol Dial Transplant 2018)	Univ. Boston	Observacional Un caso	C3GN (Variante patogénica en CFH y CFI)	Ecilizumab (Pauta estándar) Seguimiento 36 m	Mejoría de la Cr sérica y disminución de proteinuria.	Histología repetida sin cambios.	Un solo caso	No efectos adversos
Bomback AS (Clin J Am. Soc Nephrol 2012)	Univ. Columbia	Estudio abierto prospectivo	n=3 DDD n=1 C3GN n=2 (C3Nef+)	Ecilizumab (Pauta estándar) Seguimiento 12 m	N= 2 mejoría fx renal N=1 con RP del sdme nefrótico.	Peor resultado en pacientes con extracapilar. sC5b9 elevado se asocia a respuesta al tto.	Heterogeneidad las alteraciones genéticas y tamaño de la muestra	No efectos adversos
Mc. Caughan (Am J. Transplant(2012)	Irlanda	Observacional Un caso	DDD (C3Nef +)	Ecilizumab (Pauta estándar) Seguimiento 6m	Mejoría de la función renal y proteinuria.	IRRP y la histología con proliferación extracapilar.	Un caso No biopsia de seguimiento	No efectos adversos
Sánchez A (Pediatr nephrol 2014)	España	Observacional Un caso	DDD (C3Nef +)	Ecilizumab (Pauta estándar) Seguimiento 30 m	Mejoría de la función renal y proteinuria.		Un caso	No efectos adversos

C3GN among KTx Recipients															
Authors	Type of Study	Patients (n)	Age at Time of Diagnosis/ Transplant, Median (Years)	Females (n)	Time to Dialysis or KTx, Median (Months)	Type of KTx	Complement Abnormality	Median Follow-Up (Months)	Median Time from KTx to Recurrence (Months)	Recurrence	Rituximab, Graft Failure (n)	Ecilizumab, Graft Failure (n)	PLEX + Steroids, Graft Failure (n)	No Therapy for Recurrence, Graft Failure (n)	Graft Failure, Total (n)
Regunathan-Shenk et al., 2019 [48]	Cohort	12	22	3	48	LRKTx, 7 LUKTx, 3 DDKTx, 2	CD46, 1 C3Nef, 2 C5Nef, 1 None, 1 Not done, 7	76	-	8, yes 2, probable, no	0	3, 1 (1 treated with Ecilizumab + PLEX)	1, 0	9, 2	3
Zand et al., 2014 [50]	Cohort	21	20.8	9	42.3	LKTx, 17 DDKTx, 4	-	73.9	28	14, yes 7, no	3, 2	0, 0	1 + plus autologous peripheral stem cell transplant, 0 1 treated with steroids alone, 1	10, 0	7
Frangou et al., 2019 [71]	Cohort	17	46.7	4	-	LRKTx, 3 LUKTx, 3 DDKTx, 11	CFHRS, 17	157	37	3, yes 9, probable	0, 0	0, 0	2, 2	14, 3	5
Serra et al., 2018 [72]	Case series	3 (de novo)	66	1	-	DDKTx, 3	None, 2 Anti-CFH ab, 1	-	72	3 de novo	1, 1	0	0	2, 2	3
Wong et al., 2016 [73]	Case series	4 (familial)	26.5	2	-	DDKTx, 4	-	-	97	2, yes	0	0	0	2, 1	1
Alasfar et al., 2016 [74]	Cohort	5	37.4	3	-	DDKTx, 1 LUKTx, 1	-	63.6	-	2, yes	0	1, 0	0	1, 1	1
Jeumtet et al., 2017 [75]	Cohort	9	-	-	-	-	-	-	1.5	9, yes	0	9, 2	0	0	2
Bombach et al., 2012 [32]	Case series	2	21	2	-	-	C3Nef, 2	-	2.5	2	-	2, 0 (1 treated with Ecilizumab + PLEX, steroids)	1, 0	0	0

Abbreviations: KTx, kidney transplant; LKTx, living donor kidney transplant; LRKTx, living-related kidney transplant; LUKTx, living unrelated kidney transplant; DDKTx, deceased donor kidney transplant; PLEX, plasma exchange.

DDD among KTx Recipients															
Authors	Type of Study	Patients, (n)	Age at Time of Diagnosis/ Transplant, Median (Years)	Females (n)	Time to Dialysis or KTx, Median (Months)	Type of KTx	Complement Abnormality	Median Follow-Up (Months)	Median Time from KTx to Recurrence	Recurrence (n)	Rituximab, Graft Failure (n)	Eculizumab, Graft Failure (n)	PLEX, Graft Failure (n)	No Therapy, Graft Failure (n)	Graft Failure Total (n)
Regunathan-Shenk, 2019 [46]	Cohort	7	30	2	-	LRKTx, 3 LUKTx, 2 DDKTx, 2	C3Nef, 3 CFL 1 Anti-CFH ab, 1 Not done, 2	-	-	5, true 3, Probable 1, no	3, 3 (1 treated with rituximab + eculizumab) failed (1 treated with rituximab + PLEX), failed (1 treated with rituximab, eculizumab, PLEX), failed	5, 4 (1 treated with eculizumab alone), survived (1 treated with eculizumab + PLEX) failed (1 treated with eculizumab + PLEX) Failed (1 treated with rituximab, eculizumab, PLEX), failed (1 treated with rituximab + eculizumab) failed	3, 3 (1 treated with rituximab + PLEX), failed (1 treated with rituximab, PLEX), failed	3, 2	7
Aita et al., 2006 [76]	Case series	2	25	0	-	LRKTx, 2	-	6	-	-	0	0	2, 0	0	0
LeQuintrec et al., 2013 [77]	Case series	15	-	-	-	-	-	-	-	5	0	0	0	5, 3	3
Andresdottir et al., 1999 [78]	Cohort	13	23	7	84	DDKTx, 12 LRKTx, 1	-	29	2.9	11	0	0	0	11, 8	8
Droz et al., 1979 [79]	Cohort	11	-	-	-	DDKTx, 7 LRKTx, 4	-	30	4	9	0	0	0	9, 2	2
Bombach et al., 2012 [32]	Case series	1	42	1	-	LRKTx, 1	Negative	-	20	1	0	1, 0	0	0	0

Abbreviations: KTx, kidney transplant; LKTx, living donor kidney transplant; LRKTx, living-related kidney transplant; LUKTx, living unrelated kidney transplant; DDKTx, deceased donor kidney transplant; PLEX, plasma exchange.

ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ACTUALIDAD EN C3G Y GNMP

Enfermedad	Objetivo	Intervención	Fase	n	Edad
C3G; Post-Tx C3G recidiva	FB	Iptacopan	2	27	18 a 65 años
C3G; Post-Tx C3G recidiva	FB	Iptacopan	2	27	>18 años
Post-Tx C3G o IC- MPGN recidiva	C3	Pegcetacoplan	2	12	>18 años

TRATAMIENTO DE LA GNMP RECURRENTE EN TRASPLANTE RENAL

- Los datos sobre el tratamiento son escasos e imposibilitan dar recomendaciones sobre la eficacia y el tiempo de tratamiento óptimo.
 - » **GNMP-IC**
- Los tratamientos mas utilizados han sido Rituximab y recambios plasmáticos con escasa respuesta terapéutica.
 - » **C3G**
- En un reciente metaanálisis que incluyó 122 receptores de injerto renal con recidiva de C3G (73 con C3GN y 49 DDD) los pacientes tratados con Eculizumab tuvieron menor incidencia de pérdida del injerto (33%) en comparación con los que recibieron Plasmaféresis (42%) y Rituximab (81%). **(EVIDENCIA MODERADA)**.
- Hasta el 80% de los pacientes con niveles elevados de sC5b-9 respondieron al tratamiento con Eculizumab. Sin embargo, la utilización de los niveles de sC5b-9 para monitorizar el tratamiento con Eculizumab es limitado debido a la ausencia de correlación de los niveles con la gravedad de la enfermedad.
El tiempo de tratamiento puede ser determinante ya que se ha descrito mejor respuesta cuando el tratamiento se inicia dentro de los 6 meses tras el diagnóstico. **(EVIDENCIA BAJA)**.

RECOMENDACIONES

- En pacientes candidatos a trasplante con ERC secundaria a GNMP-IC deben descartarse causas secundarias y debería reevaluarse la biopsia renal para identificar potenciales casos de C3G.
- En los pacientes con diagnóstico de GNMP-IC primario y C3G se debe realizar el estudio de la vía alternativa del complemento (permitirá caracterizar el riesgo de recidiva y posibles tratamientos)
- Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de recidiva.
- En pacientes con variantes genéticas o sin causa filiada de C3G debería evitarse el trasplante de donante vivo relacionado (estudiar también al potencial donante).

RECOMENDACIONES

- No hay datos suficientes sobre la eficacia del tratamiento para hacer recomendaciones generales. Sin embargo, identificar subpoblaciones de pacientes en función de la etiología de la C3G y GNMP-IC permitiría predecir mejor la respuesta al tratamiento.
- El tratamiento con Eculizumab ha demostrado una menor incidencia de pérdida del injerto en comparación con los pacientes que han sido tratados con recambios plasmáticos y rituximab.
- Si la presentación de la recidiva es con síndrome nefrótico y/o insuficiencia renal rápidamente progresiva recomendamos inicio de tratamiento con Eculizumab y su mantenimiento en caso de respuesta favorable.

Noris M et al. NDT 2021

Gonzalez Suarez ML et al. Med Sci (Basel) 2020

Barbour S et al. Am J Transplant 2015

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA

INTRODUCCIÓN

- La nefropatía membranosa (NM) es una de las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en el adulto, siendo la mayoría de ellas primarias (80%) y el resto secundarias a causas sistémicas.
- En el 70-80% de las NM primarias se pueden identificar autoanticuerpos contra el **receptor de fosfolipasa A2 (anti-PLA2R)**. Durante los últimos años se han descrito otros autoanticuerpos contra otras proteínas proocitatorias que en ocasiones pueden relacionarse con procesos neoplásicos o enfermedades sistémicas (anti-NELL-1 (5-10%), **anti-THSD7A (3-5%)**, **anti-semaphorine-3B (especialmente en pacientes pediátricos)**, y otros.
- Sin tratamiento o en ausencia de respuesta al mismo, la NM progresa a ERCT en un 50% a los 10-15 años de evolución **4**.
- En el injerto renal se puede presentar como una recidiva o como una NM de *novo*.
- La tasa de recurrencia en el injerto renal varía ampliamente en función de los estudios, con un rango entre el 7% y el 48%, siendo más frecuente en aquellos estudios en los que se realizan biopsias de protocolo **5-7**.
- En ausencia de un programa de biopsias de protocolo, la recidiva aparecerá entre el primer y el tercer año después del trasplante.

NELL-1: neural EGF-like-1 protein
THSD7A: thrombospondin type-1
domain-containing 7A

1Beck et al. NEJM 2009
2Tomas NM et al. NEJM 2014
3Sethi et al. Kidney Int 2020
4Polanco N et al. J Am Soc Nephrol. 2010.

5Allen PJ et al. Kidney Int. 2017;92:461-469.
6Dabade TS et al. AJT 2008;8: 1818-22
7El-Zhogby et al. AJT 2009;9: 2800-2807

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA POST-TRASPLANTE

NEFROPATIA MEMBRANOSA RECURRENTE

- Recidiva NM primaria, generalmente secundaria a anti-PLA2R.
- Anti-PLA2R : Sensibilidad 83%, Especificidad 90% para el diagnóstico de NM recurrente (Larsen et al. Transplantation 2013; 27;95:1259-62).
- Generalmente IgG4 es la subclase dominante en los depósitos (igual que en la NM primaria en riñón nativo).

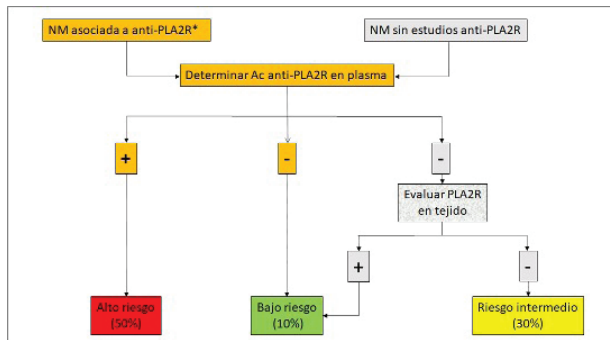
NEFROPATIA MEMBRANOSA DE NOVO

- Etiología desconocida.
- Factores de riesgo: hepatitis, cáncer, terapias anti-VEGF, uropatía obstructiva, infarto renal.
- Se ha descrito la aparición de NM de *novo* asociada a rechazo humoral (mecanismo aloimmune mediado por ac. donante-específico).
- AntiPLA2R negativo en su mayoría*
- Generalmente IgG1 es la subclase dominante en los depósitos.
- La proliferación mesangial leve orienta a NM de novo. La distribución focal de los depósitos sub-epiteliales en lugar de difusa, también orientan al diagnóstico.

Leon J et al Transplantation 2019; 103 (10):1990-2002

Xipell M et al. Clin Kidney J 2018; 11 (3): 422-428

FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA



*NM primaria con anticuerpos circulantes y/o detección de PLA2R en la biopsia renal

Kattah A et al. Am J Transplant 2015; 15: 1349–1359
Gupta G et al. Clin Transplant 2016; 30: 461–46
Seitz-Polski B et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 2334–2242
Grupper A et al. Transplantation 2016
KDOQI guidelines. Kidney Int 2021

Quintana LF et al. Transplantation 2015; 99: 1709–1714
Debiec H et al. Am J Transplant 2011; 11: 2144–2152
Andrésdóttir MB et al. Am J Transplant. 2012;12:265–266
Xipell et al. CKJ. 2018 Jun; 11(3): 422–428

GRUPO 3

Referencia	N	LRD	Tiempo recurrencia	Prot	FGRe	Rituximab	Tasa respuesta
El Zoghby	8	75%	4 m	4.5	60	1 g x 2	100% RC ó RP a los 24 m
Sprangers	4	93%	14 m	2.7	44	1 g x 2 (1) 1 g x 1 (1) 375 mg/m ² x 4 (1)	50% RC y 50% RP a los 24 m
Rodriguez	8	84%	4 m	4.8	-	1 g x 2	100% RC ó RP a los 24 meses
Spinner	4	-	-	-	-	100-1000 mg x 1	75% RC y 25% RP
Quiutana	6	57%	22m	9.2	-	375 mg/m ² x 4 (3 casos con PF x7)	33% RC, 50% RP, 17% no R
Grupper	17	83%	4 m	1.8	47	1 g x 2	RC 53%, RP 29%, No R 18%
Gupta	6	50%	42 m	6	-	375 mg/m ² x 2	100% RC o RP a los 15 m

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA. CASOS CLÍNICOS

Author	Year	Gender/ age	Native kidney	Anti-PLA2R +	Living donor	Induction IS	Maintenance IS	Recurrence time after transplant	Clinical presentation	eGFR at treatment (mL/min/1.73m ²)	Proteinuria at treatment (g/g)	Recurrence treatment (IS)	Dose of rituximab	Support therapy	Follow-up (mo)	Outcomes	Adverse events
Gallon ¹³²	2006	M/39	pMN	NA	Y	Alemtuzumab	TAC, MMF	4 mo	NS	45	16	Rituximab	4 weekly doses of 375 mg/m ²	ACEi	36	PR at 1 month, followed by gradual decreased in proteinuria	No
Sirimongkolrat ¹³³	2008	M/41	NA	NA	Y	No	CSA, AZA, CS	30 mo	NS + acute rejection	Stable	12.9	Rituximab + steroids	1 single dose of 375 mg/m ²	ACEi	48	PR at 1 month, CR at last follow-up point	No
Wecławski ¹³⁹	2008	M/27	pMN	NA	NA	NA	NA	11 mo	NS	NA	NA	Rituximab	4 weekly doses of 375 mg/m ² , then 1 dose every 3 mo for 1 year	NA	40	PR at 15 days, CR at last follow-up point	No
Ladino ¹⁴⁴	2009	M/43	pMN	NA	N	ATG + antiCD25	TAC, MMF	3 mo	Proteinuria	Stable	2.9	Rituximab	4 weekly doses of 375 mg/m ²	ACEi	6	CR at 2 mo	No
Stahl ¹⁴⁴	2010	F/56	pMN	Y	N	No	CSA, MMF, CS	Day 3	NS	NA	9	Rituximab	2 doses of 375 mg/m ² every 2 wk	ACEi	8	PR at 5 mo	No
Damodar ¹⁵⁰	2011	M/54	pMN	NA	NA	NA	NA	3 mo	Proteinuria and PTLD	36	1	Rituximab + CHOP	3 doses of 375 mg/m ² every 3 weeks	ACEi	9	CR at 3 mo	No
Debiec ¹¹¹	2012	M/52	pMN	Y	NA	Anti-CD25	TAC, MMF, CS	Day 13	Proteinuria	NA	5.1	Rituximab	4 doses of 375 mg/m ² every 2 weeks	NA	6	PR at 6 mo	No
Seltz-Polski ¹⁴³	2014	M/59	pMN	Y	N	Anti-CD25	TAC, EVE	6 mo	NS	NA	6	Rituximab	4 weekly doses of 375 mg/m ²	ACEi	60	CR at 14 mo	No
Mahdooei ¹¹²	2015	M/56, M/52	pMN, pMN	NA, NA	Y, Y	ATG	CSA, MMF, CS, TAC, MMF, CS	4 y, 1 y	NS, NS	Stable	NA	Rituximab	4 doses of 375 mg/m ² every 2 weeks	NA, NA	36, 18	CR at 1 mo; CR at 18 mo	No
Barbari ¹¹³	2017	M/50	pMN	NA	N	ATG	TAC, MMF, CS	7 mo	NS	Stable	8.5	Rituximab and Bortezomib (6 mo after)	4 doses of 500 mg every month	ACEi + ARB + spironolactone	18	PR at 1 mo, relapse at 3 mo, CR at 10 mo, after 4 doses of bortezomib CR at 24 mo	No
Steyant ¹¹⁴	2017	F/51	pMN	NA	Y	Anti-CD25	Belatacept, MMF, CS	4 mo	Proteinuria	Stable	2.6	IVIg + Belatacept	–	ACEi	120		No

Leon J, et al Transplantation 2019.

CR: complete remission PR: partial remission

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA MEMBRANOSA

- La evidencia con respecto al tratamiento de la NM recurrente es limitada y está compuesta principalmente por series de casos y estudios retrospectivos de pequeño tamaño muestral. El uso de rituximab se basa en la evidencia existente para el tratamiento de la NM primaria. (EVIDENCIA MODERADA).
- Teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad todos los pacientes con proteinurias > 1g/d deberán ser considerados para tratamiento inmunosupresor adicional. (EVIDENCIA MODERADA).
- Todos los pacientes con NM recurrente deberán recibir tratamiento de soporte con inhibidores del sistema renina angiotensina y considerar la adición de fármacos inhibidores de SGLT2. (EVIDENCIA BAJA).

RECOMENDACIONES

- **Se recomienda investigar si la nefropatía membranosa está asociada a anticuerpos anti-PLA2R mediante el estudio de anticuerpos circulantes y el estudio de la biopsia para estimar el riesgo de recidiva: (EVIDENCIA ALTA).**
 - » Elevado (50%) en los pacientes con nefropatía membranosa asociada a anticuerpos anti-PLA2R circulantes en los que estos persisten positivos.
 - » Intermedio (30%) en los pacientes sin anticuerpos anti-PLA2R circulantes y sin anti-PLA2R en la biopsia.
 - » Bajo (10%) en los pacientes con nefropatía membranosa relacionada con anti-PLA2R (demostrada por anticuerpos previos circulantes positivos o por depósito de PLA2R en la biopsia) en los que los anticuerpos se han negativizado.
- **Se recomienda tratamiento en los pacientes con anticuerpos circulantes anti-PLA2R antes del acceso al trasplante.**
- Se recomienda monitorizar los niveles de anti-PLA2R periódicamente. (EVIDENCIA MODERADA).
- El diagnóstico de la recidiva es mediante biopsia renal que debe indicarse cuando la proteinuria sea > 1 g/día. (EVIDENCIA MODERADA).
- Se recomienda el tratamiento de la recidiva en los pacientes con proteinuria < 1 g/día con IECA/ARA2. (EVIDENCIA BAJA).
- Se recomienda el tratamiento de la recidiva en los pacientes con proteinuria > 1 g/día con Rituximab (dos dosis de 1 gr separados 2 semanas). (EVIDENCIA MODERADA).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

INTRODUCCIÓN

- A pesar de la mejora en el manejo de los pacientes afectados de nefritis lúpica (NL) entre un 10-30% progresan a enfermedad renal crónica terminal **1**.
- El tratamiento de elección en estos pacientes es el trasplante renal ya que ofrece resultados comparables a los de otros pacientes con enfermedad renal de otras etiologías, **2**.
- La incidencia de la nefritis lúpica recurrente (NLR) reportada en la literatura es variable, siendo baja en algunos estudios (2-3%), **3,4**, y más frecuente en otros (11-20%), **5,6**.

1. N. Maroz et al. Am J Med Sci, 346(4), 319-23 (2013)
2. JAMA, 232(2), 148-53 (1975)
3. J. H. Stone et al Semin Arthritis Rheum, 27(1), 17-26 (1997)
4. G. Contreras et al J Am Soc Nephrol, 21(7), 1200-7 (2010)
5. P. I. Burgos et al. Arthritis Rheum, 60(9), 2757-66 (2009)
6. G. E. Norby et al. Ann Rheum Dis, 69(8), 1484-7 (2010)

NEFRITIS LÚPICA Y RESULTADOS TRAS UN TRASPLANTE RENAL

- Los pacientes con ERT secundaria a NL que reciben un TR tienen una supervivencia del paciente, del injerto y una tasa de rechazo comparable con pacientes con ERT secundaria a otras etiologías.
- La recurrencia es infrecuente en estos estudios (2-19%).
- Pacientes con antecedentes de síndrome antifosfolípido tienen más eventos trombóticos y peor supervivencia del injerto en algunos estudios.

Autor; año	Localización	Pacientes con Nefritis Lúpica	Tipo de estudio	Periodo	Comentario
Bunnapradist (2006)	US	1170	Cohorte retrospectiva Datos de Registro UNOS	1996-2000	El riesgo de pérdida injerto fue menor en receptores donante cadáver bajo MMF vs. No MMF
O'Shaughnessy (2015)	US	5884	Cohorte retrospectiva	1995-2013	
Naranjo-Escobar (2017)	Colombia	65	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1996-2014	Recurrencia N=2 (3%) El rechazo se asoció a pérdida injerto
Cairali (2014)	España	40	Cohorte retrospectiva	1986-2013	Recurrencia N=1 (2%) Sd. Antifosfolípido más freq en pérdida injerto
Oliveira (2012)	Brasil	14	Cohorte retrospectiva	1992-2010	Sin casos de recidiva NL
Marani (2005)	Italia	33	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1982-2004	Más eventos trombóticos en LES (26% vs. 8% p=.004), sobretodo con sd. antifosfolípidoRecurrencia N=3 (8%)
Park (2018)	Corea	19	Cohorte retrospectiva Casos y controles	2005-2016	Sin casos de recidiva NL o pérdida injerto durante el tiempo de estudio
Roazbeh (2013)	Iran	33	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1990-2004	

Autor; año	Localización	Pacientes con Nefritis Lúpica	Tipo de estudio	Periodo	Comentario
Yu (2008)	China	32	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1984-2007	Recurrencia N=6 (19%) Buena respuesta al tratamiento (Bolis 500 mg esteroides x3d)
Kang (2012)	Corea	17	Cohorte retrospectiva	1990-2007	
Ghafari (2012)	Iran	23	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1989-2006	Recurrencia N=1 (4%) Más eventos trombóticos en LES (17% vs. 5% p=.005)
Ramirez-Sandoval (2018)	México	74	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1979-2015	Recurrencia N=6 (8%) - N=5/6 niveles bajos IS
Kim (2020)	Corea	28	Cohorte retrospectivaCasos y controles + Revisión sistemática	1998-2017	
Coelho (2019)	Brasil	35	Cohorte retrospectiva	1996-2016	Recurrencia N=1 (2%)Sd. Antifosfolípido más freq en pérdida injerto
Horta-Baasa (2019)		25	Cohorte retrospectiva Casos y controles	1991-2010	
Golewiewska (2016)		19	Cohorte retrospectiva	1999-2014	Sd. Antifosfolípido independientemente asociado a la pérdida injerto

INTRODUCCIÓN

- La NL se presenta generalmente como una entidad relativamente benigna, con aparición de leve proteinuria y microhematuria, y raramente se presenta con manifestaciones sistémicas como la artritis o lesiones cutáneas **1,2**.
- Hay poca evidencia que soporte que la presencia de una serología positiva se asocie con la presencia de NLR. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA puede ser positiva en el postrasplante, pero no necesariamente orientan hacia la presencia de una NLR **3-5**.
- El patrón histológico predominante se caracteriza por la presencia de depósitos mesangiales (clase I y II) que pueden aparecer desde los 6 días postrasplante hasta los 10 años **4,6**.
- La inmunofluorescencia del injerto generalmente muestra positividad para IgG, IgM, C1q y C3, con depósitos subendoteliales y mesangiales mediante estudio ultraestructural **4,6**.

1. Norby GE et al. Ann Rheum Dis, 69(8), 1484-7 (2010)
2. Ponticelli C et al. Clin J Am Soc Nephrol, 6(5), 1214-21 (2011)
3. Maroni Get al. Am J Kidney Dis, 45(5), 903-11 (2005)
4. Goral S et al. Transplantation, 75(5), 651-6 (2003)
5. JGoss JA et al. Transplantation, 52(5), 805-10 (1991)
6. Burgos Pl et al. Arthritis Rheum, 60(9), 2757-66 (2009)

RECOMENDACIONES

- Pacientes con historia de LES que reciben un trasplante renal raramente desarrollan una nefritis lúpica recurrente grave y el riesgo absoluto de pérdida del injerto renal es bajo. El rechazo es mucho más importante como causa de pérdida de la función del injerto renal en estos pacientes. (EVIDENCIA ALTA).
- La recidiva se desarrolla más frecuentemente en pacientes más jóvenes, de sexo femenino y de raza negra. (EVIDENCIA ALTA).
- Puede aparecer en cualquier momento de la evolución de trasplante renal, pero la mayor parte de los casos ocurren en los primeros diez años de seguimiento. (EVIDENCIA ALTA).
- La recurrencia de la nefritis lúpica se debe considerar en el diagnóstico diferencial de la disfunción del injerto renal en pacientes trasplantados con LES. (EVIDENCIA ALTA).

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA RECURRENTE. RECOMENDACIONES

- La NLR presenta una buena respuesta a pulsos de esteroides y a dosis elevadas de MMF, y esto es consistente con el hecho de que la mayoría de los casos de NLR son benignos **2**. (EVIDENCIA BAJA).
- El tratamiento en casos de recidiva con IRRP y síndrome nefrótico, el tratamiento indicado se basa en la clasificación histológica y no difiere al indicado en los casos diagnosticados en riñón nativo. (EVIDENCIA BAJA).
- Existe evidencia de uso de Rituximab para NL resistente con una tasa de respuesta de 50%-80% y un metaanálisis de 31 estudios (n= 1112) mostró RC o RP con una tasa de respuesta de 46% and 32%, respectivamente. (EVIDENCIA BAJA).
- Puede indicarse tratamiento con Ciclofosfamida o Rituximab, siendo preferible este último por su mejor perfil de seguridad. (EVIDENCIA BAJA).
- Recomendamos iniciar tratamiento con hidroxicloroquina en pacientes con NLR que ya recibieron dicho tratamiento antes del trasplante. (EVIDENCIA BAJA).
- En los casos de manifestación histológica con signos de MAT podría estar indicado tratamiento con fármacos inhibidores de la activación del complemento. (EVIDENCIA BAJA).

1. Ponticelli C et al. Clin J Am Soc Nephrol, 6 (5): 1214-21 (2011)

2. Yu et al. Clin Rheumatol, 31(4): 705-10 (2012)

3. Burgos PI et al. Arthritis Rheum, 60(9): 2757-66 (2009)

Guías KDIGO (2021)

CONCLUSIONES

- Los pacientes con ERT secundaria a nefritis lúpica que reciben un trasplante renal tienen una supervivencia del injerto comparable con pacientes con ERT secundaria a otras etiologías.
- Los pacientes con antecedentes de síndrome antifosfolípido tienen peor pronóstico y más probabilidad de pérdida del injerto.
- La frecuencia de la nefritis lúpica recurrente en el injerto renal de receptores con LES varía considerablemente. Estas discrepancias son debidas a la heterogeneidad en el uso de la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica así como en la realización de biopsias de seguimiento, siendo las incidencias notablemente más elevadas en los centros que utilizan estas herramientas.
- Pacientes con historia de LES que reciben un trasplante renal raramente desarrollan una nefritis lúpica recurrente grave y el riesgo absoluto de pérdida del injerto renal es bajo. El rechazo es mucho más importante como causa de pérdida del injerto.

RECIDIVA DE VASCULITIS ASOCIADA A ANCA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO EN EL TRASPLANTE RENAL.

.....

RECIDIVA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (AAV)

- El trasplante renal es el tratamiento de elección en los pacientes con ERC secundario a vasculitis ANCA.
- El riesgo de recidiva de AAV en el trasplante renal es bajo (2-10%) y ha disminuido con la inmunosupresión actual (0.02-0.03 casos /año). **(EVIDENCIA ALTA)**.
- Se recomienda incluir en lista de espera a los pacientes después de 12 meses de haber alcanzado la remisión clínica. **(EVIDENCIA MODERADA)**.
- La supervivencia del injerto a los 5 años es elevada (86-93%) y similar a otras causas de IRC excluidos los diabéticos. **(EVIDENCIA MODERADA)**.
- La persistencia de positividad de los ANCA no es una contraindicación para la inclusión en lista de espera. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de recaída en caso de positividad (14% vs. 5%). El riesgo de recaída posterior al trasplante parece ser mayor en los receptores con PR3 ANCA positivo. **(EVIDENCIA MODERADA)**.

Moran S. Curr Opin Rheumatol 2014
KDIGO, Canadian Society of Transplantation 2021
Buttigieg J. Exp Clin Transplant 2017

RECIDIVA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (AAV)

Table 1. Most relevant literature on relapsing anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis after kidney transplantation.

Authors Year Reference	Study Design	Patients (n)	Relapse (n/%)	Relapse (Patient-Y)	KT to Relapse (Months)	Involvement (n)	ANCA (n)	Treatment (n)	Outcomes (n)
Nachman et al., 1996 [15]	retrospective multi-center	127	22 (17.3%)	0.070	30.9 (4-89)	renal (12) extra-renal (10)	c-ANCA (9) p-ANCA (5)	CYC (12) AZA (3) MP (1)	death (1) graft loss (3) remission (11)
Tang et al., 2013 [24]	retrospective multi-center	93	2 (2.1%)	0.003	79.8 and 57.4	renal (2)	N/A	N/A	graft loss (1) remission (1)
Little et al., 2009 [30]	retrospective multi-center	107	5 (4.7%)	0.010	N/A	N/A	N/A	N/A	death (1) graft loss (3)
Geetha et al., 2011 -[31]	retrospective multi-center	85	8 (9.4%)	0.020	3-55	renal (4) extra-renal (4)	N/A	CYC (1) AZA → MMF (1)	death (1) graft loss (1)
Marco et al., 2013 [32]	retrospective multi-center	49	3 (8.1%)	0.010	62 (1-109)	renal (2) extra-renal (1)	MPO (2) PR3 (1)	MP (3) CYC (1)	death (1) graft loss (2)
Moroni et al., 2007 [33]	retrospective single-center	19	7 (37%)	0.076	45 (0.5-192)	renal (7)	N/A	MP + CYC (7)	death (1) graft loss (2) remission (3)
Shen et al., 2011 [34]	retrospective multi-center	919	12 (1.3%)	0.003	45 (0.5-116)	renal (12)	N/A	N/A	graft loss (7)
Göçeroğlu et al., 2016 [49]	retrospective multi-center	113	13 (12%)	0.030	28.2 (0.3-59.2)	renal (11) extra-renal (2)	MPO (5) PR3 (6) N/A (2)	CYC (8) RTX (2) AZA (1) P (1)	graft loss (4) remission (9)

Abbreviations: KT, kidney transplant; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; CYC, cyclophosphamide; AZA, azathioprine; MP, methylprednisolone; N/A, not available; MMF, mycophenolate mofetil; RTX, rituximab; P, prednisone.

Moroni G. Medicina 2021

INTRODUCCIÓN

- Alrededor del 60 % de las VAA recurrentes afectan al riñón trasplantado, solo o en combinación con otros órganos. La afectación extrarrenal aislada se produce en el 40 % de los casos.
- El diagnóstico de la recidiva es histopatológico.
- La recidiva sobre el injerto se asocia con una menor supervivencia. **1.**
- El tratamiento de la recidiva no está estandarizado: **(EVIDENCIA MODERADA).**
 - » Corticoides (pulsos de 6-MP 500 -1000 mg x 3)
 - » Rituximab 375 mg/m²/semana durante 4 semanas o 1000 mg cada 2 semanas (2 dosis). **2,3.**
 - » Ciclofosfamida (pautas como en riñón nativo).

1. Göçeroğlu A. Transplantation 2014
2. Murakami C. Transplant Int 2013
3. Hruskova Z. Kidney Blood Res 2020

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (SAF)

- En pacientes con SAF primario está indicado el tratamiento anticoagulante durante el seguimiento postrasplante. **(EVIDENCIA ALTA).**
- En pacientes con antecedentes trombóticos de etiología no filiada se recomienda un estudio de riesgo trombótico para descartar casos posibles de SAF antes de su inclusión en lista de espera. **(EVIDENCIA BAJA).**
- No existe correlación entre los niveles de anticuerpos antifosfolípidos y el riesgo de trombosis. Su monitorización no añade utilidad clínica.
- El tratamiento con i-mTOR (rapamicina) parece añadir beneficios disminuyendo la progresión de las lesiones vasculares. **(EVIDENCIA BAJA).**
- Se han mostrado beneficios del tratamiento con eculizumab en los pacientes con microangiopatía trombótica o con SAF catastrófico. **(EVIDENCIA BAJA).**

Canaud G et al. N Eng J Med 2014
Canaud G et al. Am J Transplant 2013
Lonze BE et al. Am J Transplant 2014
Geethakumari PR et al. Transfus Apher Sci 2'17



Organizado por:



Con la colaboración de:

