

# EFICACIA DEL RITUXIMAB EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO CORTICORRESISTENTE O CORTICODEPENDIENTE EN MENORES DE 18 AÑOS, BARRANQUILLA, 2010-2013

## RITUXIMAB EFFECTIVENESS IN IDIOPATHIC STEROID-RESISTANT OR CORTICO-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME IN PATIENTS UNDER 18 YEARS OLD, BARRANQUILLA 2010-2013

Francisco Bustillo<sup>1</sup>, Feizar Madera<sup>2</sup>, Karina Vizcaíno<sup>3</sup>, Ariel Polo<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del rituximab en síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y/o corticodependiente en menores de 18 años, Barranquilla, 2010-2013.

**Materiales y Métodos:** Ensayo clínico multicéntrico, en pacientes con síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y/o corticodependiente con respuesta pobre a inmunosupresores, en tres instituciones hospitalarias. Se usó esquema terapéutico con dos dosis de rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días y rescate a los 6 meses; se realizó seguimiento cada tres meses hasta los 12 meses. La información se sistematizó usando el Epi-Info 3.5.3.

**Resultados:** Predominó el sexo masculino (64 % vs 36 %); los rangos de edad que presentaron la mayor frecuencia fueron: 6-10 años (43 %) y 11 a 15 años (43 %); el edema fue la forma de presentación en 57 % de la muestra, la proteinuria en 43 %; el diagnóstico histológico más frecuente fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria (86 %); al ingreso el 100 % presentó rango nefrótico. A los seis meses de iniciado el rituximab la frecuencia en rango nefrótico fue 36 %; y a los 12 meses fue 7 % (6 meses: OR= 0,005; IC= 0,00004 - 0,43; p= 0,0003; 12 meses: OR= 0,0006; IC= 0,0001 - 0,06; p < 0,00001); a los seis meses la remisión fue completa en 72 % y parcial en 14 %, se consideró falla terapéutica en 14 %; a los 12 meses, hubo remisión completa en 93 % y falla terapéutica en 7 %.

**Conclusión:** El rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días por dos dosis y rescate a 6 meses mostró alta eficacia en síndrome nefrótico corticorresistente y/o corticodependiente.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico, Rituximab, Inmunosupresión.

### ABSTRACT

**Objective:** Determine the effectiveness of rituximab in idiopathic steroid-resistant or cortico-dependent nephrotic syndrome in patients under 18 years old, Barranquilla, 2010-2013.

**Materials and Methods:** Multicenter clinical trial in patients with idiopathic steroid-resistant or cortico-dependent nephrotic syndrome with poor response to immunosuppressive in three hospitals. Therapeutic scheme was used with two doses of rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> every 15 days and at 6 months ransom; monitoring was performed every three months to 12 months. The information was systematized using the Epi-Info 3.5.3.

**Results:** Predominance of males (64 % vs 36 %), the age ranges that had the highest frequency were: 6-10 years (43 %) and 11-15 years (43 %), edema was the presentation in 57 % of the sample, proteinuria in 43 %; the most common histological diagnosis was focal glomerular sclerosis and segmental (86 %) 100 % income nephrotic range. At 6 months after starting rituximab nephrotic frequency was 36 %, and 12 months was 7 % (6 months: OR = 0.005, CI = 0.00004 to 0.43, p = 0.0003; 12 months: OR = 0.0006, CI = 0.0001 to 0.06, p < 0.00001); at 6 months was complete remission in 72 % and partial in 14 %, was considered treatment failure in 14 % at 12 months, there was complete remission in 93 % and treatment failure in 7 %.

**Conclusion:** Rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> every 15 days for two doses and rescue to 6 months showed high efficacy in steroid-resistant or cortico-dependent nephrotic syndrome patients.

**Keywords:** Nephrotic syndrome, Rituximab, Immune tolerance.

**Recibido:** Junio 15 de 2013

**Aceptado:** Junio 30 de 2013

- 1 MD Residente de Pediatría III año Universidad Libre.
- 2 MD Residente de Pediatría III año Universidad Libre.
- 3 MD Residente de Pediatría III año Universidad Libre
- 4 MD Peditra Nefrólogo. apolo@unilibrebaq.edu.co

## INTRODUCCIÓN

Dentro de la patología glomerular del niño destaca, por su frecuencia, el Síndrome Nefrótico Idiopático (SNI) con histología de cambios mínimos, glomerulonefritis mesangial con o sin depósitos de inmunoglobulina M (IgM) y esclerosis segmentaria y focal. La mayor parte (85-90 %) de los niños con síndrome nefrótico idiopático responden a los esteroides y no son sometidos a biopsias (1). A pesar de ello, según los registros de la Fundación Santa Fé de Bogotá, el 37 % de las biopsias en menores de 15 años durante el periodo 1994-2008, que recoge 1.831 biopsias infantiles, corresponden a síndrome nefrótico idiopático. La siguiente en frecuencia es la glomerulonefritis IgA (20 %) seguida de la nefropatía lúpica (6,4 %) y con mínima presencia (2,8 y 2,9 %) la membranoproliferativa y la membranosa, respectivamente (1).

La mayor parte de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático son corticosensibles, sin embargo, un alto porcentaje de ellos presentan recaídas frecuentes o corticodependencia (SNCD) con serios efectos secundarios a su prolongada administración. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida (CFM), son los fármacos de elección, fundamentalmente en recaídas frecuentes (2).

La ciclosporina (CsA), ampliamente utilizada, obtiene remisiones pero con posterior dependencia. La nefrotoxicidad y la posible resistencia en sucesivos tratamientos limitan su indicación durante periodos prolongados. Se han usado otras estrategias como tacrolimus (TAC), micofenolato (MMF) y más recientemente rituximab (3).

El Síndrome Nefrótico Idiopático Corticorresistente (SNCR), aunque escaso en frecuencia, tiene un mal pronóstico con evolución a la Enfermedad Renal

Terminal (ERT) en más del 50 % de los casos, lo que justifica la agresividad en su tratamiento (4). Las alternativas terapéuticas han sido las mismas que en los casos corticodependientes (CD); la ciclofosfamida en monoterapia no es efectiva. La ciclosporina y la ciclofosfamida más metilprednisolona se asocian con respuestas variables según las series y con efectos secundarios importantes, especialmente la última. Otras alternativas han sido la ciclofosfamida I.V y la plasmaféresis referida solo en casos aislados. Igualmente existen experiencias con tacrolimus, mofetil micofenolato y rituximab.

Los datos sobre eficacia son difíciles de comparar debido a los distintos criterios para la calificación de síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y fundamentalmente por carecer, en la mayoría de los casos, de estudio genético. Las formas genéticas, por anomalías en los genes codificadores de las proteínas del podocito, NPHS1, NPHS2 y WT1, son resistentes al tratamiento.

En 2004, Benz (5) comunicó un caso de síndrome nefrótico corticodependiente tratado evolutivamente con ciclofosfamida, ciclosporina y tacrolimus manteniendo la corticodependencia, y que a los 15 años desarrolla una púrpura trombocitopénica idiopática. El tratamiento con rituximab resultó en remisión del síndrome nefrótico.

Gilbert (6) presenta el caso de una paciente con síndrome nefrótico corticodependiente tratada con rituximab en la que se consiguió la remisión, que persiste durante nueve meses, con reducción significativa del tratamiento inmunosupresor previo. Dos semanas antes de su recaída hubo reaparición de corticodependencia (7). En 2008, Peters (8), lo aplicó en cuatro pacientes con remisión parcial tras distintos tratamientos, incluyendo uno con corticodependencia y otro corticorresistente, y encontró una bue-

na respuesta. Se observa la posibilidad del desarrollo de anticuerpos frente a rituximab, que limiten los tratamientos. Las dosis empleadas difieren en los distintos trabajos, aunque cuatro dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> administradas semanalmente son las más empleadas. En Colombia no existen estudios que avalen su uso en tratamiento de síndrome nefrótico. En el presente estudio se estudia la eficacia del rituximab en el manejo del síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y/o corticodependiente.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico multicéntrico, en pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático corticorresistente y/o corticodependiente, los cuales presentaron respuesta pobre a diferentes esquemas con inmunosupresores; por lo que se inició terapéutica con rituximab en una población de 14 pacientes de tres instituciones prestadoras de servicios de salud en Barranquilla (Colombia): Hospital Pediátrico, Clínica Reina Catalina y cirujanos pediatras y asociados, que durante los años 2010, 2011, 2012 y primer semestre de 2013, asistieron a consulta por el servicio de nefrología, con síndrome nefrótico. Los datos se obtuvieron a partir de la evaluación clínica y de exámenes de laboratorio. Se incluyeron pacientes menores de 18 años, con diagnóstico confirmado de síndrome nefrótico por biopsia renal, antecedente de manejo con inmunosupresores; en todos los casos la persona responsable a cargo del menor aceptó la participación en el estudio y firmó el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Glomerulopatías asociadas.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4.
- Negativa para participación en el estudio por parte de la persona responsable.

Se realizaron laboratorios previos al inicio de rituximab (500 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días por dos dosis y rescate a los 6 meses); y se realizó seguimiento clínico y de laboratorio a los tres y seis meses; en pacientes que requirieron dosis de rescate, a los 30 días posteriores y a los nueve y 12 meses.

### RESULTADOS

La distribución según sexo muestra que el sexo masculino alcanzó un 64 % (n=9), y el femenino 36 % (n=5); no se presentaron casos en menores de un año, de 1 a 5 años 14 % (n=2), de 6 a 10 años 43 % (n=6), de 11 a 15 años 43 % (n=6), de 16 a 18 años no se reportaron casos. La edad promedio fue 8,6 ± 2,6 años.

En 57 % (n=8) de los pacientes la forma de presentación del síndrome nefrótico fue el edema y el 43 % (n=6) se presentó como proteinuria. El diagnóstico histológico reportó glomérulo esclerosis focal y segmentaria, en 86 % (n=12) de los casos; glomerulonefritis membranosa en el 7 % (n=1), y glomerulonefritis membranoproliferativa en 7 % (n=1).

Al ingreso, el 93 % (n=13) de los pacientes presentó algún grado de edema; en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema con rituximab, esta frecuencia disminuyó a 43 % (n=6); en el control de los 12 meses (seis meses de dosis de rescate), la frecuencia fue 7 % (n=1) (Control seis meses: OR= 0,05; IC= 0,005 - 0,57; p= 0,004. Control 12 meses: OR= 0,005; IC= 0,0003 - 0,10; p < 0,00001) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución del edema según momento del estudio

Edema	Ingreso		Control 6 meses		Control 12 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	13	93 %	6	43 %	1	7 %
No	1	7 %	8	57 %	13	93 %
TOTAL	14	100 %	14	100 %	14	100 %

Fuente: Historias clínicas

Al ingreso el 100 % (n=14) presentó rango nefrótico, en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab, esta frecuencia disminuyó al 36 % (n=5); en el control realizado a los 12 meses (seis meses de dosis de rescate), la frecuencia disminuyó al 7 % (n=1) (Control seis meses: OR= 0,005; IC= 0,00004 - 0,43; p= 0,0003. Control 12 meses: OR= 0,0006; IC= 0,0001 - 0,06; p < 0,00001) (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de la proteinuria según momento del estudio**

Rango Proteinuria	Ingreso		Control 6 meses		Control 12 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
Nefrótico	14	100 %	5	36 %	1	7 %
No nefrótico	0	0 %	9	64 %	13	93 %
TOTAL	14	100 %	14	100 %	14	100 %

Fuente: Historias clínicas

Al ingreso el 86 % (n=12), presentó niveles entre 5.000 a 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, el 7 % (n=1), niveles superiores a 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, el 7 % (n=1), niveles inferiores a 5.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (Media= 7.856 ± 2.156/mm<sup>3</sup>); en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab, el 93 % (n=13) presentó niveles entre 5.000 a 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, el 7 % (n=1) niveles inferiores a 5.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> (Media= 7.120 ± 1.153/mm<sup>3</sup>); en el control a los 12 meses de inicio del esquema (seis meses de dosis rescate), la frecuencia se mantuvo idéntica al control realizado a los seis meses (Media= 6.089 ± 1.242/mm<sup>3</sup>).

Al ingreso, el 79 % (n=11) presentó niveles entre 70 a 90 ml/minuto, < 70 ml/minuto 7 % (n=1), más de 90 ml/minuto 14 % (n=2) (Media= 86,3 ± 8,9 ml/minuto); en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab, el 93 % (n=13) presentó niveles entre 70 a 90 ml/minuto, más de 90 ml/minuto 7 % (n=1), no se reportó niveles me-

nores a 70 ml/minuto (Media= 84,6 ± 8,7 ml/minuto); en el control realizado a los 12 meses de inicio de esquema (6 meses de dosis rescate), el 100 % (n=14) presentó niveles entre 70 a 90 ml/minuto (Media= 80,5 ± 7,6 ml/minuto).

Al ingreso, 93 % (n=13) tuvo depuración renal de creatinina < 3 gr/dl, el 7 % (n=1) tuvo niveles entre 3,0 a 5 gr/dl (Media= 2,4 ± 0,7 gr/dl); a los seis meses de tratamiento con rituximab, 64 % (n=9) presentó niveles entre 3,0 a 5 gr/dl, < 3 gr/dl 36 % (n=5) (Media= 3,2 ± 0,5 gr/dl); a los 12 meses de inicio de esquema (seis meses de dosis rescate), el 93 % (n=13) presentó niveles entre 3,0 a 5 gr/dl, 7 % < 3 gr/dl (n=1) (Media= 3,4 ± 0,4 gr/dl) (Tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de la albuminuria según momento del estudio**

Albúmina	Ingreso		Control 6 meses		Control 12 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 3,0 gr/dl	13	93 %	5	36 %	1	7 %
3,0 - 5 gr/dl	1	7 %	9	64 %	13	93 %
> 5 gr/dl	0	0 %	0	0 %	0	0 %
TOTAL	14	100 %	14	100 %	14	100 %

Fuente: Historias clínicas

Al ingreso el 64 % (n=9) presentó niveles entre 200 y 400 mg/dl, el 36 % (n=5) reportaron niveles superiores a 400 mg/dl; no se reportaron niveles menores a 200 mg/dl (344 ± 71 mg/dl); en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab, el 57 % (n=8) presentó niveles menores a 200 mg/dl, el 43 % (n=6) reportó niveles entre 200 y 400 mg/dl (Media= 218 ± 55 mg/dl); en el control realizado a los 12 meses de inicio de esquema (seis meses de dosis rescate), el 93 % (n=13) presentó niveles menores a 200 mg/dl, el 7 % (n=1) restante presentó niveles entre 200 y 400 mg/dl (Media= 154 ± 50 mg/dl).

Al ingreso el 36 % (n=5) presentó hipertensión arterial asociada, esta frecuencia disminuyó al 7 % (n=1) en el control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab, manteniéndose idéntica distribución en el control realizado a los 12 meses de inicio de esquema (seis meses de dosis rescate).

La distribución de la evolución del síndrome nefrótico corticorresistente o corticodependiente, en esquema terapéutico con rituximab, control realizado a los seis meses de iniciado el esquema rituximab; se consideró remisión completa en el 72 % (n=10), remisión parcial en el 14 % (n=2); falla terapéutica en el 14 % (n=2) (Tabla 4).

**Tabla 4. Frecuencia de diferentes grados de respuesta**

Evolución	No.	%
Remisión completa	10	72 %
Remisión parcial	2	14 %
Falla terapéutica	2	14 %
TOTAL	14	100 %

Fuente: Historias clínicas

En el control realizado a los 12 meses de inicio de esquema (seis meses de dosis rescate); se encontró remisión completa en el 93 % (n=13); no se consideraron casos de remisión parcial; y se consideró falla terapéutica en 7 % (n=1) (Tabla 5).

**Tabla 5. Distribución de la respuesta a los 12 meses de iniciado esquema terapéutico**

Evolución	No.	%
Remisión completa	13	93 %
Remisión parcial	0	0 %
Falla terapéutica	1	7 %
TOTAL	14	100 %

Fuente: Historias clínicas

## DISCUSIÓN

Dentro de las glomerulopatías del niño, la más frecuente es el síndrome nefrótico idiopático, que des-

de hace más de cuatro décadas ha sido clasificado y protocolizado en su tratamiento inicial y de recaídas. No obstante, existe un pequeño porcentaje de pacientes corticorresistentes y un número mayor que evoluciona a la corticodependencia durante muchos años, hasta décadas, con necesidad a veces de importante inmunosupresión. A lo largo de los años se han ido incorporando sucesivos inmunosupresores para obtener la remisión en corticorresistentes y mantenerla en los corticodependientes.

En esta serie el sexo mayormente involucrado fue el masculino con un 64 %, lo que muestra, igual que lo descrito en la literatura por otros autores (1), que el síndrome nefrótico tiene asociación con el sexo masculino; por otra parte la media de edad de estos pacientes en esta investigación fue de  $8,6 \pm 2,6$  años.

La forma de presentación clínica más frecuente fue el edema en el 57 % de los casos, y el diagnóstico la glomeruloesclerosis focal y segmentaria fue la más común en un 86 %, dato que se correlaciona directamente ya que este subtipo histológico ha mostrado asociación directa con la corticorresistencia y pobre respuesta a diferentes esquemas terapéuticos.

Al valorar la presencia de edema durante los controles, se muestran diferencias estadísticamente significativas hacia la reducción o desaparición de este; pasando de un 93 % al ingreso a un 43 % al control a los seis meses (OR= 0,05; IC= 0,005 - 0,57;  $p= 0,004$ ) y un 7 % al control realizado a los 12 meses (OR= 0,005; IC= 0,0003 - 0,10;  $p < 0,00001$ ).

El 100 % de la muestra presentó proteinuria en rangos nefróticos al ingreso al estudio, esta disminuyó radicalmente al 36 % a los seis meses (OR= 0,005; IC= 0,00004 - 0,43;  $p= 0,0003$ ), y al 7 % a los 12 meses (OR= 0,0006; IC= 0,0001– 0,06;  $p < 0,00001$ ).

El recuento de leucocitos no presentó mayor varia-

ción en cada uno de los controles, con una media al ingreso de  $7.856 \pm 2.156/\text{mm}^3$ , control a los seis meses  $7.120 \pm 1.153/\text{mm}^3$ , y control final de  $6.089 \pm 1.242/\text{mm}^3$ , presentándose durante el control final un 7 % de leucopenia leve; de la misma manera ocurre con la depuración renal de creatinina, que reportó niveles entre 70 a 90 ml/minuto en el 79 % (Media=  $86,3 \pm 8,9$  ml/minuto) al ingreso 93 % (Media=  $84,6 \pm 8,7$  ml/minuto) en el control a los seis meses y se para el control final (Media=  $80,5 \pm 7,6$  ml/minuto) el 100 % niveles entre 70 a 90 ml/minuto.

El 93 % de la muestra presentó niveles de albuminuria, al ingreso al estudio, inferiores a 3 gr/dl, estos niveles aumentaron en el primer control, donde el 64 % reportó niveles entre 3,0 y 5 gr/dl; para el control a los 12 meses el 93 % de la muestra se ubicó en estos mismos niveles, con una media de  $3,4 \pm 0,4$  gr/dl.

Los niveles de colesterol total mostrados al ingreso, muestran que ningún paciente presentó niveles inferiores a 200 mg/dl (Media=  $344 \pm 71$  mg/dl), a los seis meses estos niveles habían descendido por debajo de este nivel en un 57 % (Media=  $218 \pm 55$  mg/dl, esta tendencia a la baja se mantuvo para el último control, donde el 93 % de los pacientes manejaba niveles menores a 200 mg/dl (Media=  $154 \pm 50$  mg/dl). La hipertensión arterial al ingreso se presentó en un 36 % de los pacientes, cifra que descendió en el control de los seis meses al 7 %, manteniéndose estable en el control a los 12 meses.

Evaluando la remisión de los pacientes en el control realizado a los seis meses, se establece que el 72 % presentó remisión completa, remisión parcial 14 % y falla terapéutica 14 %, siendo necesaria dosis rescate en el 28 % de la muestra; al control realizado a los 12 meses, el 93 % fueron considerados como remisión completa, remisión parcial no se encontraron pacientes y falla terapéutica en un 7 %; estos resultados son muy favorables, ya que debe tener-

se en cuenta que estos pacientes recibieron previamente diferentes esquemas terapéuticos.

## CONCLUSIONES

Se concluye entonces que el rituximab a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 15 días por dos dosis y dosis rescate a los seis meses es una excelente opción terapéutica en estos pacientes, mostrando alta eficacia en esta serie.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González P. Glomerulopatías en el niño. Rev Col Nefrología; 2009.
2. Prytula A, et al. Rituximab in refractory nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*; 2010.
3. Nakayama M, Kamei K, Nozu K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(3):481-5.
4. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiv V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004; 18:281-7.
5. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:794-7.
6. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab Therapy for steroiddependent minimal change nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1698-1700.
7. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehenault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid-or cyclosporine-dependent syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(8):1269-79.
8. Peters HPE, de Kar V, Wetzels J. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med*. 2008; 66:2-8.