

Rituximab en el síndrome nefrótico idiopático

Marta Jiménez Moreno, Adela Rodríguez Barba y Francisco de la Cerda Ojeda

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

Los corticoides constituyen el pilar fundamental en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático en el niño. Sin embargo, un número considerable de pacientes desarrollan corticodependencia o corticorresistencia, siendo preciso el empleo de otros fármacos ahorradores de esteroides para alcanzar o mantener la remisión. Además de los inmunosupresores, en los últimos años han aparecido nuevos tratamientos con resultados prometedores. Entre ellos destaca rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al antígeno CD20 presente en los linfocitos B, cuyo uso está cada vez más extendido en la práctica clínica habitual.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en los diferentes tipos de síndrome nefrótico (corticodependiente, con recaídas frecuentes y corticorresistente), se realizó una revisión de la literatura reciente.

Se concluyó que rituximab es un fármaco eficaz en el tratamiento del síndrome nefrótico corticodependiente y con recaídas frecuentes, pues permite alcanzar una remisión prolongada, reducir el número de recaídas y disminuir o suspender la terapia con esteroides y otros inmunosupresores. En el síndrome nefrótico corticorresistente la efectividad de rituximab es más limitada; sin embargo, cada vez son más los estudios que reportan resultados positivos y apoyan su uso en determinados pacientes.

Aunque es un tratamiento seguro y bien tolerado, se han descrito efectos adversos severos relacionados con el empleo de rituximab.

Son necesarios más estudios para determinar el régimen de dosificación más eficaz, los factores que se relacionan con una mejor respuesta y el perfil de seguridad a largo plazo de este fármaco.

Palabras clave:

rituximab, niños, síndrome nefrótico corticosensible, síndrome nefrótico corticorresistente.

Abreviaturas

ICN: Inhibidores de la calcineurina
SNI: Síndrome nefrótico idiopático
SN: Síndrome nefrótico
SNCD: Síndrome nefrótico corticodependiente
SNRF: Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes
SNCR: Síndrome nefrótico corticorresistente
PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

Correspondencia:

Francisco de la Cerda Ojeda. Email: francisco@delacerda.es
Recibido 7/4/21. Aceptado 7/5/21

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico idiopático (SNI) es la enfermedad glomerular crónica más frecuente en la infancia¹⁻⁴. Se caracteriza por una alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, lo que origina proteinuria masiva con hipoalbuminemia y edema.

Su incidencia oscila entre 2 y 17 por cada 10 000 niños en todo el mundo. Esta gran variabilidad depende de la etnia y el área geográfica estudiada⁵.

Los corticoides son el pilar fundamental en el tratamiento del SNI. En el 80-90 % de los casos la proteinuria e hipoalbuminemia se resuelven con prednisona diaria (2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día, máximo 60 mg/día), y son catalogados como síndrome nefrótico corticosensible, con un pronóstico que suele ser bueno. Sin embargo, hasta un 50 % de estos pacientes presentarán múltiples recaídas, llegando a desarrollar un síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD, definido como 2 recaídas consecutivas durante el descenso de los esteroides o dentro de los 14 días desde el cese del tratamiento), o un síndrome nefrótico con recaídas frecuentes (SNRF, definido como al menos 4 recaídas al año o 2 dentro de los 6 meses posteriores a la presentación inicial)^{1, 2, 5, 6}.

Por consiguiente, hasta un 10-20 % de los niños no responden a un curso de 4-8 semanas de corticoides diarios

y son diagnosticados de síndrome nefrótico corticorre-sistente (SNCR)². Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal^{3,4}.

Dichas circunstancias, sin olvidar los efectos adversos que derivan del uso prolongado de corticoides (alteración del crecimiento, osteoporosis, hipertensión arterial, cataratas)^{2,7}, nos obligan a emplear fármacos ahorradores de esteroides, como son los agentes alquilantes (ciclofosfamida o clorambucil), el micofenolato mofetilo, el levamisol o los inhibidores de la calcineurina (ICN), tacrolimus y ciclosporina. No obstante, estas medicaciones tampoco están exentas de efectos secundarios, y hasta un 10–20 % de los pacientes vuelven a presentar recaídas frecuentes o dependencia a los esteroides durante o después del tratamiento¹.

Por todo ello, el manejo del síndrome nefrótico (SN) en la infancia constituye un auténtico desafío, siendo necesario recurrir a nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción.

En la última década, rituximab ha sido empleado de manera creciente en el tratamiento del SNI. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, que inhibe la proliferación y diferenciación de dichas células. Originariamente fue desarrollado para el linfoma de células B no Hodgkin, potenciándose posteriormente su empleo en otras patologías autoinmunes (artritis reumatoide o vasculitis)¹.

El objetivo del tratamiento con rituximab en el SNI es la prevención de las recaídas en el SNCD/SNRF y la inducción de la remisión en los pacientes con SNCR⁴. Sin embargo, las guías KDIGO de 2012 solo consideran el uso de rituximab en aquellos niños con SNCD que tienen recaídas frecuentes a pesar del tratamiento con corticoides y otros inmunosupresores, y/o en los que presenten efectos adversos serios derivados de dicho tratamiento⁸.

Además, sigue sin haber un estándar respecto a la pauta de administración de rituximab en pacientes con SNCD/SNRF (dosis más eficaz, número de dosis, terapia inmunosupresora concomitante), existiendo resultados muy dispares en diferentes estudios respecto al tiempo de remisión alcanzado con dicho tratamiento^{9,10}.

En el caso de los SNCR, existen diferentes estudios con resultados muy distintos en cuanto a la efectividad del tratamiento con rituximab.

MECANISMO DE ACCIÓN DE RITUXIMAB

Aunque la patogenia del SNI no es bien conocida, parece que la eficacia de rituximab está en relación con el papel inmunológico que las células B desempeñan en esta enfermedad (figura 1)¹¹.

Se ha postulado que los linfocitos B pueden producir autoanticuerpos dirigidos contra los podocitos, estando este mecanismo implicado en la aparición de lesión glomerular y proteinuria^{5,12}.

Además, las células B pueden actuar como células presentadoras de antígeno que inducen señales que estimulan a los linfocitos T y la producción de citoquinas. Diversos estudios en individuos con trastornos autoinmunes han demostrado que rituximab es capaz de producir una disminución significativa en el número absoluto de células T y especialmente de las células T colaboradoras^{2,13}.

En relación a las citoquinas, se han notificado niveles aumentados de IL-13, IL-2 e IL-4 en individuos con SNI. En sujetos con eccema atópico, rituximab reduce los niveles de IL-13. Aunque este efecto no está del todo aclarado en pacientes con SNI, podría desempeñar un papel importante^{14,15}.

Finalmente, rituximab parece poseer también un efecto no inmunológico, al ser capaz de unirse a la proteína SMPDL-3b (*sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b*) de la superficie de los podocitos, consiguiendo la estabilización del citoesqueleto y evitando la lesión de dichas células¹⁶.

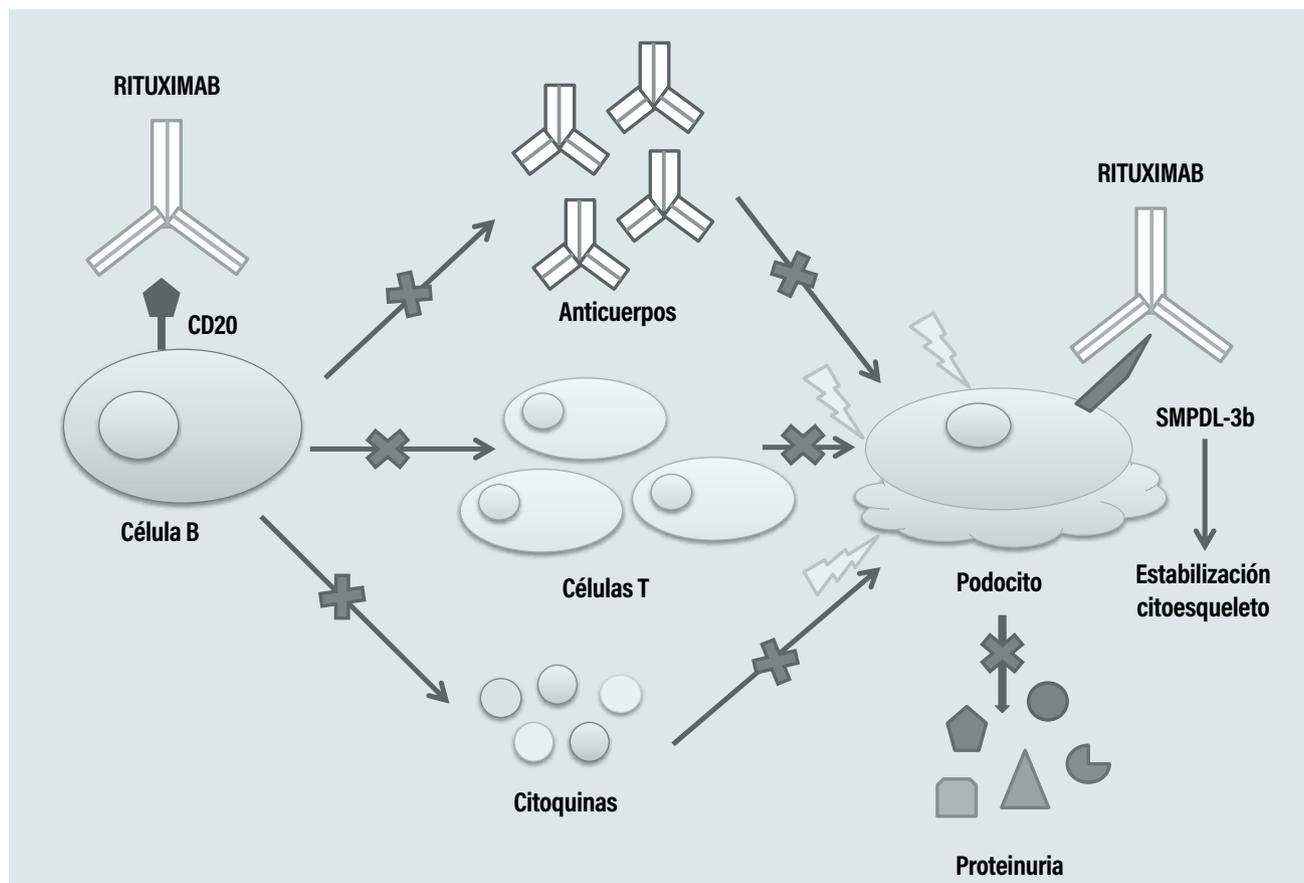
EFICACIA DE RITUXIMAB EN EL SNCD Y SNRF

En 2004, se publicó el primer caso de un paciente de 16 años con SNCD complicado y púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) grave que fue tratado con rituximab¹⁷. Tras un total de 4 dosis semanales (375 mg/m²) presentó una remisión completa de la PTI y ausencia de recaídas del SN durante el período de seguimiento.

Desde ese momento, han surgido numerosos estudios en pacientes con SNCD/SNRF tratados con rituximab que han descrito buenas tasas de respuesta, períodos largos de remisión e incluso la posibilidad de suspender el tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores^{1,5}. En un ensayo clínico controlado realizado en Italia en 2015, participaron 30 niños que habían desarrollado SNCD/SNRF en los 6–12 meses previos y precisaban altas dosis de prednisona para alcanzar la remisión¹⁸. El grupo control continuó con prednisona a dosis altas, mientras que el grupo de tratamiento (n=15) recibió además 1 dosis de rituximab (375 mg/m²). Al mes, en ambos grupos se inició el descenso de prednisona. A los 3 meses se vio que en el grupo tratado con rituximab la proteinuria fue un 42 % menor y los pacientes recibieron una dosis significativamente más baja de prednisona. Además se objetivó un riesgo significativamente menor de recaídas a los 6, 12 y 24 meses después del tratamiento.

En 2018, se publicó un ensayo clínico multicéntrico realizado en Corea, en el que 40 niños con SNCD/SNRF y dependientes a ICN recibieron 1 o 2 dosis de rituximab (375 mg/m²), comparando dicho grupo con otro grupo

Figura I. Representación gráfica del mecanismo de acción de rituximab. El mecanismo de acción clásico de rituximab se basa en la apoptosis de las células B mediante la interacción del complejo CD20-rituximab. Las células B intervienen en la respuesta inmune del organismo mediante la modulación de la inmunidad adaptativa y la regulación de las células T. Por otro lado, rituximab interactúa con la proteína SM-PDL-3b/ASM de los podocitos, estabilizando el citoesqueleto y disminuyendo de esta manera la proteinuria.



control formado por 20 niños que recibieron tratamiento estándar¹⁹. El grupo tratado con rituximab presentó una tasa de remisión significativamente más alta que la del grupo control (74 % vs. 31 %), y la remisión fue más prolongada (9 vs. 2,9 meses).

Una revisión de la Cochrane Library de 2020 afirma que el tratamiento combinado con rituximab, ICN y prednisona reduce el número de recaídas a los 6 y 12 meses, comparado con la combinación de ICN y prednisona⁶. Concluye que rituximab puede ser un valioso fármaco en el tratamiento del SNCD/SNRF cuando las recaídas persisten aun habiendo realizado tratamiento con otros agentes ahorradores de esteroides. En la misma línea, las guías KDIGO de 2012 recomiendan el empleo de rituximab en niños con SNCD que presenten recaídas frecuentes a pesar del tratamiento combinado con corticoides y otros inmunosupresores, y/o en los que existan efectos adversos severos por el uso de dicha medicación⁸.

Dosificación

Pese a los resultados favorables descritos en pacientes con SNCD/SNRF tratados con rituximab, la gran heterogeneidad en los diferentes estudios dificulta poder establecer cuál es su dosificación y frecuencia de administración más eficaz.

La mayoría de los estudios utilizan como dosis estándar 375 mg/m²¹⁹⁻²¹. Dosis superiores (750 mg/m²) no parecen relacionarse con mejores tasas de repuesta²², mientras que dosis inferiores (100 mg/m²) sí han notificado un aumento en las recaídas²³.

Para tratar de aclarar cuál es la dosis de rituximab más eficaz y el papel de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, se realizó un estudio retrospectivo internacional en niños con SNCD/SNRF complicado²⁴. La dosis de rituximab recibida se clasificó en baja (375 mg/m²), intermedia (750 mg/m²) y alta (1125-1500 mg/m²), y además los pacientes fueron divididos en función de si recibieron o no tratamiento inmunosupresor de mantenimiento posterior. Los resultados mostraron que, sin inmunosupresión de mantenimiento, la dosis baja de rituximab se relacionaba con un período libre de recaídas más corto (8,5 meses) respecto a las dosis intermedias y altas (12,7 y 14,3 meses, respectivamente). Sin embargo, con el empleo de inmunosupresores, el período libre de recaídas con dosis bajas de rituximab (14 meses) fue similar a las dosis intermedias y altas (10,9 y 12 meses, respectivamente). De esta manera, los autores concluyen que tanto la dosis de rituximab como la inmunosupresión de mantenimiento influyen en los resultados del tratamiento.

Número de dosis

Aunque algunos estudios describen una mejor respuesta con 4 dosis semanales de rituximab²⁵, otros no han encontrado diferencias entre el empleo de 1-2 frente a 3-4 dosis²³.

En algunos protocolos el nivel de depleción de los linfocitos B ha sido empleado para valorar la necesidad de nuevas dosis de rituximab, ya que la mayoría de las recaídas se producen tras la recuperación de dichas células²⁶. La duración de la depleción de las células B varía significativamente en los estudios, y parece estar influenciada tanto por la dosis de rituximab recibida como por su frecuencia de administración.

Hogan y colaboradores compararon tres grupos de pacientes con distinta dosificación de rituximab (100 mg/m², 375 mg/m² y 2 dosis de 375 mg/m² separadas 7 días)²³. Los hallazgos sugieren que existe una correlación directa entre los distintos regímenes de dosificación y el tiempo de recuperación de las células B (a mayor dosificación, más tardía era la recuperación de dichas células). También se vio una asociación entre el tiempo de recuperación de las células B y el tiempo libre de recaídas.

En un reciente estudio, el tratamiento con una dosis adicional de rituximab de manera profiláctica tras la recuperación de las células B se relacionó con una remisión más prolongada¹⁰.

No obstante, se necesitan más estudios para poder validar esta práctica clínica, pues se han descrito resultados contradictorios. Por un lado, se sabe que algunos pacientes experimentan recaídas aun manteniendo la depleción de los linfocitos B, en cuyo caso dosis adicionales de rituximab podrían suponer un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos, mientras que, por otro lado, hay pacientes que experimentan remisiones prolongadas a pesar de la recuperación de los linfocitos B²⁶.

Rituximab frente a otros inmunosupresores

Se han demostrado beneficios en el empleo de rituximab frente a otros inmunosupresores.

En un estudio de cohortes con 102 niños tratados con ciclofosfamida y/o rituximab, este último se relacionó con un tiempo de remisión más largo y menos efectos secundarios²⁷.

Un ensayo clínico realizado en India en 2018 comparó la eficacia de rituximab frente a tacrolimus en dos grupos de niños con SNCD⁷. El grupo de rituximab presentó una mayor tasa de supervivencia libre de recaídas a los 12 meses (90 % vs. 63,3 %), una duración más larga de las remisiones (40 vs. 29 semanas) y una menor exposición acumulada a corticosteroides (27,8 vs. 58 mg/kg). Además, el número de infecciones fue el doble en el grupo tratado con tacrolimus (43 % vs. 21 %).

Rituximab también ha demostrado efectos beneficiosos en comparación con ciclosporina (misma eficacia, menores efectos adversos y menor dosis de ICN requerida). A este respecto destaca un ensayo clínico abierto, en el que participaron 54 niños con SNCD e ICN-dependiente. En el grupo de tratamiento los pacientes recibieron 1 o 2 dosis de rituximab (375 mg/m²), junto a dosis bajas de prednisona e ICN (ciclosporina en el 70 % de los casos), mientras que el grupo control fue tratado solo con prednisona e ICN a dosis estándar. El grupo tratado con rituximab presentó menor proteinuria, menor número de recaídas y mayor probabilidad de estar libre de drogas a los 3 meses (62,9 % vs. 3,7 %)²⁸.

En conclusión, rituximab ha demostrado resultados favorables en pacientes con SNCD/SNRF en cuanto a tasas de remisión, duración de la misma y reducción de las recaídas, permitiendo además disminuir o suspender esteroides y otros inmunosupresores. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer cuál es la pauta de empleo más eficaz de dicho fármaco.

EFICACIA DE RITUXIMAB EN EL SNCR

Mientras que la eficacia del rituximab en pacientes con SNCD/SNRF parece estar demostrada, los resultados en el SNCR son mucho más controvertidos.

La primera comunicación del uso de rituximab como terapia de inducción en pacientes con SNCR fue realizada en 2007 por Bagga y colaboradores²⁹. En ella se describió una respuesta en 5 niños que habían recibido 4 dosis semanales de rituximab (375 mg/m²), presentando 4 de ellos una remisión completa y uno parcial.

En este sentido, varios autores han reportado tasas de respuesta entre el 63-80 %³⁰⁻³². Un estudio retrospectivo realizado por Fujinaga y colaboradores en 2019, con 6 pacientes pediátricos con SNCR y resistentes a ciclosporina, describió la remisión en el 100 % de los sujetos tras recibir tratamiento con rituximab³³.

En contraposición, otros trabajos han descrito una eficacia mucho menos satisfactoria. Sinha y colaboradores reportaron una tasa de respuesta del 29,3 % en pacientes pediátricos con SNCR y resistentes a ICN³⁴. En otro ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado por Magnasco y colaboradores, cuyo grupo de tratamiento recibió dos dosis iv de rituximab (375 mg/m²), dicho tratamiento no consiguió demostrar ningún beneficio respecto al grupo control en cuanto a disminución de la proteinuria a los 3 meses³⁵.

Tanto es así que las guías KDIGO de 2012 no recomiendan el empleo de rituximab como opción terapéutica en el SNCR debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia⁸.

Posteriormente, en una revisión sistemática publicada en 2018 que incluye 226 pacientes pediátricos con SNCR (provenientes de 7 estudios retrospectivos sin grupo control,

3 de ellos multicéntricos, y un ensayo clínico controlado y randomizado), se describe una respuesta con rituximab del 46,4 %, presentando entre el 18-93,7 % de los respondedores una remisión sostenida³.

La gran variabilidad descrita en pacientes con SNCR podría explicarse por diferentes factores, como la diferencia en el diseño de los estudios, los datos discrepantes en relación con la enfermedad de base y su gravedad, el número de dosis de rituximab empleadas y el uso de tratamientos concomitantes.

Enfermedad de base

Se ha intentado establecer una relación entre la respuesta a rituximab y la histología renal responsable del SNCR. A pesar de que algunos datos sugieren que la enfermedad, por cambios mínimos, podría presentar resultados más favorables³, en la mayoría de los estudios no se ha demostrado que ningún hallazgo histológico influya de forma evidente en la respuesta a rituximab^{35, 36}.

Por otro lado, debido al creciente número de mutaciones patogénicas descritas en el SNCR en los últimos años, se ha postulado que los pacientes no respondedores a rituximab podrían ser portadores de algunas de estas mutaciones, lo que explicaría la falta de respuesta³.

Grado de proteinuria

Se ha sugerido que la administración de rituximab cuando se ha alcanzado la remisión es más eficaz que cuando existe proteinuria activa, debido a que esta favorece la pérdida del fármaco por la orina^{3, 37}. En este sentido, se ha sugerido que la respuesta a rituximab en el SNCR solo se produce en aquellos pacientes que presentan algún grado de respuesta —al menos parcial— a la ciclosporina, pero no en aquellos no respondedores⁴.

Ante la falta de respuesta, algunos autores apoyan la administración de dosis repetidas de rituximab como una medida efectiva³¹. En ese sentido, los pacientes con SNCR podrían requerir más dosis para alcanzar la remisión debido a su estado de proteinuria no controlada^{33, 38}.

Resistencia a corticoides temprana o tardía

La resistencia tardía a los esteroides se ha relacionado con mejores tasas de remisión, respecto a la resistencia de aparición temprana.

En la revisión sistemática de 2018, la tasa de remisión en los pacientes con resistencia tardía y temprana a los esteroides fue del 52,8 % y el 40,8 %, respectivamente³. Basu y colaboradores, en el año 2015, informaron de que todos los niños con remisión completa sostenida, tras un periodo de seguimiento de 24 meses después de haber recibido tratamiento con rituximab, presentaban una resistencia tardía a los esteroides³⁰. Sinha y colaboradores, en ese mismo año, también informaron de que el periodo hasta la primera recaída fue más largo en los pacientes con resistencia tardía³⁴.

Sin embargo, este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios^{35, 36}.

También se ha sugerido que el menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de SNCR y el inicio del tratamiento con rituximab se asocia a mejores tasas de respuesta. Esto puede explicarse por la aparición de cambios histológicos irreversibles, como fibrosis y glomeruloesclerosis, en situaciones de proteinuria de larga evolución, lo cual se asociaría a una respuesta más pobre al tratamiento³⁷.

En conclusión, aunque el tratamiento con rituximab en el SNCR parece no ser tan eficaz como en el SNCD/SNRF, cada vez son más los estudios que describen un papel beneficioso en determinados pacientes. Ciertos factores, como el inicio temprano del tratamiento tras el diagnóstico, el desarrollo de corticorresistencia tardía, el control de la proteinuria o el empleo de dosis repetidas, se han relacionado con mejores resultados. No obstante, son necesarios más estudios que determinen qué factores son los que realmente se relacionan con una mejor respuesta, para poder seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían de su empleo.

EFICACIA DEL RITUXIMAB EN LA RECIDIVA DEL SNCR POSTRASPLANTE

Aproximadamente entre el 30-40 % de los pacientes con SNCR que progresan a enfermedad renal terminal presentan una recurrencia tras el trasplante, lo cual implica un riesgo aumentado de pérdida del injerto. Tradicionalmente la plasmaféresis y dosis altas de ciclosporina han constituido el tratamiento de elección en dicha situación³⁹.

En el año 2005 se reportó el primer caso de tratamiento con rituximab de un niño de 12 años con recurrencia de síndrome nefrótico y trastorno linfoproliferativo posttrasplante, objetivándose una mejoría de la proteinuria⁴⁰. Desde entonces, se han notificado varias series de casos en las que rituximab se ha empleado como tratamiento en la recidiva posttrasplante renal de pacientes con SNCR⁴¹. En dos revisiones sistemáticas y un metaanálisis de la literatura se describe que la combinación de plasmaféresis y rituximab consigue una remisión (parcial o total) de la proteinuria en el 60-70 % de los pacientes con recidiva posttrasplante de esta enfermedad^{42, 43}.

Bien es cierto que es difícil evaluar la verdadera eficacia de rituximab, debido a la administración de tratamientos concomitantes en todos los casos⁴.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE RITUXIMAB

Rituximab es un tratamiento seguro y bien tolerado^{7, 24, 37}, siendo de carácter leve la mayor parte de los efectos adversos notificados tras su uso^{2, 10, 44}.

Los eventos más comunes son las reacciones relacionadas con la infusión (cefalea, fiebre, erupción cutánea, prurito, náuseas, rinitis, broncoespasmo), que en la mayoría de las ocasiones se resuelven con la administración de antihistamínicos y antipiréticos, así como la ralentización de la infusión⁴⁴. El mecanismo subyacente de dichas reacciones está relacionado con la liberación de citoquinas o quimiocinas secundaria a la apoptosis de las células B⁴. En pocos casos, los pacientes desarrollan reacciones anafilácticas graves, que precisan la interrupción del tratamiento^{5, 45}.

No obstante, aunque poco frecuentes, el empleo de rituximab no está exento de efectos adversos graves.

La neutropenia e hipogammaglobulinemia inducidas por rituximab pueden conducir al desarrollo de infecciones graves⁴⁶. Se han registrado casos de osteomielitis, bacteriemia, sepsis, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, hepatitis fulminante por reactivación del virus de la hepatitis B o leucoencefalopatía multifocal progresiva debida al virus JC^{44, 47, 48}. En un informe de casos, un niño con SN desarrolló una miocarditis fulminante secundaria a enterovirus que requirió trasplante cardíaco⁴⁹.

La tasa de infecciones es mayor durante el período de depleción de los linfocitos B, momento en el que es preciso estrechar el seguimiento². Pero, además, se han registrado casos de hipogammaglobulinemia persistente incluso tras la recuperación de las células B, que han precisado la administración regular de inmunoglobulinas intravenosas⁵⁰.

Otros efectos menos frecuentes incluyen reacciones mucocutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica), colitis ulcerosa, fibrosis pulmonar y neuropatía desmielinizante aguda⁵¹⁻⁵³.

El deterioro en la inmunovigilancia de las células T por efecto de rituximab se ha asociado a la aparición de malignidad secundaria (melanomas y otros tumores cutáneos)⁵⁴.

Finalmente, se ha notificado el desarrollo de anticuerpos anti-rituximab, cuya aparición está asociada con una disminución en la eficacia del fármaco y con reacciones a la infusión del mismo en subsiguientes administraciones⁵⁵.

OTROS ANTICUERPOS ANTI-CD20 EN EL SNI

Además de rituximab, en los últimos años se han desarrollado otros fármacos dirigidos frente a las células B, cuyo papel terapéutico en el SNI está siendo objeto de estudio.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado con mayor afinidad frente al CD20 de los linfocitos B, que se ha relacionado con mejores tasas de respuesta clínica y menos complicaciones⁵. Se ha propuesto como una opción terapéutica en aquellos pacientes que han presentado reacciones adversas graves de tipo alérgico

frente a rituximab⁵⁶. También se ha descrito como tratamiento eficaz en el SNI refractario y en los casos de recurrencia de glomeruloesclerosis segmentaria y focal postrasplante⁵⁷.

En un estudio retrospectivo publicado en 2021 con 14 niños con SNCD que habían recaído tras recibir tratamiento con rituximab, se planteó una terapia secuencial con obinutuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20) y daratumumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD38). Estos pacientes recibieron una dosis de 1000 mg/1,73 m² de obinutuzumab, seguida de una dosis de 1000 mg/1,73 m² de daratumumab dos semanas después. La depleción de las células B se alcanzó en todos los pacientes y la supervivencia libre de recaídas fue del 60 % a los 24 meses de la administración de obinutuzumab. Los autores concluyen que, en niños con SNCD difíciles de tratar, dicha estrategia combinada induce una depleción de células B y una remisión prolongada⁵⁸.

CONCLUSIONES

Rituximab es un fármaco eficaz en el tratamiento del SNCD/SNRF que permite alcanzar una remisión prolongada, reducir el número de recaídas y disminuir o incluso suspender la terapia con esteroides y otros inmunosupresores. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios para aclarar aspectos como el régimen de dosificación y la duración del tratamiento más eficaces.

En el SNCR la efectividad de rituximab es más limitada; la literatura publicada muestra unos resultados contradictorios en cuanto a tasa de respuesta. A pesar de ello, cada vez son más los estudios que describen resultados positivos y apoyan su uso en este tipo de pacientes. Todavía es necesario establecer cuáles son los factores que se relacionan con una mejor respuesta, para poder seleccionar a los sujetos que más se beneficiarían de su empleo.

Finalmente, aunque rituximab es considerado un tratamiento seguro y bien tolerado, hay que recordar que su uso se asocia con la aparición de efectos adversos graves, por lo que se debe realizar una vigilancia estrecha de los pacientes tratados con este fármaco. Además, serán necesarios estudios futuros que establezcan el perfil de seguridad de rituximab a largo plazo.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Iijima K, Sako M, Kamei K, Nozu K. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(9):1449-55.
2. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1273-81.
3. Jellouli M, Charfi R, Maalej B, Mahfoud A, Trabelsi S, Gargah T. Rituximab in The Management of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2018;197:191-7.e1.
4. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(1):17-24.
5. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD. Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:178.
6. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):Cd002290.
7. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):757-64.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
9. Delbet JD, Leclerc G, Ulinski T. Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab: may we predict circulating B lymphocytes recovery? *Pediatr Nephrol*. 2019;34(3):529-32.
10. Okutsu M, Kamei K, Sato M, Kanamori T, Nishi K, Ishiwa S, et al. Prophylactic rituximab administration in children with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):611-9.
11. Ravani P, Bonanni A, Rossi R, Caridi G, Ghiggeri GM. Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):710-20.
12. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(12):2051-9.
13. Piantoni S, Scarsi M, Tincani A, Airò P. Circulating CD4+ T-cell number decreases in rheumatoid patients with clinical response to rituximab. *Rheumatol Int*. 2015;35(9):1571-3.
14. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):122-8.
15. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):529-37.
16. Takahashi Y, Ikezumi Y, Saitoh A. Rituximab protects podocytes and exerts anti-proteinuric effects in rat adriamycin-induced nephropathy independent of B-lymphocytes. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(1):49-57.
17. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(7):794-7.
18. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2259-66.
19. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13157.
20. Iwabuchi Y, Miyabe Y, Makabe S, Nakano M, Manabe S, Karasawa K, et al. Comparison of the response of frequently relapsing steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome to rituximab therapy between childhood-onset and adult-onset disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12704.
21. Zachwieja J, Silska-Dittmar M, Żurowska A, Drożyńska-Duklas M, Hyla-Klekt L, Kucharska G, et al. Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(4):313-21.
22. Maxted AP, Dalrymple RA, Chisholm D, McColl J, Tse Y, Christian MT, et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):855-63.
23. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, et al. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(2):253-9.
24. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, et al. Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int*. 2020;97(2):393-401.
25. Stahl K, Duong M, Schwarz A, Wagner AD, Haller H, Schiffer M, et al. Kinetics of Rituximab Excretion into Urine and Peritoneal Fluid in Two Patients with Nephrotic Syndrome. *Case Rep Nephrol*. 2017;2017:1372859.
26. Kim JH, Park E, Hyun HS, Cho MH, Ahn YH, Choi HJ, et al. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(3):257-63.
27. Webb H, Jaureguiberry G, Dufek S, Tullus K, Bockenhauer D. Cyclophosphamide and rituximab in frequently relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):589-94.
28. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1308-15.
29. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2751-2.
30. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics*. 2015;136(1):e132-9.
31. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(2):257-64.

32. Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(7):1181-7.
33. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K. Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(2):353-7.
34. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, Rawat M, Dinda AK, Hari P, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):96-106.
35. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, et al. Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1117-24.
36. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(12):2207-12.
37. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):747-61.
38. Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, Rousseau A, Andreani M, Zaghrini C, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(8):1173-82.
39. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(4):496-502.
40. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(11):1660-3.
41. Kang HG, Ha IS, Cheong HI. Recurrence and Treatment after Renal Transplantation in Children with FSGS. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6832971.
42. Araya CE, Dharnidharka VR. The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant.* 2011;2011:374213.
43. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, et al. The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):104.
44. Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M, et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1238-49.
45. Fouda GE, Bavbek S. Rituximab Hypersensitivity: From Clinical Presentation to Management. *Front Pharmacol.* 2020;11:572863.
46. Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, Saida K, Machida H, Sato M, et al. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):91-6.
47. Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K, Miyairi I, Miyata I, et al. Atypical Pneumocystis jiroveci pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(1):145-9.
48. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):90-8.
49. Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(9):1875-9.
50. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-5.
51. Ardelean DS, Gonska T, Wires S, Cutz E, Griffiths A, Harvey E, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics.* 2010;126(1):e243-6.
52. Chaumais MC, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(9):1753-5.
53. Galassi G, Testa F, Bianchi F, Cappelli G, Chiari A. Acute demyelinating neuropathy associated with rituximab treatment in a patient with relapsing nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2017;6(2):215-6.
54. Velter C, Pagès C, Schneider P, Osio A, Brice P, Lebbé C. Four cases of rituximab-associated melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24(4):401-3.
55. Fujinaga S, Nishino T, Endo S, Umeda C, Watanabe Y, Nakagawa M. Unfavorable impact of anti-rituximab antibodies on clinical outcomes in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):2003-8.
56. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):181-4.
57. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, et al. Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(5):835-41.
58. Dossier C, Prim B, Moreau C, Kwon T, Maisin A, Nathanson S, et al. A global antiB cell strategy combining obinutuzumab and daratumumab in severe pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1175-82.