

¿El bloqueo de la convertasa C5 y del complejo de ataque de membrana C5b-9 con eculizumab modifica la progresión de la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria?

Ruggenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al; EAGLE Study Group. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:224-38.

Análisis crítico: M. Dolores Sánchez de la Nieta García¹, Mercedes Velo Plaza¹, Antonina Rodríguez Moreno¹, Ana I. Sánchez-Fructuoso¹, José Ramón Muñoz-Rodríguez²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

²Unidad de Investigación Traslacional. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2019;11(2):19-22

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio exploratorio piloto de fase 2, de cohorte prospectivo, de un solo brazo y abierto.

■ Asignación

- No referida.

■ Enmascaramiento

- No referido.

■ Ámbito

- Registro italiano de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) en el CRC Malattie Rare Aldo e Cele Dacco Ranicas del Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (Bérgamo, Italia).

■ Pacientes

- Diez casos de GNMP diagnosticados mediante biopsia renal de GNMP mediada por inmunocomplejos (GNMP-IC) o con depósito predominante de C3 (GNC3), con aclaramiento de creatinina > 20 ml/min/1,73 m², proteinuria persistente > 3,5 g/día en adultos o > 40 mg/m²/h (o 2 mg/mg de cociente proteína-creatinina en muestras aisladas de orina en niños), niveles séricos de C3 < 80 mg/dl y niveles plasmáticos de sC5b-9 > 1.000 ng/ml (correspondiente a la media + 10 veces la desviación estándar o de los valores de controles sanos) en al menos 2 mediciones consecutivas realizadas con una mediana de 10 semanas de diferencia, y que hubieran recibido tratamiento conservador estable durante los últimos 6 meses, incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Se excluyeron los pacientes mayores de 75 años, con evidencia de GNMP secundaria, con cam-

bios histológicos renales crónicos avanzados (> 50% de los glomérulos con esclerosis global y > 50% de la corteza renal con fibrosis intersticial y atrofia tubular), que hubieran recibido esteroides o inmunosupresores durante los últimos 6 meses o cualquier tratamiento clínico que se esperase que pudiera afectar a la finalización o los hallazgos del estudio. También se excluyeron las mujeres embarazadas o lactantes, o fértiles sin métodos anticonceptivos eficaces, los pacientes sin capacidad de entender los riesgos y beneficios potenciales del estudio o la incapacidad legal.

■ Intervenciones

Tratamiento secuencial con eculizumab durante 2 períodos de 48 semanas separados por 12 semanas de lavado (secuencial *off-on-off-on*).

■ Dosis y administración

Eculizumab intravenoso 900 mg semanal durante 4 semanas (> 40 kg de peso), posteriormente 1.200 mg cada 14 ± 2 días.

■ Variables de resultado

- Descenso de la proteinuria de 24 horas a las 24 y 48 semanas del tratamiento.
- Estabilización de la tasa de filtrado glomerular.
- Aumento de los niveles de albúmina.
- Aumento de los niveles de C3, C4 y C5b-9.

■ Tamaño muestral

Se trata de un estudio exploratorio piloto en una enfermedad muy rara, por lo que el tamaño de la muestra se determinó sobre la base del número esperado de pacientes potencialmente disponibles durante un pe-

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

río de reclutamiento predefinido de aproximadamente 1 año, en lugar de sobre la base de un cálculo de potencia.

Se contó con 10 pacientes inscritos en el estudio EA-GLE que recibieron terapia con eculizumab. Nueve de ellos completaron el segundo año de tratamiento.

■ Promoción

La farmacéutica Alexion financió y proporcionó eculizumab, sin tener participación en el diseño del estudio, en la interpretación de los resultados y en la realización o sumisión del artículo revisado para su publicación. Los autores declaran que no tienen otros intereses financieros.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se analizó un solo grupo, en el que se incluyeron 4 pacientes con GNC3 y 6 con GNMP-IC. Posteriormente se compararon 2 grupos: los no respondedores con los respondedores parciales.

Resultados

De los 10 pacientes estudiados, 3 presentaron remisión parcial y 7 fueron no respondedores.

Resultados primarios

- Reducción de proteinuria a las 24 y 48 semanas de manera estadísticamente significativa en el grupo global.
- Remisión completa (proteinuria < 0,3 g/día): ningún paciente alcanzó la remisión completa.
- Remisión parcial (proteinuria < 3,5 g/día con descenso del 50% desde proteinuria basal): 3 pacientes alcanzaron la remisión parcial, 2 en el primer período de tratamiento y 1 en el segundo.
- No respuesta: 7 pacientes.

Resultados secundarios

- La tasa de filtrado glomerular (FG) se mantuvo sin cambios significativos en todo el período de estudio, pero transitoriamente y de manera significativa se incrementó en el período de lavado en los no respondedores. Un paciente progresó a insuficiencia renal terminal durante el segundo período de tratamiento.
- Descenso de albúmina sérica de manera significativa en todo el período de tratamiento.
- Los niveles de C3 estaban persistentemente descendidos en el período de estudio, pero transitoriamente y de manera significativa se incrementaron en el período de lavado en los no respondedores.
- Los niveles de C4 estuvieron siempre estables y en rango normal.
- Los niveles plasmáticos de sC5b-9 se normalizaron en el primer período de tratamiento, regresaron a niveles basales en el período de lavado y, de nuevo, se normalizaron en el segundo período de lavado en ambos grupos.
- Los pacientes respondedores parciales alcanzaron una reducción significativa de la proteinuria en el primer período de tratamiento. La proteinuria se incrementó a niveles basales en el período de lavado, revirtiendo en el segundo período de tratamiento.
- Los 3 pacientes respondedores, con remisión parcial, eran C3Nef (factor nefrítico del complemento C3) negativos. De los no respondedores, 2 eran C3Nef negativos y 5, C3Nef positivos.

Variable principal

Proteinuria a las 24 y 48 semanas.

Variables secundarias

- Proteinuria a 1, 12 y 36 semanas.
- Tasa de FG medida por aclaramiento de iohexol y que se calculó según la creatinina sérica por la fórmula CKD-EPI.
- Albúmina sérica.
- Niveles séricos de C3 y C4.
- Niveles plasmáticos de sC5b-9.
- Actividad de C3Nef.

Efectos secundarios

No graves:

- Reacciones agudas a la infusión de eculizumab que revirtieron espontáneamente.
- Dolor torácico y náuseas en la primera infusión en un paciente, resueltos sin hospitalización ni tratamiento.

- Cefalea con visión borrosa y hemianopsia transitoria en un paciente.
- Cefalea en 5 pacientes.

Graves: una neumonía por neumococo: hospitalizado, tratado y resuelto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con GNMP-IC o GNC3 con síndrome nefrótico persistente, la eficacia del tratamiento con eculizumab, que se evaluó por la respuesta de la proteinuria, es pobre e independiente de los valores séricos del complejo de ataque de membrana C5b-9. Esto sugiere un papel patogénico importante de otras vías dependientes de C3. El tratamiento con eculizumab en la GNMP estabiliza la tasa de pérdida de FG.

Los pacientes con el marcador C3Nef positivo no obtienen beneficio del tratamiento con eculizumab.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este es el primer estudio prospectivo en fase 2 en el que se emplea un anticuerpo anti-C5 (eculizumab) como tratamiento de la GNMP (mediada por anticuerpos o del tipo C3).

El diseño del ensayo incluía 2 períodos de 48 meses de tratamiento separados por un período de lavado de 12 semanas (diseño *on-off*). Se requerían, para recibir el eculizumab, niveles séricos elevados de la fracción de ataque de membrana del complemento (sC5b-9), y se asumió que esto podía ser predictor de respuesta a dicho tratamiento.

Basándose en el posible papel de las alteraciones de la regulación del complemento en la fisiopatología de esta nefropatía, otros autores han publicado casos clínicos aislados tratados con este anticuerpo, con el posible sesgo de publicación preferente de resultados positivos. La serie de Le Quintrec et al¹ es la más amplia que se ha publicado, recoge los datos clínicos solicitados por un cuestionario e incluye 26 pacientes tratados en diferentes hospitales de Francia y un centro de Canadá. Sin embargo, no es una población tan homogénea, ni en el tipo de paciente ni en los tratamientos adicionales recibidos, como en esta serie de Ruggenenti tratados todos en el Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Las 2 publicaciones coinciden en la falta de eficacia de eculizumab en esta nefropatía, en claro contraste con el efecto tan relevante que tiene en otra patología mediada por el complemento como es el síndrome hemolítico-urémico. Los franceses describen una respuesta completa en el 25% de los casos, parcial en otro 25% y ausencia de respuesta en el 50% de los enfermos. En este trabajo se obtienen también unos decepcionantes resultados evaluados por la falta de respuesta de la proteinuria, aunque se estabiliza la pérdida de FG.

El dato más interesante, que ambos autores coinciden en señalar, es que los valores de las concentraciones séricas de sC5b-9 o de los otros componentes de la vía alternativa del complemento no permiten predecir la respuesta al tratamiento. Además, el descenso de los valores de sC5b-9 con eculizumab no se sigue del mismo efecto antiproteinúrico en todos los pacientes. Estos hallazgos podrían indicar que la inhibición del factor C5 se dirige solo a un aspecto de la nefropatía (la inflamación glomerular mediada por el complejo C5b-9), con una acción más limitada sobre el principal agente causal de la enfermedad (el depósito de inmunoglobulinas o activación persistente de la C3 convertasa). Probablemente los nuevos fármacos dirigidos a modular la C3 convertasa transformen radicalmente el tratamiento, al menos de la glomerulopatía C3. Se ha postulado que el depósito histológico en el tejido renal de determinadas fracciones del complemento, como C5b-9, puede dirigir el tratamiento más idóneo, pero, en el momento actual, los resultados son controvertidos².

En esta serie italiana, la presencia de C3Nef es un marcador de mala respuesta al tratamiento que se podría explicar por el efecto de este autoanticuerpo, con activación persistente de la C3 convertasa, y el consiguiente depósito de C3b y sus fragmentos en el riñón.

Por último, hay que destacar que el trabajo señala la infraestimación de FG que se calculó por CKD-EPI con respecto al que se midió por aclaramiento de iohexol en pacientes con síndrome nefrótico, y alerta del error de apreciación de la función renal por la citada fórmula.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Pobre eficacia del tratamiento prolongado con eculizumab en la GNMP medida como respuesta de la proteinuria, pero con estabilización de la pérdida de FG.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento de la glomerulonefritis membranoproliferativa

Subtema: Eculizumab

Tipo del artículo: Tratamiento

Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Glomerulopatía C3. Eculizumab

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO de RECOMENDACION: Débil

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

Los autores del análisis crítico de este artículo declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:84-92.
2. Wilson HR, Medjeral-Thomas NR, Gilmore AC, Trivedi P, Seyb K, Farzaneh-Far R, et al. Membrane attack complex in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95:655-65.