

¿Es efectivo el rituximab para prevenir la recurrencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria en el postrasplante renal?

Garrouste C, Canaud G, Büchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, et al. Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation*. 2017;101:649-56.

Análisis crítico: M. Carmen Ruiz Fuentes, Carmen de Gracia Guindo, Antonio Osuna Ortega

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

NefroPlus 2017;9(2):69-71

■ Objetivo

Valorar la indicación de uso de rituximab (RTX) en la recurrencia de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) tras trasplante renal, y el posible beneficio de su uso en relación con la tasa de remisión y la supervivencia del injerto a los 5 años.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo, multicéntrico, de 13 centros, a partir de 2 bases de datos (una perteneciente a 12 centros y otra de 1 único centro). El seguimiento se realizó desde enero de 2007 hasta junio de 2014.

■ Ámbito



Pacientes trasplantados renales pertenecientes a 13 centros franceses del grupo Spiesser.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes trasplantados renales con recurrencia de GESF postrasplante (proteinuria > 2 g/día) que habían recibido tratamiento convencional (plasmaféresis, dosis elevadas de anticalcineurínicos y esteroides) junto con RTX durante el período de estudio y en los centros participantes.

Criterios de exclusión

No definidos como tales, aunque rechazan pacientes trasplantados renales que presentan proteinuria por otras causas como rechazo agudo, glomerulitis o glomerulopatía del trasplante.

■ Variables del estudio

Variable principal

- Tasa de remisión de GESF recurrente postrasplante renal tras el tratamiento con RTX.
- Se consideró recurrencia la presencia de proteinuria > 2 g/día sin evidencia de rechazo agudo, glomerulitis o glomerulopatía del trasplante en el injerto.
- El tratamiento intensivo se inició después de 3 días de proteinuria en rango nefrótico sin remisión espontánea.

- El tipo de recurrencia se definió según la clasificación de Cameron: inmediata (< 48 h), precoz (< 3 meses) y tardía (> 3 meses).
- Se consideró respuesta a tratamiento: completa como proteinuria < 0,3 g/día, y parcial como descenso de proteinuria del 50% respecto a la basal y < 3 g/día.

Variables secundarias

- Eventos adversos mayores (infecciones) asociadas al uso de RTX. Supervivencia del injerto a los 5 años.

■ Métodos estadísticos

El análisis estadístico realizado se basó en el estudio de las características demográficas de todo el grupo mediante distribución para datos continuos asumiendo normalidad (Shapiro-Wilk). La comparación de grupos con respecto a la respuesta al tratamiento se realizó mediante χ^2 y test de Fisher en el caso de variables categóricas, así como t de Student y Mann-Whitney en variables cuantitativas, para las variables independientes. Para la realización de análisis univariante en la comparación de supervivencia del injerto de grupos independientes, se utilizó el test *log-rank*, y no se pudo realizar modelo de Cox debido al reducido tamaño de la muestra y a que los pacientes respondedores no presentaban evento (supervivencia del injerto 100%), por tanto se realizó test *log-rank* estratificado según covariables de relevancia clínica, edad, primer trasplante y proteinuria.

■ Promoción y conflicto de intereses

No declarados por los autores.

■ Resultados principales

- Evaluación del grupo completo de 19 pacientes según la respuesta al tratamiento con RTX:
 - En relación con la tasa de filtrado glomerular (FG), los pacientes respondedores presentaban mejor tasa de FG (MDRD $43,41 \pm 19,51$ ml/min/1,73 m²) que los no respondedores ($25,4 \pm 2,4$ ml/min/1,73 m²) de forma significativa a partir de los 12 meses. La remisión completa se presentó en el 47% de los pacientes y la parcial, en un 16%.

- La tasa de supervivencia global del injerto a los 5 años fue del 77,4%. Por grupos según respuesta fue del 100% al año en los respondedores, siendo del 85% en los no respondedores ($p = 0,01$). A los 5 años también existía diferencia significativa entre los 2 grupos, siendo la supervivencia del 100 y el 36,5%, respectivamente ($p = 0,01$). En el análisis multivariante estratificado según edad, primer trasplante y proteinuria se confirmaban dichos resultados.
- Descripción de casos según el grupo al que se asignan. En esta clasificación no hay inferencia estadística, son datos descriptivos de series de casos en los que se hace hincapié en la respuesta, la supervivencia del injerto y las complicaciones infecciosas en el primer año tras la administración de RTX (tabla 1):
 - *Grupo 1*: tratamiento con anticalcineurínico, esteroides y plasmaféresis (PF) asociado a 2 dosis de RTX.
 - *Grupo 2*: administración de RTX tras fallo en tratamiento con anticalcineurínico, esteroides y PF.
 - *Grupo 3*: administración de RTX para destete de PF o recurrencia prematura tras suspensión de PF.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los datos de este estudio indican que RTX puede alcanzar o mantener la remisión de la GESF recurrente en más de la mitad de los casos, y puede ser útil en los casos de GESF resistente a los tratamientos convencionales.

La remisión está asociada a una estabilización en la tasa de FG desde el año postrasplante en los pacientes respondedores, pero esta no se mantiene en los no respondedores.

La supervivencia a los 5 años fue del 100% en los pacientes respondedores y del 36,5% en los no respondedores.

Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos alentadores resultados.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

La GESF representa una de las enfermedades glomerulares con mayor incidencia de progresión a la insuficiencia renal crónica y una alta tasa de recurrencias en el trasplante renal, lo que genera un mal pronóstico en los resultados de supervivencia del injerto en estos pacientes.

Tabla 1. Datos descriptivos de series de casos en cuanto a respuesta, supervivencia del injerto y complicaciones infecciosas en el primer año tras la administración de rituximab (RTX)

	Grupo 1 (n = 6)	Grupo 2 (n = 10)	Grupo 3 (n = 3)
Respuesta a RTX	Remisión 4/6	Remisión 5/10	Remisión 3/3
	1 parcial	1 parcial	1 parcial
	3 completa	4 completa	2 completa
Supervivencia de injerto	2 pérdidas de injerto en no respondedores	2 pérdidas de injerto en no respondedores	
Determinación de CD19	1 paciente (> 20/ μ l)	No	Todos los pacientes (> 20/ μ l)
Complicaciones infecciosas en el primer año pos-RTX	En 4/6 pacientes: – 4 infecciones bacterianas – 1 infección por CMV – 1 infección pulmonar por <i>Pneumocystis</i>	En 8/10 pacientes: – 9 infecciones bacterianas – 1 infección por BK – 1 manifestaciones cutáneas por HSV	En 2/3 pacientes: – 3 infecciones bacterianas – 1 hepatitis crónica E – 1 dermatofitosis extensa

BK: poliomavirus BK ; CMV: citomegalovirus; HSV: virus del herpes simple.

El tratamiento de la GESF en el trasplante renal ha sufrido un cambio en los últimos años, pero desafortunadamente la mayoría de los trabajos publicados se basa en estudios de pocos casos o casos aislados, con resultados dispares. Esto se puede deber, entre otras causas, a que los estudios son retrospectivos, con diseño no controlado y un limitado número de pacientes y corto período de seguimiento^{1,2}. Este estudio presenta las limitaciones referidas anteriormente.

La principal variable del estudio es la tasa de remisión tras el uso de RTX. La relación entre esta variable y el tratamiento con RTX es difícil de asumir en algunos grupos del estudio, dado que los pacientes se han tratado de forma simultánea con otros tratamientos (PF, altas dosis de esteroides y altas dosis de anticalcineurínicos), suponiendo por tanto un factor de confusión.

Aunque en el estudio no se describen de forma clara los criterios de exclusión, sí se menciona que se descartan pacientes que en la biopsia presentan rechazo agudo o glomerulitis. Sin embargo, existe un 25% de pacientes a los que no se les realizó estudio histológico y que pudieron no cumplir los criterios de inclusión principales.

El análisis de supervivencia del injerto a los 5 años, del cual los autores extraen que un 100% de los pacientes se definen como respondedores (tienen injerto funcional a los 5 años), está basado en el análisis de una muestra de solo 3 pacientes en ese punto de seguimiento.

Al estratificar por las distintas covariables en el análisis estadístico, el número de pacientes es muy limitado para realizar dicho análisis.

En el análisis del FG medido por MDRD, entre respondedores y no respondedores, los autores no tienen en cuenta otras covariables (diabetes, hipertensión arterial, etc.) que pueden intervenir en él.

Este estudio, a pesar de sus limitaciones, abre una puerta a la realización de estudios prospectivos, controlados y aleatorizados.

■ CONCLUSIÓN

Consideramos que en este estudio, al ser retrospectivo y no estar bien definidos los criterios de tratamiento con RTX, es difícil atribuir al uso de RTX la mejoría en el pronóstico de GESF recurrente en el trasplante renal.

De acuerdo con los autores, se deben realizar estudios prospectivos controlados y aleatorizados en este tipo de pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Recurrencia de glomerulonefritis en el trasplante renal

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Trasplante renal. Glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Rituximab

NIVEL DE EVIDENCIA BAJO: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil —GRADE (www.gradeworkinggroup.org) divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil—.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Messina M, Gallo E, Mella A, Pagani F, Biancone L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World J Transplant.* 2016;6:54-68.
2. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 2006;354:1961-3.