

¿Resulta eficaz el uso de rituximab como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la recidiva de la glomerulonefritis focal y segmentaria postrasplante?

Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, Büchler M, Caillard S, Couzi L, et al. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study. *Am J Transplant*. 2021;21:3021-33.

Análisis crítico: Lara Belmar Vega, Juan Carlos Ruiz San Millán


Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Grupo de Trasplante y Autoinmunidad. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander


NefroPlus 2022;14(1):59-62

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio retrospectivo observacional multicéntrico.


■ Asignación

 No procede según el tipo de estudio.

■ Enmascaramiento

 No procede según el tipo de estudio.

■ Ámbito

 Los pacientes son reclutados de 21 centros trasplantadores de Francia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Trasplante renal entre el 31 de diciembre de 2004 y el 31 de diciembre de 2018.
- Tratamiento convencional (plasmaféresis [PF] + corticoides [CE] + inhibidor de la calcineurina) para la recidiva de glomerulonefritis focal y segmentaria (rGNFyS) postrasplante.

■ Criterios de exclusión

- Reducción de proteinuria tras la suspensión de inhibidores de mTOR (mammalian Target of Rapamycin).
- Ausencia de datos disponibles.

Se establecen dos criterios para la clasificación de la población.

■ Primer criterio

Se definen 2 grupos en función del tratamiento recibido para la rGNFyS postrasplante:

- Grupo 1 (G1): tratamiento convencional (n = 109).
- Grupo 2 (G2): tratamiento convencional + rituximab (RTX) (n = 39).

En el grupo G1 se definieron dos subgrupos:

- G1a: pacientes que no respondieron al tratamiento convencional y fueron tratados con RTX (n = 19).
- G1b: pacientes que habían logrado la remisión con el tratamiento convencional y fueron tratados con RTX para permitir la interrupción temprana de PF (n = 12).

■ Segundo criterio

Se definen dos grupos en función de si los pacientes lograron una remisión total o parcial de la rGNFyS tras el correspondiente tratamiento (convencional o combinado).

- Pacientes respondedores (n = 108).
- Pacientes no respondedores (n = 30).

■ Intervenciones

No procede según el tipo de estudio.

■ Variables de resultado


■ Variable principal

- Remisión parcial o total de la rGNFyS:
 - Parcial: proteinuria < 2 g/día y reducción del 50% respecto a la inicial.
 - Completa: proteinuria inferior a 0,3 g/día.

■ Variables secundarias

- Tiempo hasta la remisión.
- Supervivencia del injerto.
- Supervivencia del paciente.
- Infección grave: infección oportunista o que requiere hospitalización.

■ Tamaño muestral

 Población analizada: n = 148.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis en función del tratamiento recibido

En los pacientes del grupo 2 en comparación con los del grupo 1 se observó una menor edad en el momento del trasplante renal (TR), mayor frecuencia de tratamiento con ciclosporina para la enfermedad de sus riñones nativos y mayor frecuencia de tratamiento preventivo el día del trasplante (tabla 1).

Un total de 118 pacientes (79,73%) lograron una remisión parcial o total de la rGNFyS tras el tratamiento. A pesar de que la recidiva de la GNfYs se produjo de forma más temprana en el grupo que recibió terapia complementaria con RTX, no se observaron diferencias en los porcentajes, tiempos de remisión, supervivencia del injerto a 10 años o número de infecciones, entre el grupo con tratamiento convencional (G1) y el grupo con tratamiento combinado (tratamiento convencional + RTX) (G2) (v. tabla 1).

Análisis en función de la respuesta al tratamiento

En función de la respuesta al tratamiento (respondedores frente a no respondedores), se observó:

- Una supervivencia del injerto a los 10 años significativamente mayor en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores.
- La remisión inicial de la rGNFyS no afectó de forma significativa a la supervivencia de los pacientes a 10 años (tabla 2).

Eficacia de rituximab en caso de fracaso o interrupción del tratamiento convencional

En el subgrupo G1a, 11 pacientes (57,9%) lograron la remisión (6 remisión parcial y 5 remisión completa) después de una mediana de tiempo de 102 (8-141) días después de la primera infusión.

En el subgrupo G1b, de los 12 pacientes, 7 (58,3%) presentaron al menos una recaída en una mediana de tiempo de 490 (106-1001) días, 8 pacientes (66,7%) experimentaron infecciones graves y 2 tuvieron pérdida del injerto por *shock* cardiogénico o rechazo agudo humoral a los 32 y 37 meses, respectivamente.

Tabla 1. Análisis en función del tratamiento recibido

	Grupo 1 (n = 109)	Grupo 2 (n = 39)	p
Edad (años)	41,4 ± 13,3	35,7 ± 12,9	0,05
Tratamiento previo al trasplante renal con ciclosporina, n (%)	47/102 (46,1)	28/39 (71,8)	0,05
Tratamiento preventivo tras el trasplante renal, n (%)	30 (27,5)	27 (69,2)	0,006
Días hasta rGNFyS, Md (RIC)	8 (3-57)	4 (1-11)	0,05
Remisión, n (%)			
Parcial	90 (82,6)	28 (71,8)	0,08
Completa	50 (45,9)	19 (48,7)	0,88
Días hasta la remisión, Md (RIC)			
Parcial	21 (8-48)	14 (4-74)	0,53
Completa	46 (26-116)	66 (17-150)	0,65
Supervivencia del injerto a 10 años, % (IC95%)	51,6 (37,8-63,8)	66,4 (46,5-80,3)	0,66
Infección grave, n (%)	87 (79,5)	28 (71,4)	0,40

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Md: mediana; rGNFyS: recidiva de glomerulonefritis focal y segmentaria; RIC: rango intercuartílico.

Traducida del artículo comentado con permiso de John Wiley and Sons, en representación de la American Society of Transplantation y la American Society of Transplant Surgeons (© 2021).

Tabla 2. Análisis en función de la respuesta al tratamiento

	Respondedores (n = 118)	No respondedores (n = 30)	p
Supervivencia del injerto a 10 años, % (IC95%)	64,7% (49,9-76,1)	17,9% (4,9-37,5)	<0,001
Supervivencia del paciente a 10 años, % (IC95%)	86,9% (72,5-94,1)	73,7% (14,1-95,4)	0,41

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Análisis multivariante

Respuesta al tratamiento

Los pacientes que habían recibido al menos un ciclo de terapia inmunosupresora para el tratamiento de la rGNFyS en el riñón nativo tenían una probabilidad reducida de responder al tratamiento después del TR (*odds ratio* [OR] = 0,13; IC95% de 0,02-0,81; p = 0,03).

Riesgo de infección

Una hipogammaglobulinemia < 5 g/l a los 3 meses del inicio del tratamiento se asoció con riesgo de contraer una infección grave (OR = 6,43, IC95% de 1,54-26,91; p = 0,01).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de RTX puede ser de utilidad para el tratamiento de la rGNFyS postrasplante cuando el tratamiento convencional ha fracasado sin incremento del riesgo de complicaciones. No obstante, se precisa investigar el perfil de los pacientes potencialmente respondedores a esta terapia.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La rGNFyS tras el trasplante renal es frecuente (30-50%) y se asocia con una supervivencia reducida del injerto. Varios estudios, en su mayoría de carácter observacional y de pequeño tamaño, han tratado de evaluar la eficacia de la combinación de RTX y PF en la prevención y tratamiento de la rGNFyS tras el TR, sin llegar a resultados concluyentes. El estudio de la fisiopatología de la rGNFyS se ha centrado en los últimos años en la identificación de mutaciones genéticas en los genes que codifican proteínas podocitarias y del diafragma de hendidura, así como en la presencia de factores inmunológicos y causas sistémicas. No obstante, aunque la causa real de la enfermedad sigue sin estar esclarecida, parece obvio que la fisiopatología de la entidad es de carácter multifactorial.

Datos experimentales y clínicos sugieren la existencia de factores permeabilizantes circulantes, como el receptor activador del plasminógeno tipo urocinasa soluble (suPAR), el factor de citocina similar a la cardiotrofina 1 (CLCF-1) y la apolipoproteína A-Ib (ApoA-Ib), en la patogenia de la rGNFyS, que pueden conducir a la lesión podocitaria y al aumento de la permeabilidad glomerular, habiéndose comprobado la eficacia de la PF en la eliminación de estos factores. Por otro lado, el análisis histológico de riñones trasplantados afectados de rGNFyS revela diversos grados de infiltración linfocítica, lo que sugiere que la rGNFyS podría ser una enfermedad mediada por anticuerpos, lo que sustentaría la razón de asociar RTX a la PF en el tratamiento de la rGNFyS con el objetivo de inhibir la producción de anticuerpos, así como de eliminar los factores de permeabilidad circulatoria. Los análisis de la eficacia de RTX en pacientes con rGNFyS se derivan de estudios de casos y series pequeñas de pacientes y, por tanto, deben interpretarse con cautela y, aunque su eficacia parece limitarse a un subconjunto de pacientes, el análisis se ve obstaculizado por el hecho de que la mayoría de los pacientes reciben de forma concomitante PF.

El estudio resulta metodológicamente correcto para los objetivos perseguidos por los autores y los resultados se presentan de forma adecuada. Confirman los resultados mostrados en estudios previos que señalan que el uso de RTX (ya sea solo o en combinación con PF) no altera el riesgo de la rGNFyS tras el trasplante renal, ni que la combinación de RTX y PF resulte más eficaz que el tratamiento estándar en adultos con rGNFyS postrasplante. Entre las limitaciones más importantes del estudio se encuentran su carácter multicéntrico y retrospectivo, que dificulta un protocolo uniforme para la prevención y el tratamiento de la rGNFyS, así como la ausencia de biopsia para confirmar la rGNFyS en 38 de los 148 pacientes (25,7%).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque el uso de RTX como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de la rGNFyS en pacientes adultos no supone ventajas adicionales, su uso en determinados pacientes no respondedores al tratamiento convencional, cuyo fenotipo aún no ha sido determinado, podría resultar eficaz.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulonefritis focal y segmentaria

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Glomerulonefritis focal y segmentaria. Trasplante renal. Síndrome nefrótico. Recurrencia. Plasmaféresis. Rituximab

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Boonpheng B, Hansrivijit P, Thongprayoon C, Mao SA, Vaitla PK, Bathini T, et al. Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant.* 2021;11:303-19. doi: 10.5500/wjt.v11.i7.303.

Hansrivijit P, Ghahramani N. Combined rituximab and plasmapheresis or plasma exchange for focal segmental glomerulosclerosis in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:1377-87. doi: 10.1007/s11255-020-02462-6.

Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaio Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:247-56. doi: 10.2215/CJN.08970719.