

¿Es igual de eficaz tratar con rituximab reduciendo las dosis de esteroides y anticalcineurínicos que la pauta habitual para mantener la remisión o el grado de proteinuria del síndrome nefrótico idiopático corticodependiente en niños?

Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, 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;6:1308-15.

Análisis crítico: **Mar Espino-Hernández**

Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jul.11640

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico de no inferioridad, abierto y controlado, con seguimiento a 3 meses.

■ Asignación

- Aleatorización centralizada por bloques permutados de diferente tamaño y estratificada por centro y signos de toxicidad.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado para las enfermeras y los médicos que incluyen a los pacientes, pero ciego para los investigadores que evalúan el seguimiento.

■ Ámbito

- Una Unidad de Nefrología de Canadá y seis de Nefrología Pediátrica en Italia.

■ Pacientes

- Niños menores de 16 años, con aclaramiento de creatinina > 60 ml/min/1,73 m², con síndrome nefrótico corticosensible y dependiente de prednisona e inhibidores calcineurínicos, que han recibido tratamiento al menos un año y en remisión por lo menos 6 meses (proteinuria inferior a 4 mg/m²/hora). Se realiza cribado de 150 pacientes, de los cuales se excluyen 96 por corticorresistencia (24), corticodependencia en monoterapia a altas dosis (11) y corticodependencia en monoterapia (61), aleatorizando finalmente a 54.

■ Intervenciones

Tras un período de observación de un mes, se aleatorizan de forma estratificada según presenten efectos secundarios a esteroides e inhibidores calcineurínicos. En el grupo de intervención se inicia tratamiento con rituximab: una dosis o dos dosis en los pacientes con toxicidad, con reducción de las

dosis de prednisona a partir de los 30 días y retirada a los 45 días. Dos semanas después, se baja al 50% la dosis del anticalcineurínico y se retira en otros 15 días, siempre que la proteinuria sea < 1 g/día. En el grupo control, si la proteinuria es inferior a 1 g/día, se inicia descenso de prednisona e inhibidores calcineurínicos siguiendo la misma pauta. Las recaídas se tratan igual en ambos grupos, con prednisona a un máximo de 2 mg/kg/día. El protocolo y los documentos de consentimiento informado fueron aprobados por los comités éticos de cada centro.

■ Variables de resultado

Principal: cambio porcentual de proteinuria a los 3 meses.

Secundaria: número de recaídas completas, definidas por proteinuria > 40 mg/h/m², o parciales, definidas por proteinuria entre 20 y 40 mg/h/m², junto a hipoalbuminemia o dislipidemia.

■ Tamaño muestral

- Estimado en 54 pacientes para demostrar la no inferioridad del rituximab frente al tratamiento estándar con prednisona e inhibidores calcineurínicos, con una potencia de 90%. Se asume una distribución logarítmica normal con un coeficiente de variación de 1,5 en la escala original y una razón de media geométrica de 3 como margen de no inferioridad. Se estima en 5% el riesgo de retirada y comparación múltiple.

■ Estadística

Análisis por intención de tratar. Transformación logarítmica de la proteinuria a los 3 meses y análisis por modelo de covarianza con el tratamiento, toxicidad e interacciones como factores y la proteinuria basal como covariable. El riesgo de recaída se estu-

dió por regresión logística y los datos ausentes a los 3 meses se trataron como el peor escenario posible, es decir, presentes en la rama de rituximab y ausentes en el grupo control. Se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar las recaídas al año. Todos los test fueron bilaterales y se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$.

■ Promoción

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses. Se agradece a las siguientes instituciones el apoyo financiero y logístico: Instituto Giannina Gaslini, Ministerio de Salud «Ricerca Corrente», The Renal Child Foundation, Fondazione Mara Wilma e Bianca Querci y Fondazione La Nuova Speranza.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se aleatorizan 54 niños en dos grupos de 27 que no presentaban diferencias basales significativas en edad, peso, sexo, duración de la enfermedad, histología renal en los casos en los que se disponía de esta información, toxicidad esteroidea, toxicidad por inhibidores calcineurínicos, terapia con citostáticos, dosis de prednisona, tratamiento con ciclosporina o tacrolimus, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, proteinuria, albúmina, colesterol, creatinina sérica y recuento de leucocitos.

Variable principal

Proteinuria a los 3 meses en pacientes tratados con rituximab frente al tratamiento habitual: se realiza un análisis de regresión con las medias geométricas de la proteinuria al final del estudio y el cambio en porcentaje debido a la intervención sin considerar la toxicidad (modelo 1) y teniendo en cuenta la presencia y ausencia de esta (modelo 2). En ambos modelos se incluye la proteinuria basal, intervención y dosis de prednisona. El modelo 1 falla en rechazar la hipótesis nula de inferioridad del rituximab al compararlo con la terapia estándar ($p < 0,003$). El modelo 2, que incluye la interacción entre la toxicidad y la intervención, muestra que la proteinuria es similar en los niños con toxicidad ($p = 0,425$) y más baja en los niños sin toxicidad ($p < 0,001$). La prednisona y los inhibidores de los calcineurínicos solo se reducen en el brazo del rituximab en ambos estratos.

Tabla 1. Resultados, variable principal y secundarias

	Grupo rituximab (n = 27)	Grupo control (n = 27)
Proteinuria a los 3 meses	0,11 (0,06-0,2)	0,36 (0,21-0,62)
Porcentaje de reducción		69,8 (86,0-34,7)
Recaídas a los 3 meses n (%)	5/27 (18,5)	13/27 (48,1)
RAR (%) (IC 95%)		29,6 (5,8-53,5)
RRR (%) (IC 95%)		0,38 (0,16-0,93)
NNT (IC 95%)		4 (2-18)
Libre de medicación a 3 meses n (%)	17/27 (63)	1/27 (3,7)
RAR (%) (IC 95%)		-59,3 (-78,8 a -39,7)
NNT (IC 95%)		-2 (-3 a -2)

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario tratar para beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Efectos adversos

Un paciente desarrolló broncoespasmo e hipotensión en la segunda infusión de rituximab. Otros dos casos tuvieron un broncoespasmo inicial que requirió reducir el ritmo de infusión en la Unidad de Cuidados Intensivos. Dos pacientes presentaron fiebre con eritema migratorio y artritis en la cadera después de 2 y 6 días de la infusión; se recuperaron en 24-48 horas con antiinflamatorios no esteroideos. El recuento de CD20 se redujo a $< 1\%$ en el primer mes en todos los pacientes tratados. Después de 3 meses, el recuento de CD20 era todavía indetectable en todos los casos con excepción de 3 (uno con toxicidad y otro sin ella).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El presente estudio sugiere que el rituximab no es inferior a la prednisona ni a los inhibidores calcineurínicos para mantener la remisión a corto plazo en los niños con síndrome nefrótico idiopático dependiente de corticoides e inhibidores calcineurínicos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El paciente con síndrome nefrótico dependiente de corticoides e inhibidores calcineurínicos tiene el riesgo de presentar efectos secundarios importantes por la medicación. La opción de reducir la dosis e incluso de retirar el tratamiento sin incrementar los efectos secundarios resulta muy atractiva, aunque en el momento actual no podemos asegurar que los efectos secundarios del rituximab a largo plazo vayan a ser inferiores a los que conocemos de los corticoides e inhibidores calcineurínicos que sí constituyen un arsenal terapéutico ampliamente probado y con efectos adversos conocidos. El trabajo metodológicamente es correcto a pesar de no tener enmascaramiento; hay estimación del tamaño muestral, aleatorización de los pacientes y estratificación según presencia o no de efectos secundarios. Sin embargo, al incluir pacientes sin efectos secundarios a la medicación habitual, cabe preguntarse si realmente a largo plazo estos pacientes tendrán más beneficios que efectos secundarios no conocidos, sin olvidar que estamos hablando de pacientes pediátricos. Este trabajo da una opción de tratamiento efectivo con evidencia científica para los pacientes con dependencia de corticoides e inhibidores calcineurínicos con efectos secundarios a estos, pero el corto período de seguimiento no puede asegurar la ausencia de efectos secundarios relevantes a largo plazo para aquellos pacientes que estén controlados sin efectos secundarios con otros fármacos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El rituximab es una opción terapéutica tan buena como la asociación de corticoides e inhibidores calcineurínicos para aquellos pacientes que tengan efectos secundarios, ya que permite reducirlos e incluso retirarlos manteniendo la remisión o el nivel de proteinuria y disminuyendo el número de recaídas. Sin embargo, dado que se han descrito efectos secundarios severos con rituximab, el corto período de seguimiento no hace recomendable su uso en pacientes sin intolerancia a los fármacos habituales.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Síndrome nefrótico dependiente de corticoides o de inhibidores calcineurínicos.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Síndrome nefrótico idiopático infantil. Corticodependencia. Inhibidores calcineurínicos. Rituximab.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).