

## ¿La depleción de células B periféricas tras rituximab logra la remisión completa en la nefritis lúpica?

Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. *Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1502-9.

Análisis crítico: Adoración Martín-Gómez<sup>1</sup>, Miguel Ángel Frutos Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nefrología. Hospital del Poniente. El Ejido, Almería

<sup>2</sup> Nefrología. Hospital Regional de Málaga. Málaga

NefroPlus 2019;11(1):41-43

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

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Subanálisis del estudio LUNAR. Incluye solo el grupo aleatorizado que recibió rituximab. Realizado entre enero de 2006 y enero de 2009.

### ■ Objetivo

Analizar la depleción analítica de linfocitos B tras el tratamiento con rituximab, y la relación entre dicha depleción con la remisión clínica de la nefritis.

### ■ Asignación



No procede.

### ■ Enmascaramiento



No procede.

### ■ Ámbito



Cincuenta y dos hospitales de Estados Unidos y Latinoamérica

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos con edades de 16-75 años, con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico —LES— (ACR, American College of Rheumatology) y biopsia renal de nefritis lúpica —clases III y IV— (aislada o en combinación con clase V). Además de presentar cociente proteína/creatinina > 1 mg/mg en orina recogida durante 24 h.

#### ■ Criterios de exclusión

Pacientes con esclerosis glomerular > 50% o filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD < 25 ml/min.

### ■ Intervenciones

Tratamiento con 1 g de rituximab los días 1, 15, 168 y 182; pulsos de 1 g de 6-metil prednisolona los días 1 y 3; micofenolato mofetil a dosis de 3 g/día como man-

tenimiento, y prednisona a dosis inicial de 0,75 mg/kg/día con descenso a 10 mg/día en la semana 16. El pico de rituximab alcanzado se cuantificó con muestra extraída a los 30 min de la infusión.

### ■ Variables de resultado

- Depleción total o completa de células B (DT) (CD19 = 0). Medida por citometría de flujo en intervalos prefijados hasta la semana 78.
- Remisión completa (RC). Cociente proteínas/creatinina en orina < 0,5 mg/mg y creatinina sérica normal o incremento inferior al 15% medidos en las semanas 52 y 78.

### ■ Tamaño muestral



El total de la muestra fue de 73 pacientes. Cinco no fueron incluidos en los análisis por falta de medidas de CD19, por lo que al final el estudio quedó en 68 participantes.

### ■ Estadística

Se utilizó análisis de regresión logística para evaluar la estimación de asociación entre medidas de depleción completa y respuesta completa. Inicialmente con análisis univariante entre variables predictoras y variables resultado. Posteriormente, solo las variables que mostraron una asociación significativa con el objetivo primario ( $p < 0,05$ ) se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariable.

Las variables evaluadas incluyeron características basales que mostraron diferencias significativas entre los que alcanzaron remisión completa frente a los que no: valores de monocitos, duración de la nefritis lúpica, raza y picos de rituximab alcanzados. Los datos perdidos en la semana 78 fueron imputados con valores medidos hasta 60 días antes.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio LUNAR fue patrocinado por Genentech y Biogen Idec. Seis de los autores manifestaron haber recibido apoyo económico para investigación de Roche/Genentech.

Uno se definió como empleado de Merck y accionista de Roche/Genentech. Los 3 restantes no manifestaron conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Un 78% (53/68) de los participantes alcanzó DT en 365 días. Solo el 47% de estos presentaron RC en la semana 78. Se encontró relación entre los pacientes que alcanzaron DT y RC clínica en la semana 78 (*odds ratio* [OR]: 5,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,8;  $p = 0,03$ ), no así en la 52 (fig. 1).

La mediana de tiempo en alcanzar RC fue de 182 días (80-339). Entre los pacientes que alcanzaron DT, la mediana de tiempo para presentar RC fue de 170 días (109-254). El tiempo en alcanzar DT también se relacionó con la RC en la semana 78 (OR: 0,89; IC del 95%, 0,81-0,98;  $p = 0,02$ ), no así en la 52.

La mediana de duración de la DT fue de 64 días. Se encontró relación entre el tiempo de duración de la DT y el presentar RC en la semana 78 (OR: 4,1; IC del 95%, 1,5-11;  $p = 0,008$ ), no así en la 52.

Los pacientes que alcanzaron DT tenían mayor FGe (79 frente a 58 ml/min;  $p = 0,02$ ), mayor C3 (69 frente a 59 mg/dl;  $p = 0,03$ ), mayor albúmina (2,8 frente a 2,1 g/dl;  $p < 0,001$ ), mayor positividad de anti-Smith —anti-Sm— (el 32 frente al 7%;  $p = 0,05$ ), menor proteinuria (3,3 frente a 5,2 mg/mg;  $p = 0,008$ ) y menor síndrome nefrótico (el 28 frente al 73%;  $p = 0,002$ ) basales. También alcanzaron mayor nivel pico de rituximab (456 frente a 386  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p = 0,05$ ). En el multivariante, solo el síndrome nefrótico (OR: 0,12; IC del 95%, 0,03-0,50;  $p = 0,004$ ), positividad para anti-Sm (OR: 13,8; IC del 95%, 1,4-136;  $p = 0,002$ ) y niveles de rituximab (OR: 2,3; IC del 95%, 0,98-5,2;  $p = 0,05$ ) se asociaron a DT.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se apreció gran variabilidad en la depleción periférica de células B en pacientes con nefritis lúpica tratados con rituximab dentro del estudio LUNAR. Alcanzar depleción periférica completa de células B, así como la rapidez y duración de la depleción periférica total, se asoció a remisión completa a las 78 semanas.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

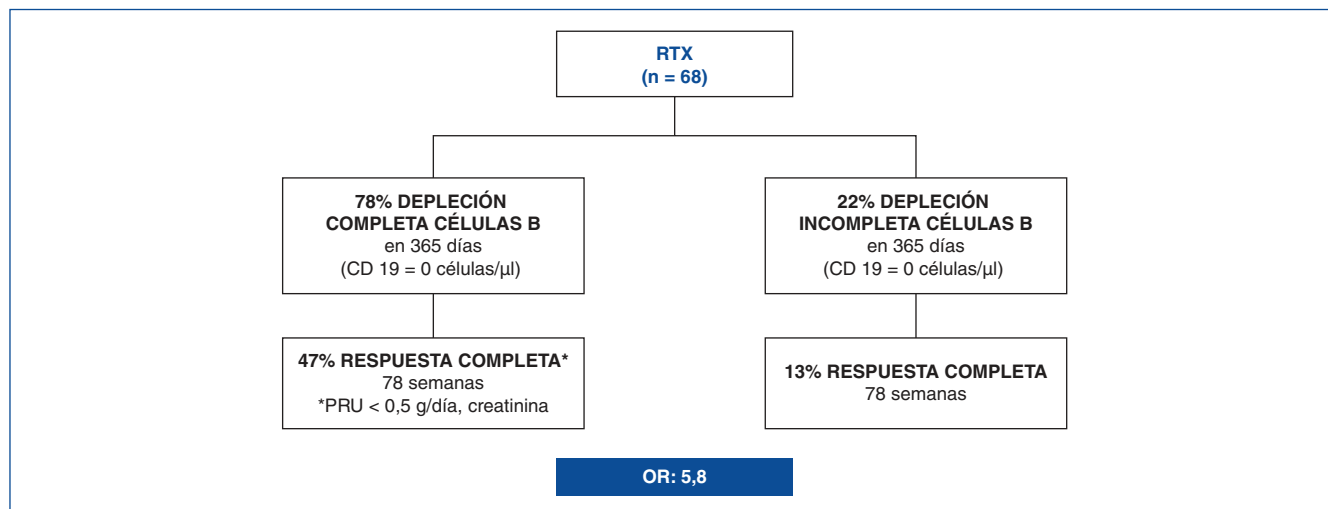
En 2 ensayos clínicos, rituximab no alcanzó los objetivos terapéuticos primarios en pacientes con lupus. Sin embargo, un subanálisis de uno de ellos (LUNAR) parece encontrar que la depleción de células B periféricas sí se asocia a parámetros clínicos de remisión cuando se diferencia el grupo tratado según la velocidad, duración y grado de depleción total de células B. En este subestudio, la administración de rituximab logra depleción total de células B a la semana 52 en el 78% de los pacientes con nefritis lúpica grave. Sin embargo, solo la mitad alcanza y mantiene remisión completa en la semana 78, y el análisis univariante respecto a los pacientes que no logran la depleción total resulta significativo, con una OR de 5,8.

Los autores lo atribuyen a una probable persistencia de linfocitos B patogénicos autorreactivos en tejidos (sistema linfoide, incluyendo el intersticio renal) y no cuantificables serológicamente, así como a la activación indirecta del sistema BAFF, por lo que apoyan el ECA de rituximab + belimumab en 2 tiempos.

Otro enfoque que parece haber funcionado en el lupus murino sería a través de lograr una depleción mantenida de células B tras la infusión de células T citotóxicas que expresaran genes para receptores de superficie anti-CD19, tecnología conocida como *chimeric antigen receptors* (CAR)<sup>1</sup>.

En el análisis multivariante, el estudio muestra asociación significativa con 2 condiciones clínicas previas (síndrome nefrótico y anti-Sm positivo) y con los niveles séricos (picos) de rituximab alcanzados.

También informa sobre el probable próximo uso de obinutuzumab<sup>2</sup>, probablemente más eficaz que rituximab.



**Figura 1. Estudio LUNAR: rituximab (RTX) en la nefritis lúpica II-IV ± V.**

FGe: filtrado glomerular estimado; MMF: micofenolato mofetil; NL: nefritis lúpica; OR: *odds ratio*; PRU: proteinuria.  
NL: PRU > 1 g/día, FGe > 25 ml/min, esclerosis < 50%.

Tratamiento: prednisona + MMF 3 g + (RTX 1 g días 1, 15, 168, 182 [n = 68] frente a placebo [n = 72]).

Finalmente, anima a investigar sobre los mecanismos de resistencia de rituximab en el LES y mejores predictores de respuesta. Se han barajado heterogeneidades en la internalización del rituximab<sup>3</sup>, en las subpoblaciones activadas en el momento del brote y en las células B memoria<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De acuerdo con los autores.

## CLASIFICACIÓN

**Tema:** Remisión nefritis lúpica

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Nefritis lúpica. Rituximab. Síndrome nefrótico. Depleción células B. LUNAR. Biopsia renal

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

(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)

## Conflicto de intereses

Los Dres. Adoración Martín Gómez y Miguel Ángel Frutos Sanz declaran que no tienen conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11:482.
- Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1227-37.
- Reddy V, Cambridge G, Isenberg DA, Glennie MJ, Cragg MS, Leandro M. Internalization of rituximab and the efficiency of B Cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2046-55.
- Sellam J, Royapet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3692-701.