

# EFFECTOS DEL RITUXIMAB SOBRE EL CRECIMIENTO Y USO DE CORTICOIDES EN NIÑOS CON SÍNDROME NEFRÓTICO

*Rituximab effects on growth and use of steroids in children with nephrotic  
syndrome*



Universidad de Oviedo

Trabajo de fin de grado. Facultad de Medicina.

## **Autoras:**

Inés Pisa Belderrain

María Dolores Urbieto Ramos

## **Tutores:**

Dr. Julián Rodríguez Suárez

Dr. Flor Ángel Ordóñez Álvarez

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN .....	2
1.1 Epidemiología .....	2
1.2 Clínica .....	3
1.3 Diagnóstico .....	3
1.4 Tratamiento .....	4
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....	5
3. OBJETIVOS.....	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
5. RESULTADOS .....	10
5.1. Distribución por sexo y edad de debut del SN.....	10
5.2. Descripción de los pacientes.....	10
5.3 Evolución de los datos somatométricos.....	14
5.4 Datos analíticos .....	15
6. DISCUSIÓN .....	18
7. LIMITACIONES .....	23
8. CONCLUSIONES .....	23
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
10. ANEXOS .....	27

## **RESUMEN**

El síndrome nefrótico (SN) es la glomerulopatía crónica más frecuente en la edad pediátrica. En la mayoría de los casos, la terapia con corticoides es la base del tratamiento, aunque un pequeño porcentaje puede desarrollar dependencia o resistencia a los mismos. En estas situaciones, nada excepcionales en la práctica clínica, son necesarias alternativas terapéuticas eficaces. El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se ha incorporado al arsenal terapéutico del SN en los últimos años, ha ayudado a controlar a estos pacientes y ha permitido reducir la terapia con corticoides y, así, sus efectos adversos. Sin embargo, la información clínica relacionada con este fármaco aún es limitada. Este trabajo recoge la experiencia clínica de los pacientes pediátricos con SN tratados con rituximab en el Hospital Universitario Central de Asturias, con especial énfasis en su impacto sobre el crecimiento corporal y en el efecto ahorrador de corticoides.

## **ABSTRACT**

Nephrotic syndrome is the most frequent chronic glomerulopathy among children. In most cases, corticotherapy is enough for its treatment, however, some patients can develop resistance to these steroids, relapsing even though they are being treated. In these cases where patients don't respond to corticotherapy, we find it necessary to search for treatment alternatives. Rituximab, a monoclonal antibody anti-CD20, has been found to be effective in reducing relapses and the adverse effects associated with the use of steroids. However, we still don't have enough information about its effects on anthropometric measures and children's growth. We have gathered our clinical experience of the children with nephrotic syndrome treated with rituximab, highlighting its impact on children's growth and the reduction of corticosteroids.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El síndrome nefrótico (SN) idiopático es la principal y más común glomerulopatía primaria en la población pediátrica. Se entiende como síndrome nefrótico la presentación clínica de proteinuria de alto rango, hipoalbuminemia y edemas. (1)

El SN puede ser primario o secundario. El primario puede ser de causa genética, congénita o idiopática. Los secundarios, en cambio, están producidos por entidades sistémicas conocidas, entre las que se encuentran la glomerulonefritis, la microangiopatía trombótica y algunas enfermedades infecciosas y neoplásicas, así como los efectos de algunos fármacos. (1)

La histología más frecuente del SN idiopático es la enfermedad de cambios mínimos, en la cual existe una alteración de la barrera filtrante glomerular que sólo se puede observar al microscopio electrónico. La existencia de lesión en los podocitos y el diafragma multiproteico de filtración, provoca la pérdida de la electronegatividad y de la permeabilidad selectiva de la membrana de filtración del glomérulo para el paso de proteínas desde el capilar glomerular, dando lugar a la proteinuria. La alteración y desestructuración se debe principalmente a modificaciones en los linfocitos T y B y en factores circulantes que determinan la permeabilidad capilar. (1–3)

La sintomatología del SN de cualquier causa es común. Sin embargo, el pronóstico, la morbilidad y el tratamiento de cada paciente es variable. Por ello, es necesario individualizar la forma de actuación en cada caso.

### **1.1 Epidemiología**

La incidencia de esta enfermedad se halla entre los 2 y 7 casos por 100.000 niños por año, con una prevalencia aún mayor, de 15 casos por 100.000 personas, en menores de dieciséis años. El mayor número de diagnósticos se realizan entre los dos y ocho años, con un

pico entre los tres y los cinco años. Además, en la edad pediátrica, esta patología duplica su incidencia en los varones. (1)

## **1.2 Clínica**

La principal manifestación clínica del SN son los edemas. Generalmente, estos comienzan en la zona periorbitaria, y a lo largo del día, se desplazan por gravedad a otras zonas como las extremidades inferiores o los genitales. En situaciones más graves, el edema puede producir taquicardia, oliguria, disminución del filtrado glomerular o vasoconstricción periférica. También sería necesario descartar, en caso de signos o síntomas que lo sugieran, complicaciones como peritonitis o derrame pleural. (1,4)

La insuficiencia renal está descrita en un 3% de los pacientes, aumentando su incidencia hasta un 50% en aquellos que presentan resistencia a los corticoides. Además, a consecuencia del SN los pacientes pueden presentar alteraciones tiroideas, dislipemia e hipercoagulabilidad. También es posible que los pacientes presenten hematuria o hipertensión arterial, aunque estos están más relacionados con otras causas de SN. (1,4)

Por último, existen otras complicaciones poco frecuentes pero graves asociadas al SN que hay que tener en cuenta. Entre ellas encontramos el tromboembolismo pulmonar, las infecciones, la hipovolemia y la anasarca. (1,4)

## **1.3 Diagnóstico**

Todos los niños con SN deberían de ser sometidos a una primera valoración tras la primera manifestación de esta enfermedad, con el fin de confirmar el diagnóstico y detectar posibles complicaciones. El diagnóstico puede establecerse a través de la tríada clínica de edemas, proteinuria de rango nefrótico ( $>40$  mg/m<sup>2</sup>/hora) e hipoalbuminemia ( $<3$  g/dL). Sin embargo, para asegurar su origen idiopático, es necesario realizar algunas pruebas

complementarias que descarten otras causas: un estudio analítico que incluya función renal, hemograma, coagulación, colesterol, función tiroidea, inmunoglobulinas y complemento. También es necesaria una serología de virus y un estudio de autoinmunidad, todo ello para descartar un origen secundario del mismo. Además, no debemos olvidarnos de realizar una buena exploración física para descartar cualquier síndrome asociado. (1,4)

La realización de biopsia renal se individualiza bastante, reservándose para aquellos casos en los que el SN se presenta con otros síntomas, como insuficiencia renal, hematuria o hipertensión. También estaría recomendada cuando la edad del paciente es menor de un año o superior a diez, en aquellos casos de SN familiar o cuando este es corticorresistente. (1,2)

#### **1.4 Tratamiento**

Tras la primera manifestación ha de iniciarse el tratamiento empírico con corticoides. A pesar de que la mayor parte de los pacientes responde, se dan recaídas en el 80-90% de ellos, muchas durante los primeros dos meses, y el 40-50% se vuelven dependientes. Generalmente, a menor edad, mejor respuesta a corticoides. (1,5)

Esta primera pauta de corticoides consiste en una toma única diaria por la mañana de 60 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisona durante 4-6 semanas. Posteriormente, se reduce la dosis a 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante otras 4-6 semanas. (1)

A partir de entonces, las recaídas son tratadas con 60 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisona oral hasta que la proteinuria se mantiene negativa durante 5 días consecutivos, reduciendo entonces a 40 mg/m<sup>2</sup> a días alternos a lo largo de 4-6 semanas y retirándose progresivamente a lo largo de otras 4-6 semanas. (1). Es importante recalcar que la terapia esteroidea a largo plazo puede provocar efectos adversos importantes, como obesidad, osteoporosis, retraso del crecimiento, glaucoma, cataratas o hipertensión. (1,6)

## **2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

El SN sigue siendo una entidad de difícil manejo en la edad pediátrica. En las guías internacionales no existe un consenso claro sobre las pautas óptimas a seguir en el tratamiento de esta enfermedad, variando mucho entre países y centros sanitarios.

En caso de resistencia a corticoides, dependencia o importantes efectos adversos se administran inmunosupresores (IS). Los principalmente utilizados hasta el momento son la ciclofosfamida (CFM), los anticalcineurínicos (ciclosporina A [CsA], tacrolimus [FK]) y el micofenolato mofetilo (MMF). Todos ellos son empleados en diferentes protocolos internacionales, donde se está comenzando a incluir el rituximab. (7,8)

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana es el antígeno CD20 expresado en las membranas de los linfocitos B. Estos anticuerpos anti CD20 favorecen por tanto la regulación del sistema inmune y el agotamiento de los linfocitos B. Además, pueden actuar incluso sobre los podocitos estabilizando la esfingomielina fosfodiesterasa SMPDL-3b. (9)

La literatura sobre los efectos de este anticuerpo monoclonal es amplia. Sin embargo, en el área de la nefrología, y más específicamente en el SN, aún no se dispone de información extensa acerca de los posibles efectos a largo plazo. A pesar de esto, los resultados obtenidos en diferentes estudios son prometedores, lo que hace que cada vez se esté incorporando más en la práctica habitual, por su potencial eficacia en disminuir la necesidad de esteroides, con la ventaja adicional de evitar los efectos adversos de éstos (fundamentalmente, alteraciones del ritmo de crecimiento).

El rituximab se limita al rescate de pacientes con alto grado de dependencia y toxicidad a prednisona e IS (Figura 1). Este tratamiento inmunosupresor alternativo siempre se inicia tras alcanzar la remisión con prednisona, asegurando la desaparición de edemas,

buena diuresis y adecuada ingesta de fluidos para minimizar efectos secundarios y conseguir una mejor respuesta. Generalmente, la tasa de recaídas es mayor una vez se ha completado la reconstrucción de la población de linfocitos B tras su caída al administrar el rituximab. (1,7)

En general, el rituximab parece ser un fármaco seguro y los pacientes lo toleran bien, pero hay que tener en cuenta que puede tener efectos secundarios graves. Entre ellos, están descritos hipogammaglobulinemia y neutropenia (más grave cuanto más jóvenes sean los pacientes), reactivación de hepatitis B e infecciones (incluyendo neumonías por *Pneumocystis jirovecii*) y lo que podría ser un fatal desenlace, la leucoencefalopatía multifocal progresiva. (10,11)



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento del SN en pediatría.



### **3. OBJETIVOS**

- **Objetivo principal**

Analizar el impacto del tratamiento con rituximab sobre el uso de esteroides y la evolución del peso, talla y velocidad de crecimiento en niños con SN que hayan desarrollado dependencia a corticoides.

- **Objetivos secundarios**

- Describir los efectos adversos asociados al tratamiento con rituximab.
- Examinar cómo la indicación del rituximab ha evolucionado a lo largo de los años de estudio desde una perspectiva temporal.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Tipo de estudio:**

Estudio retrospectivo y descriptivo en pacientes con SN cortico-dependiente tratados con rituximab.

#### **Pacientes:**

Se incluyeron los pacientes menores de 18 años diagnosticados de SN cortico-dependiente y tratados con al menos un ciclo de rituximab en la Unidad de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario Central de Asturias.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los pacientes sobre los que no fue posible recoger todos los datos necesarios para el estudio por dificultad para conseguir la información de ciertas historias clínicas.

## **Variables:**

Se han recogido el peso, la talla y el IMC, así como la edad, la edad al diagnóstico y al tratamiento y los IS previos utilizados. Además, también se tuvieron en cuenta los posibles factores que pudieran influir o nos aporten información sobre el desarrollo de la enfermedad y la respuesta a la terapia realizada (antecedentes personales, tiempo de evolución, número de recaídas en los dos años previos y posteriores al tratamiento con rituximab, número de ciclos de tratamiento, tiempo de reconstrucción de linfocitos B). También se calculó la dosis total de corticoides en mg/m<sup>2</sup>/día administrada durante los tres meses anteriores a la primera dosis de rituximab y durante los tres últimos meses de seguimiento después del tratamiento.

Para la comparación de algunas de estas variables, como son la edad y los años de evolución de la enfermedad en el momento de la administración del rituximab, y el estudio del lugar que ocupa este medicamento en el tratamiento del SN actualmente, hemos establecido dos períodos de tiempo, el primero de 2010 a 2015 (período 1) y el otro de 2016 a 2022 (período 2). Esta división es debida a que, a partir del segundo periodo, la literatura sobre de este tratamiento crece, gracias a un aumento en su utilización y a su mayor incorporación en protocolos terapéuticos.

Para las variables somatométricas y alguna analítica y clínica se incluyeron diferentes momentos para su análisis:

- **Peso y talla:** se recogieron en 5 momentos de la evolución de los pacientes a lo largo de 4 años de seguimiento. 2 años antes de la 1ª dosis de rituximab (Peso y talla 1), 1 año antes (Peso y talla 2), en el momento de administración de la 1ª dosis (Peso y talla 3), un año después de la 1ª dosis (Peso y talla 4) y dos años después (Peso y talla 5).

- Vc (velocidad de crecimiento): se calculó la velocidad de crecimiento (cm/año) dos años antes de la administración de rituximab (Vc pre 1 y Vc pre 2) y dos años después (Vc post 1 y Vc post 2).
- Niveles de inmunoglobulinas: niveles plasmáticos en g/L de IgA, IgG e IgM de cada paciente antes de iniciar el tratamiento con rituximab, así como 1 y 2 años después.

Por otro lado, se calculó el *Z Score* para para comparar los datos somatométricos mediante la siguiente fórmula  $Z\ Score = (Peso - \mu) / \sigma$ .

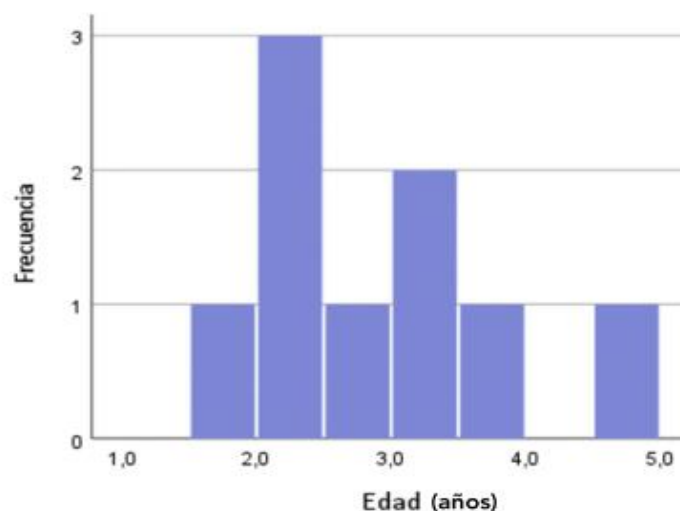
Se realizó un análisis descriptivo, con estudio de la distribución de frecuencias, cálculo de medias y medianas. Los datos se expresan como media (Desviación estándar) y mediana (Rango). El análisis comparativo de grupos se realizó mediante análisis chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para variables categóricas y t- de Student o ANOVA para variables cuantitativas con distribución normal o las correspondientes pruebas no paramétricas si no cumplen esta condición. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se realizó un análisis de regresión lineal simple para comparar variables cuantitativas.

El estudio contó con la autorización del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias. (Anexo 1).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Distribución por sexo y edad de debut del SN**

De todos los pacientes incluidos en el estudio, el 44,4% fueron hombres y el 55,6% mujeres. En la figura 2 se muestra un histograma de frecuencias con la edad al debut del SN (Figura 2). La media de edad de aparición fue por tanto de 3 (0,9) años.



**Figura 2.** Edad de debut del SN en niños tratados con rituximab.

### **5.2. Descripción de los pacientes**

En la Tabla 1 hemos recogido los datos basales de los pacientes a estudio. Además, hemos incluido algunos detalles sobre el tratamiento del SN que siguió cada uno de ellos, como la edad al debut de la enfermedad, la edad al inicio del tratamiento con rituximab, los IS administrados previamente o los efectos secundarios.

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes y tratamientos utilizados.

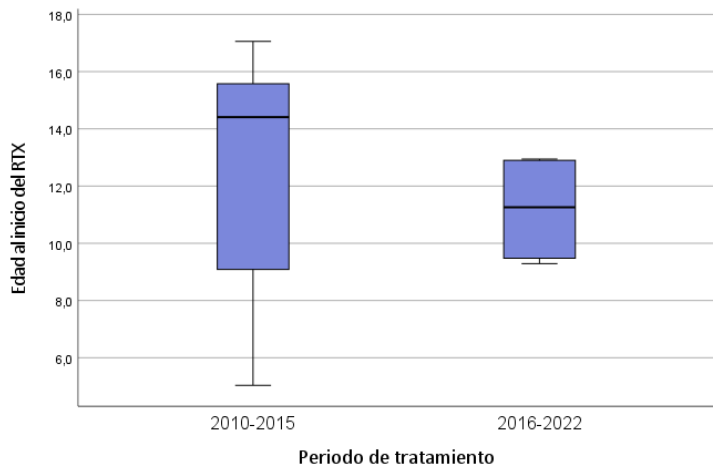
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9
Sexo	M	H	M	M	H	M	H	M	H
Edad de debut (años)	4,9	2,3	3,1	3,2	3,8	2	2,2	2,4	2,9
Edad al inicio RTX (años)	9,3	15,6	12,9	12,9	9,7	5	17,1	9,1	14,4
Periodo inicio de RTX	2º	1º	2º	2º	2º	1º	1º	1º	1º
IS previos	CsA	CsA, MMF	CsA, MMF	CsA, MMF	CsA, MMF, CFM	CsA, MMF, CFM	CsA, MMF, CFM, FK	CsA, MMF, CFM, FK	CsA, MMF, CFM
Dosis total de RTX (mg/m <sup>2</sup> )	1500	750	1125	375	1125	1500	1500	1500	750
Efectos secundarios				Crisis broncoobstructiva leve, exantema facial				Crisis broncoobstructiva leve	Exantema facial

M: mujer; H: hombre; RTX: Rituximab; IS: inmunosupresores; CsA: ciclosporina A; MMF: micofenolato de mofetilo; CFM: ciclofosfamida; FK: tacrolimus.

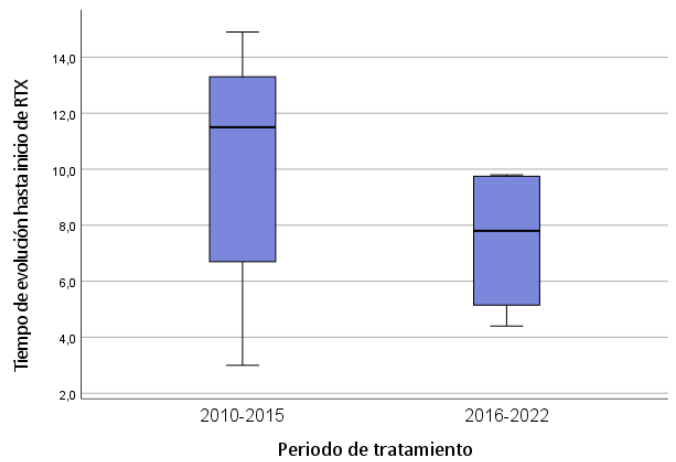
La edad de los pacientes en el momento de la administración de la primera dosis de rituximab tuvo una media de 11,7 (3,8) años y una mediana de 12,9 años (Rango 5 – 17,1).

Basándonos en los períodos de tiempo 1 y 2, hemos dividido a los pacientes en dos grupos según hayan recibido el primer ciclo de rituximab en uno u otro período. En el período 1 la n es de 5 y en el período 2 la n es de 4 pacientes. Hemos observado entonces sus edades en ambos momentos, obteniendo una media de edad en cada uno de ellos de 12,2 (5,0) y 11,2 (1,9) años respectivamente (Figura 3).

En el gráfico contiguo, se pueden observar las diferencias de los dos grupos nombrados en función del tiempo de evolución de la enfermedad hasta la primera dosis de rituximab, siendo en este caso las medias de 9,9 (4,9) y 7,4 (2,7) años de devolución respectivamente (Figura 4).



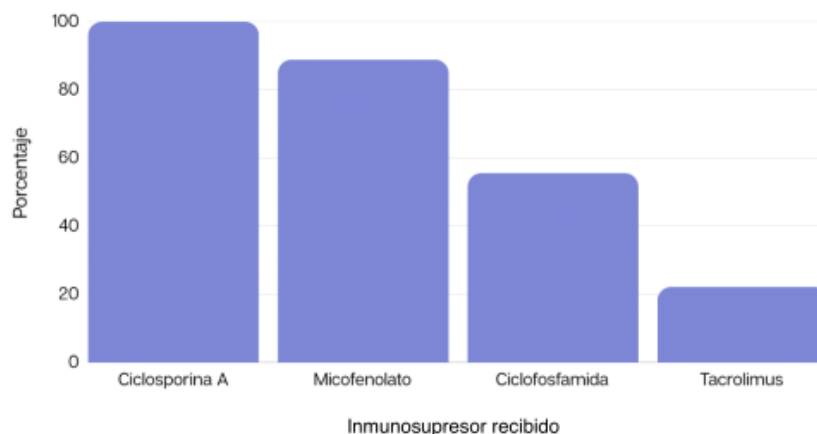
**Figura 3:** Edad al inicio de los pacientes tratados en cada período.



**Figura 4.** Tiempo de evolución del SN de los pacientes tratados en cada período.

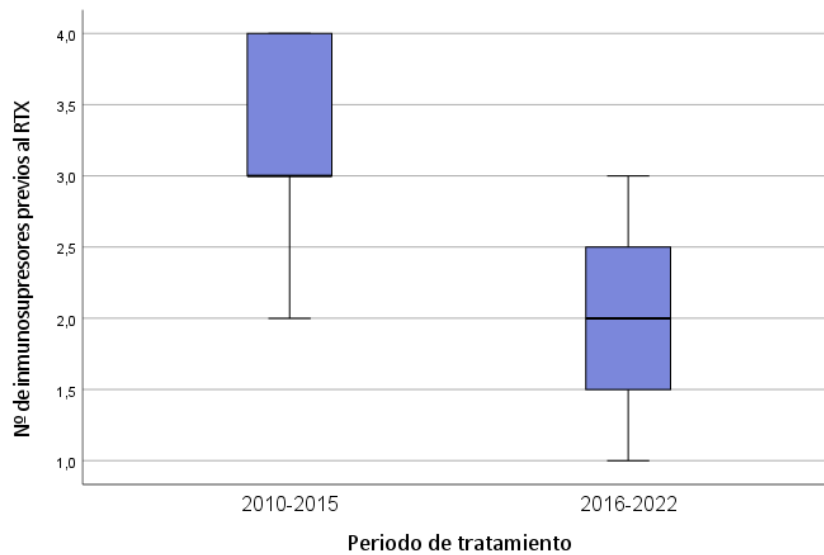
La media de IS utilizados antes del rituximab fue de 2,6 (1,0) IS. El 22,2% de los pacientes fueron tratados con cuatro, un 33,3% fueron tratados con tres de ellos, y otro 33,3% con dos. Por último, un paciente, que corresponde al 11,1%, fue tratado con uno de estos IS.

En la figura se muestra el porcentaje de pacientes que recibieron cada IS (Figura 5).



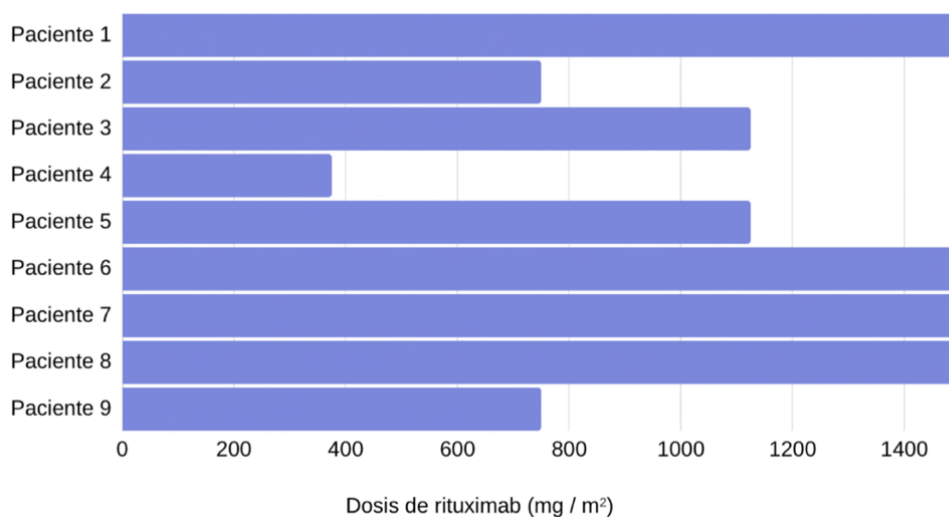
**Figura 5.** Porcentaje de pacientes que tomaron cada IS.

Teniendo en cuenta de nuevo la división en los dos periodos de tiempo anteriormente citados, se ha descrito la cantidad de IS utilizados en función de si los pacientes pertenecían al período 1 o al período 2 (Figura 6).



**Figura 6.** Cantidad de IS utilizados en los pacientes de cada período.

En cuanto al tratamiento con rituximab el 33,3% de los pacientes recibieron un ciclo de rituximab y el otro 66,7% recibieron dos ciclos. Algunos de estos ciclos pueden no haber sido completos, por ello también se ha calculado la dosis total del fármaco administrada. De los tres pacientes que recibieron un ciclo, uno de ellos recibió una dosis, y los otros dos recibieron dos. Entre los seis que recibieron dos ciclos, dos de ellos recibieron tres dosis y los otros cuatro recibieron cuatro. En la figura 7 se puede observar la dosis total de rituximab que recibió cada paciente (Figura 7).



**Figura 7.** Dosis de rituximab que recibió cada paciente.

### 5.3 Evolución de los datos somatométricos

En primer lugar, en este apartado se desarrollará la evolución de los datos somatométricos (peso, talla y velocidad de crecimiento) desde 2 años antes del tratamiento hasta los 2 años siguientes. Un paciente no tenía los datos completos por lo que no se pudo calcular su Vc dos años antes del tratamiento.

Dos años antes del rituximab, el *Z Score* para el peso presentó una media de 0,82 (1,2) y un año antes del tratamiento de 0,60 (1,46). Tras el tratamiento, el primer año los *Z Score* presentaron una media de 0,66 (1,55) y en el último año de seguimiento de 0,54 (1,16).

Agrupando los *Z Score* en intervalos por debajo de la media ( $Z Score < 0$ ) y por encima de la media ( $Z Score \geq 0$ ) se observa que un año antes del rituximab el 66,7 % se encontraban por encima de la media y, 2 años después, el 44,4% tuvieron un  $Z Score > 0$ .

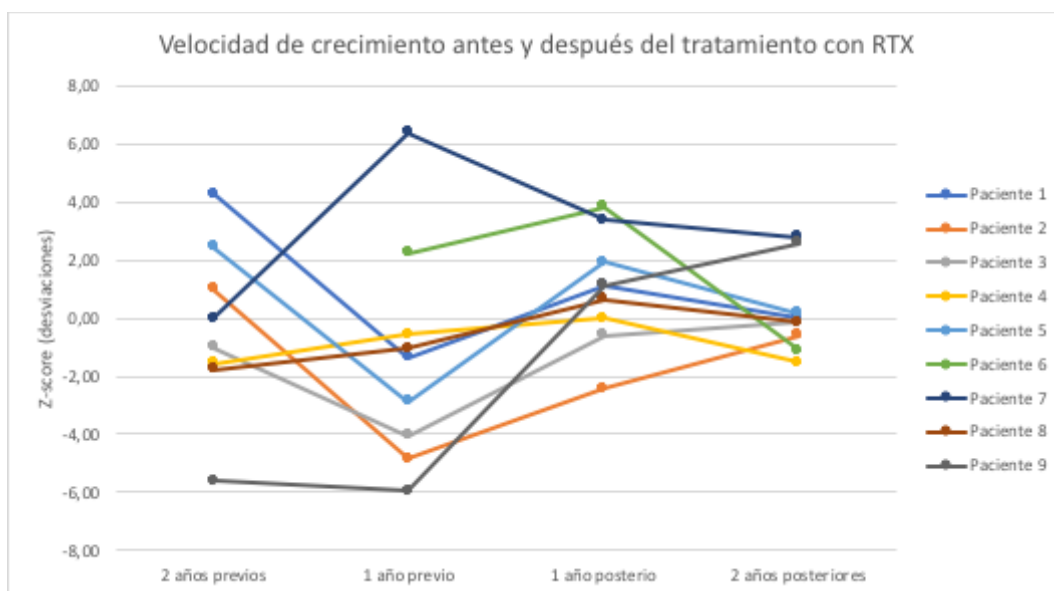
El *Z Score* para la talla los dos años anteriores a la primera dosis de rituximab presentó una media de -0,13 (0,97) y de -0,39 (1,48) el año previo. Después del tratamiento, la media fue de -0,46 (1,00) el año posterior y de -0,52 (1,03) dos años más tarde.

Se observa también que antes del tratamiento un 55,6% presentó una talla por debajo de la media ( $Z Score < 0$ ) y dos años después del rituximab, el 66,7%.

Para la velocidad de crecimiento antes de la 1ª dosis de rituximab, dos años antes, la media del *Z Score* fue de -0,29 (2,99) y, un año antes, la media fue de -1,35 (3,81). Después de la 1ª dosis de rituximab, al año siguiente, el *Z Score* de la velocidad de crecimiento tuvo una media de 0,99 (1,93). Dos años después, la media fue de 0,21 (1,50).

Se observó que un año antes del rituximab el *Z Score* para la Vc del 77,7% de los pacientes estuvo por debajo de la media, mientras que un año después el 22,2% presentó un  $Z Score < 0$ . En la figura 8 se presenta la evolución de la Vc individual de los pacientes en el período de estudio (Figura 8).





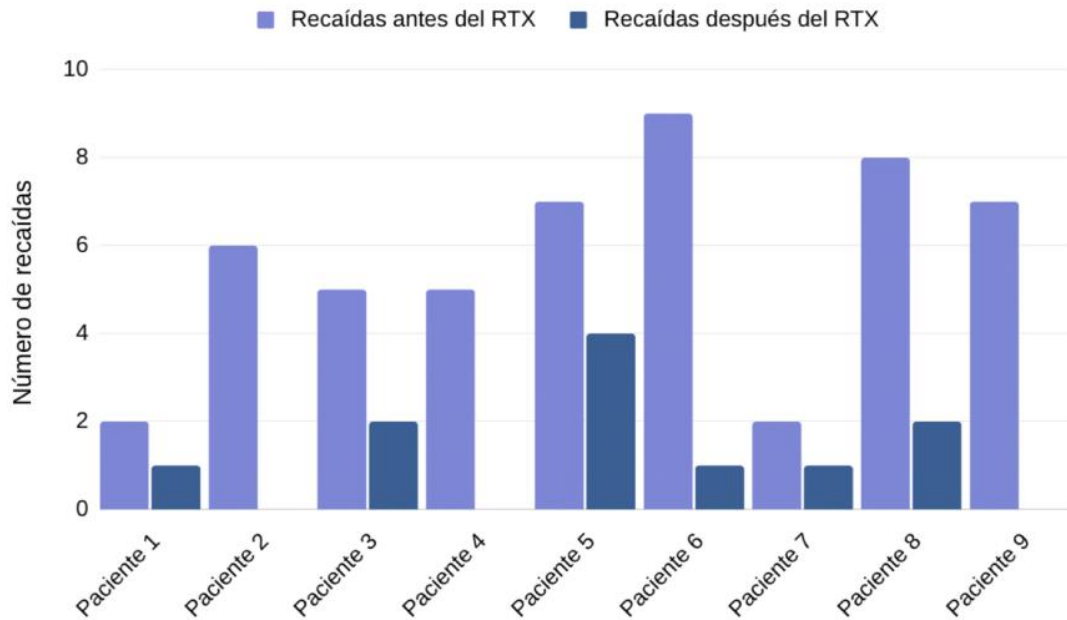
**Figura 8.** Evolución individual de la Vc.

Además, también se realizó un análisis de regresión relacionando la velocidad de crecimiento 2 años después del rituximab con la dosis total administrada en esos dos años. De esta manera, se observó una relación positiva estadísticamente significativa ( $R^2$  lineal = 0,4). Al enfrentar de la misma manera el Z Score de la Vc en el mismo momento con la dosis total de rituximab no se obtienen resultados significativos ( $R^2= 0,037$ ).

#### 5.4 Datos analíticos

El número de recaídas antes del tratamiento con rituximab presentó una media de 5,7 (2,5) y durante los dos años después la media fue de 1,2 (1,3) recaídas. En la figura podemos observar la evolución del número de recaídas de cada paciente antes y después del inicio del tratamiento (Figura 9).

Antes del tratamiento, el 77,8% de los pacientes sufrieron 5 o más recaídas. Después del tratamiento, durante los 2 años posteriores, el 100% los pacientes presentaron menos de 5 recaídas.



**Figura 9.** Número de recaídas antes y después del rituximab.

La media de corticoides administrada durante los 3 meses previos al inicio del tratamiento fue de 26,7 (16,2) mg/ m<sup>2</sup>/ día. Los últimos 3 meses de seguimiento, la media de corticoides fue de 2,6 (4,5) mg/ m<sup>2</sup>/ día. Tres de los pacientes necesitaron tratamiento con corticoides durante los 3 últimos meses.

La media de tiempo para la reconstrucción de linfocitos B tras la administración de rituximab fue de 10,0 (3,1) meses, con una mediana de 9 meses (rango 6,5 – 16,0).

La media de los valores de IgA antes del tratamiento fue de 1,3 (0,7) g/L. Un año después la media fue de 0,8 (0,7) g/L y de 1,1 (0,8) g/L dos años tras el inicio del rituximab.

En el caso de las IgG, antes del tratamiento los pacientes presentaron una media de 5,3 (5,2) g/L. Un año después, la media fue de 8,2 (5,6) g/L. Al final del seguimiento la IgG contó con una media de 8,4 (4,6).

Los valores de IgM un año antes del tratamiento tuvieron una media de 1,7 (1,5). Después del tratamiento, uno y dos años más tarde, las medias respectivamente fueron de 0,9 (1,0) y 0,8 (0,7).

Se encontraron efectos secundarios leves en tres de los nueve pacientes estudiados. Dos de ellos presentaron exantemas faciales en el momento de la administración. También en dos pacientes, coincidiendo uno de ellos con los anteriores, se dieron crisis broncoobstructivas leves.

## **6. DISCUSIÓN**

Se presenta en este trabajo la experiencia clínica del tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con SN dependiente de los corticoides. En los últimos años el manejo del SN ha ido cambiando gracias a la incorporación de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 con esta indicación. Los últimos estudios publicados orientan hacia la utilidad del rituximab como tratamiento ahorrador de corticoides, y por tanto reductor de sus efectos secundarios sobre el crecimiento en la edad pediátrica.

A pesar de esto, en la ficha técnica del rituximab aún no está incluida la indicación del SN, por lo que todavía no se precisan unas indicaciones concretas ni hay una posología establecida como idónea. Para nuestros pacientes a estudio la pauta estándar fue de dos dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, de acuerdo con las empleadas en muchos otros estudios publicados. La mayor parte de ellos recibieron una dosis total en los dos primeros años de tratamiento de 1500 mg/m<sup>2</sup>, siendo esta la máxima recogida. El hecho de que la administración sea tan intermitente puede ser un aspecto a favor importante a tener en cuenta en los casos de niños con mala adherencia al resto de tratamientos empleados. Algunos pacientes recibieron menos medicación y únicamente uno de ellos recibió una sola dosis debido a la aparición de síntomas aparentemente alérgicos durante su administración. (7,12)

Todos los pacientes mostraron una significativa reducción del número de recaídas y del uso de corticoides tras la administración de rituximab, lo que confirma las conclusiones de estudios previos. Así, la media de recaídas durante los dos años posteriores a la primera dosis de rituximab disminuyó de manera drástica respecto a los dos años anteriores, observando una reducción en todos los pacientes de este estudio. Consecuentemente a la disminución del número de recaídas también se redujo la cantidad de corticoides administrados tras el rituximab. Únicamente tres de los nueve pacientes necesitaron terapia

esteroidea, y dos de ellos, a dosis totales mucho menores que en episodios anteriores. Todo ello contribuye a la mejora de los efectos nocivos de los corticoides sobre el crecimiento de los niños con esta enfermedad. En la mayoría de los casos, los pacientes no necesitaron terapia concomitante tras la administración del rituximab, como sucedió también en el estudio de Ruggenenti *et al.* (12), tratándose solamente las recaídas con corticoterapia a corto plazo y quizá evitando así efectos adversos de los fármacos utilizados anteriormente.

En relación a esto, al ser niños previamente tratados con prednisona a largo plazo para intentar evitar recaídas, lo razonable es suponer que si se presenta obesidad o cierto retraso en el crecimiento el motivo sea la corticoterapia previa. Existen muchos estudios que demuestran su influencia negativa sobre la evolución lineal del crecimiento en niños con SN con dosis acumulada de estos fármacos, como es el publicado por Valavi *et al.* (6). La disminución de las recaídas y su consecuente tratamiento esteroideo son el principal factor favorecedor de los valores antropométricos en los niños con SN. El efecto del rituximab en la disminución de las recaídas ha sido descrito en numerosos estudios como los de Guzmán *et al* (7); Gao *et al* (13); Sanjad *et al.* (5) y Chan *et al.* (14). Por tanto, una de nuestras intenciones con este trabajo era estudiar la evolución de algunos valores antropométricos. Por ello, se analizó el peso, la talla y la velocidad del crecimiento durante los dos años previos y posteriores a la administración del rituximab.

La obesidad de características cushingoides es uno de los principales efectos adversos de la corticoterapia crónica. En este estudio varios pacientes presentaban una obesidad inicial, probablemente como efecto secundario a este tratamiento. Estudiando las medias del *Z Score* para el peso, éstas se mantuvieron relativamente estables, siendo ligeramente menores de manera progresiva hasta los dos años después del tratamiento, pudiendo suponer que sí existió una cierta mejoría del peso. Con posterioridad al rituximab, hubo

menos pacientes con un peso por encima de la media. De esta manera, aunque el tamaño muestral fuese reducido para poder afirmar una clara disminución del peso, sí que existen estudios (Sinha *et al.* (15)) en los que se demuestra una mejoría significativa de la obesidad al disminuir las dosis de corticoides gracias a la administración de rituximab.

Con respecto a la talla, las medias se mantuvieron relativamente estables, sin observarse una clara mejoría en la talla de los pacientes. En base a este parámetro, hay numerosos artículos [Foote *et al.* (16) y Ruth *et al.* (17)] que afirman que la estatura final no se ve afectada de manera significativa en niños con SN y que pueden recuperar durante la pubertad tardía el retraso del crecimiento sufrido durante el transcurso de la enfermedad. Sin embargo, hay también estudios, como el de Kashtan *et al.* (18), en los que se observan tallas reducidas desde el comienzo de la enfermedad y estaturas finales menores de las esperadas. En nuestro estudio, la mediana de edad de administración del rituximab fue de 12,85 años (rango 5-17,1) y, como ya hemos dicho previamente, no se observó una mejoría de la talla durante el seguimiento posterior al rituximab. Por este motivo, creemos que la justificación de esto concuerda con lo explicado en el estudio de Sato *et al.* (19), ya que la mayoría de nuestros pacientes fueron tratados con corticoides más allá de los 9 años en las niñas y de los 11 años en los niños, lo que se traduce en un menor crecimiento durante el brote puberal y en una estatura final por debajo de la media.

Sin embargo, en este estudio, el dato somatométrico con más interés a analizar fue la evolución de la velocidad de crecimiento. Se observó una clara mejoría del *Z Score* de los pacientes entre el año previo y posterior a la primera dosis de rituximab, describiéndose únicamente un paciente sin mejoría del mismo, correspondiente al paciente que mayor edad tenía en el momento del inicio del tratamiento (17 años), por lo que probablemente su crecimiento ya había alcanzado el máximo. En el resto, esta mejora de la velocidad de

crecimiento fue llamativa durante el primer año, con unos *Z Scores* superiores a la media en la mayoría de los casos, sugiriendo una posible recuperación acelerada del crecimiento. Esto concuerda con lo comentado en otros estudios [Sato *et al.* (19)], donde se sugiere un probable brote de crecimiento puberal tardío en niños de mayor edad cuando su edad ósea se retrasa, pero la línea epifisaria está aún abierta, permitiendo un cierto grado de recuperación. De la misma manera, la estabilización de la velocidad de crecimiento dos años después del tratamiento nos orientaría a esta recuperación acelerada durante un corto período de tiempo una vez se retiran los corticoides.

En paralelo a los efectos beneficiosos del rituximab, también se han descrito efectos adversos asociados a su uso. En el estudio realizado por Chan *et al.* (14), acerca de la eficacia y seguridad del rituximab, explican que los principales efectos secundarios de sus pacientes fueron relativamente leves. El más prevalente fue la hipogammaglobulinemia en el 50,9%, seguido de las infecciones en el 4,5% y por último la neutropenia en el 3,7%. En este estudio, los principales efectos adversos observados fueron eventos agudos relacionados con la infusión intravenosa del fármaco. Dos pacientes sufrieron exantemas leves durante su administración, por lo que se disminuyó la velocidad de infusión, resolviéndose el cuadro. También dos pacientes, uno de ellos coincidiendo con los anteriores, sufrieron crisis broncoobstructivas leves en el momento de administración del fármaco, procediendo de la misma manera que en el caso anterior. Sin embargo, el paciente que sufrió ambos eventos no recibió más dosis ante el riesgo de presentar una reacción de mayor gravedad.

En cuanto a la hipogammaglobulinemia, en el estudio de Zurowska *et al.* (11) describen que este efecto es en su mayor parte de origen multifactorial, observándose una disminución de los valores de IgG previa al tratamiento con rituximab en el 47% de los pacientes. Aunque su origen no está claramente establecido, éste puede relacionarse con el

tratamiento esteroideo previo, con inmunodeficiencias no diagnosticadas y con pérdidas urinarias de Ig. Es por este motivo, por el que se recomienda una valoración de los niveles de Ig previo al inicio con este IS. En este caso, no fueron estudiados previamente al inicio del tratamiento en todos los pacientes, teniendo datos de seis de los nueve. Aquí se observó que el 66,7% de los pacientes presentaban valores de IgG por debajo del mínimo establecido, lo que concuerda con los resultados del estudio comentado previamente. Después del tratamiento, únicamente dos pacientes se encontraban en el límite bajo de la normalidad, presentado curiosamente una mejoría de los valores. En cuanto a la IgM, sí que se observa una disminución de los valores, aunque en la mayoría de los casos se encontraban dentro de los límites establecidos.

Además de la hipogammaglobulinemia, las infecciones son otro de los efectos que se han relacionado con este tipo de terapias y con dicho efecto secundario. Sin embargo, en este estudio no se observaron infecciones graves en ninguno de los pacientes. Esto concuerda con el artículo publicado por Inoki *et al.* (20), donde no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la hipogammaglobulinemia y las infecciones.

Analizando temporalmente la administración del rituximab en esta serie clínica, parece sugerir que su indicación se adelanta cada vez más. Así, contrastando los dos períodos de tiempo (2010-2015 y 2015-2016), se observa que tanto la edad, como los años de evolución del SN hasta la administración de la primera dosis, disminuyen. A este mismo respecto, el número de IS utilizados con anterioridad al rituximab es mayor en el primer período temporal que en el segundo. Todo ello nos indica que la utilización de este fármaco podría ser cada vez más precoz en la escala terapéutica, lo que concuerda con su mayor presencia en la bibliografía y su inclusión en los algoritmos de tratamiento internacionales.

(1,21)



## **7. LIMITACIONES**

A la hora de interpretar los resultados de este estudio es importante tener en cuenta sus limitaciones. El pequeño número de pacientes puede limitar las comparaciones. Sin embargo, al mismo tiempo, hay que tener en cuenta que todos ellos proceden de un mismo hospital, lo que implica una homogeneidad en los criterios a la hora de evaluar el paciente, ya que son seguidos siempre por los mismos profesionales en el periodo de estudio. La metodología, al ser un análisis retrospectivo descriptivo, también supone una limitación a destacar. A pesar de esto, consideramos que con un tamaño muestral mayor, como podría darse en un estudio de cohortes multicéntrico, muchos de los resultados podrían resultar significativos y ser de utilidad en el avance del tratamiento del SN cortico dependiente. Por estas apreciaciones, en esta ocasión, únicamente se han descrito tendencias que pudieran servir para la creación de nuevas hipótesis y futuros estudios.

## **8. CONCLUSIONES**

- En pacientes pediátricos con SN dependiente de corticoides, la utilización de esteroides y el número de recaídas de la enfermedad disminuyeron tras el tratamiento con rituximab.
- La velocidad de crecimiento de los pacientes mostró una evidente mejoría entre el año previo y posterior a la administración del rituximab. El peso y la talla, sin embargo, no presentaron una mejoría destacable en los pacientes estudiados durante los dos años posteriores al tratamiento.

- No se describieron efectos adversos de gravedad, como infecciones importantes o hipogammaglobulinemias severas y/o sintomáticas, en ninguno de los pacientes. Únicamente se observaron reacciones leves asociadas a la infusión del fármaco.
- Se observó una tendencia a la indicación más precoz del rituximab durante los años de estudio, lo que podría sugerir un incremento de su utilización en el SN dependiente de los corticoides.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Román Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. *Protoc diagn ter pediatr*. 2022;1:317-37.
2. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *CJASN*. 2017;12(2):332-45.
3. Purohit S, Piani F, Ordoñez FA, de Lucas-Collantes C, Bauer C, Cara-Fuentes G. Molecular Mechanisms of Proteinuria in Minimal Change Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:761600.
4. Niaudet P. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of nephrotic syndrome in children [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 17 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children?source=mostViewed_widget)
5. Sanjad SA, Ulinski T, Aoun B. Editorial: Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2021;9:803923.
6. Valavi E, Aminzadeh M, Amouri P, Rezazadeh A, Beladi-Mousavi M. Effect of prednisolone on linear growth in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(1):117-24.
7. Guzmán Morais B, Ordóñez Álvarez FÁ, Santos Rodríguez F, Martín Ramos S, Fernández Novo G. Tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico córtico-dependiente. Experiencia en un hospital terciario. *Anales de Pediatría*. 2022;96(2):83-90.
8. Jellouli M, Charfi R, Maalej B, Mahfoud A, Trabelsi S, Gargah T. Rituximab in The Management of Pediatric Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2018;197:191-197.e1.
9. Basu B, Angeletti A, Islam B, Ghiggeri GM. New and Old Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Nephrotic Syndrome. Where We Are? *Front Immunol*. 2022;13:805697.
10. Lee JM, Kronbichler A, Shin JI, Oh J. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(4):747-61.
11. Zurowska A, Drozyska-Duklas M, Topaloglu R, Bouts A, Boyer O, Shenoy M, *et al*. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia in children with idiopathic nephrotic syndrome: results of an ESPN survey. *Pediatr Nephrol*. 2023; DOI: 10.1007/s00467-023-05913-1.

12. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, *et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN.* 2014;25(4):850-63.
13. Gao X, Wang Y, Xu Z, Deng H, Yang H, Zhong F. Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:626323.
14. Chan EYH, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome: An International Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(6):1193-207.
15. Sinha R, Banerjee S, Mukherjee A, Akhtar S, Pradhan S. Impact of rituximab on anthropometric indices among childhood steroid-dependent nephrotic syndromes. *Arch Dis Child.* 2021;106(3):283-5.
16. Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet.* 1985;2(8461):917-9.
17. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr.* 2005;147(2):202-7.
18. Kashtan C, Melvin T, Kim Y. Long-term follow-up of patients with steroid-dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 1988;29(2):79-85.
19. Sato M, Ito S, Ogura M, Kamei K. Impact of rituximab on height and weight in children with refractory steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(8):1373-9.
20. Inoki Y, Nishi K, Sato M, Ogura M, Kamei K. The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(2):451-60.
21. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, *et al.* Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International.* 2021;100(4):753-79.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. Autorización del Comité de Ética de Investigación del Principado de Asturias.

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias N-1, 83, 19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028). ceim.asturias@asturias.org
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	

Oviedo, 18 de enero de 2023


El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G., código del CEImPA nº 2022.572, titulado *"Efectos del rituximab sobre el crecimiento y uso de corticoides en niños con síndrome nefrótico"*, realizado por las alumnas, María Dolores Urbieto Ramos e Ines Pisa Belderrain. Tutor: Dr. Julián Rodríguez Suárez , Dr. Flor Ángel Ordoñez. HUCA

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Se acepta la exención del Consentimiento Informado (Base de Datos Anonimizada ).

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: PABLO ISIDRO MARRÓN  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación  
del Principado de Asturias



## Anexo 2. Protocolo de administración de rituximab.

**PACIENTE:**

**NHC:**

**FECHA:**

**Peso:**

**Talla:**

**SC:**

Peso y talla

Reposo en cama

Dieta absoluta durante la primera hora de la infusión

Tira reactiva de orina antes de iniciar administración (avisar si tiene proteinuria)

Canalización de vía venosa

Control de constantes media hora antes de la infusión y cada media hora hasta 1 hora después de finalizado el tratamiento:

- Temperatura
- Frecuencia cardíaca y TA
- Frecuencia respiratoria
- Monitor continuo de saturación O<sub>2</sub> transcutánea durante infusión de rituximab

30' antes del RITUXIMAB

- Paracetamol: 10 mg/kg, VO
- Dexclorfeniramina maleato (Polaramine): 0,15 mg/kg, IV (dosis máxima, una ampolla de 5 mg) (ó, 0,05 mg/kg, VO; dosis máxima, 2 mg)
- Metilprednisolona IV: 1-1,5 mg/kg (±dosis equivalente a la que recibe por VO; no administrar si esa mañana ya ha tomado la PRD VO que está recibiendo por su recaída, habitualmente 60 mg/m<sup>2</sup>/día en la primera dosis y 40 mg/m<sup>2</sup>/día en la segunda)

**RITUXIMAB intravenoso:** 375 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima, 500 mg) diluidos (1 mg/ml) en SSF. Comenzar a 25 ml/hora y aumentar ritmo de infusión en tramos de 25 ml/hora cada 30 minutos hasta llegar a 175-200 ml/hora, donde continuará con este ritmo hasta finalizar la infusión

Si aparece hipotensión, hipoxemia, broncoespasmo, exantema, urticaria, angioedema, SUSPENDER INFUSIÓN y avisar a busca de Nefrología Pediátrica (75627)

Tener preparado a la cabecera del enfermo:

- Adrenalina 1/1000 (administrar 0,01 ml/kg, IM en caso de anafilaxia)
- Salbutamol solución nebulizada (1 ml en cámara de Hudson si dificultad respiratoria grave)

Dr. Flor Ángel Ordóñez  
AGC Pediatría. HUCA

\*Patients were treated with a single infusion of RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) during steroid-induced complete remission of their NS followed by a second infusion at 7 days in case of incomplete depletion of total B cells defined as CD19<sup>+</sup> B cells <1% of the total peripheral blood lymphocytes assessed 2-7 days after the first infusion