

SINDROME NEFROTICO TRATADO CON RITUXIMAB

NOELIA SEGURA BUENO
VERONICA ADAMUZ GIL
M^a. SILVIA VALLS SORRIBES

AMPARO MARTINEZ PUERTA
MARTA RULL BERNAT
SANDRA CALLAU SEGARRA

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLON. CASTELLON
VALENCIA

INTRODUCCION

El síndrome nefrótico (SN) es una de las principales formas de manifestación de la enfermedad renal en el niño. Se presenta anualmente entre 2 -7 nuevos casos por cada 100.000 niños menores de 18 años, la mayoría en la primera década de la vida, con mayor incidencia en el género masculino.

El SN es la asociación de una proteinuria superior a 40mg/m²/h y albúmina sérica inferior a 2.5-3 gr/dl. Se caracteriza por una proteinuria intensa y mantenida de origen glomerular que ocasiona hipoalbuminemia, retención de líquidos con edema, hiperlipemia e hipercoagulabilidad.

En los niños, la mayor parte de los SN corresponden a nefropatías primarias, es decir, la afectación renal no se produce en el curso de una enfermedad sistémica, neoplásica o como consecuencia de la administración de un fármaco o tóxico. Dentro de las formas primarias o idiopáticas, el SN a cambios mínimos (SNCM), es el más común en la infancia, representando aproximadamente las ¾ partes de la totalidad de los casos.

El diagnóstico del SNCM idiopático, es anatomopatológico y es primordial conocer los datos clínicos que indican que un niño con SN tiene una lesión a cambios mínimos:

- Edad del brote inicial entre 1 y 9 años
- Antecedentes familiares negativos de enfermedad renal
- Sin enfermedad sistémica, ni insuficiencia renal crónica, ni HTA renal mantenida
- Sin microhematuria persistente, ni hematuria macroscópica
- Proteinuria selectiva
- Remisión de la proteinuria con esteroideos

El pronóstico del SNCM, habitualmente, es excelente, aunque presenta un curso clínico caracterizado por repetidas remisiones y recaídas. El hecho de que la proteinuria no desaparezca con el tratamiento esteroideo, es el dato de peor pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad. Solo el 15-20% de los SN corticorresistente mantiene la función renal normal tras 10 años de evolución. En la edad infantil, solo el 15% de los casos, no presentan nuevas recaídas, entre un 10-20%, evolucionan como corticorresistente, el 20% tiene recaídas infrecuentes y, el resto, evoluciona como corticodependiente con recaídas frecuentes.

El tratamiento estándar aceptado actualmente para este tipo de enfermedades es el uso de corticoides y de otros inmunosupresores tipo ciclofosfamida, micofenolato (MPA), ciclosporina y, finalmente, en los caso de mal control, puede valorarse la administración de un anticalcineurínico, MPA y dosis bajas de prednisona, e incluso el uso de Rituximab. Los tratamientos que causan depleción de células B, tales como Rituximab, están siendo considerados como un tratamiento potencial y usados cada vez con más frecuencia y, a veces, con resultados muy positivos (1).

OBJETIVO

Descripción del caso clínico de un paciente con SNCM resistente a tratamientos previos que es tratado con Rituximab. Se administran 4 bolos de tratamiento (uno cada semana) y se recogen datos analíticos y tomas de constantes (TA, T^a, SatO₂, FC) para reflejar la tolerancia y efectividad de este tratamiento en este paciente.

CASO CLINICO

Varón de 22 años de edad con síndrome nefrótico recidivante que debutó a los 6 años con diagnóstico histológico de enfermedad por cambios mínimos.

El paciente fue tratado con múltiples pautas terapéuticas previas, tales como, corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina y finalmente micofenolato sódico con escasa respuesta al tratamiento. Durante éste período ha presentado diversos ingresos por complicaciones asociadas al síndrome

nefrótico como anasarca e infecciones. El paciente además presenta un retraso en el crecimiento a causa del tratamiento esteroideo; y corticodependencia.

En Marzo de 2009 se solicita uso compasivo para la administración de Rituximab. El 28 de mayo de 2009, ingresa para infusión del primer bolo de Rituximab

El 5 de junio para el segundo, el 12 y el 19 de junio para el tercer y cuarto bolo respectivamente.

MATERIAL Y METODOS

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD 20 humana (antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos B). CD20 es una molécula transmembrana que presenta dos dominios pequeños extracelulares y tres dominios intracelulares que incluyen sus extremos amino - terminal y carboxi - terminal. El dominio extracelular de 44 aminoácidos es el lugar de unión de los anticuerpos monoclonales anti - CD20, es decir, el Rituximab.

El principal mecanismo de acción atribuido a rituximab es la eliminación de las células B CD20 fundamentalmente por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. La eliminación de las células B circulantes y de los tejidos tras la administración de Rituximab es rápida y mantenida (2).

Los efectos adversos atribuidos a la terapia con Rituximab tras la infusión son: escalofríos, fiebre, cefalea, disnea, palpitaciones, hipotensión, angina pectoris e insuficiencia cardíaca. Otros efectos adversos a corto plazo son: infecciones, dolor abdominal, púrpura, trombosis retiniana, mialgia, neutropenia y trombocitopenia (3).

El tratamiento se realiza en 4 infusiones intravenosas administradas con un intervalo de una semana cada una.

Al ingreso del paciente, iniciamos protocolo de administración de Rituximab, que consiste en: canalización de vía periférica, realización de ECG, extracción de analítica urgente (hemograma y bioquímica) y toma de constantes (TA, FC, T^a y SatO₂) para comprobar que no hay contraindicación para la infusión.

Treinta minutos antes del tratamiento con Rituximab se debe administrar: paracetamol 1 g endovenosa, 1 comprimido de polaramine y 100 mg endovenoso de metilprednisona para prevenir posibles reacciones relacionadas con la infusión. De ahí la necesidad de realizar ingreso hospitalario.

La dosis de Rituximab es de 500mg en infusión endovenosa en condiciones asépticas en una solución glucosada de 250 ml al 5% o salina al 0.9%.

La dilución es estable de 2 – 8 °C durante 24 h y también a temperatura ambiente durante 24h. Una vez diluida ésta no debe agitarse.

Existen hojas protocolizadas donde se registran datos del paciente, la enfermera que administra el tratamiento, la toma de constantes seriadas durante toda la infusión (cada hora) y ritmo de la infusión (4).

En la siguiente tabla, mostramos los ritmos de infusión protocolizada y el ritmo de infusión pautado, por orden médica, para este paciente, adaptado a su peso y edad.

Tabla 1. Velocidad de infusión en la primera y segunda infusión

Tiempo (minutos)	Velocidad de la infusión (mg/h)	Velocidad de la infusión (mg/h) Primera infusión	Velocidad de la infusión (mg/h) Segunda, Tercera y Cuarta infusión
0-30	50	25	50
31-60	100	50	100
61-90	150	75	150
91-120	200	100	200
121-150	250	125	
151-180	300	150	
181-210	350		
212-240	400		
241-255	400		

En caso de que un paciente presente una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de administración de la infusión deberá reducirse a la mitad. A los pacientes que presenten una reacción

moderada a severa relacionada con la infusión (fiebre, escalofríos o hipotensión) se les deberá interrumpir la administración de la infusión inmediatamente y recibir tratamiento para los síntomas.

La administración de la infusión no deberá reiniciarse antes de la desaparición de todos los síntomas. El reinicio será a la mitad de la velocidad que generó la reacción.

RESULTADOS

En las tablas 2 y 3 recogemos los resultados analíticos más significativos obtenidos en los 4 bolos de infusión, así como un resumen de las constantes obtenidas durante la administración de dichos bolos.

En dichas tablas, se refleja el descenso significativo de la proteinuria y de los linfocitos y, el aumento de las proteínas totales y albúmina en sangre. También se observa que, el paciente, durante la infusión de los 4 bolos, ha mantenido las constantes estables sin ningún efecto adverso inmediato.

Tabla 2. Resultados proteinuria, proteínas totales y albúmina

	Pre infusión	Primer bolo	Segundo bolo	Tercer bolo	Cuarto bolo
Linfocitos	38.9%	38.9%	31.2%	32.7%	26%
Proteinuria mg/dl	300	200	100	25	20
Proteínas totales g/dl	2.6	3.4	3.6	4.70	5.70
Albúmina g/dl	1.5	1.79	2.13	2.76	3.20

Tabla 3. Constantes obtenidas durante la infusión

	TA		FC		T ^a		SatO ₂	
	Preinfu.	Postinfu.	Preinfu.	Postinfu.	Preinfu.	Postinfu.	Preinfu.	Postinfu.
1^{er} Bolo	100/60	110/70	74	76	35.8	35.8	98	98
2^o Bolo	110/60	110/60	88	72	36.2	36.2	95	96
3^{er} Bolo	120/70	120/80	82	70	36.2	36.2	98	97
4^o Bolo	110/70	100/65	84	76	35.7	36.1	96	96

DISCUSION

El uso de Rituximab en las enfermedades glomerulares y autoinmunes, en general, se está incrementando progresivamente; su eficacia y seguridad, son variables según el tipo de patología, Los estudios realizados, indican que el Rituximab, puede ser una alternativa terapéutica.

Es necesario que la investigación del Rituximab, aclare aspectos como:

- Evaluación a largo plazo de los pacientes que han sido tratados con Rituximab: enfermedad renal Terminal, morbilidad y efectos adversos
- Comprensión de la fisiopatología del proceso autoinmune o del papel del Rituximab en dicho proceso.

Los estudios publicados indican que Rituximab puede ser una alternativa terapéutica válida en el SN. Muchas veces el uso de Rituximab se ha producido tras el fracaso de tratamientos previos (5).

CONCLUSIONES

El paciente mantiene estable las constantes (temperatura, tensión arterial y frecuencia cardiaca) durante la administración de los cuatro bolos de tratamiento y no manifiesta ningún efecto adverso.

Así mismo, se objetiva en las analíticas realizadas en cada infusión, que hay un descenso de la proteinuria, un aumento de las proteínas totales y albúmina en sangre; y un descenso de los linfocitos B.

Con todos estos datos recogidos, podemos concluir que en éste caso clínico concreto, el tratamiento con Rituximab ha sido efectivo para el paciente. Y, consultado su historial, podemos constatar, que no ha sufrido nuevo ingreso hospitalario por ninguna recaída ni complicación.

BIBLIOGRAFIA

1. Síndrome nefrótico en el niño. Dr. Juan David González Rodríguez. Nefrología pediátrica. Hosp. Universitario Sta. María de Rosell. Cartagena. Junio 2008.
2. NefroPlus 2009; 2(3):24-33.G Fernández-fresnedo, M. López-Hoyos, M. Arias.Servicios de Nefrología e Inmunología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander.
3. Sociedad Valencia de Nefrología
4. Protocolo de administración de Rituximab.
5. Revista Nefrología (www.revistanefrologia.com)

