

Primeras experiencias con **voclosporina**

1^a edición

Enero 2025

Caso 01

Recidiva de nefritis lúpica tras
29 años en remisión

Fernando Caravaca-Fontán

Caso 02

Incremento de proteinuria en
nefropatía lúpica en tratamiento

Nicolás Roberto Robles

Pérez-Monteoliva, Dr. Juan Villa Rincón

Caso 03

Uso de voclosporina en
la nefropatía lúpica refractaria

Anna Domínguez Guasch,
Roger Alabau Perich, Helena Marco

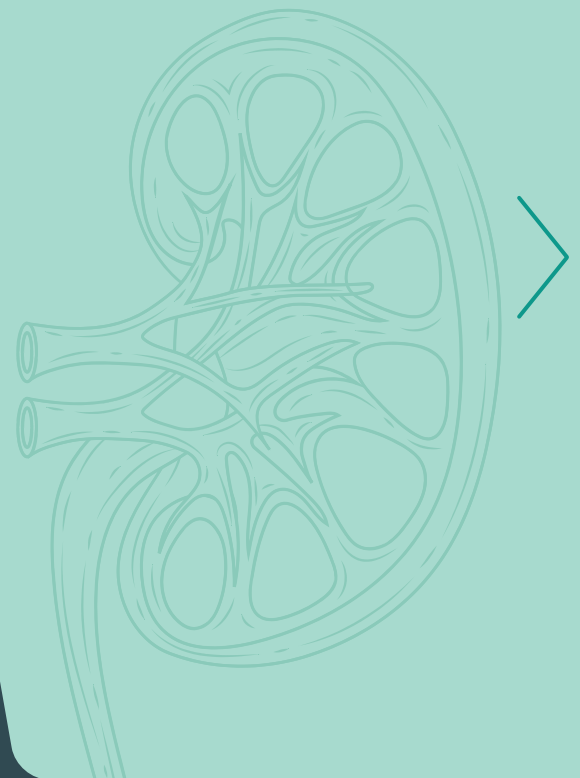
Rusiñol, Xoana Barros Freiria,
Yolanda Arce Torroba, Montserrat

Díaz-Encarnación

Caso 04


Nefropatía lúpica complicada,
con afectación sistémica

Marcelo Edgardo Quisberth Barrera



▼ Lupkynis®

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.



Otsuka y los autores®
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL: B 21695-2024
ISBN: 978-84-19264-59-6

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Índice



Caso 01

Recidiva de nefritis lúpica tras 29 años en remisión
Fernando Caravaca-Fontán 04



Caso 02

Incremento de proteinuria en nefropatía lúpica en tratamiento
Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva
Juan Villa Rincón 10



Caso 03

Uso de voclosporina en la nefropatía lúpica refractaria
Anna Domínguez Guasch, Roger Alabau Perich,
Helena Marco Rusiñol, Xoana Barros Freiria,
Yolanda Arce Torroba, Montserrat Díaz-Encarnación 16



Caso 04

Nefropatía lúpica complicada, con afectación sistémica
Marcelo Edgardo Quisberth Barrera 22

Abreviaturas

anti-dsADN: anticuerpos anti-ADN de doble cadena
Cr: creatinina
FG: filtrado glomerular
IgG: inmunoglobulina G
IgM: inmunoglobulina M

ICN: inhibidores de la calcineurina
LES: lupus eritematoso sistémico
MFM/MMF: micofenolato de mofetilo

NL: nefritis lúpica
NLR: nefropatía lúpica refractaria
RRC: respuesta renal completa

Caso 01

RECIDIVA DE NEFRITIS LÚPICA TRAS 29 AÑOS EN REMISIÓN

Fernando Caravaca-Fontán

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.*

Resumen

En el presente caso clínico, se describe a una mujer de 62 años con recidiva de NL clase V después de 29 años en remisión completa. La enfermedad debutó a los 33 años con un síndrome nefrótico, siendo tratada exclusivamente con esteroides. Tras casi tres décadas de estabilidad, la paciente presentó proteinuria, edemas y positividad de anti-dsADN, confirmándose la recidiva de la nefritis clase V pura mediante biopsia renal. Se inició tratamiento con esteroides, MFM y voclosporina, logrando una mejoría clínica significativa y reducción de la proteinuria sin efectos adversos importantes.

Este caso subraya la importancia del seguimiento continuo en NL, incluso en remisión prolongada, y resalta el valor de nuevas terapias como la voclosporina en el manejo seguro y eficaz de la enfermedad.

Palabras clave: nefritis lúpica, proteinuria, recidiva, remisión, voclosporina.

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Introducción

La NL constituye una de las manifestaciones orgánicas más graves del LES¹. La NL se clasifica histológicamente en seis clases distintas que representan diferentes manifestaciones y gravedad de la afectación renal en pacientes con LES². Aunque la mayoría de los pacientes desarrollan NL dentro de los primeros cinco años tras el diagnóstico de LES, no es raro que la enfermedad renal aparezca o reaparezca en etapas más avanzadas^{1,3,4}.

Los avances en la comprensión de la patogenia de la NL, junto con el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas, han mejorado notablemente el pronóstico de la enfermedad^{5,6}. No obstante, la NL sigue siendo una causa significativa de morbilidad en pacientes con LES, resaltando la necesidad de una vigilancia continua y de enfoques terapéuticos eficaces.

A continuación, se presenta el caso de una mujer de 62 años con recidiva de NL clase V tras 29 años en remisión completa, optándose por un tratamiento con esteroides y voclosporina.

Antecedentes

La enfermedad debutó a los 33 años con un síndrome nefrótico completo, con función renal preservada (Cr: 0,5 mg/dL), hipoalbuminemia (1,9 g/dL) y proteinuria significativa (6,4 g/24 horas). Los anticuerpos antinucleares mostraban una positividad moderada (1/280), mientras que los anti-dsADN eran negativos y los niveles de complemento sérico estaban disminuidos (C3: 73 mg/dL, C4: 10 mg/dL). En el momento del diagnóstico, la paciente presentaba una trombosis venosa profunda, detectándose un tromboembolismo pulmonar. No presentaba otras manifestaciones clínicas extrarrenales.

Se realizó una primera biopsia renal que mostraba diez glomérulos de aspecto ópticamente normal. En la inmunofluorescencia, presentaba depósitos parietales granulares de IgG, C3 y Clq. En el microscopio electrónico, presentaba depósitos mesangiales y subepiteliales. Con ello, se estableció el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa en estadio I asociada a NL.

De acuerdo a los estándares terapéuticos vigentes en el momento del diagnóstico, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, con descenso paulatino posterior durante los siguientes meses. En total, la paciente recibió tratamiento con esteroides durante los siguientes tres años. Asimismo, el antecedente de trombosis venosa profunda-tromboembolismo pulmonar condujo al diagnóstico de un síndrome antifosfolípido asociado al LES, instaurándose tratamiento anticoagulante.

La paciente alcanzó la remisión clínica completa (proteinuria <0,5 g/día con función renal normal) a los nueve meses del inicio del tratamiento. Sin embargo, como complicación del uso prolongado de esteroides, experimentó una ganancia ponderal significativa de hasta 12 kg.

Durante los siguientes 29 años, se mantuvo bajo seguimiento anual o bianual en consultas externas de nefrología, sin incidencias relevantes ni necesidad de tratamiento inmunosupresor adicional.

Diagnóstico

En febrero de 2024, en una revisión rutinaria, la paciente acude comentando el desarrollo de leves edemas progresivos en miembros inferiores junto con orinas de aspecto más espumoso. En la ana-

lítica de control, se aprecia una función renal normal (Cr: 0,5 mg/dL), con disminución de la albúmina sérica (3 g/dL), incremento de proteinuria (3,8 g/día), positividad de anti-dsADN (título 1/50) y consumo sérico de complemento (C3: 74 mg/dL, C4: 10 mg/dL).

Dado el tiempo transcurrido desde el debut inicial de la enfermedad, se decide realizar una biopsia renal programada. El examen histológico mostró 20 glomérulos, uno de ellos globalmente esclerosado, mientras que los restantes presentaban engrosamiento y rigidez en las paredes capilares, junto con patrones de apollamiento en la tinción de plata. No se apreciaba fibrosis intersticial ni atrofia tubular significativa. La inmunofluorescencia mostró depósitos de IgG, IgM, C3, C4 y C1q, y el estudio mediante microscopía electrónica identificó depósitos electrodensos en la región mesangial y en la vertiente subepitelial de la membrana basal. Por tanto, estos hallazgos eran compatibles con una recidiva de NL clase V pura.

Tratamiento

Ante la recidiva de la enfermedad con función renal preservada, se opta por un esquema inmunosupresor combinado, con esteroides (18 mg/día), MFM (360 mg/12 horas con ajuste posterior para una tolerancia intestinal óptima) y voclosporina (7,9 mg, tres cápsulas en el desayuno y la cena).

Cronograma del caso

Diagnóstico de glomerulonefritis membranosa en estadio I asociada a NL y síndrome antifosfolípido asociado a LES:

- Síndrome nefrótico y tromboembolismo pulmonar
- Cr: 0,5 mg/dL
- Proteinuria: 6,4 g/24 h
- Albúmina: 1,9 g/dL

1995

29 años de seguimiento sin incidencias ni necesidad de tratamiento adicional

Inicia prednisona 1 mg/kg/día con reducción de dosis gradual (durante tres años) y tratamiento anticoagulante:

- RRC a los 9 meses
- Ganancia ponderal de hasta 12 kg

Recidiva de NL clase V pura:

- Edemas en miembros inferiores
- Cr: 0,5 mg/dL
- Proteinuria 3,8 g/día
- Albúmina: 3 g/dL
- Anti-DNA 1/50
- Complemento (C3: 74 mg/dL, C4: 10 mg/dL)

Febrero 2024

Inicia con triple terapia:

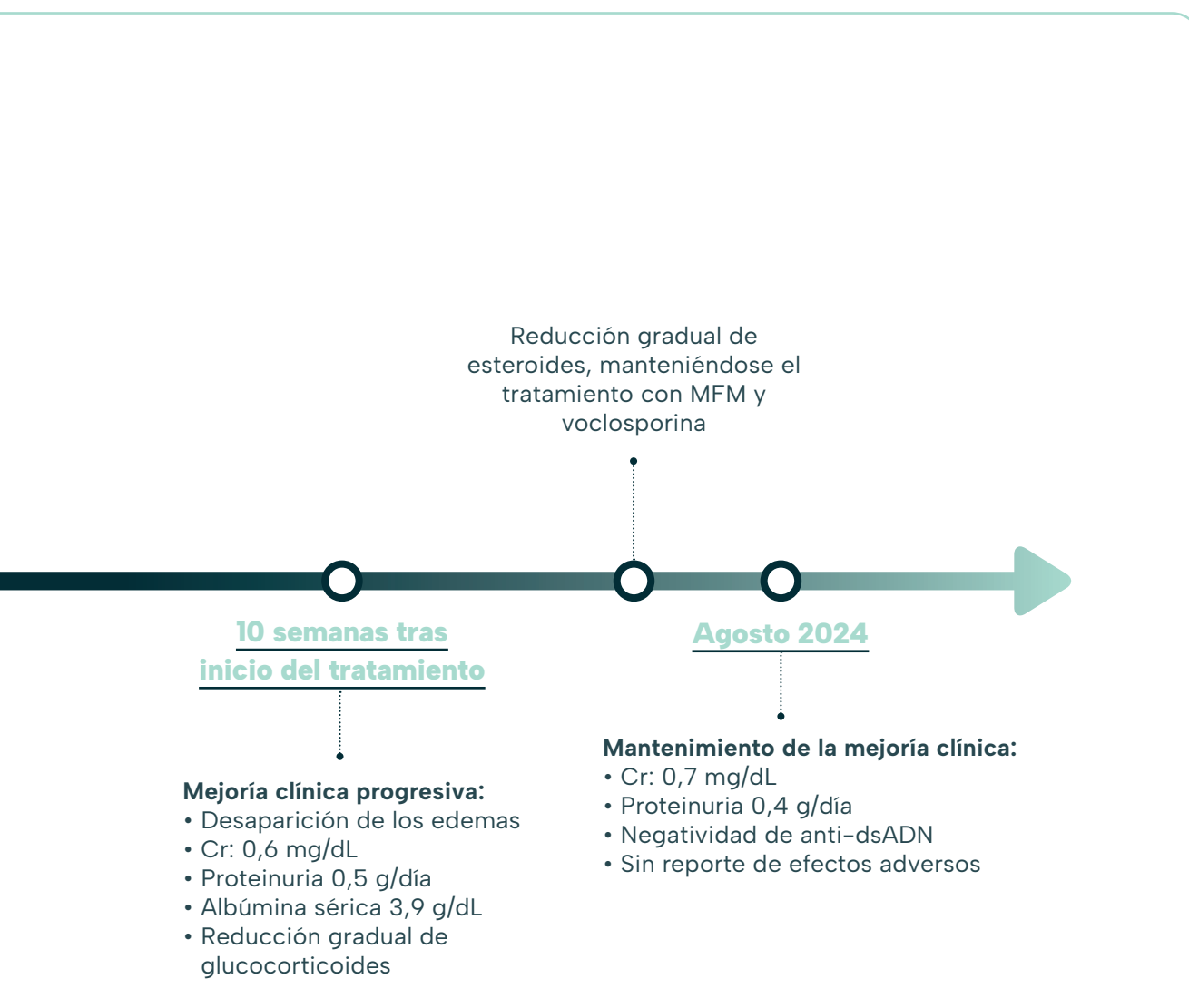
- MFM
- Voclosporina
- Glucocorticoides (18 mg/día)

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Evolución

A lo largo de las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento, la paciente mostró una mejoría clínica progresiva, evidenciada por la desaparición completa de los edemas en los miembros inferiores. Esta mejoría clínica se correlacionó con un descenso paulatino de la proteinuria, alcanzando valores en torno a 0,5 g/día, junto con la normalización de los niveles de albúmina sérica (3,9 g/dL) y el mantenimiento de una función renal estable (Cr: 0,6 mg/dL) a las 10 semanas del inicio del tratamiento.

La paciente toleró bien la medicación, lo que permitió una reducción gradual de la dosis de esteroides, manteniéndose el tratamiento con MFM y voclosporina. Hasta la fecha del último seguimiento (20/08/2024), ha mantenido una función renal estable (Cr: 0,7mg/dL), una proteinuria de 0,4 g/día y presenta negatividad de anti-dsADN. No se han reportado efectos adversos relacionados con el tratamiento. Es importante destacar que, pese a que su actividad laboral requiere un alto nivel de precisión manual, la paciente no ha experimentado el temblor distal que a veces se asocia con otros fármacos ICN, lo que subraya el excelente perfil de tolerabilidad de la voclosporina.



Conclusión

El presente caso clínico pone de manifiesto el riesgo inherente de recidiva de NL en pacientes que han alcanzado la remisión, sin importar el tiempo transcurrido desde la remisión inicial. Este hallazgo destaca la importancia de un seguimiento nefrológico continuo en estos pacientes, incluso cuando se haya logrado la remisión completa de la enfermedad.

Además, el extenso periodo de seguimiento en este caso ha permitido observar la evolución en el manejo terapéutico de la NL a lo largo de las últimas décadas. Se evidencia un cambio significativo desde los esquemas tradicionales, basados únicamente en esteroides o en la combinación de esteroides y ciclofosfamida, hacia enfoques más modernos que ofrecen un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad.

En este contexto, el uso de voclosporina ha demostrado ser eficaz en el control de la enfermedad, presentando, hasta la fecha del reporte, un perfil de seguridad y tolerabilidad sobresaliente. Esto refuerza la necesidad de considerar terapias innovadoras y más seguras para el manejo a largo plazo de la NL.



Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Bibliografía

1. Anders H-J, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):7.
2. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el Diagnóstico y Tratamiento de la Nefritis Lúpica. *Nefrología.* 2023;43(1):1-160.
3. Singh S, Saxena R. Lupus nephritis. *Am J Med Sci.* 2009;337(6):451-60.
4. Carlavilla A, Gutiérrez E, Ortuño T, Morales E, González E, Praga M. Relapse of lupus nephritis more than 10 years after complete remission. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1994-8.
5. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology.* 2011;50(8):1424-30.
6. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M, Gianfreda D, Sacchi L, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1318-25.



Caso 02

INCREMENTO DE PROTEINURIA EN NEFROPATÍA LÚPICA EN TRATAMIENTO

**Nicolás Roberto Robles
Pérez-Monteoliva, Juan Villa Rincón**

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario
de Badajoz. Badajoz.*

Resumen

Presentamos el caso de una mujer joven con NL tipo IV de larga evolución que, tras un período prolongado de tratamiento con MFM y tacrólimus, presenta una exacerbación de la proteinuria sin signos de brote lúpico asociado y con niveles de inmunosupresores dentro de lo recomendado. La paciente fue tratada con voclosporina, en sustitución del tacrólimus, consiguiéndose una buena respuesta en la excreción urinaria de proteínas, sin otros cambios en su situación clínica.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, nefropatía lúpica, proteinuria, voclosporina.

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Introducción

La NL es una complicación grave del LES, una enfermedad autoinmune que puede afectar varios órganos, incluyendo los riñones. La NL se caracteriza por la inflamación de los glomérulos renales, lo que puede llevar a daño renal progresivo, y habitualmente se manifiesta por la presencia de proteinuria de mayor o menor intensidad. La presencia de esta es un signo de mal pronóstico, y su reducción se considera una parte esencial del tratamiento de la nefropatía lúpica^{1,2}.

Los objetivos en el tratamiento de pacientes con NL van más allá de la remisión renal. El LES es una enfermedad inflamatoria crónica y autoinmune que afecta a diferentes órganos y sistemas. La disfunción inmunitaria y la aterosclerosis acelerada son condiciones asociadas con el LES y la NL. Todo ello, sumado al desarrollo de una enfermedad renal crónica progresiva, con persistencia de la proteinuria y del deterioro de la función renal y los efectos adversos asociados al tratamiento, tienen un impacto clínico significativo en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas³.

Antecedentes

Se trata de una paciente mujer de 30 años de edad, diagnosticada de LES en 2011. Sufrió una miopericarditis lúpica en 2014 con insuficiencia cardíaca aguda que obligó a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos. No toma anticoagulantes orales. No ha tenido abortos ni embarazos. No tiene hábitos tóxicos. Estudia en un colegio de educación especial y vive con su madre. Es independiente para las actividades de la vida diaria. Tiene un quiste ovárico. No le han querido operar de luxación recidivante de hombro izquierdo por su riesgo quirúrgico. La remiten a consulta de nefrología en 2014.

Tiene NL tipo IV, diagnosticada a principios de 2015 por biopsia: tejido corticorrenal albergando cinco glomérulos. Las luces capilares glomerulares están ocluidas por una proliferación endocapilar difusa y global. Las células endocapilares incluyen endoteliales y mesangiales, así como un infiltrado mononuclear y leucocitos polimorfonucleares. Focalmente se advierten áreas de proliferación extracapilar. La inmunofluorescencia directa revela depósitos inmunes subendoteliales y, en menor proporción, mesangiales.

Se inicia tratamiento con MFM 360 mg cada 12 horas con mejoría de la función renal (Cr: 0,78 mg/dL) y de la proteinuria (de 2.033 a 203 mg/día), acompañado de corticoides, clo-roquina y antiproteinúricos (antagonistas de receptores de angiotensina) a la máxima dosis que la paciente tolera (presión arterial habitual <110/70 mmHg).

En abril de 2019, ingresa por brote lúpico, añadiéndose tacrólimus por el incremento de la proteinuria (5,9 g/día), deterioro de la función renal (Cr: 1,94 mg/dL), elevación de los anti-dsADN (163 UI/mL) y descenso del complemento (78,3 mg/dL).

Con este tratamiento se mantiene estable (proteinuria <600 mg/día) y asintomática hasta principios de 2024, momento en el que se detecta un incremento de la proteinuria (proteinuria 2.365 mg/día) sin cambios en la función renal de la paciente (Cr: 1,64 mg/dL). Los niveles de tacrólimus en plasma se encuentran dentro de lo recomendado (6 ng/mL), tomando 7 mg/día de tacrólimus; lo mismo ocurre con los niveles de MFM (0,5 ng/mL). No se detecta consumo de complemento (137,4 mg/dL) ni hay cambio respecto a determinaciones previas. Los anti-dsADN permanecen bajos (7,4 UI/mL).

Diagnóstico

Incremento de proteinuria en un paciente con NL con mala respuesta al uso de tacrólimus a dosis adecuada sin signos de exacerbación de la enfermedad.

Tratamiento

Se suspende el uso de tacrólimus de liberación prolongada y se inicia tratamiento con voclosporina a la dosis recomendada (23,7 mg/12 horas). El resto de medicación es:

- Metilprednisolona 16 mg: medio comprimido diario en la mañana.
- Ácido micofenólico 360 mg: dos comprimidos en el desayuno y uno en la cena.
- Cloroquina 200 mg: un comprimido en la comida.
- Carvedilol 6,25 mg: un comprimido en el desayuno y uno en la cena.
- Ivabradina 5 mg: un comprimido en el desayuno y un comprimido en la cena.
- Omeprazol 20 mg: un comprimido en la cena.
- Pitavastatina 4 mg: un comprimido en la cena.
- Ácido fólico/cianocobalamina (vitamina B₁₂): un comprimido diario.
- Hierro proteínsuccinilato 40 mg: 1-0-0.
- Bicarbonato 500 mg: un comprimido diario.
- Candesartán 8 mg: un comprimido diario.

Evolución

En la siguiente visita, la paciente se encuentra bien globalmente, sin referir molestias relacionadas con la nueva medicación, aunque comenta tos frecuente. Presión arterial 105/78 mmHg en consulta. Estuvo en urgencias por malestar general con presión arterial de 167/115 mmHg y fue tratada con captopril sublingual (25 mg), posteriormente tuvo la presión arterial en su rango habitual con la medicación que ya tomaba. No refiere edemas.

Tras el inicio del tratamiento con voclosporina, se observa un descenso importante de la proteinuria (522 mg/día), pero había subido levemente la Cr (2,1 mg/dL), por lo que se redujo la dosis de voclosporina a un comprimido cada 12 h. En la siguiente revisión, la proteinuria se había incrementado (1.324 mg/día) y la función renal había mejorado (Cr: 1,54 mg/dL). No hubo modificaciones en el complemento ni en los niveles de anti-dsADN. Se aumentó la dosis a 2 comprimidos cada 12 h. El último control (20-9-24) fue prácticamente igual al previo (proteinuria 1.406 mg/día) y se ha aumentó la dosis a 3 comprimidos cada 12 h. Un mes después, se observó una reducción de la proteinuria del 50% (705 mg/día), con mantenimiento de la función renal (Cr: 1,54 mg/dL).

Las **Figuras 1 y 2** muestran la evolución de la Cr y la proteinuria. La flecha indica el momento en el que se interrumpe tacrólimus y se inicia voclosporina.

Conclusión

En pacientes en tratamiento durante tiempo prolongado con tacrólimus por proteinuria secundaria a nefropatía lúpica, en los que se detecta un empeoramiento de la respuesta pese al uso a dosis adecuadas de tacrólimus, el uso de voclosporina permite una reducción mayor de la proteinuria, sin que se detecte deterioro de la función renal.

Figura 1. Evolución de la Cr.

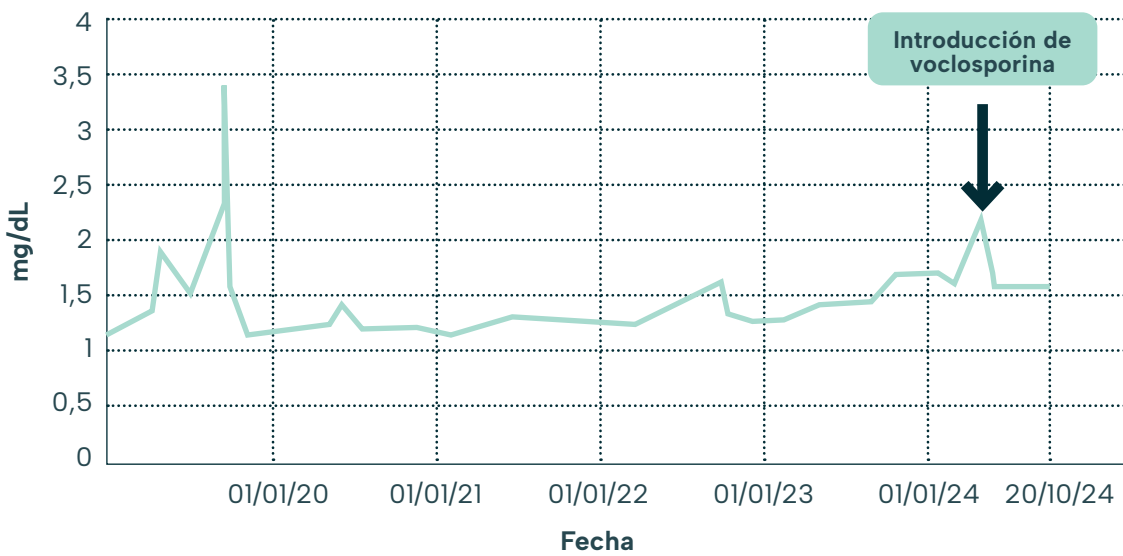
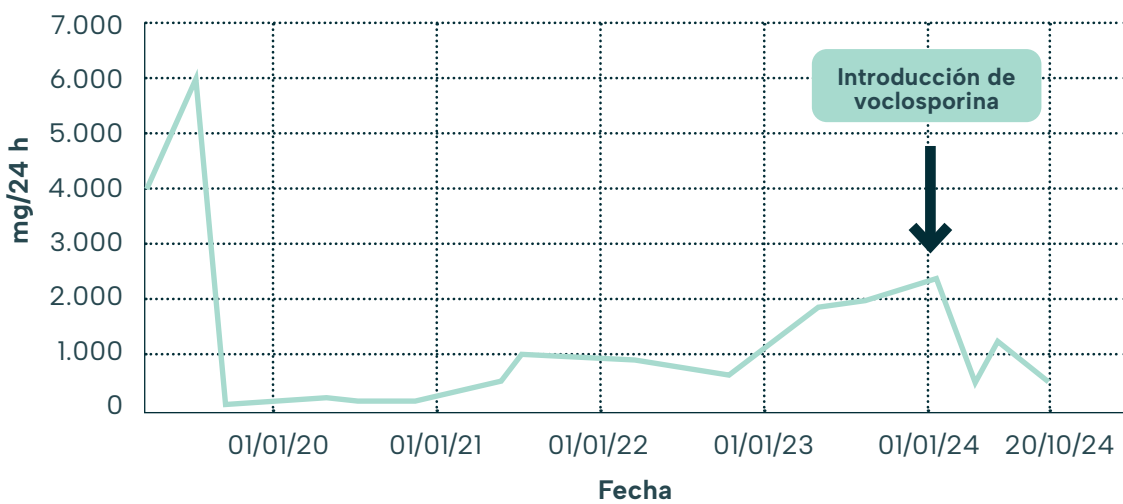
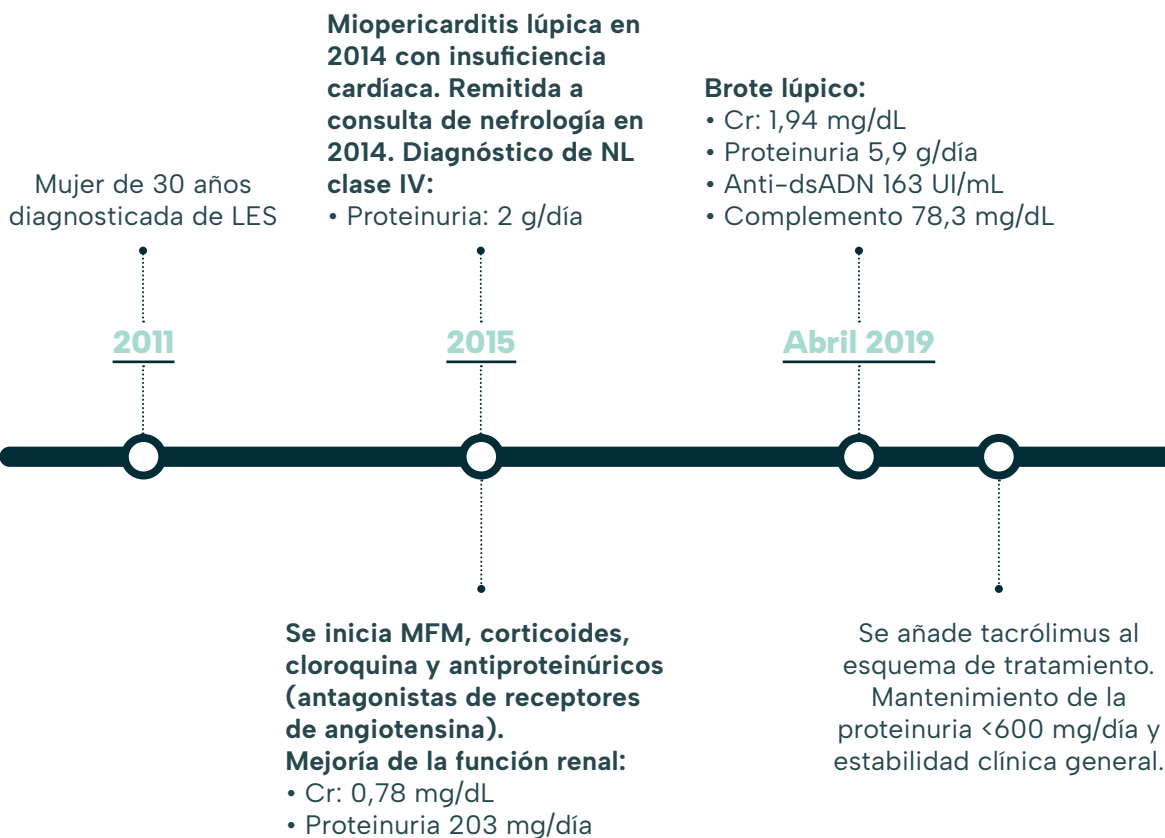
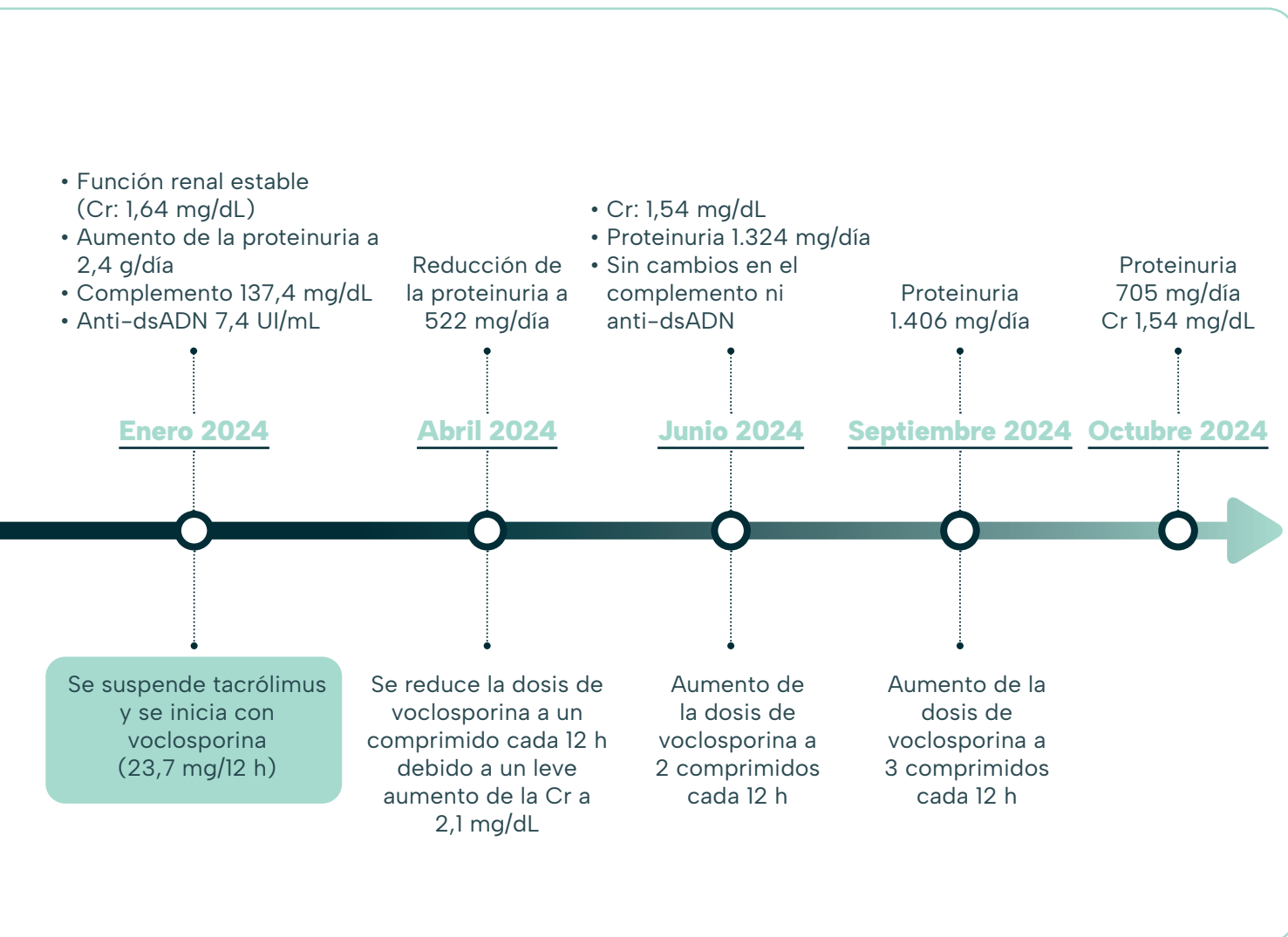


Figura 2. Evolución de la proteinuria total.



Cronograma del caso





Bibliografía

1. Anders H-J, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1-69.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-23.

Caso 03

USO DE VOCLOSPORINA EN LA NEFROPATÍA LÚPICA REFRACTARIA

**Anna Domínguez Guasch¹,
Roger Alabau Perich¹, Helena Marco
Rusiñol^{1,2}, Xoana Barros Freiria¹,
Yolanda Arce Torroba³, Montserrat
Díaz-Encarnación^{1,2}**

*¹Servicio de Nefrología. Sección de Nefrología
Clínica de la Fundació Puigvert. Barcelona.*

²Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

*³Servicio de Laboratorio. Sección de Patología de
la Fundació Puigvert. Barcelona.*

Resumen

La NLR es una complicación de la NL en pacientes con lupus eritematoso sistémico que carece de una definición estandarizada. Sin embargo, la mayoría de las guías clínicas coinciden en que la refractariedad se define por una proteinuria persistente entre 500 y 700 mg tras seis meses de tratamiento^{1,2}.

El manejo de la NLR en la paciente de este caso es limitado, debido a los efectos secundarios graves asociados con los inmunosupresores de primera línea que ha padecido. Además, es crucial considerar el deseo gestacional de la paciente, dado que el riesgo asociado al embarazo aumenta con la edad^{2,3}. En pacientes con NL, se recomienda mantener la remisión durante al menos seis meses antes de intentar el embarazo^{3,4}. La evolución es de las primeras 8 semanas de tratamiento.

Palabras clave: nefropatía lúpica refractaria, inhibidores de la calcineurina, deseo gestacional.

Introducción

Presentamos el caso de una paciente con NL y síndrome antifosfolípido, quien ha experimentado múltiples brotes renales y efectos adversos a los tratamientos inmunosupresores. La paciente, de 39 años, expresa un fuerte deseo gestacional.

Antecedentes

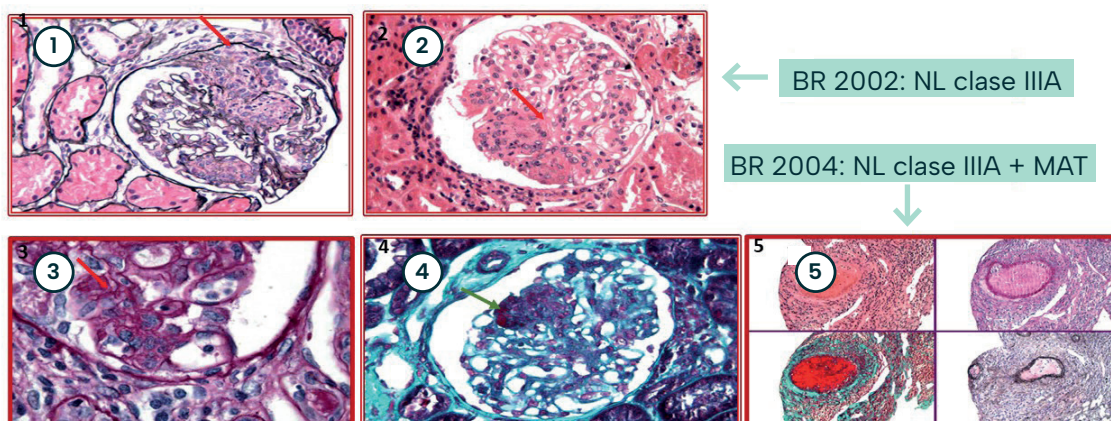
A los 14 años, en el año 2000, la paciente fue diagnosticada de LES, presentando fiebre, artritis y linfopenia, con un título de anti-dsADN de 1.120 UI/100 mL. Además, los anticuerpos antifosfolípidos resultaron positivos. El tratamiento inicial consistió en hidroxicloroquina, prednisona y azatioprina.

En 2002, presentó su primer brote de NL con una proteinuria de 0,8 g/24 horas y un FG de 115 mL/min/1,73 m². La biopsia renal reveló una NL de clase IIIA (**Figura 1**), siendo tratada con hidroxicloroquina, ciclofosfamida y prednisona. A partir de entonces, ha tenido brotes de su enfermedad, requiriendo tratamientos como MFM, rituximab y tacrólimus, con efectos secundarios graves, como insuficiencia cardíaca severa por toxicidad miocárdica por ciclofosfamida y síndrome de Steven-Johnson por rituximab.

En 2011, tras un nuevo brote renal, la paciente fue tratada con MFM, tacrólimus y prednisona, logrando la remisión clínica. En 2019, la paciente expresa deseo gestacional, una biopsia renal de protocolo mostró nefropatía lúpica de clase II y clase V. El intento de embarazo fue pospuesto debido a la pandemia de enfermedad por coronavirus.

En 2021, se cambió el tratamiento a tacrólimus, azatioprina e hidroxicloroquina para posibilitar el embarazo.

Figura 1. Muestras de patología de las 2 primeras biopsias, ambas de indicación clínica.



Imágenes (1,2): imágenes representativas de las biopsias renales del año 2002. NL clase IIIA: se observa en ambos glomérulos proliferación endocapilar (flechas rojas) y proliferación mesangial segmentaria. **Imágenes (3,4,5):** en biopsias renales del año 2004 se observan cambios compatibles con microangiopatía trombótica (MAT)+NL clase IIIA: en glomérulos áreas de proliferación endocapilar (flechas rojas), necrosis fibrinoide (flecha verde) y trombos arterias de pequeño y mediano calibre.

Diagnóstico

A finales de 2022, la paciente logró un embarazo, pero sufrió un aborto espontáneo. Posteriormente, presentó proteinuria de 1.300 mg/g, hematuria dismórfica, con disminución de FG estimado por la fórmula CKD-EPI de 70 mL/min/1,73 m², elevación del anti-dsADN y disminución del complemento. Dado el alto riesgo de sangrado, se optó por no realizar una biopsia renal, y se trató como una NL de clase III + V. Se administraron metilprednisolona, MFM, tacrólimus y prednisona oral en dosis decrecientes.

Tratamiento

Después de nueve meses de tratamiento, la paciente continuaba con una proteinuria superior a 700 mg/g y un FG de 80 mL/min/1,73 m², pese a los niveles elevados de tacrólimus, lo que sugería una NLR (**Tabla 1**). Dado que la paciente, de 39 años, aún desea quedar embarazada, se decidió cambiar el tratamiento a MFM combinado con voclosporina y prednisona a 5 mg/día e hidroxiclороquina.

Tabla 1. Parámetros de actividad renal e inmunológicos.

	Antes de la voclosporina	8 semanas después de de iniciar voclosporina
FG (CKD-EPI): mL/min/1,73 m ²	80	106
Proteinuria por ratio P/C: mg/g	1285	403
Hematuria, hematíes / campo dismórficos	5-10	0
Anti-dsADN UI/mL	180	50
Complemento C3/C4	Bajo/normal	Normal/normal

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Evolución

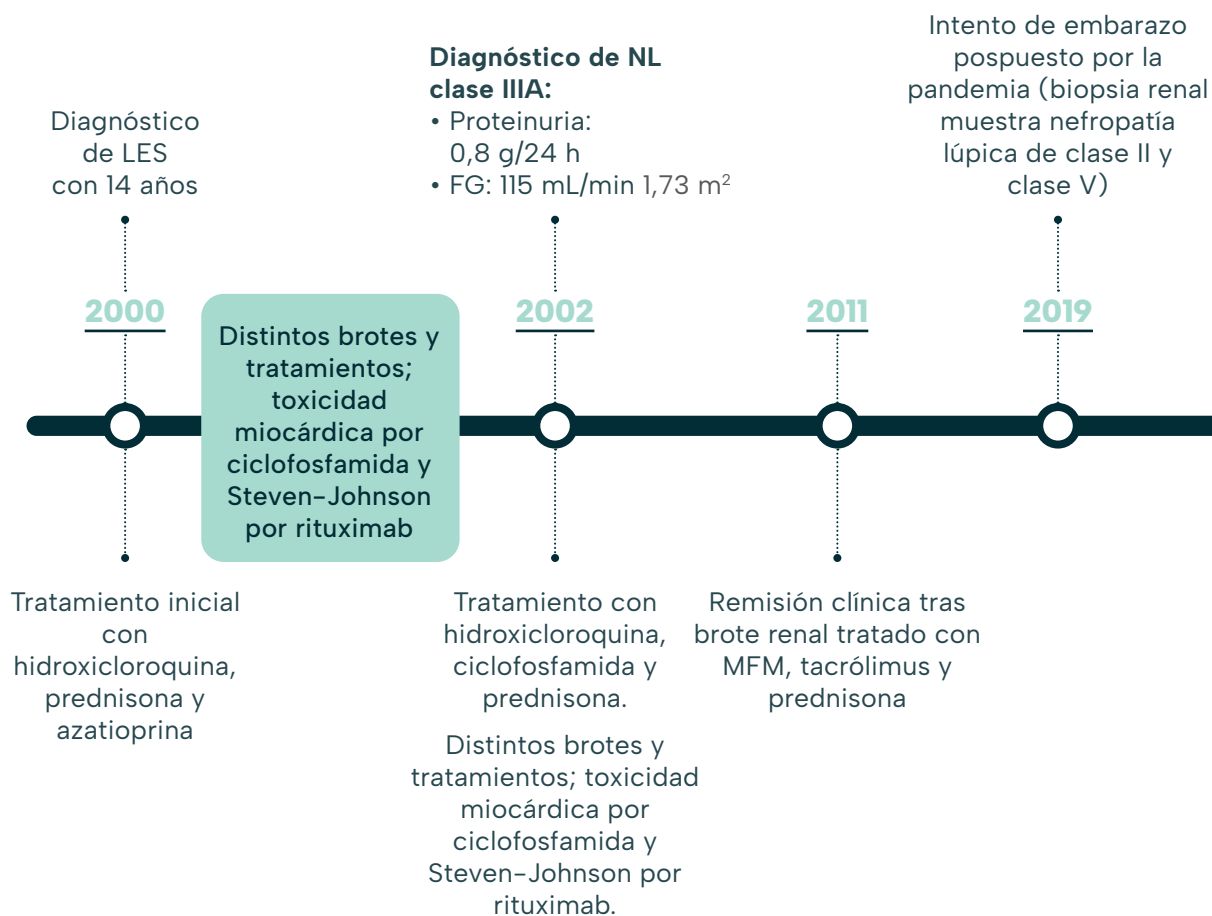
Tras 8 semanas del inicio el tratamiento con MFM a dosis plenas y voclosporina, la proteinuria disminuyó a 403 mg/g y la albuminuria a 296 mg/g, el CKD-EPI mejoró a 106 mL/min 1,73 m², y los niveles de anti-dsADN se redujeron a 50 UI/mL, con complemento normal (**Tabla 1**). Actualmente, la paciente es seguida cada dos meses, tolerando bien el tratamiento. Si se mantiene en remisión durante seis meses, se considerará cambiar el tratamiento y reintentar el embarazo.

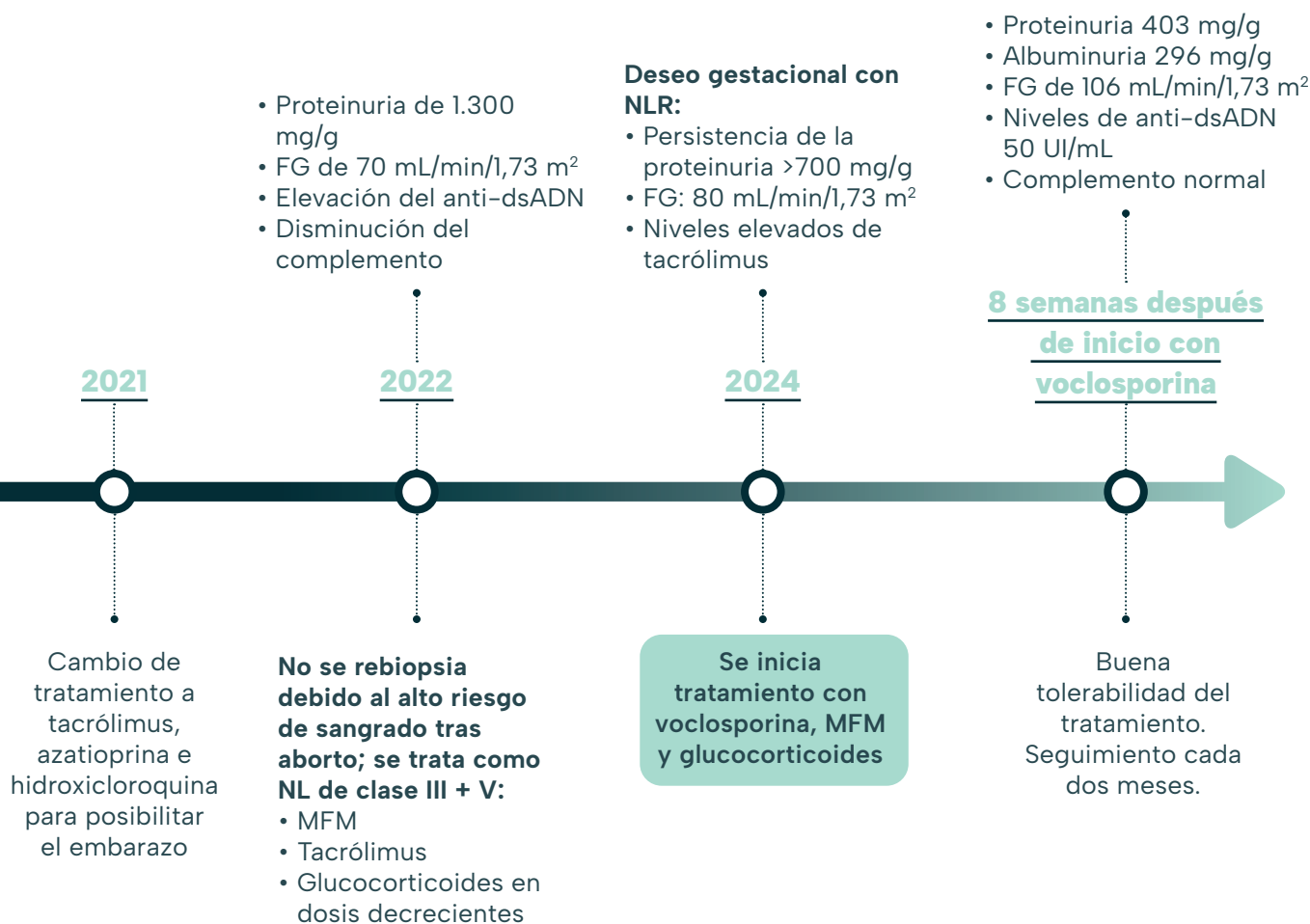
Conclusión

En pacientes con anticoagulación con cumarínicos, los riesgos de sangrado durante una biopsia renal son elevados. En aquellos con deseo gestacional, la biopsia renal es parte del protocolo pregestacional, así como la modificación del tratamiento, especialmente la sustitución del MFM por azatioprina o belimumab. Los ICN, como el tacrólimus, son una alternativa en la NLR, pero en este caso, se mostró refractaria a niveles elevados. La voclosporina, como se ha documentado en la literatura³, puede ser eficaz en casos refractarios similares.



Cronograma del caso





Bibliografía

- Anders HJ, Loutan J, Bruchfeld A, Fernández-Juárez GM, Floege J, Goumenos D, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(3):551-61.
- Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Balk EM, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1):31-4.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29.
- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7.

Caso 04

NEFROPATÍA LÚPICA COMPLICADA, CON AFECTACIÓN SISTÉMICA

Marcelo Edgardo Quisberth Barrera

*Servicio de Nefrología. Hospital Marina Baixa.
Villajoyosa. Alicante.*

Resumen

Paciente varón de 20 años, natural de Centroamérica, residente en España desde los 2 años, que presenta un debut agresivo de LES/NL clase IV a través de un síndrome nefrótico y gran afectación extrarrenal (clínica y analítica). Además, cuenta con varios ingresos hospitalarios secundarios a la propia enfermedad de base o complicaciones secundarias a los tratamientos instaurados. No obstante, y tras la asociación de voclosporina al tratamiento estándar, presenta RRC, estabilidad clínica y analítica en la actualidad.

Palabras clave: anticuerpos antiácido desoxirribonucleico de doble cadena, EULAR, GLOSEN, inhibidores de calcineurina, KDIGO, lupus eritematoso sistémico, nefropatía lúpica, SLEDAI.

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Introducción

En la actualidad, estamos viviendo un cambio del paradigma del tratamiento del LES y la NL, con incremento del arsenal de opciones terapéuticas en situación de brote agudo como en mantenimiento, como es el caso de los ICN, como la voclosporina, y los anticuerpos monoclonales, como belimumab o anifrolumab, entre otros.

Las principales guías, como las del grupo de enfermedades glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN)¹, las de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)² y la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)³, van incorporando progresivamente dichos tratamientos y estableciendo perfiles de pacientes con criterios de respuesta cada vez más específicos para dichos fármacos.

Antecedentes

Primer ingreso

Un varón de 20 años, natural de Honduras, ingresa por un cuadro constitucional con astenia, anorexia, febrícula y pérdida de 15 kg de peso en un año de evolución. Es remitido al hospital desde el centro de salud tras objetivar hipertensión arterial mal controlada, epistaxis y taquicardia con bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma, evidenciando además un importante índice cardiotorácico elevado en radiografía de tórax de urgencias.

Tras realizar una ecocardiografía transtorácica, se objetiva hipertrofia concéntrica con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada e importante derrame pericárdico (poco accesible para drenaje), así como derrame pleural bilateral.

Analíticamente destacaba anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 7,8 g/dL (sin antecedentes de sangrados digestivos o hematuria), fracaso renal de duración indeterminada Cr: 4,0 mg/dL; FG CKD-EPI: 20,1 mL/min/1,73 m²) con síndrome nefrótico asociado (proteinuria: 11,7 mg/mg cociente de proteína/creatinina Pr/Cr, edemas e hipoalbuminemia), y en la ecografía abdominal, riñones edematosos aumentados de tamaño con fina lámina de líquido perirrenal bilateral, además de elevación de reactantes de fase aguda, sin leucocitosis ni neutrofilia, por lo que ingresa y se programa biopsia renal, que se realiza sin incidencias.

En este escenario, el paciente experimenta una disminución progresiva de diuresis, así como importantes alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, por lo que se comenta con el paciente y familiares la necesidad de inicio de terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis y, a través de catéter femoral temporal, se inician sesiones de hemodiálisis según necesidad.

Posteriormente, tras recibir resultados analíticos con títulos de anti-dsADN >750,0 UI/mL, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos 1/320, anti-Ro y anti-La positivos e hipocomplementemia marcada, se diagnostica como debut de LES. Tras recibir el informe histológico de biopsia renal, se confirma NL de clase IV global difusa con índice de actividad modificada 12/24 e índice de cronicidad modificada 5/12; con un índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) de 19.

En cuanto al tratamiento de inducción, se inició hidroxicloroquina (valorado por oftalmología durante el ingreso), pulsos de 250 mg intravenosos de metilprednisolona durante tres días

(discutido en sesión), pasando posteriormente a 80 mg/kg/día de prednisona, bolos de ciclofosfamida (protocolo del National Institute of Health de 1.200 mg (650 mg/m²).

Ante la estabilidad clínica y dado que mantenía necesidad de hemodiálisis, es dado de alta. Continúa seguimiento en hospital de día, con ciclofosfamida, pauta descendente de prednisona y sesiones de hemodiálisis periódicas a través de un catéter tunelizado, con progresiva recuperación posterior y menor necesidad de hemodiálisis.

Segundo ingreso

Ingresa a cargo de medicina interna, por bacteriemia por *Morganella morganii*, tratada satisfactoriamente según el antibiograma. Durante dicho ingreso, se confirma la recuperación parcial de la función renal, sin necesidad de mantener sesiones de hemodiálisis, por lo que se procede a la retirada del catéter tunelizado.

Paralelamente y a pesar del tratamiento de inducción, mantenía proteinuria en rango nefrótico (6,3 mg/mg Pr/Cr), además de hipocomplementemia, y en el ecocardiograma de control, persistía un derrame pericárdico severo, sin signos de compromiso hemodinámico, por lo que de acuerdo con cardiología, se inicia tratamiento con colchicina, con un SLEDAI de 10.

Tercer ingreso

Se realiza el ingreso programado por parte de cardiología para pericardiocentesis ecoguiada en la unidad de cuidados intensivos, que se realiza sin incidencias, obteniendo un débito de 1.200 mL de características de trasudado. Una vez completado el tratamiento de inducción con ciclofosfamida, se inicia el MMF 1.000 mg cada 12 horas.

Cuarto ingreso

Se realiza un ingreso programado a cargo de reumatología para iniciar tratamiento inmunosupresor con belimumab intravenoso y nueva pericardiocentesis evacuatoria. Se administra belimumab sin incidencias y, posteriormente, durante la pericardiocentesis, presenta como complicación la posible lesión de miocardio con obtención de drenaje hemático de aproximadamente 1.000 mL, inicialmente con estabilidad hemodinámica, posteriormente hipotensión con necesidad de drogas vasoactivas, persistencia de drenaje serohemático, cuadro febril con aislamiento de cocos grampositivos con morfología de estreptococo en líquido pericárdico.

A pesar de una cobertura antibiótica de amplio espectro, presenta evolución tórpida desarrollando un shock séptico, por lo que es trasladado al hospital de referencia para su valoración por cirugía cardíaca, siendo sometido a una esternotomía exploratoria, drenaje pleural y pericárdico, con buena evolución posterior, estabilización hemodinámica sin necesidad de drogas vasoactivas y buena respuesta a tratamiento antibiótico específico; y es dado de alta a su domicilio. Durante dicho ingreso, se suspende el tratamiento inmunosupresor (MMF y belimumab).

Posteriormente se retoma el seguimiento en consultas de nefrología y reumatología en nuestro hospital, reintroduciendo progresivamente el tratamiento inmunosupresor sin aparentes incidencias.

Quinto ingreso

Ingresa a cargo de reumatología por diarrea secundaria a infección por *Clostridium difficile*, asociando además hipogammaglobulinemia progresiva secundaria a belimumab, por lo que se suspende dicho fármaco, manteniendo MMF y se administra inmunoglobulina humana, presentando buena respuesta al tratamiento con vancomicina.

Caso
01Caso
02Caso
03Caso
04

Evolución

Dada la persistencia de proteinuria subnefrótica (2,9 mg/mg Pr/Cr), en sesión con nefrología/reumatología, se decide el inicio de tratamiento con ICN, pero como en ese momento no contábamos con autorización para voclosporina, se inicia tratamiento con tacrólimus a dosis de 2 mg diarios (infradosificado mg/kg) con buen control de proteinuria (**Figura 1**), pero con desarrollo de fracaso renal agudo en probable relación con nefrotoxicidad por anticalcineurínicos clásicos (ciclosporina y tacrolimus)^{3,4}, por lo que se reduce la dosis a 1 mg diario, con mejoría de función renal a su basal (Cr: 2,0 mg/dL; FG estimado (CKD-EPI): 46,11 mL/min/1,73 m²).

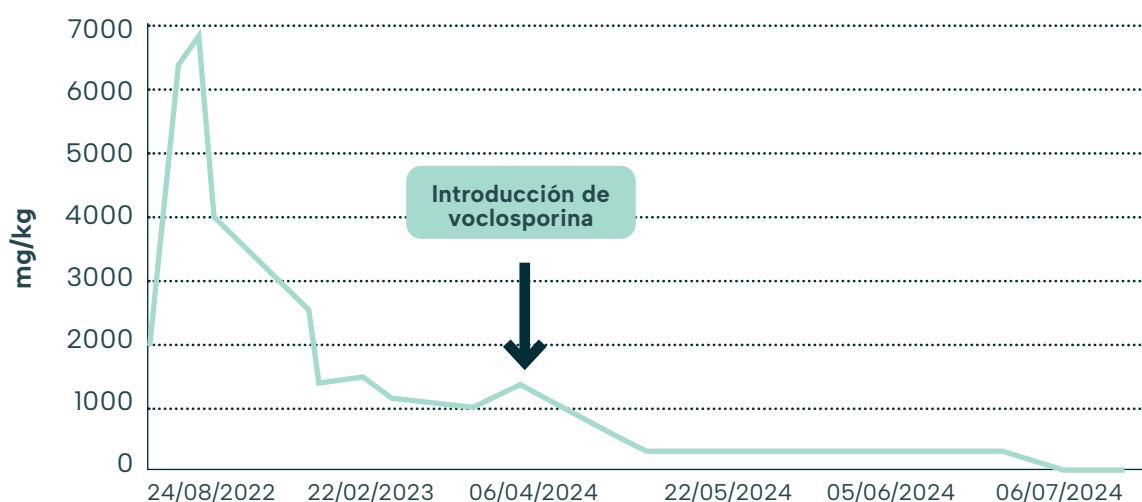
Dados los estudios y guías actuales^{1,2,3}, y tras ser aprobada la voclosporina en nuestro hospital, se comenta en sesión con nefrología/reumatología, decidiéndose el paso a dicho fármaco a dosis de 23,7 mg cada 12 horas, iniciándolo en abril de 2024, con FG (CKD-EPI) de 48 mL/min/1,73 m², con seguimiento estrecho en consultas según recomendaciones de ficha técnica, para la vigilancia de probables efectos adversos.

En el último seguimiento durante el mes de agosto, el paciente estaba clínicamente estable, presentaba una remisión completa, con RRC (proteinuria <0,5 g/g Pr/Cr) y manteniendo una función renal con FG (CKD-EPI) de 45-48 mL/min/1,73 m² (la misma función renal con la que salió de hemodiálisis), con un SLEDAI de 2 por anti-dsADN.

Conclusión

Estamos viviendo una revolución en el abordaje terapéutico de LES/NL y está claro que, a pesar de los estudios que avalan al nuevo ICN voclosporina, en la práctica clínica habitual, estamos dando nuestros primeros pasos con este fármaco, pero ya tiende a perfilarse como un pilar en el tratamiento de inducción en triple terapia en el futuro. Lo importante es que cada día contamos con más armas para hacer frente a una patología tan compleja y agresiva como es el LES/NL.

Figura 1. Consulta de historial paciente por prueba de microalbúmina/creatinina.



Cronograma del caso

Diagnóstico de LES a los 20 años:

- Hemoglobina: 7,8 g/dL
- Cr: 4,0 mg/dL
- FG: 20,1 mL/min/m²
- Proteinuria: 11,7 mg/mg
- anti-dsADN >750 UI/mL
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos 1/320
- Anti-Ro y anti-La positivos
- Hipocomplementemia
- SLEDAI 19

Ecocardiograma.
Derrame pericárdico.

Biopsia renal: NL clase IV global difusa:

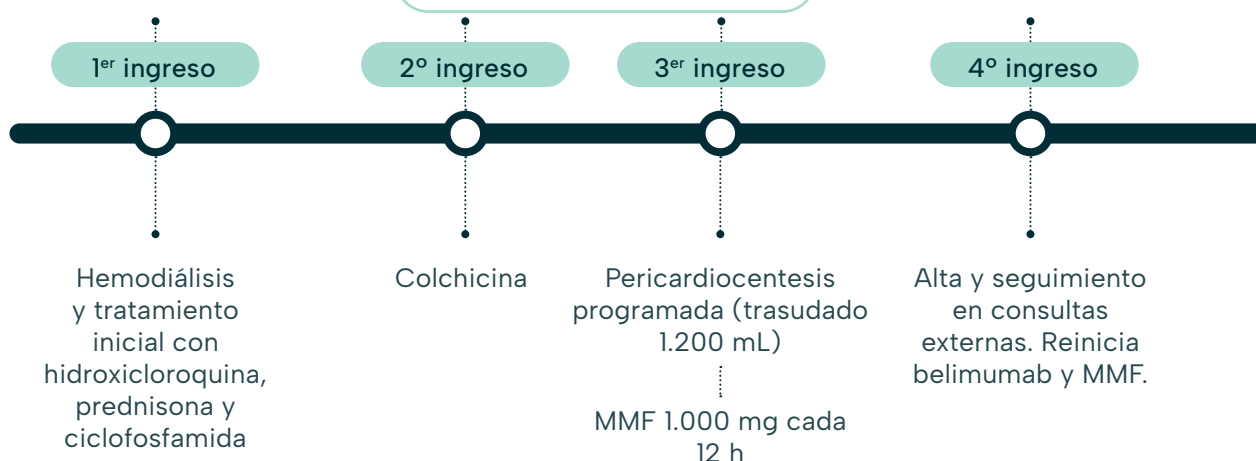
- Índice de actividad: 12/24
- Índice de cronicidad: 5/12

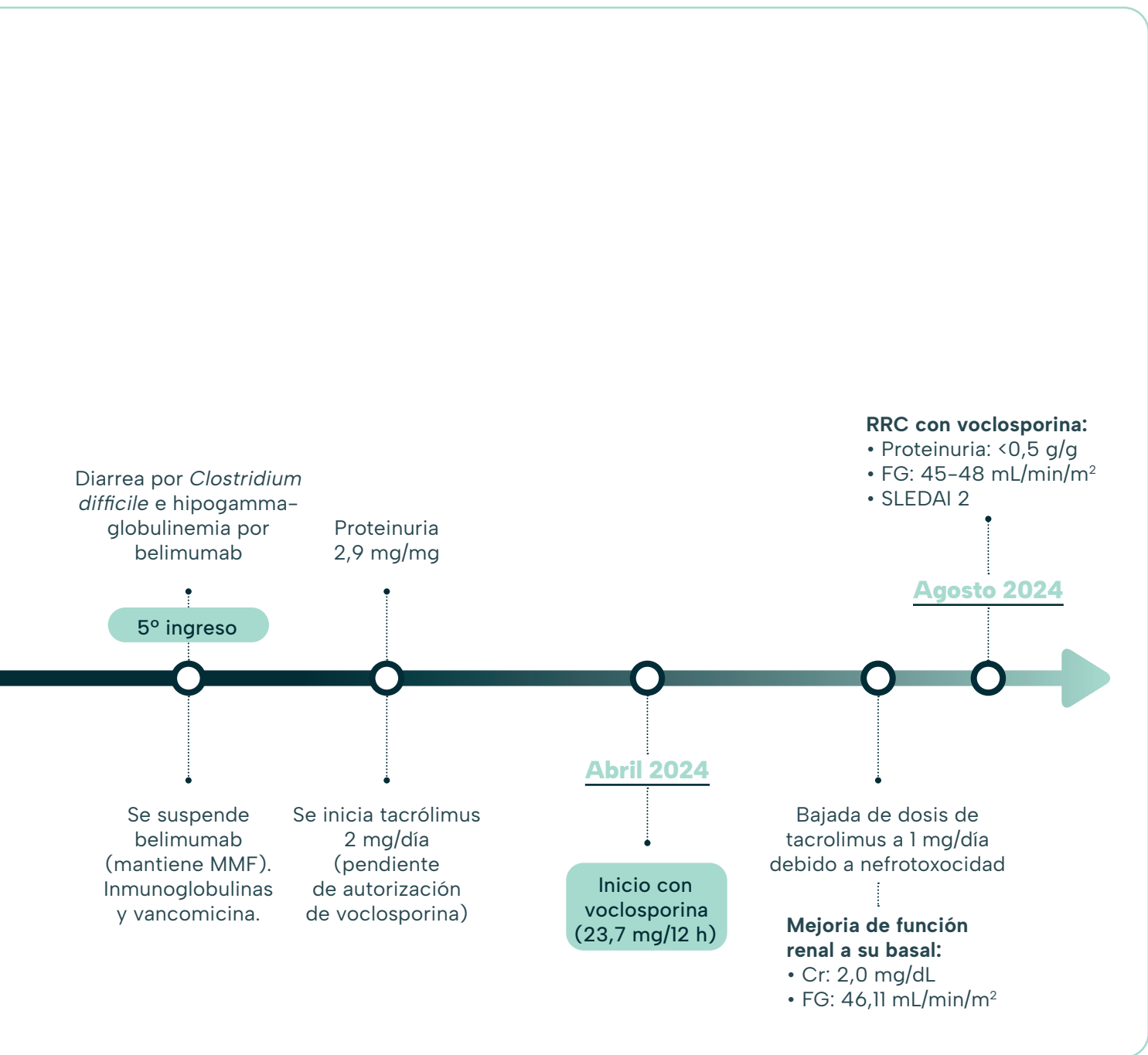
Ingreso por bacteriemia por *Morganella morganii*:

- Proteinuria: 6,3 mg/mg
- Hipocomplementemia
- Persistencia de derrame pericárdico severo
- SLEDAI 10

Ingreso para inicio de belimumab IV y pericardiocentesis evacuadora

Complicaciones cardíacas por pericardiocentesis. Retirada de MMF y belimumab





Bibliografía

1. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Rev Nefrología*. 2023;43(1):1-160.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1-69.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, *et al*. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29.
4. van Gelder T, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(5):515-529.
5. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.





Acceda a la ficha técnica de Lupkynis▼:



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. PRESENTACIONES Y PRECIOS Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas, 180 cápsulas. Precio Notificado autorizado: 780 €.



 **Lupkynis**[®] 
(voclosporina) cápsulas
7,9 mg

*Nuevo inhibidor de
la calcineurina para
el tratamiento de
la nefritis lúpica*



 Otsuka