

Voclosporina y nefritis lúpica: primeras experiencias en vida real

Moderadora:
Dra. Marian Goicoechea

Especialista en Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

CASO CLÍNICO 1

**Estrategia *multitarget* en un
paciente con nefritis lúpica
clases III y V**

Dra. Fayna González Cabrera

CASO CLÍNICO 2

**Voclosporina tras ciclofosfamida
en nefritis lúpica proliferativa
con criterios de mal pronóstico**

Dr. Marc Xipell Font

CASO CLÍNICO 3

**Profundizando en la histología
para optimizar el tratamiento en
la nefritis lúpica**

Dra. Vanessa Lopes Martín

▼ Lupkynis®

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.
Datos del Caso Clínico del ponente cumpliendo con la Ley de Protección de Datos Sanitarios de 2023.

SIGLAS

- **ANA:** anticuerpos antinucleares
- **CFM:** ciclofosfamida
- **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- **Crp:** proteína C reactiva
- **HCQ:** hidroxicloroquina
- **ICN:** inhibidores de la calcineurina
- **IgA:** inmunoglobulina A
- **IgG:** inmunoglobulina G
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidad
- **MMF:** micofenolato de mofetilo
- **MPPA:** análogo del ácido micofenólico
- **PDN:** prednisona
- **Ptu:** proteinuria
- **RRC:** respuesta renal completa
- **SLEDAI:** índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico
- **TAC:** tacrólimus
- **TFG:** tasa de filtrado glomerular
- **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada
- **VOC:** voclosporina

Este texto presenta la información fiel y honesta proporcionada por los autores de los casos clínicos. Todos los contenidos se reproducen de acuerdo con los derechos de propiedad intelectual. Otsuka únicamente publica y difunde este material.



Accede aquí a la ficha técnica de Lupkynis® ▼

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **13. PRESENTACIONES Y PRECIOS** Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas, 180 cápsulas. Precio notificado autorizado: 780 €.

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



CASO CLÍNICO 1

Si quiere acceder a la grabación de este caso clínico, escanee el siguiente código:



Dra. Fayna González Cabrera

Especialista en Nefrología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Estrategia *multitarget* en un paciente con nefritis lúpica clases III y V

Características basales

- Varón de 49 años, remitido por reumatología para biopsia renal por proteinuria en rango nefrótico y sedimento activo.
- Índice de masa corporal cercano a 30 kg/m².
- Hipertensión arterial grado 1, con diabetes mellitus tipo 2-diabetes autoinmune latente del adulto, dislipemia y síndrome de Lynch.
- En abril de 2023 ingresa por un ictus isquémico y se objetiva la presencia de una triple positividad: anticardiolipina IgG +, anti-β²-glicoproteína I IgG + y anticardiolipina + fuerte, anticuerpos antinucleares (ANA) negativos. Se consideró una nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido, a pesar de la negatividad de los ANA, y se evaluó la posibilidad de que se tratara de una nefritis lúpica. El paciente recibía medicación antidiabética oral, insulina, Sintrom®, Trinomia® y Aldactone® a dosis bajas, y su función renal estaba conservada.

Biopsia renal

Se identifican gran cantidad de glomérulos (60), la mayoría con expansión mesangial, y depósitos subendoteliales en forma de asas de alambre en 3. Además, se observan hasta 3 semilunas, 2 de ellas fibrosas y 1 fibrocelular, *spikes* y depósitos subendoteliales.

No había cariorrexis, ni necrosis fibrinoide, ni infiltración neutrofílica. Se observa un 10 % de fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin inflamación relevante.

Alguna arteriola mostró hialinosis parietal y se vieron arterias con leve fibrosis intimal. Las imágenes de inmunofluorescencia mostraron un patrón de positividad difusa intensa mesangial para IgG, C3, C1q, kappa, lambda y trazas para IgA, IgM y fibrinógeno.

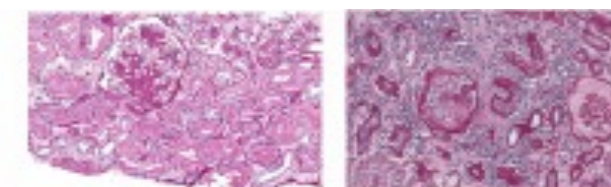
Microscopía óptica



Expansión mesangial HE x20

Spikes Plata x40

Depósitos subept. Tricrómico x40



Asa de alambre PAS x20

Semilunas PAS x20

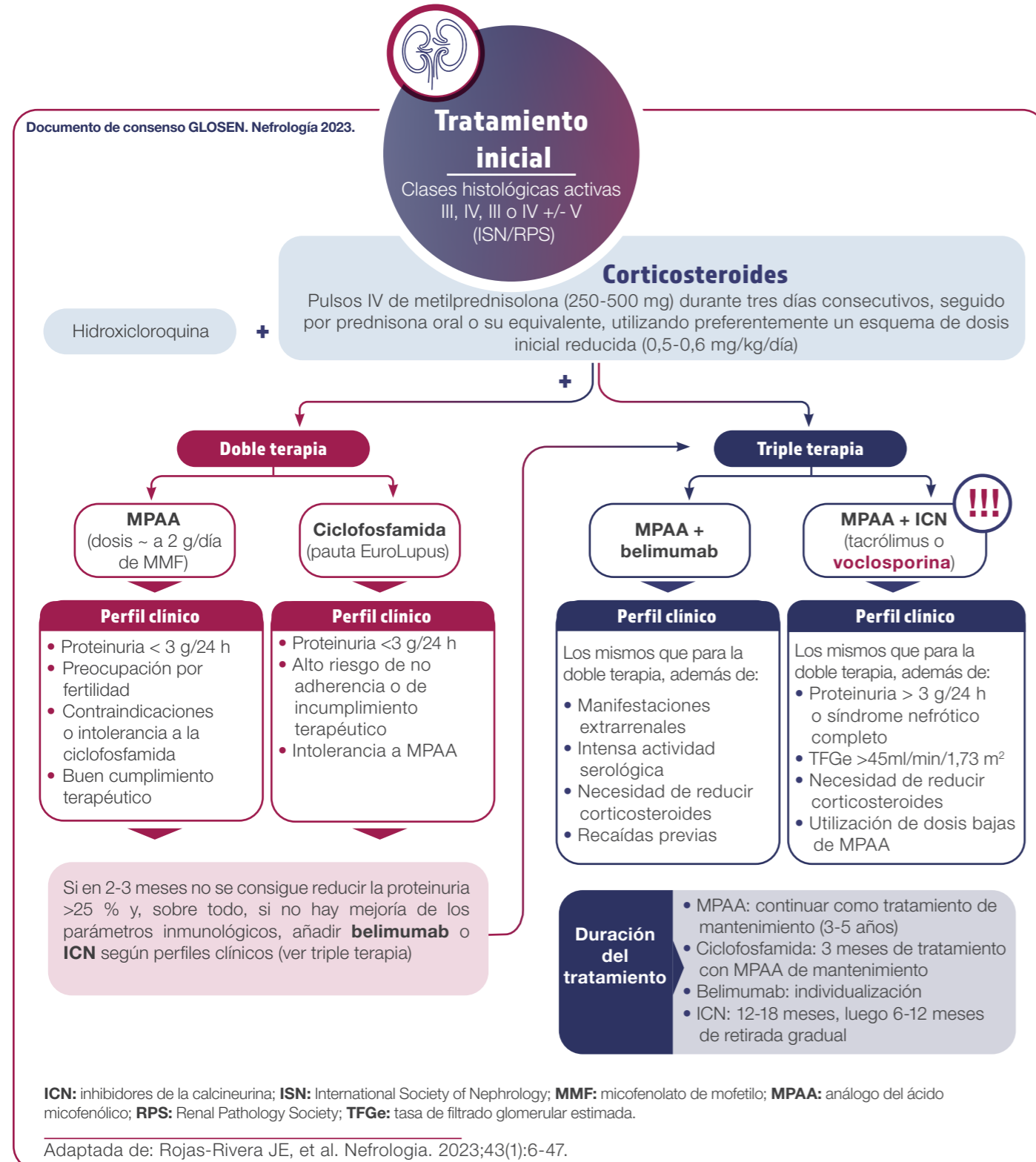
Diagnóstico

Nefropatía lúpica de clase III y clase V. Tras interconsulta con reumatología, se considera un caso de **lupus eritematoso sistémico** según las artralgias, la afectación renal y el **síndrome antifosfolípido**, que ahora sí parecía ser secundario, con ANA + (1/160).

Esquema de tratamiento

Basándose en las guías, en la Sociedad Española de Nefrología se decide apostar por un esquema multitarget, por no presentar actividad serológica, un filtrado glomerular adecuado al debut y con proteinuria en rango nefrótico.

En noviembre de 2023, todavía sin la posibilidad de administrar **voclosporina**, se decide comenzar por prednisona 30 mg/d (no pulsos) + micofenolato de mofetilo (MMF) 500 mg 1-0-1 + tacrólimus 2-0-2 (7,4 ng/ml).



En enero de 2024, el paciente sigue con tacrólimus y refiere diarreas al inicio del tratamiento. Se detectan lesiones compatibles con el virus de la varicela zóster, que se trata con valaciclovir 1 g/8 h.

La dosis de prednisona se reduce a 15 mg/d + MMF 500 mg (1-0-1).

Se solicita cambio a Lupkynis® (**voclosporina** 7,9 mg 3-0-3) basándose en su potencia, su seguridad como inmunosupresor y los beneficios metabólicos que presenta en comparación con los inhibidores de la calcineurina clásicos.

Evolución clínica

Tras un año de evolución con inhibidores de la calcineurina (desde febrero de 2024 con **voclosporina**), mantiene una creatinina estable y se alcanzan los objetivos de proteinuria ($\leq 0,5$ g/24 h), uno de los objetivos prioritarios. En ningún momento se detecta actividad serológica.

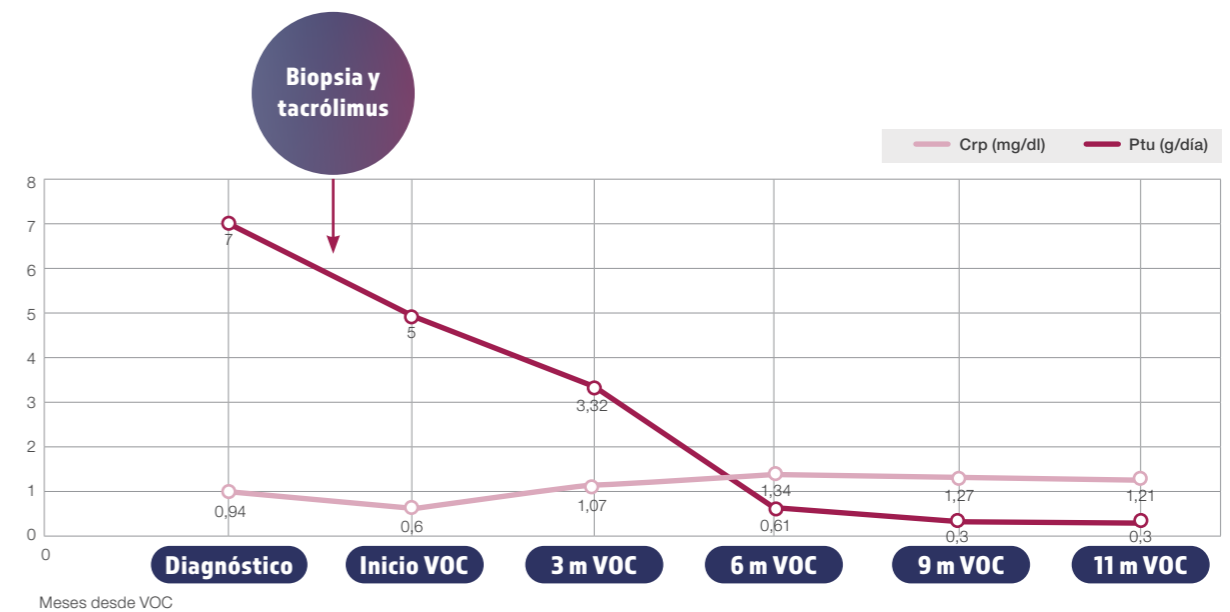
La dosis de prednisona se redujo de manera gradual, ajustándose según la intensidad de sus dolores articulares.

En enero de 2025 el paciente mantiene una creatinina de 1,21 mg/dl, un filtrado glomerular de 69 ml/min, una proteinuria de 0,32 g/día y un perfil lipídico adecuado y estable.

Adicionalmente, se pautó: bajar la prednisona a 2,5 mg (1-0-0); calcio y vitamina D, cada 24 h; MMF 500 mg (1-0-1); Lupkynis® 7,9 mg (3-0-3), Jardiance® 1000/12,5 mg (1-0-1); Hidroferol®, 1 cada 15 días; Dolquine® 200 mg (0-0-1).

Al ser un paciente con **síndrome de Lynch**, se está planteando la posibilidad de descender de forma precoz la **voclosporina**.

Función renal y proteinuria



Estudios como el ensayo AURORA han demostrado que un 41 % de los pacientes tratados con voclosporina alcanzan RRC a las 52 semanas, mientras que solo un 23 % lo hacen con el tratamiento estándar. Además, se produce una reducción rápida y significativa de la proteinuria, así como la posibilidad de disminuir de manera segura el uso de corticosteroides.

Rovin BH, et al. Lancet. 2021;397(10289):2070-80.

En este caso, se demuestra que se ha logrado preservar la función renal del paciente. Este presentaba un riesgo cardiovascular duplicado, con aumento de la probabilidad de mortalidad, por lo que el control lipídico se convierte en un aspecto fundamental. El tratamiento con **voclosporina** ha conseguido un efecto positivo sobre el lipidoma, lo que sugiere un tercer mecanismo antiproteinúrico que podría contribuir a mejorar el riesgo cardiovascular.

Kidney Int Rep (2024) 9, 2559–2562; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.069>

CASO CLÍNICO 2

Si quiere acceder a la grabación de este caso clínico, escanee el siguiente código:



Dr. Marc Xipell Font

Especialista en Nefrología, Hospital Clínic de Barcelona

Voclosporina tras ciclofosfamida en nefritis lúpica proliferativa con criterios de mal pronóstico

Características basales

- Mujer de 33 años, caucásica.
- Índice de masa corporal de 27,4 kg/m², hipertensión arterial leve, sin edemas.
- Sufrió un aneurisma sacular carótido-oftálmico, intervenido mediante una embolización selectiva (sistema derivador de flujo).
- En mayo de 2023, a raíz de una clínica articular y cutánea, se le diagnosticó lupus eritematoso sistémico, con inmunología compatible, iniciándose tratamiento con prednisona 10 mg y Dolquine® 200 mg. La paciente no era fumadora y se valoraron factores socioeconómicos, riesgo infeccioso, capacidad de entender su enfermedad, así como el deseo gestacional.
- En octubre de 2023 se detectó una proteinuria de 1,8 g/l, que fue incrementando a lo largo de los meses hasta llegar, en enero de 2024, a 3,8 g/l con microhematuria y una creatinina de 1,15 mg/dl. Se diagnosticó inicialmente de síndrome nefrítico, incluso nefrítico, por la microhematuria y disfunción renal, proteinuria en rango nefrítico e hipoalbuminemia marcada.

Biopsia renal

La biopsia renal se realizó en febrero de 2024 y se detectó **nefritis lúpica clase IV**, índice de actividad de 10/24 y sin cronicidad. Como **factores histológicos de mal pronóstico** se observó una hiperplasia endocapilar de 8/13 glomérulos (segmentaria), 3 semilunas celulares y 1 fibrocelular, cariorrexis en 3 glomérulos y depósitos subendoteliales en 3 glomérulos. La inmunofluorescencia fue compatible.

Diagnóstico

Se contextualizaron estos marcadores con el resto de los factores demográficos, analíticos, histológicos y clínicos de la paciente. El diagnóstico fue: **lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica proliferativa y criterios de mal pronóstico (clínico-histológicos)**.

Esquema de tratamiento

Al no disponer de **voclosporina**, se optó por una pauta tradicional de 3 pulsos de metilprednisolona + ciclofosfamida (CFM) en pauta EuroLupus + 125 mg de metilprednisolona x6, complementado con prednisona a dosis variable descendente, hidroxiquina 400 mg/24 h, enalapril 10 mg/12 h + dapagliflozina 10 mg/día, calcio + vitamina D y aspirina 100 mg/d.

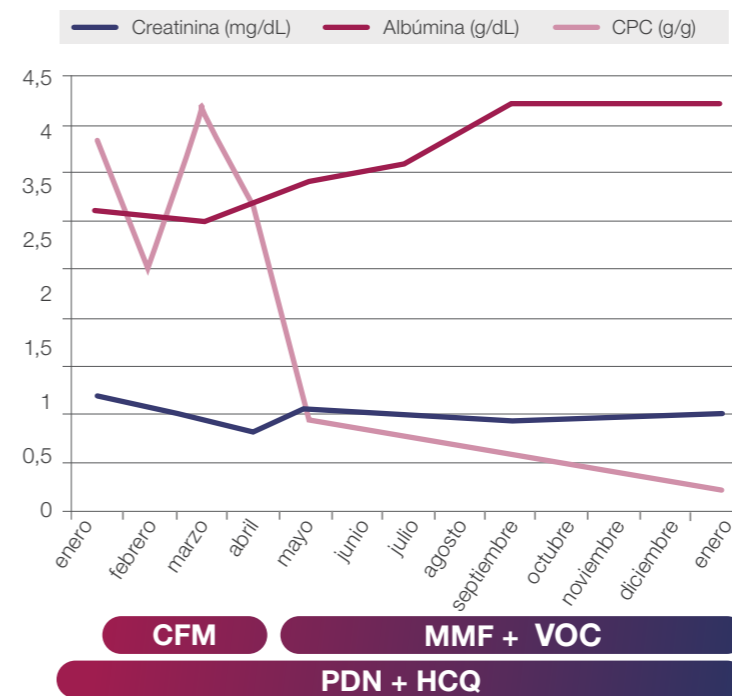
Evolución clínica

A pesar del inicio con CFM, no se vio un efecto franco en la proteinuria, a pesar de la mejoría progresiva de la función renal, probablemente por efecto de los glucocorticoides. Finalizada la pauta EuroLupus y manteniendo a la paciente en rango nefrítico, se decidió iniciar triple terapia con **voclosporina** 23,7 mg/12 h + micofenolato de mofetilo (MMF) sódico 720 mg/12 h, y se obtuvo una respuesta favorable al tratamiento, con una reducción sostenida de la proteinuria. La hipoalbuminemia se normalizó progresivamente, lo que llevó a la resolución de todos los síntomas asociados al síndrome nefrítico.

Además de la **mejoría del perfil lipídico**, se pudo observar una **mejoría inmunológica progresiva**, con un aumento del C3 y del C4, así como el descenso de los anticuerpos anti-DNA.

A los 12 meses la paciente seguía asintomática, normotensa y sin sintomatología extrarrenal, y su análisis mostró una creatinina de 1 mg/dl, proteinuria de 236 mg/g/l y normoalbuminemia. El SLEDAI (índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico) 2K fue de 8 puntos, indicando una respuesta renal completa y una mejoría inmunológica progresiva.

Tratamiento inicial



Evolución clínica



CFM: ciclofosfamida; HCQ: hidroxiquina; MMF: micofenolato de mofetilo; PDN: prednisona; VOC: voclosporina.



La nefritis lúpica de mal pronóstico ha sido tratada tradicionalmente con CFM, a pesar de su toxicidad y la recomendación de no aumentar la dosis. Con nuevas alternativas terapéuticas disponibles, se sugiere considerar una triple terapia que incluya **voclosporina** y MMF. Esto no solo permitiría lograr una respuesta renal completa, sino que también reduciría la exposición a CFM y mantendría la opción de usarla más adelante si es necesario.



La estrategia terapéutica en cada paciente debe considerar no solo el diagnóstico, sino también factores demográficos, clínicos, histológicos, inmunológicos y de laboratorio, equilibrando estas consideraciones con el riesgo de toxicidad farmacológica.



Es fundamental realizar una evaluación comparativa entre el esquema tradicional de CFM seguido de MMF y el régimen de **voclosporina** más MMF en pacientes con factores de mal pronóstico. La hipótesis es determinar si **voclosporina + MMF** es no inferior o superior a CFM. Esta estrategia permitiría reducir la exposición a CFM y reservar su uso para una fase posterior si es necesario.

CASO CLÍNICO 3

Si quiere acceder a la grabación de este caso clínico, escanee el siguiente código:



Dra. Vanessa Lopes Martín

Especialista en Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Profundizando en la histología para optimizar el tratamiento en la nefritis lúpica

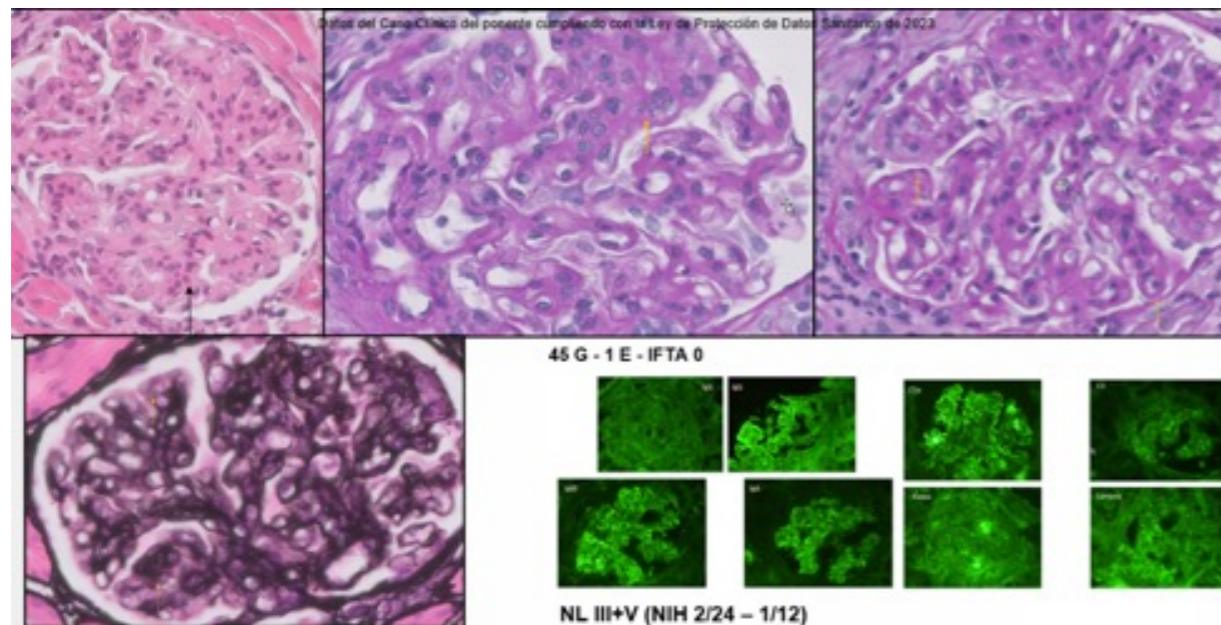
Características basales

- Paciente de 36 años, diagnosticada en México de lupus eritematoso sistémico en 2015.
- Sin comorbilidades aparentes, se encuentra clínicamente bien, sin obesidad, ni hipertensión arterial, ni ningún factor de riesgo cardiovascular y control de su enfermedad.
- Reside en España desde 2018, con dificultades en su manejo y seguimiento debido a los viajes intermitentes a su país, donde recibe tratamiento de manera paralela a las intervenciones realizadas localmente.

Biopsia renal

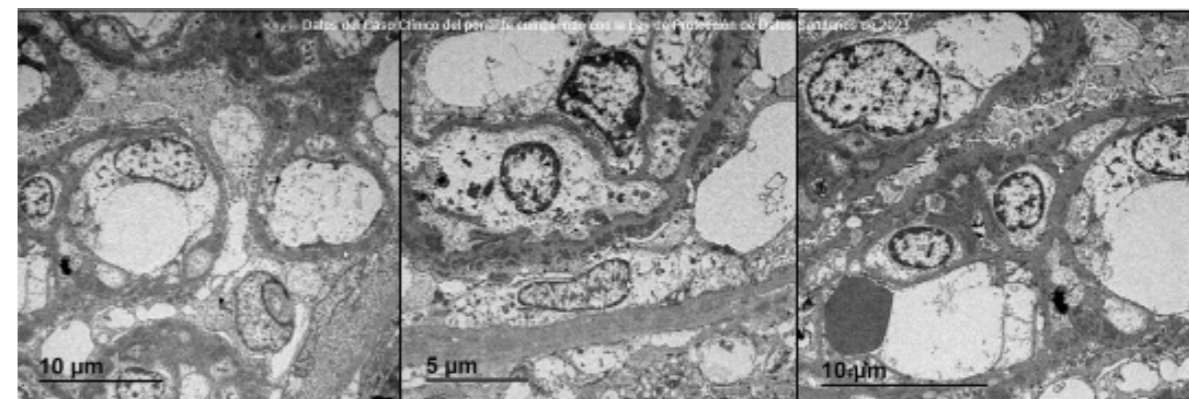
Poca cronicidad comparativamente a la biopsia original, nefritis mixta, componente de 3 + 5, sin fibrosis intersticial. La muestra es de 45 glomérulos con patrón 'full-house', con lesiones proliferativas y un índice de actividad en torno a 2 de puntaje.

Microscopía electrónica



La microscopía electrónica mostró engrosamiento irregular de membranas basales, depósitos subepiteliales e intramembranosos abundantes, subendoteliales y mesangiales y endoteliosis, sin manifestaciones de microangiopatía trombótica, sugestivo de la expresión de una intensidad de depósitos subendoteliales por actividad lúpica, sin mayor trascendencia. Se vio un gran porcentaje de fusión pedicular (80 %), sin el diagnóstico de síndrome nefrótico.

El diagnóstico ultraestructural mostró un patrón membranoproliferativo con depósitos subepiteliales (**nefritis lúpica proliferativa membranosa**).



Diagnóstico

Inicialmente, **lupus eritematoso sistémico** con un debut clásico con **actividad serológica**, anticuerpos antinucleares y anti-DNA positivos, hipocomplementemia C3 y C4 con crioglobulinas negativas, anticardiolipina IgA y β^2 -glicoproteína positiva y con poliartralgias/artritis, alopecia, fiebre, edemas y afectación renal. En una biopsia renal se confirmó el diagnóstico de **nefritis lúpica mixta clase IV + V (A8/C4)**, con un 10 % de fibrosis intersticial. Posteriormente, la biopsia renal confirmó un patrón de **nefritis lúpica proliferativa membranosa**.

Esquema de tratamiento

Al diagnóstico, se pautaron corticosteroides, hidroxicloroquina y micofenolato de mofetilo (MMF) 2000 mg/d, y presentó una intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (hipotensión). Con una terapia convencional en esquema de tratamiento, tuvo una rápida remisión completa. Se le fue bajando la dosis de MMF y en 2018, cuando se visitó en España, seguía con prednisona 5 mg/d, hidroxicloroquina 200 mg/d y MMF 1000 mg/d.

Evolución clínica

Hasta el año 2023 sufrió artralgias ocasionales en las manos, sin tumefacción, alopecia, astenia, anti-DNA positivos a títulos bajos, hipocomplementemia C3 y C4 persistente y presión arterial 100/60 mmHg.

La paciente comenzó con 2 g/24 h de MMF y baja proteinuria, que aumentó en 2020. Tras optimizar la dosis, la proteinuria disminuyó. Sin embargo, al reducir la dosis durante su seguimiento en su país, la proteinuria volvió a aumentar.

En esta nueva etapa se confirma un nuevo **brote lúpico con actividad clínica**, SLEDAI (índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico) de 10, mayor intensidad de los síntomas, un incremento de la proteinuria de hasta casi 2 g y cierta actividad en el sedimento, a pesar de estar con 2 g de MMF.

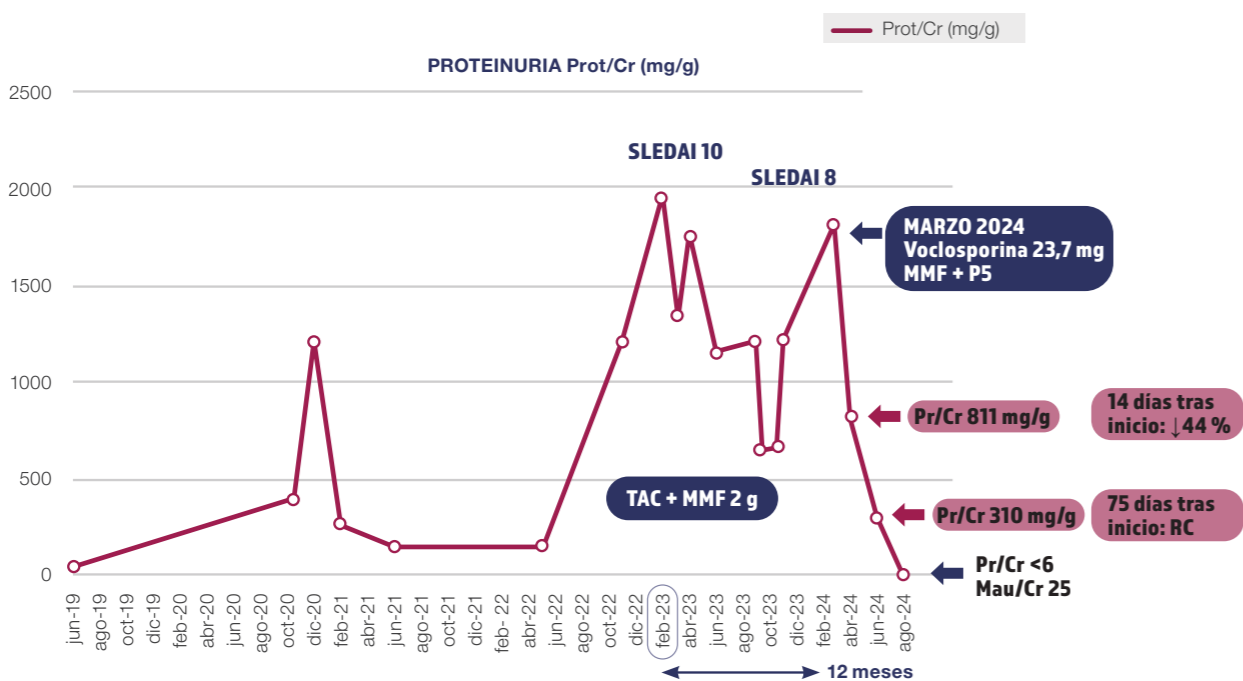
El brote se manejó con *bolus* de esteroide (250 mg de metilprednisolona y 30 mg de prednisona *a posteriori*) y después se subió el MMF.

Se propuso una terapia con MMF a 1 g, tacrólimus y prednisona. Durante su estancia en México, la paciente aumentó la proteinuria y no toleró bien un incremento de MMF, presentando temblores y cefalea. Se decidió cambiar a **voclosporina**.

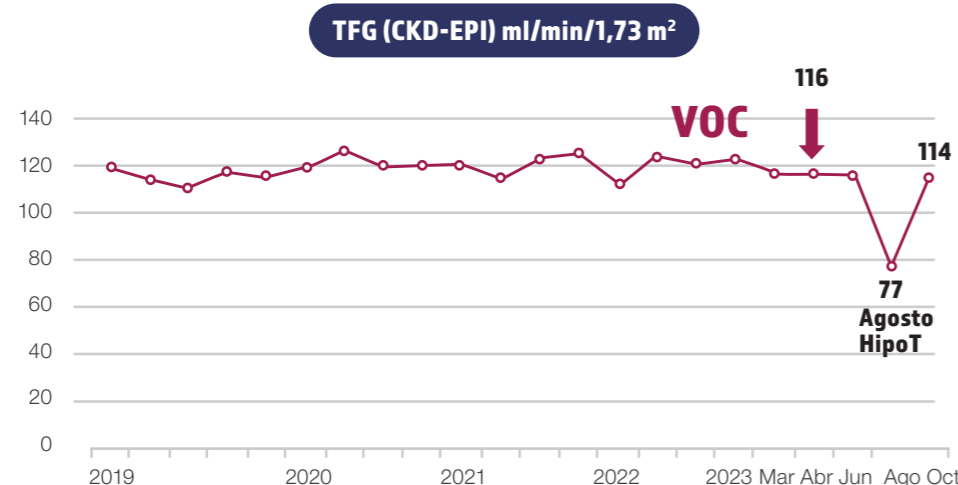
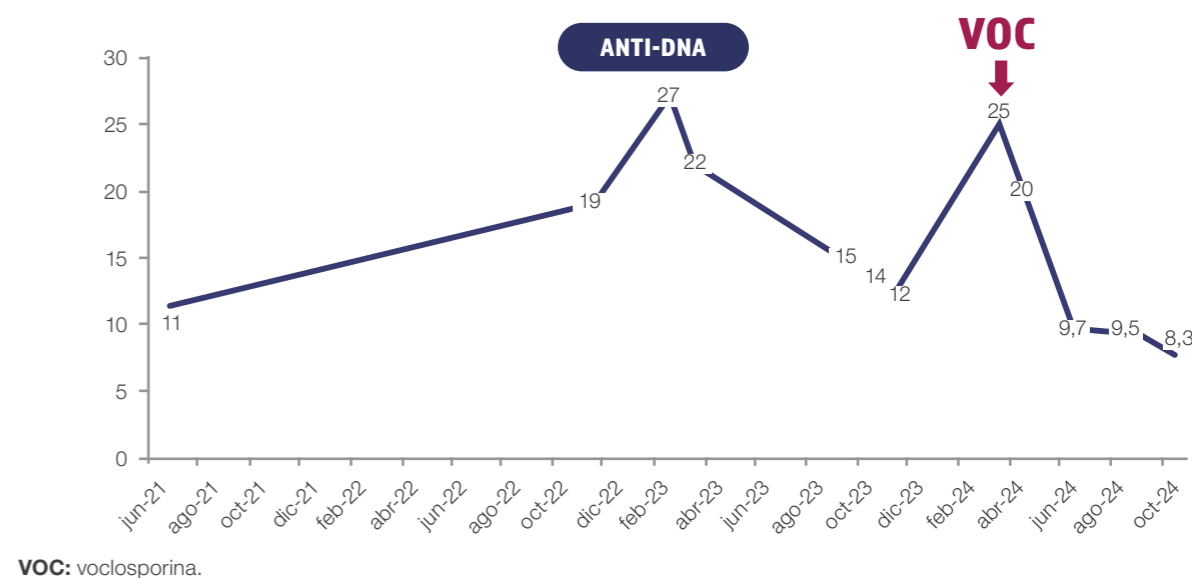
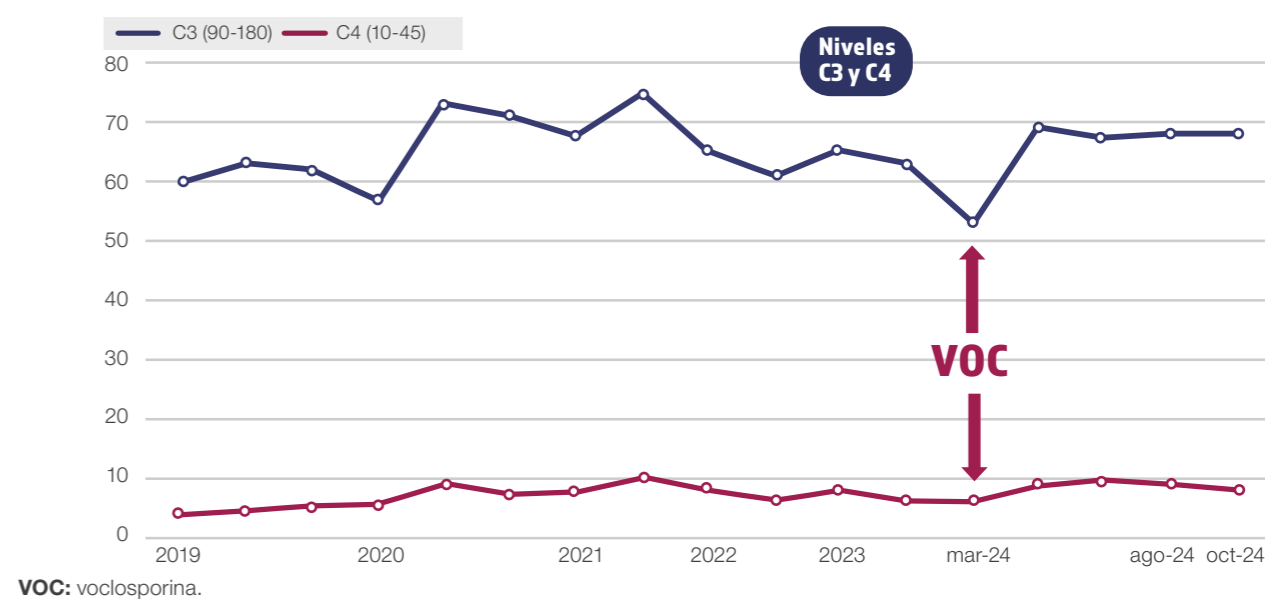
De manera adicional a la intolerancia al tacrólimus, la proteinuria no mejoró. Por el mal control y el SLEDAI elevado, se introduce **voclosporina** en marzo de 2024, en la dosis convencional, sin ajustes. Se observó una caída drástica de la proteinuria. En 2 semanas se objetivó un descenso del 44 %, pasando de 2 g a 800 mg, y un llamativo descenso de la puntuación del SLEDAI. A los 75 días tras el inicio se alcanzó **remisión completa**. En verano la proteinuria fue indetectable y la albuminuria se normalizó. Se encontraba asintomática, clínicamente mejor que nunca, con una tolerancia al tratamiento excelente. Se pautó empagliflozina y prednisona 2,5 mg en días alternos, que fue retirada.

El filtrado glomerular estimado se mantuvo en 77 ml/min tras iniciar la **voclosporina** y se observó una tendencia a la mejoría en la actividad serológica. Aunque los niveles de anti-dsDNA oscilaron entre 25-27 durante los brotes, disminuyeron desde la introducción de **voclosporina**, al igual que los anticóplemento. Además, el perfil lipídico mostró una tendencia favorable.

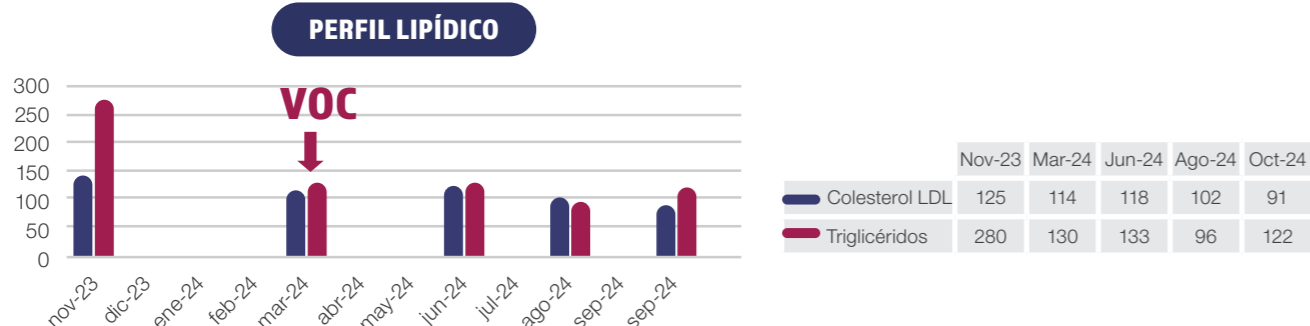
Evolución clínica



MMF: micofenolato de mofetilo; SLEDAI: índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico; TAC: tacrólimus.



CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; TFG: tasa de filtrado glomerular; VOC: voclosporina.



CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; TFG: tasa de filtrado glomerular; VOC: voclosporina.



Voclosporina destaca por su rápida reducción de la proteinuria y, en la práctica clínica, ha mostrado una eficacia superior a la de los ensayos. Su eficacia no depende del grado de proteinuria basal, por lo que no debe limitarse a pacientes con proteinuria elevada, como sugieren algunas guías.



La elección de un inhibidor de la calcineurina no debería basarse únicamente en la clase histológica, sino que es fundamental evaluar la actividad, el tipo de lesiones y la fusión podocitaria, y no se debe encasillar el fármaco únicamente para el abordaje de las formas membranosas con depósito subepitelial.



La experiencia nos indica que el tratamiento con voclosporina ha superado sus datos de eficacia y rapidez en la reducción de la proteinuria con buena tolerancia, incluso en casos donde el tacrólimus había sido ineficaz. En pacientes con anticuerpos antifosfolípidos muestra un perfil de seguridad adecuado, aunque estos pacientes no están incluidos en los estudios pivotaes.

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

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



 **Otsuka**

▼ Lupkynis[®]

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.
Datos del Caso Clínico del ponente cumpliendo con la Ley de Protección de Datos Sanitarios de 2023.