

Journal Pre-proof

Dos casos de remisión de nefritis lúpica refractaria con voclosporina

Juan A. Martín Navarro Ana S. Pareja Martínez M^a Angeles Matías de la Mano M^a Teresa Navío Marco Eva M Chavarría Mur Elena Conde Montero Santos Esteban Casado Laura Medina Zahonero Fabio L. Procaccini Patricia Muñoz Ramos Roberto Alcázar Arroyo Patricia De Sequera Ortiz



PII: S0211-6995(25)00071-2

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501361>

Reference: NEFRO 501361

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 20 December 2024

Please cite this article as: Navarro JAM, Martínez ASP, Angeles Matías de la Mano M, Teresa Navío Marco M, Mur EMC, Montero EC, Casado SE, Zahonero LM, Procaccini FL, Ramos PM, Arroyo RA, Ortiz PDS, Dos casos de remisión de nefritis lúpica refractaria con voclosporina (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501361>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

Título: Dos casos de remisión de nefritis lúpica refractaria con voclosporina

(Successful use of voclosporin in two cases of lupus nephritis)

Autores:

Martín Navarro, Juan A. ⁽¹⁾. juanmartinnav@hotmail.com

Pareja Martínez Ana S. ⁽²⁾ anasalome.pareja@salud.madrid.org

Matías de la Mano, M^a Angeles ⁽³⁾, marianmatias@yahoo.es

Navío Marco, M^a Teresa⁽²⁾.- mteresa.navio@salud.madrid.org

Chavarría Mur, Eva M ⁽⁴⁾ meva.chavariam@salud.madrid.org

Conde Montero, Elena ⁽⁴⁾ econde@salud.madrid.org

Esteban Casado, Santos ⁽⁵⁾ santos.esteban@salud.madrid.org

Medina Zahonero, Laura ⁽¹⁾ laura.medina.zahonero@gmail.com

Procaccini, Fabio L. ⁽¹⁾ fabioprc11@gmail.com

Muñoz Ramos, Patricia ⁽¹⁾ pmramos@salud.madrid.org

Alcázar Arroyo, Roberto ⁽¹⁾ .- ralcazar@senefro.org

De Sequera Ortiz, Patricia ⁽¹⁾.- psequerao@senefro.org

Filiación:

(1) S. Nefrología Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

(2) Reumatología (1) Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

(3) S. Reumatología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

(4) S. Dermatología Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

(5) S. Farmacia Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Título: Dos casos de remisión de nefritis lúpica refractaria con voclosporina

(Successful use of voclosporin in two cases of lupus nephritis)

Sr. editor, la nefritis lúpica (NL) es la primera manifestación en morbi mortalidad, del lupus eritematoso sistémico (LES) y condiciona el pronóstico de los pacientes. En torno a un 30% de casos no consiguen respuesta completa y un 10-30 % de casos evolucionan a enfermedad renal terminal en 10 años ⁽¹⁾. Presentamos dos casos de NL refractaria tratados con voclosporina, un inhibidor de la calcineurina (ICN) aprobado en España en 2024 para NL proliferativa o mixta en combinación con micofenolato mofetil (MMF) ⁽²⁻³⁾.

El primer caso es una mujer venezolana de 36 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) que debuta en 2014 durante su postparto con edema de manos, Raynaud, síndrome seco, leuco y trombocitopenia e hipocomplementemia con autoanticuerpos antinucleares (ANA), anti U1-RNP, SSa, SSb, Sm y antifosfolípido positivos. Inicia tratamiento con corticoides, hidroxiclороquina y azatioprina. Desde entonces desarrolla distintas complicaciones que incluyen proteinuria nefrótica con filtrado glomerular (FG) conservado en 2016 y pleuropericarditis en 2017. Se traslada a España y comienza seguimiento en nuestro centro. Se

realiza biopsia renal con diagnóstico de NL clase V. Entre 2019 y 2023 por distintas complicaciones clínicas, infecciosas y ausencia de remisión renal, concatena diversos tratamientos que no consiguen inducir remisión (Tabla 1). Se realiza nueva biopsia renal con resultado de NL clase III+V con un índice de actividad de 5/24 y de cronicidad de 5/12. Se decide iniciar anifrolumab y voclosporina a dosis inicialmente reducida para minorizar el riesgo de infección, aumentada a dosis plena en tres meses tras constatar tolerancia y ausencia de complicaciones infecciosas periodo en el que se consigue un descenso de la actividad de la enfermedad (anti DNA negativizados, linfopenia resuelta e hipocomplementemia en menor grado), de la proteinuria mayor de un 89 % (Figura 1), cumpliendo criterios de remisión DORIS⁽⁴⁾ y permitiendo disminuir sensiblemente la dosis de corticoides. La única complicación reseñable es una recidiva de pioderma gangrenoso tratado satisfactoriamente con micro injertos de piel. En la actualidad mantiene tratamiento con anifrolumab, MFM, voclosporina y prednisona.

El segundo caso es el de una mujer venezolana de 44 años con antecedentes de hipotiroidismo, asma y anemia ferropénica de origen ginecológico que debuta en 2016 con artritis, lupus cutáneo, síndrome de pulmón encogido, proteinuria nefrótica con FG conservado, hipocomplementemia y ANAs con anti-DNA positivos. Inicia tratamiento con corticoides, hidroxiclороquina y azatioprina. En 2020 por artritis, serositis pleuropericárdica y proteinuria inicia seguimiento en nuestro centro. Se realiza biopsia renal que muestra una NL clase III (índice de cronicidad 2/12). Desde entonces se concatenan varios brotes sistémicos y renales graves a pesar de múltiples tratamientos (Tabla 1). En 2022 debuta con un síndrome de activación macrófagica. Se añade al tratamiento anakinra con buena respuesta sistémica pero refractariedad renal por lo que en noviembre de 2024 se inicia voclosporina y MFM a baja dosis por intolerancia digestiva. La proteinuria desciende un 84% en los 3 meses siguientes (Figura 1) y alcanza remisión renal y sistémica completas salvo por datos de actividad biológica (linfopenia, DNA a títulos altos e hipocomplementemia) con dosis de corticoides en descenso.

En ambos casos se observó un descenso rápido y sostenido en la proteinuria, un buen perfil de tolerancia, control metabólico y seguridad y se pudo disminuir la dosis de corticoides. Paralelamente, se constató un descenso del FG en torno al 20% por circunstancias funcionales y de carácter reversible.

La voclosporina es un inhibidor de la calcineurina (ICN) de estructura similar a la ciclosporina A, modificado en un grupo funcional del resto aminoácido 1, lo que le otorga un mayor poder de unión a la calcineurina y una cinética lineal que permite no monitorizar sus niveles plasmáticos. Actúa sobre el proceso de activación de los linfocitos al inhibir la vía NFTAC dependiente de la calcineurina, lo que produce descenso en la síntesis de citoquinas, entre ellas interleuquina 2, una menor proliferación linfocitaria y estabilización del citoesqueleto podocitario y la arquitectura del diafragma de hendidura por su acción sobre la sinaptopodina⁽⁵⁾. En los estudios Aurora 1 y Aurora 2 se consiguió una remisión renal completa del 41 y 50,9% con más riesgo de provocar HTA y descenso del FG de carácter reversible y funcional^[6,7,8].

Presentamos dos casos de NL complejos, con múltiples pautas previas de tratamientos que no han sido eficaces y se han acompañado de complicaciones sistémicas infecciosas y renales graves, en los que la voclosporina ha permitido mejorar el control de la enfermedad, disminuyendo la necesidad de corticoides, mejorando notoriamente la proteinuria, y disminuyendo las complicaciones sistémicas, a pesar de un descenso del FG en torno al 20%. Sólo hemos encontrado un caso publicado de asociación de voclosporina con anifrolumab^[10].

En definitiva, la suma de voclosporina al arsenal terapéutico en la NL abre una esperanzadora vía de tratamiento en pacientes con proteinuria significativa que deberá ser refrendada en el futuro.

Fuentes de financiación: Este artículo no tiene fuentes de financiación

Conflictos de intereses: ninguno.

Journal Pre-proof

Bibliografía:

1. Moriano C, Bellido-Pastrana D, San Román Gutiérrez C, Rodríguez E. Evolution of diagnosis and treatment for lupus nephritis in Spain. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023 Nov-Dec;43(6):668-675. doi: 10.1016/j.nefro.2023.12.006. Epub 2024 Jan 20. PMID: 38246809.
2. European Medicines Agency. Assessment report Lupkynis (voclosporin) (EMA/681286/2022). [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lupkynis-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. Voclosprina (Lupkynis®) en nefritis lúpica. 2023.

<https://www.cofguadalajara.es/cofgu%5CDocumentos%5CRepositorios%5CNotas%20informativas%20AEM%5CIPT-191-Lupkynis-voclosporina-nefritis-lupica.pdf>
4. Parra Sánchez AR, van Vollenhoven RF, Morand EF, Bruce IN, Kandane-Rathnayake R, Weiss G, et al. Targeting DORIS Remission and LLDAS in SLE: A Review. *Rheumatol Ther* 2023;10(6):1459-77.
5. Mathieson PW. Proteinuria and immunity--an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008;359(23):2492-4.
6. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10289):2070-80.
7. Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, Satirapoj B, Santillán AEZ, Levchenko O, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(1):59-67.
8. Arriens C, Teng YKO, Ginzler EM, Parikh SV, Askanase AD, Saxena A, et al. Update on the Efficacy and Safety Profile of Voclosporin: An Integrated Analysis of Clinical Trials in Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(7):1399-408.
9. Rua-Figueroa I, García de Yébenes MJ, Martínez-Barrio J, Galindo Izquierdo M, Calvo Alén J, Fernandez-Nebro A, et al. SLESIS-R: an improved score for prediction of serious infection in patients with systemic lupus erythematosus based on the RELESSER prospective cohort. *Lupus Sci Med* 2024;11(1):e001096.
10. Karagenova R, Vodusek Z, Krimins R, Krieger A, Timlin H. Treatment With Voclosporin and Anifrolumab in a Patient With Lupus Nephritis and Refractory Discoid Lupus Erythematosus: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2024;16(3):e55321

Caso 1. Fecha:	Incidencia:	Tratamiento:
2014	<i>Debut: Artritis, eritema nodoso, Raynaud, vasculitis cutánea, síndrome seco, edemas, autoinmunidad positiva, hipocomplementemia, proteinuria nefrótica con FGe conservado, sin hematuria, anemia, leuco/linfopenia, derrame pleural. Diagnóstico: EMTC</i>	Cs- HCQ- AZT
2016	<i>Brote: renal, serositis</i>	Bolos+ Cs- HCQ- AZT
2017	<i>Brote: Pleuropericarditis</i>	Bolos+ Cs- HCQ- CF IV (DTA: 14 grs)
2019	<i>Seguimiento en nuestro centro: BxR: NL clase 5 TBC latente. Faringitis pultácea</i>	Cs- HCQ- CsA
2019	<i>Pioderma gangrenoso. Sepsis cutánea grave</i>	Cs- HCQ- TAC Microinjertos de piel
2021	<i>Brote: Urticaria/vasculitis, proteinuria nefrótica</i>	Bolos + TTT (mala tolerancia a MMF)+ RITU
2022	<i>Brote: PRES</i>	Cs- HCQ- MMF (no lo tolera) → Cs- HCQ- TAC
2023	<i>Brote: Urticaria, leucopenia, no remisión de proteinuria: 2ª BxR: NL clase 3+5 3 sepsis graves: fascitis cerviceal facial, enfermedad pélvica inflamatoria y absceso ovárico.</i>	Bolos + Cs-HCQ- TAC → Cs-HCQ- TAC- IgIV-BELI
2024	<i>Brote: pleuropericarditis, infección urinaria, vulvovaginitis persistente.</i>	Bolos + Cs-HCQ- IgIV-ANIFRO → Cs- HCQ- IgIV-ANIFRO -VOCLOS
Sept/2024	<i>Pioderma gangrenoso (2º brote)</i>	Bolos+ Cs-HCQ- IgIV-ANIFRO – VOCLOS. Microinjertos de piel.TOLERANCIA a MMF 500 mg

Caso 2. <i>Fecha:</i>	<i>Incidencia:</i>	<i>Tratamiento:</i>
2018	<i>Debut: Artritis, eritema malar, autoinmunidad positiva, hipocomplementemia, proteinuria nefrótica con FGe conservado, sin hematuria, anemia, leuco/linfopenia, derrame pleural., asma grave, Síndrome de pulmón encogido". Diagnóstico: LES</i>	Cs- HCQ- AZT
2021	<i>Brote: articular, pulmonar, renal: BxR: NL clase 3</i>	Cs- HCQ- AZT- BELI- RITU
2022	<i>Brote: sistémico, hematológico, articular, pulmonar.</i>	Cs- HCQ- TTT → intolerancia a MMF
2022	<i>Brote: pulmonar</i>	Bolos + Cs- HCQ- AZT- RITU
2023	<i>Brote: sistémico, hematológico, articular, pulmonar+ Síndrome de activación macrofágica</i>	Cs- HCQ- CF IV → leucopenia grave: Cs-HCQ-IgIV- ANAKINRA
2023	<i>Brote: sistémico, hematológico, articular, pulmonar, cutáneo (urticaria/vasculitis)+ fiebre prolongada y síndrome constitucional.</i>	Bolos + Cs- HCQ- ANAKINRA- ANIFRO → Cs- HCQ- ANAKINRA- BELI- MFA a dosis muy baja.
2023	<i>Brote: pulmonar- serositis</i>	Cs- HCQ- ANAKINRA- VOCLOS

Tabla 1: Evolución clínica y de tratamiento de los casos 1 y 2.

Leyenda: **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo, **Cs:** corticoides (prednisona), **HCQ:** hidroxicloroquina, **AZT:** azatioprina, **BOLOS:** 3 dosis de metilprednisolona 250 mg, **BxR:** biopsia renal, **NL:** nefropatía lúpica, **Tbc:** tuberculosis, **PRES:** síndrome de encefalopatía posterior reversible, **CFIV:** ciclofosfamida intravenosa, **DTA:** dosis total acumulada, **CsA:** ciclosporina A, **TAC:** tacrolimus, **IgIV:** inmunoglobulinas intravenosas, **BELI:** belimumab, **ANIFRO:** anifrolumab, **VOCLOS:** voclosporina, **MMF:** Micofenolato mofetil, **MFA:** ácido micofenólico.

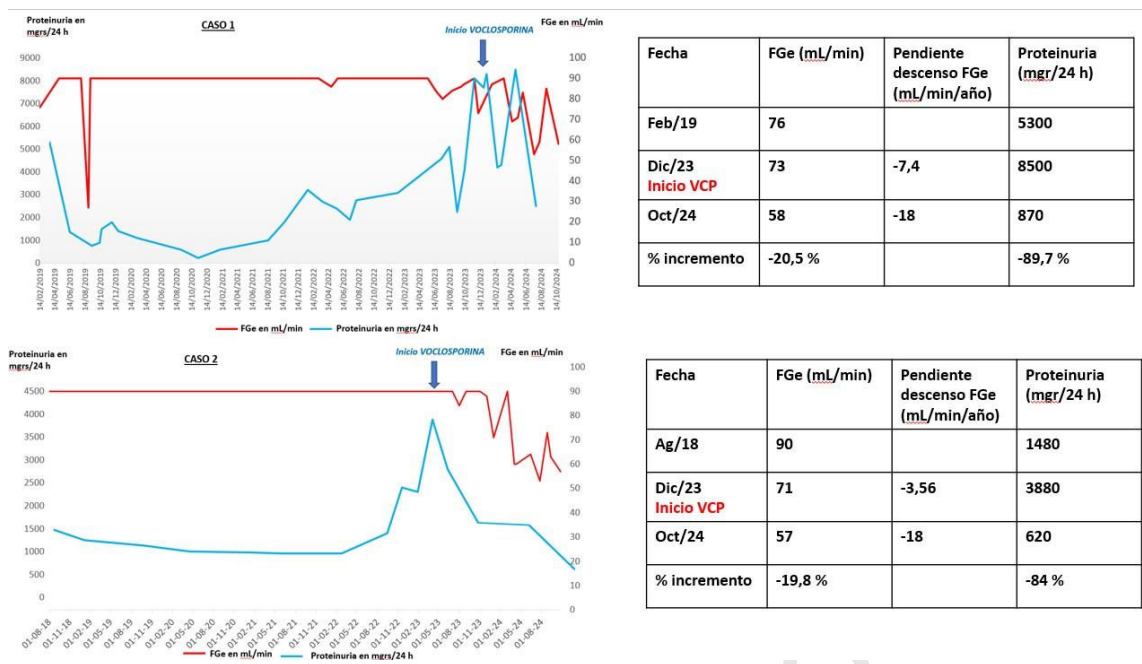


Figura 1: Evolución de función renal y proteinuria

Leyenda: FGe: filtrado glomerular estimado (CKD-EPI)