

Experiencia en la utilización de inhibidores de calcineurina a bajas dosis en el tratamiento de nefritis lúpica refractaria

César Augusto Restrepo Valencia¹, Consuelo Vélez Álvarez²

¹ Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

² Grupo de Investigación Promoción de la Salud y Prevención de la enfermedad, Facultad de Ciencias para la Salud, Departamento de Salud Pública

Resumen

Objetivo: evaluar la efectividad de los inhibidores de calcineurina ciclosporina y tacrolimus para inducir remisión en pacientes con nefritis lúpica refractaria.

Pacientes, materiales y métodos: pacientes con nefritis lúpica clase IV-G quienes a pesar de recibir terapia con esteroides a altas dosis y un citostático (ciclofosfamida o micofenolato) por 3 meses no se había logrado inducir algún tipo de remisión.

Fueron criterios de exclusión creatinina mayor a 3 mg/dl, embarazo, antecedentes de exposición previa a inhibidores de calcineurina, cáncer, infección activa, hipertensión no controlada y no colaboración con la toma de medicamentos. La dosis elegida de ciclosporina fue 3 mg/kg/día y de tacrolimus 0,1 mg/kg/día, asociados a prednisona 0,3 mg/kg/día, ciclofosfamida 1 mg/kg/día o micofenolato mofetilo 1 gramo cada 12 horas. La ciclofosfamida se administró solo por 6 meses, posteriores a los cuales fue cambiada a azatioprina a dosis de 1 mg/kg/día, el micofenolato se continuó a igual dosis.

Todos los pacientes completaron un mínimo de 12 meses de seguimiento, se consideró que los pacientes lograron remisión parcial cuando la proteinuria disminuyó en 50% del valor inicial o su valor se redujo a menos de 1 gramo en 24 horas, disminución de leucocitos y glóbulos rojos en orina en 50% y estabilización de la creatinina; remisión completa se definió por reducción en la proteinuria a un valor menor a 300 mg por 24 horas, sedimento urinario con hematíes menos de 3, leucocitos menos de 5 por campo de alto poder y reducción de la creatinina en un 50% o alcanzando un valor normal.

Resultados: doce pacientes cumplieron con los criterios de inclusión e iniciaron el protocolo de inhibidores de calcineurina. Dos presentaron deterioro acelerado en la función y requirieron terapia dialítica crónica. Diez pacientes con tratamiento activo completaron 12 meses de seguimiento, de ellos 4 (40%) lograron remisión parcial (RP), 5 (50%) remisión completa (RC) y en un paciente no se modificaron significativamente los valores iniciales. En el total de pacientes con alguna forma de remisión la creatinina disminuyó significativamente en promedio, de un valor de 1.34 +/- 0.7 mg/dl a 0.96 +/- 0.3 mg/dl y 0.97 +/- 0.24 mg/dl a los 6 y 12 meses, respectivamente ($p < 0,05$). Los niveles de proteínas en orina de 24 horas en el total de pacientes cambiaron de un valor inicial de 2865 +/- 2586,7 miligramos a 824 +/- 981,9 miligramos a los 6 meses y 488 +/- 697,7 miligramos a los 12 meses ($p < 0,05$). En promedio tanto en los pacientes con RP como RC los niveles de C3 se elevaron y los de anticuerpos antinucleares disminuyeron significativamente. Ningún paciente falleció, ni se presentaron efectos colaterales importantes desencadenados por los medicamentos. Ningún paciente presentó recaídas durante el tiempo de seguimiento.

Conclusión: los inhibidores de calcineurina a bajas dosis son una alternativa importante para inducir remisión parcial o completa, en pacientes con nefritis lúpica refractaria, al tratamiento clásico con esteroides y

Recibido: 10 de mayo de 2014 - Aceptado: 4 de octubre de 2014

Autor de correspondencia: caugustorv@une.net.co

citostáticos. Se requiere seguimiento a largo plazo para establecer su perfil de seguridad a dosis bajas y tasa de recaídas post-suspensión.

Palabras clave: nefritis lúpica, ciclosporina, tacrolimus.

Experience using calcineurin inhibitors at low doses in the treatment of refractory lupus nephritis

Abstract

Objective: evaluate the efficiency of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus to achieve remission for patients with refractory lupus nephritis.

Patients, materials and methods: patients with lupus nephritis class IV-G who received therapy for 3 months with high doses of steroids and cytostatic medications (cyclophosphamide or mycophenolate) without achieving any kind of remission. The exclusion criteria were: creatinine levels higher than 3mg/dl, pregnancy, previous exposure to calcineurin inhibitors, cancer, active infections, uncontrolled hypertension and reduced cooperation for taking medications.

The administered dose of cyclosporine was 3 mg/kg/day, tacrolimus 0,1 mg/kg/day associated to prednisone 0,3 mg/kg /day, cyclophosphamide 1 mg/kg/day or mycophenolate mofetil 1 gram every 12 hours. The cyclophosphamide was given only for 6 months, after which it was changed for azathioprine at a dose of 1mg/kg/day; the mycophenolate was continued in the same dose.

All patients completed at least 12 months of monitoring. Partial remission was considered when the following criteria were met: proteinuria was diminished by 50% from its initial value or its value was reduced to less than 1 gram in 24 hours; the counts of leukocytes and red blood cells in urine were reduced by 50% and the values for creatinine were stable. A complete remission was considered when the following criteria were met: the values for proteinuria were reduced to less than 300 mg per 24 hours, urinary sediment had less than 3 red blood cells and less than 5 leukocytes for each high power microscopic field and the creatinine values were reduced by 50% or they reached their normal value.

Results: twelve patients met the inclusion criteria and initiated the protocol with calcineurin inhibitors. Two presented an accelerated deterioration of their functions and required chronic dialytical therapy. Ten patients with active treatment completed 12 months of monitoring, 4 of which (40%) achieved partial remission (PR) and 5 (50%) achieved complete remission (CR); one patient had no significant modification of his initial values.

The following findings were made for all the patients with any significant degree of remission: their creatinine levels were reduced significantly from an average value of 1,34 +/-0,7 mg/dl to an average of 0,96 +/- 0,3 mg/dl and 0,97 +/- 0,24 mg/dl for measurements taken 6 and 12 months respectively after the start of the treatment ($p<0,05$). The protein levels for the 24-hour urine samples changed from an initial value of 2865 +/- 2586,7 milligrams to a value of 824 +/- 981,9 milligrams after 6 months and to 488 +/- 697,7 milligrams after 12 months ($p<0,05$). The average values of C3, for both the patients with PR and CR, were elevated unlike the values for antinuclear antibodies that were diminished. There were no fatalities and no important collateral effects were produced or triggered by the medications. No patient had relapses during the follow-up time.

Conclusion: calcineurin inhibitors, administered in low doses, are an important alternative to achieve partial or complete remission for patients suffering from lupus nephritis refractory to the classical treatment with steroids and cytostatic. A long-term follow-up is required to establish the medications' low dose security profile and the relapse rate after their suspension.

Keywords: lupus nephritis, cyclosporine, tacrolimus.

Introducción

La nefritis lúpica se presenta en el 60% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)¹, un sedimento urinario anormal con o sin elevación de la creatinina está presente en el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico y la alteración renal se desarrolla en el tiempo en más del 75% de los pacientes, impactando en su supervivencia².

En pacientes con nefritis lúpica clase IV se ha recomendado terapia inmunosupresora agresiva, puesto que el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 es alto. Los esquemas inductores de remisión en nefropatía lúpica clase IV incluyen siempre esteroides por su potente acción inflamatoria, mientras que los citostáticos proporcionan un mejor control a largo plazo, al generar inmunosupresión sostenida, evitando recaídas y preservando mejor la función renal, de ahí que la combinación esteroide más citostático sea superior a los esteroides solos en la prevención del daño renal crónico³⁻⁵.

Entre los citostáticos clásicamente se ha utilizado la ciclofosfamida en diversos esquemas para inducir remisión, aunque recientemente se sugiere que el micofenolato podría ser igual de beneficioso⁶. Aproximadamente el 20% de los pacientes no responden a la asociación esteroide + citostático⁷⁻¹⁰ y se considera que tienen nefritis lúpica refractaria, con altas posibilidades de progresión a enfermedad renal crónica. En este último grupo se han planteado diversas alternativas terapéuticas, siendo nuestro propósito, en este estudio, informar nuestra experiencia con la utilización de inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica refractaria, seguidos durante 12 meses.

Pacientes materiales y métodos

Pacientes con LES interconsultados en el Departamento de Medicina Interna, sesión nefrología, ciencias para la salud de la Universidad de Caldas, por presentar nefritis lúpica refractaria al tratamiento clásico y quienes habían sido atendidos por médicos internistas o reumatólogos durante un periodo mínimo de 3 meses.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: diagnóstico de LES acorde con los criterios revisados del Colegio Americano de Reumatología¹¹, nefritis lúpica clase IV-G (diagnosticada por biopsia renal máximo 3 meses antes de iniciar el protocolo), según criterios de la International Society of Nephrology¹², edad mayor a 18 años y menor de 80 (para edades menores de 18 años solo bajo autorización de los padres), ausencia de infección activa o neoplasia y haber recibido inducción con esteroide asociado a un citostático por 3 meses sin respuesta satisfactoria. El esteroide administrado por médicos internistas o reumatólogos fue metilprednisolona en pulsos de 30 mg/kg/día (dosis máxima 1 gramo) durante 3 días seguido por prednisona oral 1 mg/kg/día. Los citostáticos utilizados fueron ciclofosfamida 500 mg IV cada 15 días por 6 dosis o 500 a 1000 mg/mt² cada mes, por 3 meses, seguido por una dosis de 1 mg/kg/día, vía oral, por máximo 6 meses. El micofenolato mofetilo se administró a dosis de 1 gramo vía oral cada 12 horas independientemente del peso corporal. También se incluyeron pacientes con los criterios anteriores en quienes a pesar de administrarles rituximab intravenoso 375 mg/mt², por 4 dosis, no habían obtenido resultados satisfactorios.

Criterios de exclusión fueron creatinina mayor a 3 mg/dl, embarazo, antecedentes de exposición previa a inhibidores de calcineurina, cáncer, infección activa, hipertensión no controlada y no colaboración con la toma de medicamentos.

Todos los pacientes recibieron una dosis de ciclosporina de 3 mg/kg de peso, por día, en dosis dividida cada 12 horas o tacrolimus a dosis de 0,1 mg/kg/día, acompañados de prednisona a 0,3 mg/kg/día y ciclofosfamida 1 mg/kg/día o micofenolato mofetilo 1 gramo, cada 12 horas, según las características de los pacientes.

Mensualmente durante 6 meses y luego cada 2 a 3 meses, se evaluaron cuadro hemático completo, creatinina, Bun, examen de orina, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas. Cada 6 meses C3, C4, ANAS, AntiDNA nativo. Los niveles de ciclosporina o tacrolimus no se evaluaron porque las dosis utilizadas fueron inferiores a las usualmente utilizadas en protocolos agresivos de inmunosupresión.

Se consideró que los pacientes lograron remisión parcial cuando dentro de los 12 meses de seguimiento la proteinuria disminuyó en 50% del valor inicial o su valor se redujo a menos de 1 gramo en 24 horas, disminución de leucocitos y glóbulos rojos en orina en 50% y la creatinina se estabilizó; remisión completa se definió por reducción en la proteinuria a un valor menor a 300 mg por 24 horas, en sedimento urinario hematíes menos de 3 y leucocitos menos de 5 por campo de alto poder y reducción de la creatinina en 50% o alcanzando un valor normal.

Se registraron, además, las recaídas, fueron criterios para su diagnóstico recurrencia del síndrome nefrótico, disminución en la tasa de filtración glomerular con aumento en la creatinina en 30% y presencia de sedimento activo con hematuria y leucocituria. Los pacientes conservaron la dosis de ciclosporina por al menos 1 año sin cambios, siendo posible en ese periodo reducir la dosis de prednisona a 0,15 mg/kg/día, día de por medio. La ciclofosfamida se administró siempre por 6 meses, siendo posteriormente cambiada a azatioprina a dosis de 1 mg/kg/día y sosteniéndose en este valor a lo largo del estudio, aunque podría reducirse su dosis de acuerdo con el conteo leucocitario. El micofenolato no se modificó en su dosis a lo largo del año de administración, excepto en casos de depresión medular. Se consideró refractariedad a la terapia triple cuando tras 5 meses de administración de la misma o en el curso de los estos se presentó elevación continua de la creatinina, persistencia o empeoramiento de la proteinuria y sedimento urinario activo, en cuyo caso si no había contraindicaciones se procedió a la utilización de rituximab o plasmaféresis.

Para el análisis de la información se utilizó el programa SPSS versión 15.0 licenciado a la Universidad de Caldas, se realizó inicialmente una descripción de medidas de tendencia central y de dispersión. Los efectos del tratamiento fueron evaluados mediante un Análisis de Varianza de Medidas Repetidas en el grupo estudiado, en diferentes momentos del tiempo, aplicando un modelo lineal y realizando un ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

Resultados

Durante 10 años, 12 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron sometidos al esquema terapéutico con inhibidores de calcineurina. Dos pacientes de sexo femenino presentaron deterioro acelerado en la función renal a pesar del inicio del inhibidor de calcineurina (uno con tacrolimus y el otro con ciclosporina, ambos recibieron ciclofosfamida), recurriéndose en a uno a rituximab semanal por 4 dosis y en el otro a esquema de plasmaféresis, sin lograrse beneficio terapéutico, requiriéndose en ellos terapia dialítica crónica. Diez pacientes completaron el mínimo requerido de 12 meses de seguimiento después de iniciado el inhibidor de calcineurina. La edad promedio en ellos fue 22,7 +/- 12,9 años, 8 mujeres y 2 hombres, todos latinos. Solo 2 pacientes recibieron tacrolimus y 3 micofenolato, el resto se trataron con ciclosporina, ciclofosfamida y tuvieron azatioprina de mantenimiento.

Cuatro pacientes (40%) lograron remisión parcial (RP) y 5 (50%) remisión completa (RC), en 1 paciente (10%) se presentó persistencia de la proteinuria a un valor mayor a 2 gramos por 24 horas, valor cercano al inicial, sin que se deteriora su tasa de filtración glomerular (TFG), este paciente fue tratado con tacrolimus y micofenolato. La creatinina plasmática disminuyó en el grupo total de pacientes de 1,34 +/- 0,7 mg/dl a 0,96 +/- 0,3 mg/dl y 0,97 +/- 0,24 mg/dl a los 6 y 12 meses, respectivamente, sin que se presentaran variaciones significativas en los grupos con RP y RC (figura 1).

Los niveles de proteínas en orina de 24 horas, en el total de pacientes, cambiaron de un valor inicial de 2865 +/- 2586,7 miligramos a 824 +/- 981,9 miligramos a los 6 meses y 488 +/- 697,7 miligramos a los 12 meses, mientras que en el análisis de grupos los pacientes con remisión parcial tuvieron evolución de la proteinuria de un valor inicial de 2757 +/- 1223,6 miligramos a 1075 +/- 979,7 miligramos a los 6 meses y 551 +/- 265,2 miligramos a los 12 meses. En el grupo de pacientes con remisión completa la proteinuria evolucionó de 3165 +/- 3677,5 miligramos a 249 +/- 305,6 miligramos a los 6 meses y 75 +/- 66,9 miligramos a los 12 meses (figura 2).

Los valores de complemento se elevaron significativamente tanto en pacientes con RP como RC.

Figura 1
Comportamiento de promedios: creatinina

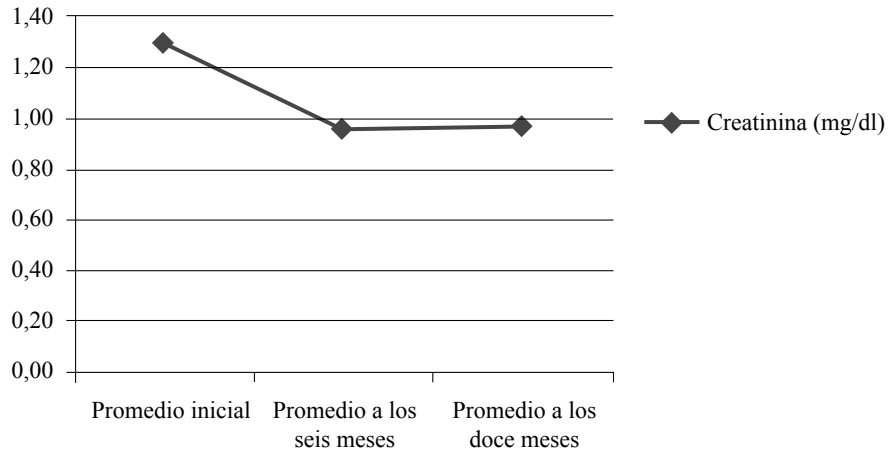
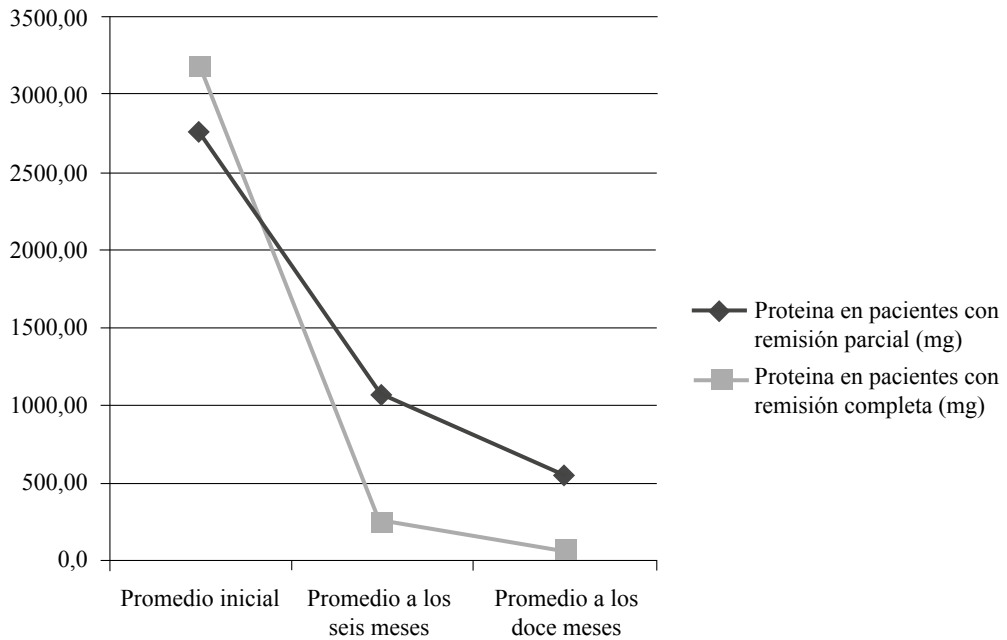


Figura 2

Comportamiento de promedios: proteínas en orina de 24 horas en pacientes con remisión parcial y completa (mg).



Globalmente cambió el C3 de 51,9 +/- 22,7 mg/dl a 113,6 +/- 38,8 mg/dl y 125,7 +/- 36,2 mg/dl, mientras que los de C4 de 11,2 +/- 7,0 mg/dl a 36 +/- 43,4 mg/dl y 59,46 +/- 63 mg/dl a los 6 y 12 meses, respectivamente (figura 3). El comportamiento de los hematíes fue siempre hacia la baja en las 3 mediciones así: 15 +/- 9,5 por campo de alto poder a 5,4 +/- 5,3 y 1,1 +/- 2,2 y los leucocitos tuvieron un comportamiento semejante de 14,7 +/- 11,2 por campo de alto poder a 2,4 +/- 2,9 y 1,4 +/- 0,7, respectivamente (tabla 1) (figura 4).

Los títulos de anticuerpos antinucleares disminuyeron en ambos grupos y globalmente de 1:402 a 1:140 y 1:60, respectivamente, en los periodos previamente anotados. No se obtuvieron títulos de antiDNA nativos suficientes para análisis estadístico.

Ningún paciente presentó recaídas en el seguimiento durante la fase de tratamiento activo con los inhibidores de calcineurina.

No se presentaron efectos adversos importantes que hicieran necesaria la suspensión de los inhibidores de calcineurina, ningún paciente falleció en los 12

meses de seguimiento, ni presentaron evidencia de actividad lúpica extra renal.

En el análisis estadístico para la variable creatinina y proteínas en orina de 24 horas medida en los 10 pacientes, los resultados mostraron que existen diferencias estadísticamente significativas $P < 0,05$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la proteína valorada en los pacientes que lograron remisión completa, tampoco en los valores medidos para C4 (tabla 2).

Al analizar el comportamiento del C3 el resultado del ANOVA al aplicar el modelo lineal para medidas repetidas, indica que existen diferencias estadísticamente significativas entre los 3 niveles de la variable y al comparar los posibles pares se confirma dicha relación entre todos, excepto en la segunda medición con la tercera y en la tercera con la segunda, $p < 0,000$ (tabla 2).

Al analizar el comportamiento de los hematíes se encontró que se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos y al comparar cada uno de los pares analizados $p < 0,000$.

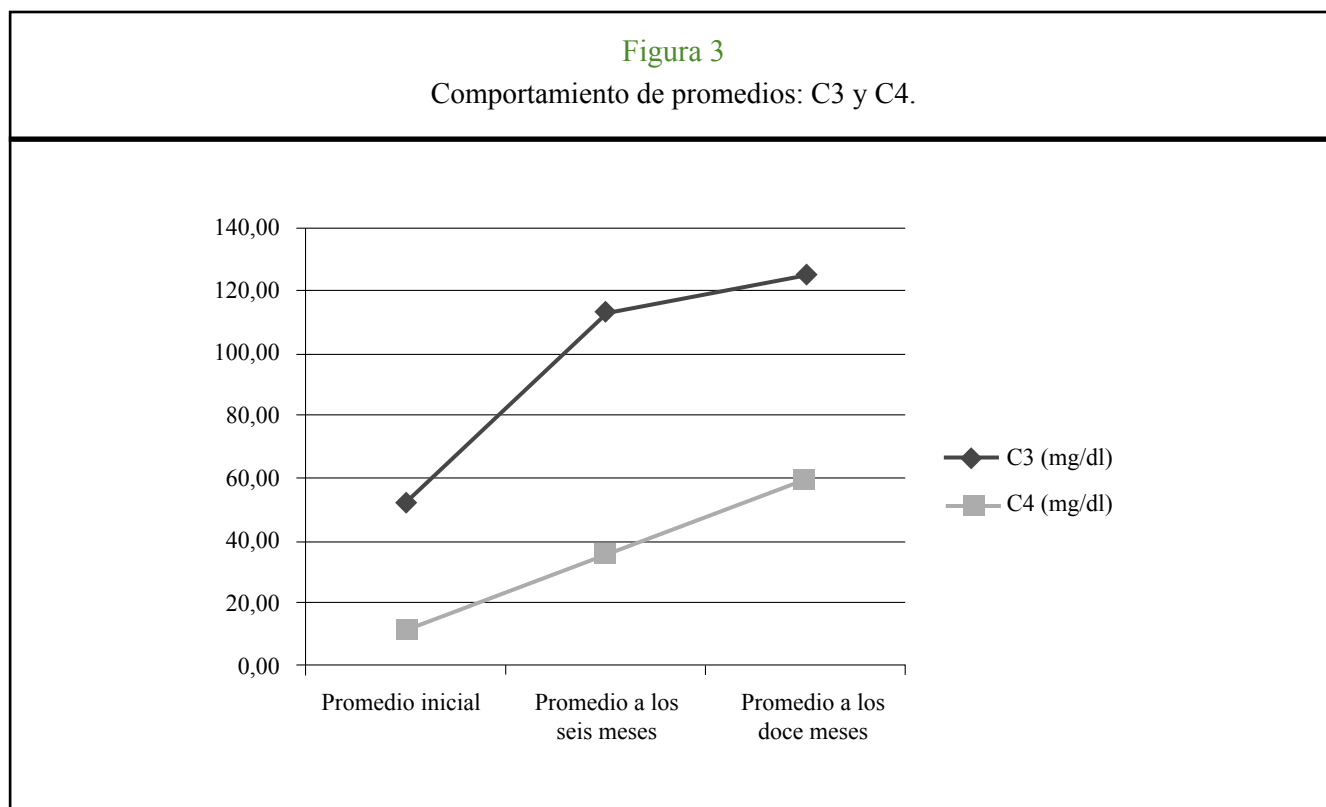


Tabla 1

Estadísticos descriptivos

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad (años)	10	13	55	22,7	12,9
Creatinina inicial (mg/dl)	10	0,6	2,5	1,3	0,7
Creatinina 6 meses (mg/dl)	10	0,6	1,7	0,9	0,3
Creatinina 12 meses (mg/dl)	10	0,7	1,38	0,97	0,24
Proteína en orina de 24 horas inicial (mg)	10	540	9016	2865,6	2586,6
Proteína en orina de 24 horas seis meses (mg)	10	67	2700	824,5	98,8
Proteína en orina de 24 horas 12 meses (mg)	10	10,0	2300	488	697,7
Proteína en orina de 24 horas remisión parcial inicial (mg)	4	990	3790	2757,5	1223,5
Proteína en orina de 24 horas remisión parcial 6 meses (mg)	4	280	2392	1075	979,7
Proteína en orina de 24 horas remisión parcial 12 meses (mg)	4	330	928	551,2	265,2
Proteína en orina de 24 horas remisión completa inicial (mg)	5	540	9016	3165,2	3677,5
Proteína en orina de 24 horas remisión completa 6 meses (mg)	5	67	788,8	249,1	305,6
Proteína en orina de 24 horas remisión completa 12 meses (mg)	5	10	174,2	75	66,9
C3 inicial (mg/dl)	10	25	90	51,9	22,7
C3 6 meses (mg/dl)	10	47	170	113,6	38,8
C3 12 meses (mg/dl)	10	87,9	189	125,7	36,2
C4 inicial (mg/dl)	10	4	24,6	11,1	7
C4 6 meses (mg/dl)	9	7,3	150	36	43,4
C4 12 meses (mg/dl)	9	18,4	221	59,5	63
ANA inicial	10	1: 80	1:640	1:403	1:214
ANA 6 meses	9	1:40	1:398	1:141	1:115
ANA 12 meses	8	1:20	1:160	1:60	1:47
Hematías en orina inicial (# por campo de alto poder)	10	3	35	15	9,6
Hematías 6 meses (# por campo de alto poder)	10	1	18	5,4	5,4
Hematías 12 meses (# por campo de alto poder)	10	0	7	1,1	2,2
Leucocitos en orina inicial (# por campo de alto poder)	10	3	38	14,7	11,2
Leucocitos 6 meses (# por campo de alto poder)	10	1	9	2,4	2,9
Leucocitos 12 meses (# por campo de alto poder)	10	1	3	1,4	0,69

Figura 4
Comportamiento de promedios: hemáties y leucocitos

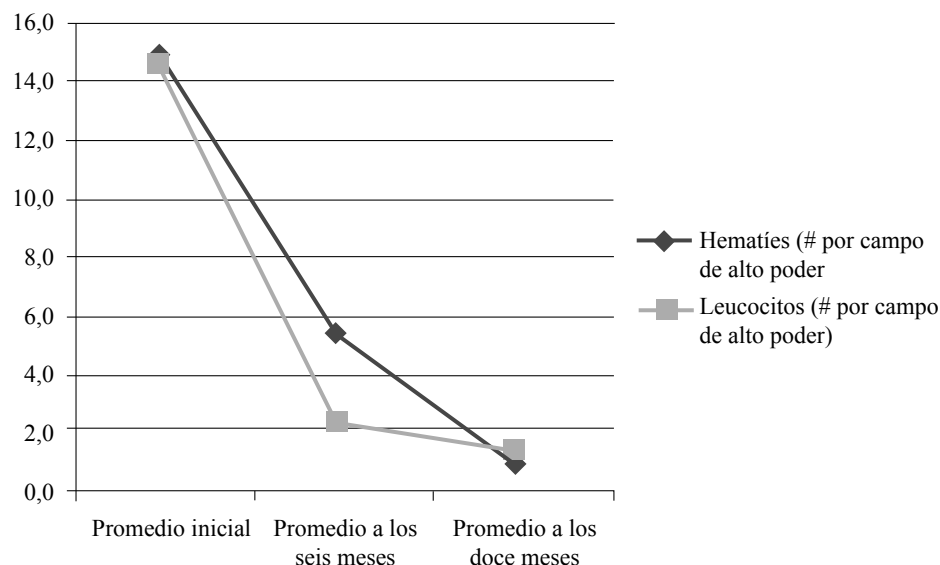


Tabla 2

Comportamiento de las variables estudiadas promedios y valor de p.

Variable	Promedio inicial	Promedio a los 6 meses	Promedio a los 12 meses	Valor de p.(*)
Edad (años)	22,7			
Creatinina (mg/dl)	1,3	0,96	0,97	0,02
Proteínas en orina de 24 horas (mg)	2865,6	824,5	488	0,007
Proteínas en pacientes con remisión parcial (mg)	2757,5	1075	551,3	0,014
Proteínas en pacientes con remisión completa (mg)	3165,2	249,1	75,04	0,076
C3 (mg/dl)	51,9	113,6	125,7	0,0000
C4 (mg/dl)	11,2	36	59,4	0,070
ANAS	402,9	140,9	60	0,002
Hemáties en orina (# por campo de alto poder)	15	5,4	1,0	0,000
Leucocitos en orina (# por campo de alto poder)	14,7	2,4	1,4	0,000

(*) Corresponde a la comparación de los valores promedios al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses

El comportamiento de los leucocitos al comparar la primera medición con la intermedia y la final fue estadísticamente significativo, de igual manera la segunda con la primera y la tercera con la primera. La evaluación intrasujetos fue estadísticamente significativa $p < 0,000$.

Los ANA mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos y al comparar la primera y la tercera evaluación $p < 0,002$.

En los pacientes que tuvieron remisión completa no se presentaron valores estadísticamente significativos

en la proteína, en contraste con los pacientes que lograron remisión parcial en los cuales el valor de p intrasujetos fue de 0,014.

Discusión

La inducción de remisión en pacientes con nefritis lúpica es el propósito ideal que persigue todo nefrólogo cuando trata este grupo de pacientes. Clásicamente el esquema esteroide asociado a citostático es el recomendado. Los esteroides se utilizan generalmente en formas de pulsos diarios intravenosos por 3 días, seguidos por altas dosis vía oral. Entre los citostáticos diversos esquemas se han utilizado para inducir remisión con ciclofosfamida, desde administración oral a preparados intravenosos en dosis mensuales de 500 a 1000 mg/mt², a bajas dosis (500 mg) cada 15 días por 6 dosis (régimen Euro-Lupus)¹³. El micofenolato a la fecha representa también una excelente opción para inducir remisión, principalmente, en latinos, afrodescendientes e individuos jóvenes en los que se desea preservar la función gonadal¹⁴. Sin embargo, hay un grupo de pacientes en los cuales a pesar de la administración de un esquema clásico de inducción no se logra, en el curso de 3 meses, obtener una buena respuesta terapéutica, considerándose que cursan con nefritis lúpica refractaria. En este último grupo de pacientes se han planteado diversos esquemas terapéuticos, los cuales incluyen la prescripción adicional de: anticuerpos monoclonales a CD 20 (rituximab), gammaglobulina intravenosa, plasmaféresis e inmunoadsorción, terapias inmunoadsorbentes, antagonistas a factor de necrosis tumoral alfa y, finalmente, inhibidores de calcineurina¹⁴.

El tiempo con el que clásicamente se ha definido refractariedad terapéutica para la nefropatía lúpica ha sido de 6 meses. Nosotros elegimos el de 3 meses debido a que la variedad clase IV-G de nefritis lúpica es una entidad muy agresiva y la ausencia de respuesta en solo 3 meses puede generar lesiones severas e irreversibles. Al respecto, publicaciones recientes están de acuerdo con este concepto y sugieren, muy claramente, que si un paciente durante los 3 primeros meses de tratamiento con esteroide asociado a citostático experimenta agravamiento en sus cuadros clínico y de laboratorio, es imprescindible iniciar o adicionar una terapia alterna¹⁵⁻¹⁷.

Diversos estudios han demostrado la importancia de la células T en la patogénesis del LES^{18,19}. Los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) son medicamentos con un poderoso efecto inhibitor en la expansión clonal de células T ayudadoras y función de células T citotóxicas, a través de la disminución en la síntesis de IL-2, IL-3 e IFN-alfa, mecanismo por el cual podrían lograr beneficios terapéuticos en la nefritis lúpica. Uno de los problemas de la administración de inhibidores de calcineurina es su perfil de toxicidad: nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hipertricosis, hiperuricemia, diabetes mellitus e hiperlipidemia, principalmente, cuando se utilizan a largo plazo y en dosis altas (3,5 a 5 mg/kg/día). Dosis más bajas entre 2 a 3 mg/kg/día podrían conservar su actividad y generar menores efectos colaterales.

La experiencia de la utilización de ciclosporina, a dosis altas, en nefropatía lúpica clase IV refractaria, es escasa y en un número limitado de pacientes. Favre et al., en 18 pacientes²⁰, Rihova et al., en 13 pacientes²¹, Tam et al., en 17 pacientes²², Ferrario L. et al., en 3 pacientes²³, Manger et al., en 10 pacientes²⁴ y Tokuda et al., en 10 pacientes²⁵, prescribieron dosis de ciclosporina entre 3,0 a 5,0 mg/kg/día en pacientes con nefritis lúpica refractaria, logrando buena respuesta clínica, con reducción en la proteinuria y estabilización en la función renal, pero no se conoce cuáles fueron los resultados a largo plazo con las dosis administradas, con las cuales es más probable la aparición de efectos colaterales.

Reportes de pacientes con nefritis lúpica clase IV refractaria tratada con bajas dosis de inhibidores de calcineurina son pocos, lo cual explica también la baja muestra que logramos recolectar en el curso de 10 años de ser interconsultados por este tipo de patología. Caccavo et al., en Italia intervinieron 30 pacientes con LES refractario (no se indica cuántos con nefritis lúpica refractaria), a los que les administraron ciclosporina a dosis de 2,5-3,5 mg/kg/día, ellos observaron en 24 meses de seguimiento disminución del Score de actividad lúpica sistémica (SLAM) y en el grupo de pacientes proteinúricos reducción en la proteinuria y estabilización en la función renal, se presentó, además, reducción en los títulos de anticuerpos antiDNA nativo, fluctuación en los valores de ANAS y aumento en los valores de C3 y C4²⁶. Ogawa H. et al., trataron 51 pacientes

japoneses con LES refractario, 26 tenían nefritis lúpica y de ellos se intervinieron 18 con ciclosporina a dosis inicial de 2,5 mg/kg/día, ajustando dosis según niveles séricos, lográndose RC en 6 pacientes, RP en 5, ausencia de repuesta en 1 y suspensión del medicamento en 4 por deterioro renal, los niveles de anticuerpos antiDNA nativos disminuyeron y los títulos de CH50 aumentaron en los grupos con respuesta²⁷. Ogawa H et al., también en Japón, informan resultados de bajas dosis de ciclosporina (2,5 mg/kg/día) en 9 pacientes con nefritis lúpica refractaria, a quienes intervinieron por 30 semanas, obteniéndose satisfactorios resultados en el 70% de los pacientes, en este estudio no hubo modificaciones importantes en el CH50 y ni en anticuerpos antiDNA²⁸. Experiencia en 7 niños con variedades clase III y IV refractarios a esteroides más citostáticos y tratados con bajas dosis de ciclosporina (2 a 4 mg/kg/día) fue reportada por Baca et al., en México, obteniéndose buenos resultados durante el tiempo que la recibieron, pero la mayoría de los pacientes recayeron con reaparición de la proteinuria al suspender la ciclosporina²⁹.

Hay reportes de tratamientos con otro inhibidor de calcineurina, el tacrolimus, en pacientes con nefropatía lúpica refractaria. En un reporte de caso de un paciente con clase IV de nefropatía lúpica quien llegó a requerir terapia de reemplazo renal se informa remisión completa de la nefropatía posterior a 7 meses de tratamiento³⁰, en otro reporte se notifica la experiencia con 3 pacientes y respuesta favorable en 2 a los 6 y 9 meses de tratamiento³¹. Uchino et al., en Japón, intervinieron 23 pacientes con nefritis lúpica refractaria, a los que trataron con esteroide asociado a tacrolimus 2 a 3 mg diarios, durante 6 meses y sin citostático, 22 pacientes completaron el tiempo de seguimiento y en ellos se observó reducción significativa de la proteinuria y mejoría en el sedimento urinario, los niveles de azoados no se modificaron en forma importante, mientras que los de CH50 y C3 se elevaron en los 6 meses de seguimiento³². Fei Y. et al., en China, intervinieron 26 pacientes con nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida y esteroides, utilizaron una dosis de tacrolimus de 2 a 3 mg/día y encontraron en 6 meses de seguimiento respuesta parcial o completa en el 88,46% de los pacientes³³. Resultados semejantes fueron descritos por Gordon S. et al., en 8 pacientes mujeres con nefritis lúpica refractaria a micofenolato y esteroides, tratados con una dosis promedio de tacrolimus de 3,3 mg/día por un promedio de 16 meses³⁴.

Hay reportes de pacientes con nefritis lúpica no refractaria tratados con inhibidores de calcineurina, con el propósito de inducir remisión en primera instancia o sostener remisiones (mantenimiento). A pesar de que se cuenta con literatura al respecto, este no fue nuestro propósito y, por lo tanto, no profundizamos en el tema³⁵⁻³⁷.

Aparte del perfil de nefrotoxicidad de los inhibidores de calcineurina a dosis altas y por periodos prolongados, un problema que se ha detectado con su administración es la alta tasa de recaídas posterior a su retiro, informándose en el estudio de Rihova valores cercanos al 46%²¹, creándose un grupo de pacientes dependientes de ciclosporina. Es importante también anotar que ante el riesgo que portan de empeorar la función renal se recomienda evitar la ciclosporina cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 60 ml/minuto y la biopsia renal demuestra severa fibrosis tubulointersticial. Una alternativa terapéutica en pacientes con altos índices de actividad, pero con TFG mayor a 60 ml/minuto, podría ser utilizar ciclosporina inicialmente a dosis de 5 mg/kg/día, y lenta y cuidadosamente reducirla a una dosis de mantenimiento de 2 a 3 mg/kg/día. Si durante el seguimiento la creatinina se eleva en 30%, reducir la dosis en 25%, pero si se eleva en 50% suspenderla transitoriamente y reiniciar a las 2 a 4 semanas con bajas dosis. Una nueva elevación de la creatinina debería llevarnos a su suspensión definitiva. En algunas situaciones es difícil establecer si la elevación de azoados es el resultado de actividad lúpica o toxicidad por la ciclosporina, en estos casos la determinación de altos niveles de anticuerpos AntiDNA nativo, anti-C1q y bajos de C3 y C4 serían compatibles con nefritis lúpica activa, aunque en casos especiales podría requerirse la ayuda de una nueva biopsia renal.

En conclusión, en nuestro estudio, con un número limitado de pacientes se puede concluir que los inhibidores de calcineurina, principalmente la ciclosporina a bajas dosis (2 a 3 mg/kg/día) son útiles para inducir remisión completa o parcial en pacientes con nefritis lúpica refractaria a esteroides y citostáticos. Solo con un seguimiento a largo plazo se podrá establecer su perfil de seguridad a dosis bajas, y tasa de recaídas post-suspensión.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

1. Cameron J S. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10:413-424.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299-308.
3. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986 Mar 6;314(10):614-619.
4. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741-745.
5. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:549-557.
6. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:968-975.
7. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int*. 1997;51:1188-1195.
8. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*. 1994;45:544-550.
9. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis*. 1994;24:159-171.
10. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, Radhakrishnan J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2039-2046.
11. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M, International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis, Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. *Kidney Int*. 2004;65:521-530.
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61.
14. Nefropatía lúpica. Serna Flórez J, Restrepo Valencia C A en *Nefrología Básica* 2. Restrepo CA, Buitrago CA, Torres J, Serna J. Editorial *La Patria*, 2012, pág. 113-120, Manizales.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;Suppl 2:143-153, Chapter 12: Lupus nephritis.
16. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res* Volume 2012;64:797-808.
17. The Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782.
18. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus*. 2001;10(3):165-170.

19. Gordon C, Matthews N, Schlesinger B C, Akbar A N, Bacon P A, Emery P, Salmon M. Active systemic lupus erythematosus is associated with the recruitment of naive/resting t cells. *Rheumatology* 1996;35:226-230.
20. Favre H, Miescher P A, Huang Y P et al. Cyclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* 1989;9(suppl):57-60.
21. Rihova Z, Vankova Z, Maixnerova D, Dostal C, Jancova E, Honsova E, Merta M, Rysava R, Tesar V. Treatment of lupus nephritis with cyclosporine - an outcome analysis. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(2):124-128.
22. Tam L S, Li E K, Leung C B, Wong K C, Lai F M M, Wang A, Szeto C C, Lui S F. Long term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med* 1998;91:573-580.
23. Ferrario L, Bellone M, Bozzolo E, Baldissera E, Sabbadini M G. Remission from lupus nephritis resistant to cyclophosphamide after additional treatment with cyclosporin A. *Rheumatology* 2000;39:218-220.
24. Manger K, Kalden J R, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *British J Rheumatology* 1996;35:669-675.
25. Tokuda M, Kurata N, Mizoguchi A, Inoh M, Seto K, Kinashi M, Takahara J. Effect of low-dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheumatism* 1994;37:551-558.
26. Caccavo D, Laganà B, Mitterhofer AP, Ferri GM, Afeltra A, Amoroso A, Bonomo L. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthritis Rheumatism* 1997;40:27-35.
27. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus* 2010;19:162-169.
28. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:92-97.
29. Baca V, Catalán T, Villasís-Keever M, Ramón G, Morales AM, Rodríguez-Leyva F. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:490-495.
30. Politt D, Heintz B, Floege J, Mertens PR. Tacrolimus- (FK 506) based immunosuppression in severe systemic lupus erythematosus. *Clinical Nephrology* 2004;62:49-53.
31. Duddridge M, Powell RJ. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:690-692.
32. Uchino A, Tsukamoto H, Nakashima H, Yoshizawa S, Furugo I, Mitoma H, Oryoji K, Shimoda T, Niuro H, Tada Y, Yano T, Nonaka T, Oishi R, Akashi K, Horiuchi T. Safety and potential efficacy of tacrolimus for treatment of lupus nephritis with persistent proteinuria. *Clinical Experimental Rheumatology* 2010;28:6-12.
33. Fei Y, Wu Q, Zhang W, Chen H, Hou Y, Xu D, Li M, Zhang X, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. Low dose tacrolimus in treating lupus nephritis refractory to cyclophosphamide: a prospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:62-68.
34. Gordon S, Denunzio T, Uy A. Success using tacrolimus in patients with proliferative and membranous lupus nephritis and refractory proteinuria. *Hawaii J Med Public Health* 2013;72:18-23.
35. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, He X, Zhang X, Wang H, Wu J, Xu Y, Chen J. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospective cohort study. *Lupus* 2012;21:1025-1035.
36. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012;227:281-288.
37. Chen W, Liu Q, Chen W, Tang X, Fu P, Liu F, Liao Y, Yang Z, Zhang J, Chen J, Lou T, Fu J, Kong Y, Liu Z, Li Z, Yu X. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus* 2012;21:944-952.