

Tacrolimus en el tratamiento de la proteinuria de difícil manejo asociada a la nefritis lúpica. Experiencia de 3 centros

Cristóbal Oyarzún^{1,a*}, Sonia Arriagada^{1,a}, Lorena Soto^{2,a}, Leonidas Llanos^{2,a}, Andrea Bancalari^{3,a}.

Tacrolimus in Difficult to Treat Proteinuria Associated with Lupus Nephritis. Experience of 3 Centers

RESUMEN

El manejo de la proteinuria en pacientes con nefritis lúpica representa un desafío para el especialista. Recientemente, el uso de Inhibidores de la Calcineurina, se ha posicionado como una alternativa eficaz en estos pacientes, pero su uso no está muy extendido en nuestro país. Reportamos la experiencia de tres centros en ello. **Método:** Análisis retrospectivo de casos de nefritis lúpica de 3 centros del sur de Chile tratados con Tacrolimus. **Resultados:** Se obtuvieron datos de 10 pacientes portadores de Nefritis lúpica. Todos ellos con proteinuria significativa luego del esquema de inducción tradicional. En la mayoría de ellos hubo disminución significativa de la proteinuria, sin deterioro de la creatinina a 12 meses luego del tratamiento con Tacrolimus sólo o en combinación con Micofenolato. **Discusión:** Tacrolimus sólo o en combinación con Micofenolato, es una alternativa segura y eficaz en el manejo de la proteinuria asociada a la Nefritis lúpica. **Palabras clave:** Nefritis lúpica; Proteinuria; Tacrolimus.

ABSTRACT

The management of proteinuria in patients with lupus nephritis represents a challenge for the specialist. Recently, Calcineurin Inhibitors have been positioned as an effective alternative in these patients, but their use is not widespread in our country. We report the experience of three centers in this regard. **Methods:** a review of lupus nephritis patients treated with Tacrolimus from 3 centers in southern Chile.

¹Hospital Base San José. Osorno. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruíz. Los Ángeles, Chile.

³Hospital Guillermo Grant de Concepción. Concepción, Chile.

^aMédico Reumatólogo.

*Correspondencia: Cristóbal Andrés Oyarzún Kuschel / coyarzuk@yahoo.com Francisco Bilbao 1129, oficina 1004. Osorno, Chile.

Financiamiento: No se recibió financiamiento para la realización de este proyecto.

Recibido: 01 de septiembre de 2023.
Aceptado: 11 de julio de 2024.

Results: Data from 10 patients with Lupus nephritis were obtained. All of them had significant proteinuria after the traditional induction scheme. In most of them, there was a significant decrease in proteinuria without deterioration of creatinine at 12 months after treatment with Tacrolimus alone or in combination with Mycophenolate. **Conclusions:** Tacrolimus alone or in combination with Mycophenolate is a safe and effective alternative in the management of Lupus nephritis-associated proteinuria.

Keywords: Lupus Nephritis; Proteinuria; Tacrolimus.

La nefritis lúpica (NL) sigue siendo una de las complicaciones de mayor impacto en la morbi-mortalidad del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En la actualidad, el estándar de tratamiento, en la inducción de remisión, continúa siendo la combinación de corticoesteroides (CS) en altas dosis, asociado a Ciclofosfamida (CFM) o Micofenolato (MF)^{1,2,3}. El impacto de estas terapias es mayor en el manejo de la NL proliferativa, con resultados menores en la proteinuria, especialmente en las clases con proteinuria aislada. Ello es de especial interés, dado que la proteinuria es uno de los principales factores de progresión de la falla renal⁴. Diversos estudios han posicionado a los inhibidores de la Calcineurina, especialmente Tacrolimus (TAC), como una terapia efectiva y segura en el manejo de la inducción y mantención de remisión de la NL, especialmente, en aquellas con alta proteinuria. A pesar de ello, existe poca experiencia en nuestro país con el empleo de este medicamento, no habiendo reportes de ello. El objetivo de esta comunicación es reportar nuestra experiencia con esta terapia y aportar datos que puedan ser de utilidad en el manejo de esta complicación en nuestro medio.

Pacientes y métodos

Analizamos de forma retrospectiva casos

de 3 hospitales del sur de Chile: Hospital Guillermo Grant Benavente, de Concepción, Complejo Asistencial Dr. Víctor Ruíz Ríos, de Los Ángeles y Hospital Base San José de Osorno. Para la selección de casos se solicitó a farmacia de cada centro, el listado de pacientes mayores de 18 años, portadores de NL que recibieron TAC entre 2012 y 2022, luego se analizó sus fichas para obtener datos clínicos y de respuesta en cuanto a la proteinuria y creatinina a 3, 6 y 12 meses de tratamiento con TAC.

Resultados

Los datos individuales se resumen en la tabla 1. Se obtuvieron datos para 10 pacientes (1 GG, 4 VR, 5 SJ) entre 2014 y 2022. 8 de ellos, son mujeres y la edad promedio de debut del LES es 22.2 años (rango 13-32). Entre las manifestaciones extra-renales destacan el compromiso articular (80%), citopenias y compromiso muco-cutáneo (60% c/u), serositis (40%), Púrpura Trombocitopénico Trombótico; 1 caso. Del perfil inmunológico, además de Anticuerpo antinuclear positivo, destaca la hipocomplementemia (100%) y AntiDNA (80%). En todos los casos la serología para Síndrome antifosfolípido es negativa, excepto 1, pero sin clínica.

El promedio de creatinina inicial fue de 1.14

Tabla 1. Características de los casos: edad de debut del LES. Proteinuria 24 h, creatinina plasmática y biopsia renal, antes de la inducción.

Ident	Sexo	Edad de debut LES	Compromiso extrarenal	Serología	Síndrome Antifosfolípidos	Creatinina (mg/dl)	Orina completa	Proteinuria mg/24h	Biopsia Renal (clases)
VR1	F	32	Artralgias Pancitopenia Linfopenia	ANA+, ENA-, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	1,3	GR, Proteinuria	1220	III
VR2	F	18	Anemia hemolítica Purpura Tromb Trombótico	ANA+, ENA-, DNA+, hipocomplementemia, CoombsDir+	Descartado	0,83	GR, GB, Proteinuria	7300	IV/V
VR3	M	27	Fiebre Poliadenopatias Pericarditis Artritis	ANA+, ENAs-, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	1,4	GB, Proteinuria	9600	IV/V
VR4	F	20	Artritis Ulceras orales Fotosensibilidad Trombopenia	ANA+, ENA-, DNA+, hipocomplementemia	Serológico sin clínica	2	Telescopado	7000	IV/V
GG1	M	26	Poliserositis Pancitopenia	ANA+, ENA-, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	0,9	Telescopado	4800	Sin biopsia
SJ1	F	26	Mucocutáneo Fotosensibilidad Artritis Serositis Anemia	ANA+, sm+, sm/RNP, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	1,2	Proteinuria	6000	III/IV
SJ2	F	26	Mucocutáneo Artritis Acrocianosis Vasculitis de manos	ANA+, Ro+, sm/RNP, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	1,9	Proteinuria	8000	Sin biopsia
SJ3	F	15	Mucocutáneo Artritis Vasculitis de manos	ANA+, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	0,5	Proteinuria	5400	III/V
SJ4	F	13	Mucocutáneo Artralgias CitopeniasRaynaud	ANA+, sm+, sm/RNP, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	0,8	Telescopado	9330	V
SJ5	F	19	Mucocutáneo Artritis Poliserositis	ANA+, Ro+, sm/RNP+, Scl70+, Histona+, DNA+, hipocomplementemia	Descartado	0,6	Telescopado	2300	Sin biopsia

COMUNICACIÓN BREVE / SHORT COMMUNICATION

Tacrolimus en el tratamiento de la proteinuria de difícil manejo asociada a la nefritis lúpica ... - C. Oyarzún, et al.

mg/dl (rango 0.5 a 1.9) y el de la proteinuria de 24 h, de 6 g (rango 1.22 g a 9.6 g). Sólo 3 pacientes tenían proteinuria aislada en el examen de orina. Se obtuvo biopsia renal para 7 pacientes. Todos los pacientes recibieron un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina.

El esquema de inducción inicial fue CS asociado MF en 6 pacientes y asociado a CFM en pulsos endovenosos en 4 casos (Tabla 2). Sólo en uno aumentó la creatinina luego de la inducción. En todos los casos hubo no-remisión, definido por proteinuria superior a 1g/24h, por lo que 7 de ellos recibieron esquema de re-inducción con MF, CFM, Rituximab o Ciclosporina, si no habían recibido anteriormente. El promedio de proteinuria 24h luego de esta re-inducción (o inducción, en los que no se re-indujo) fue de

5.5 g (rango 2.93 g-14.5 g).

Ante ello, se usó TAC sólo o en combinación con MF (5 y 5 pacientes, respectivamente). La tabla 2 resume la evolución de la proteinuria 24h y creatinina a 3, 6 y 12 meses luego del inicio de TAC. Es notable que, aunque 4 pacientes no alcanzaron criterios de remisión según proteinuria, 8 de 10 bajaron significativamente su proteinuria 24h a 12 meses del inicio de TAC (caída 53% promedio), alcanzando 1 remisión completa (<0.5 g/24h) y 5 remisión parcial, manteniendo sus niveles de creatinina (Figura 1). Las dosis máximas utilizadas de TAC varían entre 2 y 8 mg y sólo 1 paciente recibió 16 mg. No se midieron niveles plasmáticos en todos los pacientes.

No se registraron efectos adversos esperables significativos.

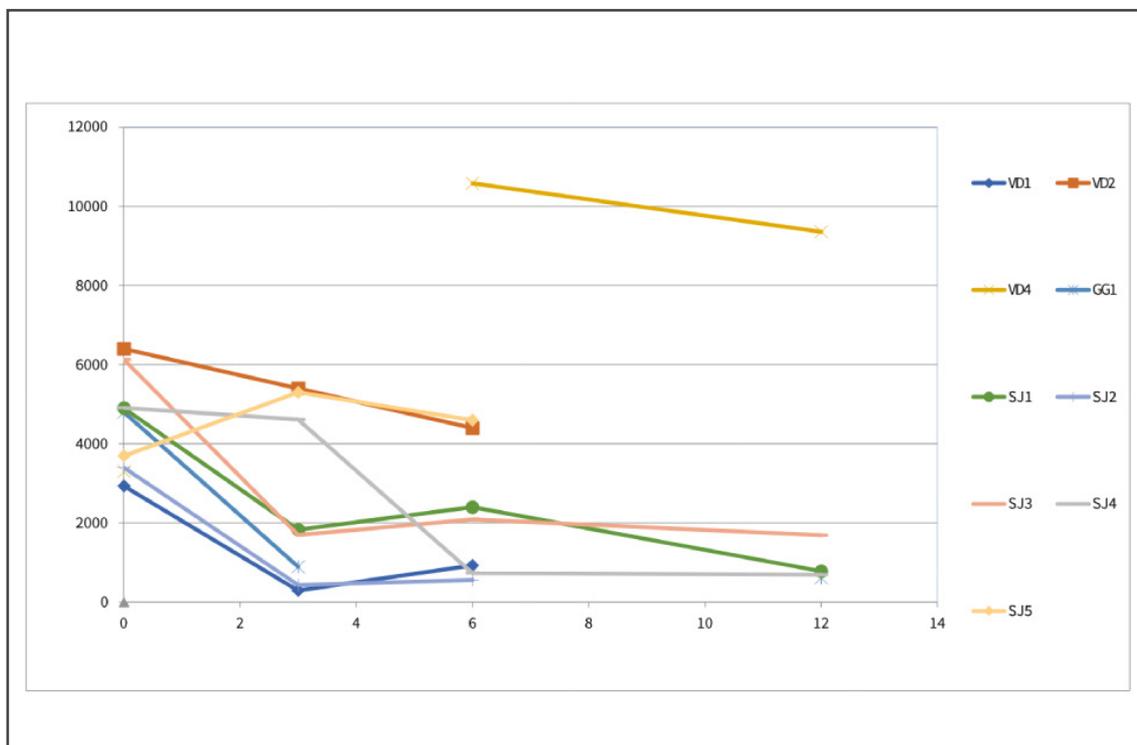


Figura 1: Evolución de proteinuria a 3, 6, 12 meses desde el inicio de TAC sólo o combinado con MF.

Tabla 2. Esquemas de inducción, re-inducción y evolución de la proteinuria 24h y creatinina a 3, 6 y 12 meses luego del inicio de TAC sólo o combinado con MF.

Ident	Inducción Proteinuria	Re-Inducción TAC	Resultado Máxima mg/24h	Esquema Proteinuria TAC mg/día	Dosis Proteinuria mg/24h	3m Proteinuria mg/24h	6m mg/ml mg/24h	12m mg/ml	3m Creat mg/ml	6m Creat Remisión	12m Creat	Resultado
VR1	CFM+CS	RTX+CS	2930	TAC+MF	6	293	927	643	1,2	1,2	1,3	Parcial
VR2	MF+CS	CFM+ RTX+ PLEX	6400	TAC	8	5400	4400	506	1,2	1,2	1,7	Parcial
VR3	CFM+CS	MF+CyA+RTX	14543	TAC+MF	16	no	13073	2300	0,9	1,1	1,2	No
VR4	MF+CS	CFM+CS	3300	TAC	7	2471	10581	9359	0,75	1,6	1,5	No
GG1	MF+CS	No	4800	TAC+MF	4	892	No	609	0,9	0,9	0,9	Parcial
SJ1	CFM+CS	MF+CS	4900	TAC	6	1830	2400	780	1,7	1,2	1,1	Parcial
SJ2	MF+CS	CFM+CS	3400	TAC	2	430	557	142	1,7	1,4	1,8	Completa
SJ3	MF+CS	No	6130	TAC+MF	3	1700	2091	1690	0,47	0,49	0,46	No
SJ4	MF+CS	No*	4910	TAC+MF	2	4610	734	690	0,8	0,74	0,74	Parcial
SJ5	CFM+CS	MF+RTX+CS	3700	TAC	2	5300	4600	no	0,6	0,7	no	No

Ciclofosfamida (CFM), Costicosteroides CS), Micofenolato mofetil (MF), Rituximab (RTX), Ciclosporina (CyA, Plasmaféresis (PLEX).

Discusión

Tacrolimus es un Inhibidor de la Calcineurina. Se sabe que actúa al menos de 2 formas; inhibir la proliferación/activación de linfocitos T (a través de la inhibición de la transcripción de IL-2) y un efecto protector de los podocitos (inhibición de alteraciones del citoesqueleto). Tiene una rápida absorción oral pero una baja biodisponibilidad (25%). Alcanza una concentración máxima 1-3 h luego de administrarlo y se metaboliza en hígado a través de varias isoformas de CYP3A. Existen pacientes metabolizadores “rápidos y lentos”, según ello, lo que tiene implicancias en la monitorización de los niveles. Se excreta por la bilis y la orina y no es necesario ajustar la dosis en falla renal, aunque si disminuir en falla hepática⁵.

Después de algunos reportes aislados, Mok, et al. publicaron en 2016 un ensayo randomizado controlado (ERC), abierto de 150 pacientes asiáticos con NL probada con biopsia (clases III/IV/V) y creatininas menores a 2.6 mg/dl, la eficacia de TAC vs MF asociado a metilprednisolona en inducción de remisión, donde TAC fue no-inferior a MF⁶, especialmente en la proteinuria. Un seguimiento de este estudio a 10 años demostró que el esquema de TAC asociado a azatioprina (AZA), parece ser equivalente (no inferior) a MF asociado a AZA, en la mantención de la remisión⁷, lo que contribuyó a que los inhibidores de la calcineurina fueran aprobados como una terapia aceptada para la inducción de la NL en países asiáticos.

En paralelo, otro grupo chino publicó en 2015⁸ otro ERC, abierto, de 362 pacientes, todos con NL probada por biopsia (clases III/IV/V) y creatininas hasta 3 mg/dl, que demostró que un esquema “Multitarget”; que asoció TAC + MF + CS, es mejor en la inducción que CFM + CS, con una tasa de respuesta de 83% vs 63% para remisión (parcial o completa) y sin diferencia en efectos adversos (EA). Nuevamente en este estudio, los pacientes con NL clase V y proteinuria, son los más beneficiados.

Luego, en 2019 la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), publica su actualización de recomendaciones para el manejo del LES, e incluye a los Inhibidores de la Calcineurina (sólo o Multitarget) para ser considerados como segunda

línea para inducción o mantenimiento de la NL, especialmente en; NL membranosa, podocitopatías, enfermedad proliferativa con síndrome nefrótico refractario y luego de 3 a 6 meses del estándar de tratamiento⁹. Esto también es refrendado en 2020 por la Asociación Europea Renal de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA)¹⁰.

Finalmente, en 2022, otro grupo chino publica un ERC, abierto, multicéntrico, de 314 pacientes para inducción de la remisión a la semana 24, de TAC sólo vs CFM (NL clases III/IV/V o III-V o IV-V, con proteinurias >1.5 g/24h, creatinina <3 mg/dl), demostró ser no-inferior en un 83% vs 75%, respectivamente¹¹.

Recientemente, 2 estudios fase 2 y 3 con Voclosporina (VOC)^{12,13}, mostraron prometedores resultados, con desenlaces muy exigentes. El último, un ERC doble ciego, fase 3, multicéntrico, de 357 pacientes a 52 semanas, con NL clases III/IV/V o III-V o IV-V, con RPC>1.5 y VFG>45; mostró que VOC +MF es tan efectiva como MF + CS (tasa de respuesta 41% vs 23% a igual tasa de EA).

A pesar de la evidencia presentada, el uso de TAC en NL en nuestro país es anecdótico, probablemente porque los reumatólogos no estamos tan acostumbrados a su uso como los nefrólogos en el contexto de trasplante. Nuestra experiencia muestra que en pacientes seleccionados; en general con creatininas <2 mg/dl y proteinuria elevada de difícil manejo, TAC es una terapia eficaz y segura para reducir la proteinuria. La respuesta es rápida (usualmente dentro de los 3 primeros meses). El hecho de no haber medido niveles plasmáticos en todos los pacientes es destacable para los resultados obtenidos y se debe a dificultades administrativas. El tener un margen terapéutico estrecho (niveles valle (C0) 3-12 ng/ml) y haber metabolizadores “rápidos”, ponen de manifiesto la necesidad de contar con ello, dada la dispersión de las dosis máximas empleadas. Es necesario recordar que éstos se pueden alterar por el uso de medicamentos y otros (Rifampicina, Fenitoina, Clopidogrel, Simvastatina, jugo de Pomelo). En nuestra serie (seguimiento clínico con o sin medición de niveles), no se observaron EA conocidos como infecciones, nefrotoxicidad, hiperkaliemia, hipertensión, hiperglicemia¹⁴.

Otro punto notable es que, en nuestra experiencia, no siempre mejoran otros parámetros de actividad como el complemento o la velocidad de eritrosedimentación. Ello ha sido también destacado por otros autores¹⁵, habiendo controversia acerca del rol de TAC en la actividad del Lupus versus el mero manejo de la proteinuria.

Otro aspecto destacable de TAC, es que diversos reportes^{16,17} y la Guía para la Salud Reproductiva del Colegio Americano de Reumatología¹⁸, avalan el uso de TAC como una alternativa segura en el embarazo.

Aun quedan cuestiones por resolver como la duración del tratamiento, el riesgo de nefrotoxicidad a largo plazo y algunos posibles sesgos de los estudios pivotaes (pacientes asiáticos, estudios de diseño abierto, utilización de la razón Proteinuria/creatininuria como desenlace, en alguno de ellos). Con todo, esta es una primera experiencia de la aplicabilidad de este fármaco en nuestra población.

Referencias

1. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992; 340(8822): 741-745.
2. Houssiau F.A, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani G.D, Garrido E.d.R, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 46: 2121-2131.
3. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(5): 1103-1112.
4. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238-1252.
5. Tavira B, Díaz-Corte C, Coronel D, Ortega F, Coto E. Farmacogenética del tacrolimus: ¿del laboratorio al paciente? *Nefrología*. 2014; 34(1): 11-17.
6. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 30-36.
7. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL, et al. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(8): 1070-1076.
8. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015; 162(1): 18-26.
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(6): 736-745.
10. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: A systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open*. 2020; 6(2): e001263.
11. Zheng Z, Zhang H, Peng X, Zhang C, Xing C, Xu G, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(3): e224492.
12. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019; 95(1): 219-231.
13. 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): 2070-2080.
14. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante [Monitoring and secondary effects of immunosuppressants in the transplant]. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29 Suppl 2: 207-218.
15. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(1): 93-101.
16. Webster P, Wardle A, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus*. 2014; 23(11): 1192-1196.
17. Nevers W, Pupco A, Koren G, Bozzo P. Safety of tacrolimus in pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014; 60(10): 905-906.
18. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(4): 529-556.