

Ciclosporina A en el tratamiento de la nefropatía lúpica resistente a ciclofosfamida y a micofenolato de mofetil: a propósito de un caso

Sr. Director:

La nefritis lúpica es una manifestación frecuente que afecta al 30%-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y constituye la principal causa de morbilidad en estos enfermos. La glomerulonefritis proliferativa difusa (GNPD) es la forma más frecuente y grave de afectación renal, necesitando, por tanto, pautas de tratamiento más agresivas. La ciclofosfamida (CFM) en bolus intermitentes ha sido considerada el tratamiento de elección de la GNPD, Organización Mundial de la Salud (OMS) clase IV¹. Sin embargo, en el 5%-15% de los casos existe un fracaso terapéutico, lo que ha obligado a buscar otras alternativas. El micofenolato de mofetil (MMF) es una alternativa segura y eficaz para pacientes con GNPD sin insuficiencia renal grave que no han respondido o no han tolerado el tratamiento convencional^{2,4}, aunque esta opción terapéutica parecía presentar un mayor porcentaje de recaídas que el tratamiento con CFM estudios más recientes no lo han confirmado⁵. Presentamos un paciente con LES y GNPD refractario al tratamiento con CFM Y MMF que respondió favorablemente al tratamiento con ciclosporina A (CSA).

Se trata de un varón de 35 años diagnosticado de LES en 1993 por rash malar, artritis, úlceras orales, anticuerpos antinucleares y anti-ADN positivos, 7 meses más tarde estando en tratamiento con deflazacort 22,5 mg/día comienza con proteinuria, hematuria, cilindria y leucocituria sin empeoramiento de la función renal. Se realiza una biopsia renal que muestra una GNPD. Se instaura entonces tratamiento con bolus mensuales de CFM ($1 \text{ g/m}^2 \times 6$) y posteriormente trimestrales ($\times 4$) más prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día en pauta descendente, alcanzando una remisión parcial renal (microhematuria) e inmunológica (anti-ADN elevado). En 1998 comienza nuevamente con proteinuria, aumento de la microhematuria y de los niveles de anti-ADN (456 UI/ml) y descenso de los niveles de C3 (55 mg/dl) y C4 (6 mg/dl). Se

practica nueva biopsia renal, observándose nuevamente lesiones de GNPD. Se inicia tratamiento con MMF (2 g/día) y prednisona (1 mg/kg/día y posterior pauta descendente) durante un año, persistiendo proteinuria y microhematuria, motivo por el que se repite la biopsia renal, que muestra una GNPD con leve mejoría respecto a biopsia previa. Se continúa con MMF durante 3 años más sin normalización del sedimento urinario ni de los títulos de anti-ADN y complemento. En el año 2003 nuevamente empeora la proteinuria y la microhematuria con creatinina de 1,3 mg/dl y de nuevo se elevan los niveles de anti-ADN (423 UI/ml) y descienden los niveles de C3 (54 mg/dl) y C4 (8 mg/dl). Se inicia tratamiento con ciclosporina (5 mg/kg/día) y prednisona (0,5 mg/kg/día), alcanzándose una completa remisión renal (sedimentos urinarios repetidamente normales) y parcial inmunológica (anti-ADN, 123 UI/ml; C3, 90 mg/dl, y C4, 22 mg/dl) en seis meses que se mantiene en la actualidad con buena tolerancia clínica.

La CSA es un fármaco inmunosupresor que inhibe la producción de interleucina 2 (IL2) y de otras citocinas (IL3, interferón- γ [IFN- γ]) por parte de los linfocitos T, suprime la producción de factores que inducen la hiperactividad de los linfocitos B y atenúa el daño inmune mediado en pacientes con LES. También parece que la CSA actúa en la hemodinámica intrarrenal, la cual facilitaría el control de la proteinuria⁶. Existen pocos estudios en la literatura sobre el papel que desempeña la CSA en el tratamiento de la GNPD, siendo los más amplios los realizados por Tam et al⁷ y Dostál et al⁸; en el primero de ellos se estudia la eficacia a largo plazo de CSA en 17 pacientes con GNPD tratados con CSA durante 48 meses, 9 de los cuales habían fracasado a tratamientos inmunosupresores previos (7 habían recibido esteroides más CFM y 2 esteroides más azatioprina). En todos los pacientes se observó una mejoría tanto en la proteinuria como a nivel histológico (OMS tipo II). En el segundo estudio se evaluó también la eficacia de CSA en 11 pacientes con afectación renal (7 con GNPD, 5 de los cuales habían sido tratados previamente con CFM sin respuesta); tras un año de tratamiento se observó una mejoría clínica, analítica e histológica en 4 de los 5 pacientes con GNPD previamente tratados con CFM. Nuestro grupo publicó en 1997 tres pacientes con GNPD resistente a CFM tratados con CSA con remisión en todos ellos de la actividad clínica e inmunológica que persiste en la actualidad⁹. Sin embargo, no existe experiencia sobre el efecto de la CSA en pacientes con GNPD que han fracasado con el tratamiento de CFM y MMF. El caso que presentamos sugiere que la CSA puede ser especialmente útil en esta situación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg AD, Steinberg SC. Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.* 1991;34:945-50.
2. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1156-62.
3. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:318-22.
4. Baños I, Yebra M, Fernández J, Ramón y Cajal S. Micofenolato de mofetil en el tratamiento de la nefropatía lúpica resistente a ciclofosfamida. *Med Clin (Barc).* 2003;121(4):158.
5. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1076-84.
6. Losa García JE, Jiménez López A, Pérez Arellano JL. Mecanismo de acción de la ciclosporina: ¿algo más que inmunosupresión? *Rev Clin Esp.* 1996;196:313-21.
7. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FMM, Wang A, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM.* 1998;91:573-80.

8. Dostál C, Tesar V, Rychlik I, Zabka J, Vencovsky J, Bartunkova J, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus.* 1998;7:29-36.
9. García Gasalla M, Yebra Bango M, Vargas Núñez JA, López García E, Villarreal García-Lomas M, Duráñez Martínez A. Nefropatía lúpica tratada con ciclosporina A. A propósito de tres casos. *Rev Clin Esp.* 1997;197(11):760-3.

S. Mellor-Pita^a, M. Yebra Bango^a,
P. Tutor-Ureta^a y J. Fernández^b

Servicios de ^aMedicina Interna y ^bNefrología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.