



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“SPARSENTAN EN PACIENTES CON NEFROPATÍA
IGA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

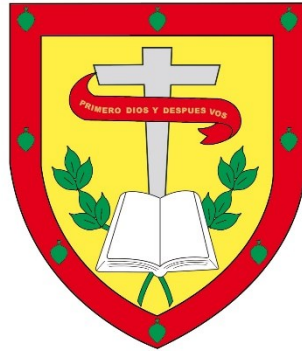
AUTOR: AJUNANCHI PEÑALOZA MICHELLE EUGENIA

DIRECTOR: OCTAVIO JOSÉ SALGADO ORDOÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“SPARSENTAN EN PACIENTES CON NEFROPATÍA
IGA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MICHELLE EUGENIA AJUNANCHI PEÑALOZA

DIRECTOR: OCTAVIO JOSÉ SALGADO ORDOÑEZ

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0104778253. Declaro ser el autor de la obra: “**Sparsentan en pacientes con nefropatía IgA**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 6 de Agosto de 2024

F: 

Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza


C.I. 0104778253

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **Sparsentan en pacientes con nefropatía IgA**" realizado por **Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza** con documento de identidad No. **0104778253**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 6 de Agosto de 2024

F:


Dr. Octavio José Salgado Ordoñez

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Este proyecto de investigación va dedicado al esfuerzo propio y a la constancia, que han sido la luz que me ha mantenido firme y a enfrentar cada uno de los obstáculos que se han presentado a lo largo de mi carrera académica. Y no menos importante a mis padres, por su sacrificio, ya que son lo que me han formado e inculcado el valor de la perseverancia para lograr cualquier objetivo que me proponga

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, me permito expresar no más que gratitud a la Universidad Católica de Cuenca, por otorgarnos las herramientas necesarias en todo momento y lo más valioso el conocimiento para desarrollar el trabajo que se presenta continuación. A la Unidad Académica de Salud y Bienestar y en especial a la Carrera de Medicina, por su invaluable apoyo académico y moral.

Un especial reconocimiento a mi director en este proyecto, cuya sabiduría y guía han sido esenciales en mi formación profesional y personal.

RESUMEN

La nefropatía mediada por inmunoglobulina tipo A (NIgA) es considerada como la principal causa de glomerulonefritis primaria. Deriva de una acumulación de depósitos de IgA en el mesangio del glomérulo renal. Su presentación clínica va a venir dada por las características de cada paciente, siendo asintomáticas en etapas tempranas y en algunos casos llegando a una enfermedad crónica renal. Hasta el momento no existe un tratamiento definitivo, por lo que el manejo propuesto por las guías actuales está centrado en la preservación de la función renal mediante la terapia de apoyo en conjunto con el tratamiento farmacológico.

El primer pilar del tratamiento incluye la educación del paciente sobre su enfermedad, un cambio en el estilo de vida y un control obligatorio y continuo de la presión arterial, junto a medicamentos antihipertensivos.

Un nuevo fármaco en estudio, el Filspari “Sparsentan” indicado en adultos con NIgA para evitar una progresión a enfermedad renal crónica. Es una molécula antagonista selectivo de acción dual no inmunosupresor de una sola molécula con un grado alto de selectividad, receptores de la Angiotensina II y para receptores de endotelina A (ET-1). Los resultados mostraron una disminución en la proteinuria y en relación a la tasa de filtración glomerular una disminución lenta.

En conclusión, el Sparsentan destaca por ser este un medicamento no inmunosupresor, con beneficios antiproteinuricos y nefroprotectores, que mejoran de forma significativa el impacto negativo en la función renal a largo plazo en pacientes con nefropatía IgA.

Palabras clave: Glomerulonefritis IgA, Terapia

ABSTRACT

Immunoglobulin type A-mediated nephropathy (IgAN) is considered to be the main cause of primary glomerulonephritis. It derives from an accumulation of IgA deposits in the mesangium of the renal glomerulus. Its clinical presentation will depend on each patient's characteristics, being asymptomatic in the early stages and, in some cases, progressing to chronic renal disease. To date, there is no definitive treatment, so the management proposed by the current guidelines focuses on preserving renal function through supportive therapy in conjunction with pharmacological treatment.

The first pillar of treatment includes patient education about their disease, lifestyle changes, mandatory and continuous blood pressure monitoring, and antihypertensive medications.

A new drug under study, Filspari "Sparsentan," is indicated for adults with IgAN to prevent progression to chronic kidney disease. It is a selective, non-immunosuppressive, dual-acting single-molecule antagonist with a high degree of selectivity for Angiotensin II receptors and for endothelin A (ET-1) receptors. The results showed a decrease in proteinuria and a slow decline in glomerular filtration rate.

In conclusion, Sparsentan stands out as a non-immunosuppressive drug with antiproteinuric and nephroprotective benefits that significantly improve the negative impact on long-term renal function in patients with IgA nephropathy.

Keywords: glomerulonephritis IgA, Therapy, Nephropathy IgA

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	12
DESARROLLO DEL TRABAJO	15
DEFINICIÓN	15
PATOGENIA	15
PRESENTACIÓN CLÍNICA	16
DIAGNÓSTICO	16
TRATAMIENTO	17
SPARSENTAN	20
OTROS ESTUDIOS	23
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26

INTRODUCCIÓN

La nefropatía mediada por la inmunoglobulina tipo A (NIgA) es considerada la principal causa de glomerulonefritis primarias o idiopáticas (1). La prevalencia a nivel mundial es de 6.2 en un millón de personas y representa la tercera causa de enfermedad renal crónica. Es causado por una acumulación de depósitos de IgA en el mesangio del glomérulo renal (2). Su presentación clínica se va a ver caracterizada en las etapas iniciales por ser asintomática, seguido de una hematuria que se da hasta en el 50% de pacientes en quienes la hematuria se ve precedida de una infección respiratoria superior y en hasta el 10% de pacientes debuta con un síndrome nefrítico (3,4), de los cuales el 50% de los pacientes van a tener una recidiva completa, mientras que un 30 a 40% de los pacientes van a desarrollar enfermedad renal crónica; Sin embargo, estos datos no son exactos ya que va depender de cada paciente y sus características propias (5). Hasta el momento no existe un tratamiento definitivo, por lo que las guías actuales están centradas en la preservación de la parte renal a través de la terapia de apoyo en conjunto con la terapia farmacológica que va a variar según las respuestas del paciente a este (6).

Esta enfermedad muestra una heterogeneidad en su incidencia, en primer lugar, se encuentra Japón con una prevalencia del 25 a 45%, Reino Unido con un 25%, Estado Unidos con un 12%, y África Central menor al 55%; según los registros del análisis de biopsias renales (7). Esta variación puede relacionarse con la genética sumado el medio ambiente que le otorgue una susceptibilidad a la inmunoglobulina A (8). Con respecto a Latino América los datos sobre la prevalencia son escasos, un estudio retrospectivo identificó una prevalencia de 15% de NIgA, siendo la segunda causa de glomerulopatías (9). Se ha observado una tendencia sobre todo en mujeres entre los 30 años (10). Sin embargo, un estudio realizado en Colombia sobre la prevalencia de las glomerulonefritis en la población pediátrica evidenció que el 11 % de todas las glomerulonefritis era de tipo

nefropatía por IgA (11). Respecto a Ecuador tan solo se han podido recopilar en bases de datos 3 casos siendo el último en 2021 (12,13).

Dentro de los desafíos de esta patología destaca el diagnóstico el cual se realiza a través de la biopsia, ya que lo más común es que el paciente sea diagnosticado con nefropatía IgA, cuando está ya ha avanzado a una enfermedad renal crónica, siendo el tratamiento un medio de control para prevenir complicaciones a futuro y mejorar la calidad de vida. Pese a esto el manejo actual no resulta ser lo suficientemente eficaz para evitar el proceso a una falla renal y muchas veces puede presentar efectos adversos indeseables. Los nuevos conocimientos en la patogenia de la enfermedad han abierto la puerta al desarrollo de nuevas terapias, en busca de un manejo definitivo.

METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica se realizó del 1 de abril al 12 abril del 2024, mediante la búsqueda en las base de datos PUBMED, de artículos de carácter científico publicados en los últimos años, empleando las palabras claves: Glomerulonephritis IgA (glomerulonefritis IgA), therapy (Terapia), las cuales fueron consultadas en la en la página web de descriptores en ciencia de salud DeCS/MeSH, además, se realizó la búsqueda en guías de relevancia como la guías Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) y U.S Food and Drug Administration (FDA). De igual manera se empleó los operadores lógicos de búsqueda AND, para construir el algoritmo ("Glomerulonephritis, IGA"[Mesh]) AND "therapy" [Subheading].

Se obtuvieron un total de 121 artículos, los cuales se analizaron bajo los criterios siguientes.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos originales.
- Artículos publicados entre 2019 y 2024.
- Artículos que se encuentren en idioma español o inglés.

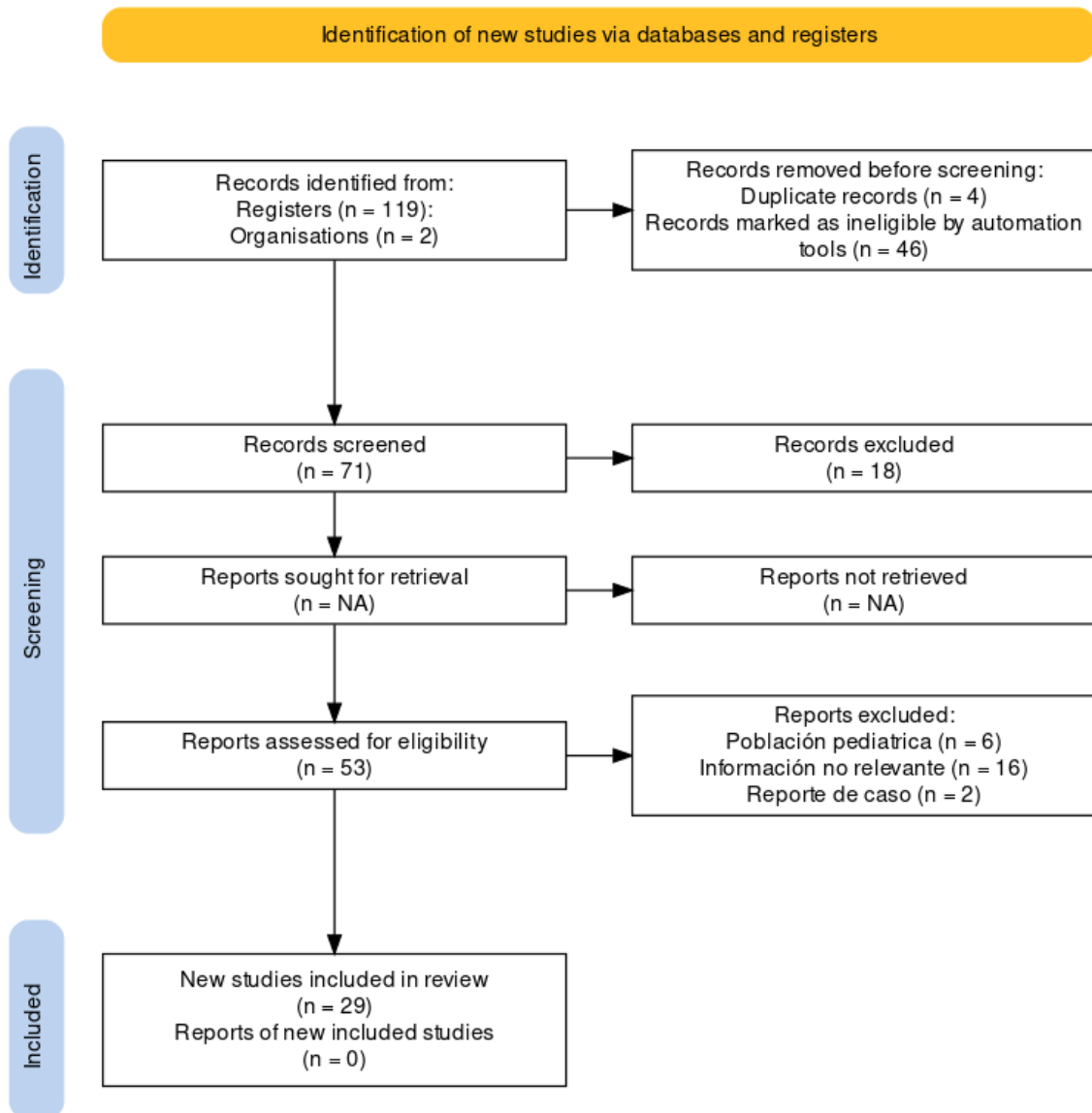
Criterios de exclusión

- Artículos que se encuentren en sitios web poco fiables.
- Artículos que con un argumento no de acorde al tema a investigar
- Artículos con lectura incompleta.

Obteniendo un total 71 artículos. Se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose 18 artículos por presentar un resumen no relevante

para la investigación. Se analizaron los 53 artículos de forma completa y se suprimieron 24 artículos en total, 16 por información no relevante con los objetivos de esta revisión, 2 estudios en población infantil y 2 por ser reportes de caso. Incluyendo finalmente 29 artículos de calidad en la revisión bibliográfica.

Figura 1. Algoritmo de búsqueda aplicado en el diagrama de flujo. Fuente: elaboración propia, a base del programa PRISMA Flow Diagram.



DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

La glomerulonefritis o nefropatía glomerular son un conjunto de enfermedades que afecta la funcionalidad y estructura del glomérulo, el cual es una red de vasos que regula el desecho de sustancias del organismo (14). La causa primaria más prevalente es la nefropatía IgA, está es una patología autoinmune debido a la desregulación en la acción de los anticuerpos IgA de tipo mucoso y se ha relacionado con alto riesgo de insuficiencia renal (15).

La NIgA se presenta a cualquier edad, pero se ha visto más prevalencia en la segunda y tercera década de vida y se observa más en hombres que mujeres en la región de Europa y América, mientras que en Asia la relación de incidencia fue igual en ambos sexos (14).

Patogenia

Su patogenia se considera multifactorial, la cual puede ser desencadenada por una infección a nivel de la mucosa, o ser producida por una anomalía hereditaria y se la relaciona con la formación de complejos autoinmunes y mecanismo de inflamación. La hipótesis más aceptada se conoce como “hipótesis de múltiples impactos” en donde hay una síntesis desregulada de IgA, que deriva en complejos inmunitarios de este polímero que va a promover los depósitos mesangiales en el glomérulo, derivando en inflamación del mismo y subsiguiente afectando la función renal a la larga (16,17).

Las células plasmáticas son las encargadas de producir IgA1 del tejido linfoide que se asocia a la mucosa, estas a través de las células B que se activan y sufren cambios por las células T y de otras vías externas, junto a las citocinas BAFF y APRIL van a inducir el cambio en los anticuerpos IgA, al presentar deficiencia de galactosa. También se

producen autoanticuerpos IgG antiglicano que van a formar complejos inmunes que afectan al riñón causando una respuesta inflamatoria glomerular (18).

Presentación clínica

Su presentación es asintomática en etapas tempranas, esto presenta una dificultad en el diagnóstico, llevando a que la gran mayoría de pacientes que son diagnosticados con nefropatía IgA presentan ya una enfermedad renal crónica. Según datos del registro más grande de nefropatía por IgA alrededor del mundo, el cual corresponde al Registro Nacional de Enfermedades Renales Raras del Reino Unido, identifico que alrededor de los 15 a 20 años luego del diagnóstico NIgA, desarrollaron insuficiencia renal (19).

En ocasiones el único signo que se encuentra es la hematuria macroscópica sobre todo en niños y jóvenes, su duración es de menos de 3 días y puede ir acompañada de dolor en la región lumbar esto a causa del aumento de tamaño del riñón, lo que irrita la cápsula renal. Si se encuentra hematuria en personas mayores de 40 años, se debe buscar diagnósticos diferenciales (17,20).

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo y confirmatorio es a través de la biopsia renal con inmunofluorescencia positiva para IgA, dominante o codominante. Las características que se evidencian son aumento en la matriz mesangial y una proliferación celular con abundantes depósitos de IgA, junto al complemento C3 e IgG (21). El diagnóstico diferencial se realiza con enfermedades que son IgA dominantes como lo son la glomerulonefritis post infecciosa con IgA y la púrpura de Henoch-Schönlein/ vasculitis por IgA (21,22).

Tratamiento

El tratamiento es de carácter individual para cada persona, con el fin de lograr los diferentes objetivos del tratamiento, mitigar las complicaciones de la pérdida funcional de las nefronas, frenar la inflamación del glomérulo, reducir la producción de IgA patógenas, interrumpir las señales profibróticas a los túbulos y glomérulo. Sin embargo, actualmente ningún fármaco es capaz de lograr todos los objetivos por sí solo, por lo que se debería considerar una terapia combinada en un futuro (23).

Lo inicial es la terapia de apoyo, considerada la piedra angular, junto con tratamiento farmacológico (24). La terapia de apoyo basada en las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2021, incluye la educación del paciente sobre su enfermedad, modificar los hábitos, como la restricción de sal, una dieta baja en proteínas, no fumar, control del peso, ejercicio y un control obligatorio y continuo de la presión arterial. Con la finalidad de evitar el progreso a una falla renal terminal (25).

Se debe cuantificar el progreso a una enfermedad renal en etapa terminal (ERT), mediante la clasificación de MEST-C de Oxford, está considerado la hiper celularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmentaria, hiper celularidad endocapilar, fibrosis intersticial y atrofia tubular, junto con la herramienta internacional de predicción de nefropatía IgA, la cual no es más que una calculadora digital que calcula el riesgo de ERT en un determinado tiempo (26).

La guía KDIGO indica que con proteinuria mayor a 0.5 g/d, el tratamiento debe incluir un IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) o un BRA (bloqueador de los receptores de angiotensina) (recomendación 1B), las dosis es dosis respuesta; el tratamiento dual no ha demostrado mayor efectividad que su uso individual (27).

Si el paciente presenta una proteinuria de < 1 g/día, los BRA resultan la mejor opción en las fases tempranas, junto a una vigilancia estricta de la presión arterial, con un objetivo $< 180/80$ mmHg. Si por lo contrario la proteinuria es > 1 g/día, ya está indicados los esteroides para reducir la proteinuria a un objetivo de 0.5 y 0.75 g/día, mientras que la presión arterial se debe mantener en $< 125/75$ mmHg (23).

Los corticosteroides en la NIgA y según directrices KDIGO, solo se indica su uso en circunstancias excepcionales, debido a que los ensayos sobre eficacia de los glucocorticoides sistémicos no los recomiendan por periodos largos de tiempo debido a sus efectos adversos (28).

El impacto de este tratamiento resulta complejo, ya que la administración ha sido variada en diversas poblaciones. Destacando entre estos, que la dosis debe ser la dosis máxima que el paciente pueda tolerar y que no reduzca los efectos de los BRA o IECA, esto durante 2 meses y posteriormente los 4 meses reducir la dosis, con el objetivo de reducir los impactos en la función renal (28,29). Estos están contraindicados en casos de fibrosis avanzada y atrofia tubular extensa y en TFG (tasa de filtración glomerular) < 30 ml/min/1,73 m², por el riesgo alto de toxicidad (30).

Sin embargo, en 2022, se presentó el ensayo TESTING que evaluaba la eficacia de agregar un ciclo de glucocorticoides en un periodo de 6 meses, junto a la terapia de apoyo. Los resultados demostraron una reducción en la pérdida de la función renal de hasta un 40%, pero se destacó eventos adversos graves, que incluía el fallecimiento 2 pacientes relacionada con infección, por lo que tan solo luego de 2 años de seguimiento se detuvo (31).

Tiempo después se retomó con una dosis más baja y adicionalmente profilaxis antibióticas, de la misma manera se presentó una reducción de la proteinuria, pero en

etapas iniciales y a la larga ya no se podía observar, por lo que se relacionó con un efecto antiinflamatorio sobre el glomérulo a corto plazo, además los efectos adversos se presentaron con mayor frecuencia (31).

El Nefecon (budesónida), es un glucocorticoides de administración oral, que actúa en la liberación dirigida alrededor de las placas de Peyer ileales distales con el fin de reducir la producción de la IgA1 deficiente de galactosa. El cual fue aprobado por la FDA mediante el ensayo de NeflgArd, donde se demostró una mejoría en relación a la proteinuria en comparación con el tratamiento estándar en un periodo de 9 meses, mientras que la tasa de filtración de glomerular estimada mejoro luego de los 15 meses. Además, presenta un perfil de tolerancia y seguridad mucho más aceptable que los corticoides sistémicos (31).

Los fármacos inmunosupresores se los asociado a menores efectos secundarios en comparación con la terapia actual en pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) reducida, ya que estos van actuar en la proliferación celular T y B inhibiéndolas, por lo que se la considera con una opción a futura, debido a que su efecto en la insuficiencia renal avanzada es incierto y los datos de varios estudios resultan contradictorios (33,34).

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un agente selectivo para los linfocitos el cual va a bloquear la formación de anticuerpos mediados por las células B, su efecto es mucho mayor que en comparación de otros inmunosupresoras. En el ensayo MAIN en pacientes con una proteinuria de > 0.75 gr/d, se encontró que el grupo tratado con MMF la prevalencia de insuficiencia renal o muerte tanto por causa renal o cardiovascular fue mucho menor (35).

Los SGLT2 (Inhibidores del cotransportador 2 de sodio glucosa), han evidenciado una reducción de la relación albúmina/creatinina de hasta un 26%, debido a los efectos protectores renales, ya que este va a actuar en natriuresis y en la reducción de la presión

intraglomerular. En algunos ensayos se ha identificado una disminución de carácter progresivo de la enfermedad renal en casos de enfermedades glomerulares, entre ellas la NIgA. Sin embargo, las pautas KDIGO no recomiendan su uso, debido a que los últimos ensayos con este fármaco son posteriores a la última actualización del KDIGO (36).

Sparsentan

Un nuevo fármaco en estudio, el Filspari “Sparsentan” al momento se encuentra indicado en adultos con NIgA para reducir el progreso a una enfermedad renal crónica, esto bajo la aprobación acelerada de la FDA en febrero del 2023. La aprobación definitiva del fármaco va a depender de la verificación y beneficios clínicos demostrados en el ensayo clínico a cargo, que este caso es el estudio PROTECT (37).

El estudio PROTECT es un proyecto que actualmente está en fase 3, de carácter multicéntrico, doble ciego, internacional, aleatorizado, de grupos paralelos y diseñado con el objetivo de demostrar la efectividad antiproteinúrica y nefroprotectora, con una duración de alrededor de los 2 años. Se usó el sparsentan (400 mg/dl) como primera terapia no inmunosupresora en comparación con el irbesartán (300 mg/dl) en 404 adultos con NIgA de 134 casas de salud en 18 países de América, Asia y Europa, los cuales presentaban un diagnóstico de nefropatía IgA por medio de biopsias y proteinuria persistente de al menos 1 gr/día pese al tratamiento estándar con dosis máxima toleradas tanto de un IECA o BRA al menos en las últimas 12 semanas (38).

El medicamento Filspari “Sparsentan” es una molécula antagonista selectivo de acción dual no inmunosupresor de una sola molécula de alta selectividad, que va a actuar en los receptores de endotelina A (ET-1) y a su vez en los de Angiotensina II subtipo I, inhibiendo el SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), el cual es clave en el

tratamiento de enfermedades renales crónicas, ya que disminuyen la progresión de falla renal y reduce la mortalidad. Mientras que el irbesartán, va a actuar bloqueando los receptores de angiotensina II, y se usa en el tratamiento actual de la NIgA (39).

Mientras que la endotelina 1 al activar el receptor de endotelina 1 (ETaR) en las células renales, va a desencadenar procesos asociados a pérdida de la función tubular, a través de una vasoconstricción, proliferación celular, procesos de apoptosis y fibrosis. En el caso de los pacientes con nefropatía IgA los niveles de endotelina se encuentran aumentados, por lo que el bloqueo de estos va a otorgar nefroprotección y va a ayudar en el estímulo de la proliferación y reducción de la inflamación de las células renales (40).

Se debe tener precaución respecto a la hepatotoxicidad, debido a que se puede existir elevación de AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanina aminotransferasa) hasta de 3 veces los valores normales, en un 2.5% de pacientes. En cuanto a la bilirrubina solo se observó en un pequeño porcentaje su elevación. Se recomienda al menos una prueba de función hepática antes del inicio del tratamiento, posterior una cada mes por los 12 meses y luego cada 3 meses (39).

La eficacia del estudio se valora en relación proteína-creatinina medida en orina de 24 horas en el día 1 y la semana 36. Otros valores que también se consideran son las TFG al año y a los 2 años, además la pendiente total de este durante todo el proyecto (40).

Entre diciembre del 2018 y mayo del 2021 se asignó aleatoriamente sparsentan e irbesartán, con una dosis del sparsentan de 200 mg, mientras que el irbesartán fue de 150 mg, en la semana 36 la proteinuria mejoró significativamente en un 49.8% de los pacientes con sparsentan en comparación con el irbesartán que fue del 15.1% ($p > 0.001$), lo que predeciría en una prolongación de vida de 6,3 años (41).

En un análisis intermedio se identificó una remisión completa (< 0.3 g/día), a favor del sparsentan, así como una remisión parcial de proteinuria < 0.1 g/día. De esta forma se destaca el importante beneficio que se puede presentar a lo largo del tratamiento, incluso si en las primeras semanas no se observan cambios relevantes (41).

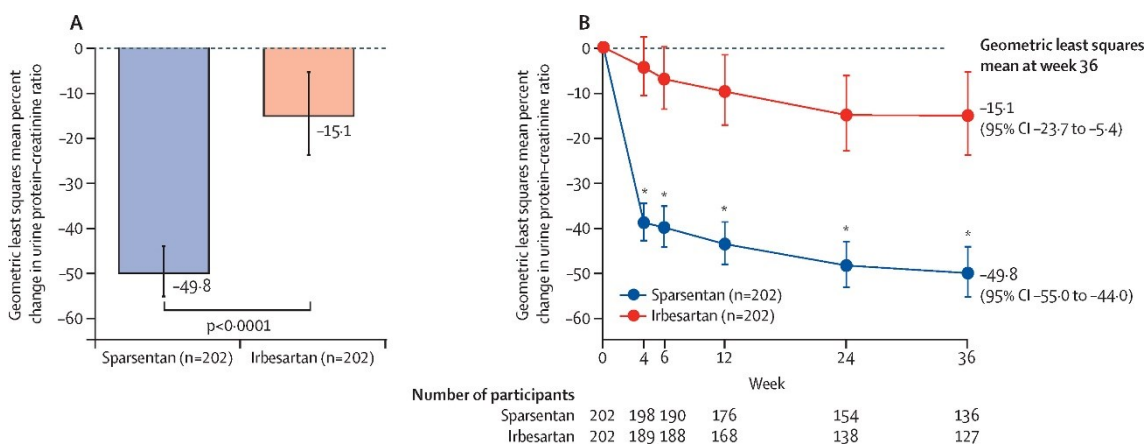


Figura 2. Resultados de la semana 36 del proyecto (41).

En el reporte de noviembre del 2023, durante la semana 110 se realizó un nuevo control ya con las dosis máximas de sparsentan 400 mg y el irbesartán 200 mg.

A la semana 110 los valores de la proteinuria, valorada mediante la relación proteína-creatinina, hubo una reducción del 40% para el grupo tratado con sparsentan, mientras que, con el irbesartán, un -42.8% (IC del 95%: -49.8 a -35.0), frente a un -4.4% , (-15.8 a 8.7). Además, en cuanto a una remisión completa de < 0.3 g/día (RR 2.5, IC 95%: 1.6-4.14) en el grupo del sparsentan fue (31%) versus al irbesartán (11%) (42).

El grupo de pacientes con sparsentan mostraron en relación a la TFGe una disminución lente en comparación al otro grupo, en donde la pendiente a 2 años, que va desde la semana 6 a la semana 110, fue de -2.7 ml/min por 1.73 m² al año en retrospectiva de un -3.8 ml/min por 1.73 m (p= 0.0037). En cuanto a la pendiente para los dos años del día 1 a semana 110, el reporte se estableció una reducción de menos $2,9$ ml/min/ $1,73$ m² por año del sparsentan, mientras que el irbesartán menos 3.9 ml/min/ $1,73$ m², (p=0.058) (42).

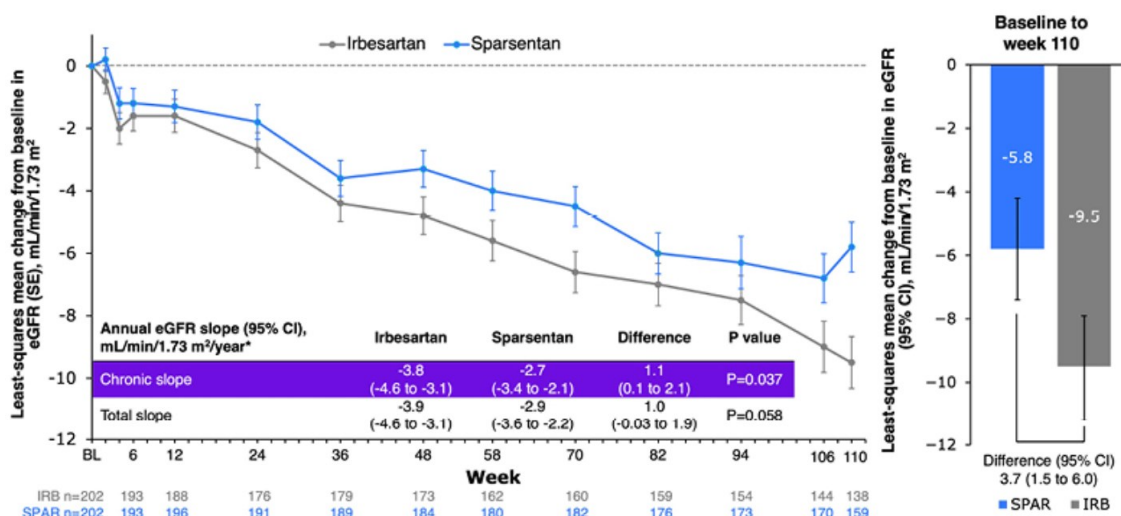


Figura 3. Resultados de la semana 110 del proyecto (42).

Además, según los criterios de insuficiencia renal esta se presentó en 18 pacientes un 9% del grupo del sparsentan, mientras que en el grupo del irbesartán 26 un 13% (RR de 0.7 IC del 95%: 0.4 a 1.2) (42).

Durante el ensayo se reportaron en ambos grupos efectos adversos emergentes del tratamiento, dentro de los cuales el más común fue el COVID 19, seguido de la hiperpotasemia y edema periférico. En cuanto a la relación de las alteraciones hepáticas, no se produjo ningún caso de lesión hepática derivada de los fármacos. Los efectos adversos provocaron la interrupción del tratamiento en 10% de pacientes con sparsentan y un 9% con irbesartán, donde en el último se reportó un fallecimiento (41).

Otros estudios

Este medicamento también ha sido parte de otros estudios, pero en la Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). Tenemos el estudio DUET el cual se encuentra en fase 2 y el estudio DUPLEX en fase 3, donde los dos presentan reportes similares es cuanto a la eficacia del Sparsentan en la reducción significativa y sostenida con respecto a la

proteinuria, Sin embargo, en cuanto a la TFG en DÚPLEX el efecto fue similar al compararlo con el irbesartán (43).

Y mas recientemente el estudio EPPIK el cual se encuentra en fase 2, el cual se enfoca en el uso del Sparsentan en niños entre 1 a 17 años que padezcan alguna enfermedad renal entre las que se incluye IgAN, GEFS, nefropatía de cambios mínimo o el síndrome de Alport. De este aun se espera los resultados a futuro. Estos corresponden todos los estudios hasta el momento en relación al medicamento Sparsentan (43).

CONCLUSIONES

La NIgA va a tener una presentación independientemente en cada paciente, el cual puede progresar de manera rápida a una insuficiencia renal crónica e incluso a la muerte; de esta forma el principal reto recae en buscar un tratamiento eficiente y optimo con el objetivo de preservar la función renal y sobre todo brindarles a los pacientes una calidad de vida digna. Es aquí donde se presenta al Sparsentan como el medicamento no inmunosupresor para lograrlo, los resultados del estudio destacan sus beneficios antiproteinuricos al actuar sobre la endotelina tipo I y en la angiotensina II, brindado un efecto protector en cuanto a la tasa de filtración glomerular y reduciendo la proteinuria en los pacientes. De esta manera se podría emplear como monoterapia o en combinación para obtener una mejor respuesta. Se espera obtener los resultados del estudio a largo plazo a finales de este año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigues J, Haas M, Reich H. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(4):677–86.
2. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*. 2018; 63(6):2286–94.
3. Rosas F, Aguirre A, Agudelo M. Quantification of the burden of chronic kidney disease in Latin America: an invisible. *Rev Panam Salud Publica*. 2024;48:e41.
4. Serna J, Neira L, Bermúdez S, Hurtado J, González D. Minimal change disease associated with IgA nephropathy “a rare clinical spectrum”: Case report. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*. 2023;10(3):1–8.
5. Glassock R. IgA Nephropathy: “The Times They Are a-Changin.” *Glomerular Dis*. 2022;2(1):4–6.
6. Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson D, Woodward M, et al. Therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1108–16.
7. Simon P, Ramee M, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Kim S, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int*. 2004;66(3):905–8.
8. Martínez A, Juárez J. Epidemiology of glomerular disease: report from a third-level center. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(2):S185-S192.
9. López J, Rivera F. Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología en 2019: pasado, presente y nuevos retos. *Nefrología*. 2020;40(4):371–83.
10. Forero J, Torres L, Duque N, Galvis L, Lasso R, Aguirre J, et al. Nefropatía por inmunoglobulina A, desenlaces clínicos con diferentes esquemas de manejo. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2021;8(1): e422.

11. Lai K, Tang S, Schena F, Novak J, Tomino Y, Fogo A, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:e16001
12. Sarango X, Galarza C, Valle L, Espinoza K. Paciente de 21 años, con cuadro de COVID-19, microalbuminuria e hipertensión secundaria. A propósito de un caso. *Metro Ciencia*. 2021;29(2):29–35.
13. Bravo J, Loza R, Ferrufino J. Nefropatía por IgA: Reporte de un caso. *Rev Médica Herediana*. 2013;16(3):223–7.
14. Haaskjold Y, Knoop T. IgA nephropathy. *Tidsskr Nor Laegefore*. 2022;142(16).
15. Pattrapornpisut P, Avila C, Reich H. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *American journal of kidney diseases*. 2021;78(3):429–41.
16. Tesař V, Radhakrishnan J, Charu V, Barratt J. Challenges in IgA Nephropathy Management: An Era of Complement Inhibition. *Kidney Int Rep*. 2023; 8(9):1730–40.
17. Habas E, Ali E, Farfar K, Errayes M, Alfitori J, Habas E, et al. IgA nephropathy pathogenesis and therapy: Review & updates. *Medicine*. 2022;101(48): E31219.
18. Tota M, Baron V, Musial K, Derrough B, Konieczny A, Krajewska M, et al. Secondary IgA Nephropathy and IgA-Associated Nephropathy: A Systematic Review of Case Reports. *J Clin Med*. 2023;12(7):2726.
19. Lim R YSBJRD. An Update on Current Therapeutic Options in IgA Nephropathy. *J Clin Med*. 2024;13(4):947.
20. Vaz de Castro P, Bitencourt L, Pereira B, Lima A, Hermida H, Moreira C, et al. Efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2022;37(3):499–508.
21. Matsuzaki K, Suzuki H, Kikuchi M, Koike K, Komatsu H, Takahashi K, et al. Current treatment status of IgA nephropathy in Japan: a questionnaire survey. *Clin Exp Nephrol*. 2023;27(12):1032–8.

22. Gutiérrez E, Carvaca F, Luzardo L, Morales E, Alonso M, Praga M. A Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron*. 2020;144(11):555–71.
23. Gleeson P, O’Shaughnessy M, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(11):2464–73.
24. Petrou D, Kalogeropoulos P, Liapis G, Lionaki S. IgA Nephropathy: Current Treatment and New Insights. *Antibodies*. 2023;12(2):40.
25. Selvaskandan H, Cheung C, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(5):577–88.
26. Noor S, Abuazzam F, Mathew R, Zhang Z, Abdipour A, Norouzi S. IgA nephropathy: a review of existing and emerging therapies. *Frontiers in Nephrology*. 2023;3:1175088.
27. Rovin B, Adler S, Barratt J, Bridoux F, Burdge K, Chan T, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1–276.
28. Caster D, Lafayette R. The Treatment of Primary IgA Nephropathy: Change, Change, Change. *American journal of kidney diseases*. 2024;83(2):229–40.
29. Pei G, Tan J, Tang Y, Tan L, Zhong Z, Zhou L, et al. Corticosteroids or immunosuppressants were not superior to supportive care in IgA nephropathy patients with mild proteinuria. *Medicine*. 2020;99(24):E20513.
30. Liang M, Xiong L, Li A, Zhou J, Huang Y, Huang M, et al. The effectiveness and safety of corticosteroid therapy for IgA nephropathy with crescents: a prospective, randomized, controlled study. *BMC Nephrol*. 2022; 23(1):40.
31. Zhang Y, Hu Y, Lv J, Zhang H. Corticosteroids in the treatment of IgA nephropathy: lessons from the TESTING trial. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(10):3211–20.
32. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesar V, Trimarchi H, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with


- primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10405):859–70.
33. Liu T, Wang Y, Mao H, Yang L, Zhan Y, Jha A. Efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of high-risk IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(8):e24541.
34. Natale P, Palmer S, Ruospo M, Saglimbene V, Craig J, Vecchio M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 3(3): CD003965.
35. Hou F, Xie D, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(2): e2254054.
36. Dong Y, Shi S, Liu L, Zhou X, Lv J, Zhang H. Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1242241.
37. Syed YY. Sparsentan: First Approval. *Drugs*. 2023;83(6):563–70.
38. Barratt J, Rovin B, Wong M, Alpers C, Bieler S, He P, et al. IgA Nephropathy Patient Baseline Characteristics in the Sparsentan PROTECT Study. *Kidney Int Rep*. 2023;8(5):1043–56.
39. Food and Drug Administration. These highlights do not include all the information needed to use FILSPARI™ safely and effectively. FILSPARI™ (sparsentan) tablets, for oral use Initial U.S. Approval. FDA. 2023;1–25.
40. Lafayette R, Reich H, Stone A, Barratt J. One-Year estimated GFR Slope Independently Predicts Clinical Benefit in Immunoglobulin A Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2022; 7(12):2730.
41. Heerspink H, Radhakrishnan J, Alpers C, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023; 401(10388):1584–94.

42. Rovin B, Barratt J, Heerspink H, Alpers C, Bieler S, Diva U, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10417):2077–90.
43. Kohan D, Bedard P, Jenkinson C, Hendry C, Komers R. Mecanismo de acciones protectoras del sparsentan en el riñón: lecciones de estudios en modelos de enfermedad renal crónica. *Clin Sci*. 2024; 138(11):645–62.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0104778253** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Sparsentan en pacientes con nefropatía IgA**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 6 de Agosto de 2024

F: 

Michelle Eugenia Ajunanchi Peñaloza
C.I. **0104778253**