

¿Mejora el esparsentán el pronóstico renal en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria?

Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al.; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2023;389:2436-45. doi: 10.1056/NEJMoa2308550.

Análisis crítico: Javier Naranjo Muñoz¹, Marina Sánchez-Agosta Martínez², Ignacio Lorenzo Ferris³

¹Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

²Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz

³Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2024;16(1):42-45

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico internacional de fase 3, aleatorizado, activo-controlado con una duración de 108 semanas.

■ Asignación

- Aleatorización (1:1) para recibir esparsentán (dosis objetivo: 800 mg por día) o irbesartán (dosis objetivo: 300 mg por día). La aleatorización de pacientes se estratificó según el cociente proteína/creatinina en orina ($\leq 3,5$ o $> 3,5$ para pacientes ≥ 18 años; ≤ 2 o > 2 para pacientes < 18 años) y tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) (de ≥ 30 a < 60 o ≥ 60 ml por minuto por $1,73$ m²).

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyó a pacientes de 240 centros de investigación a nivel mundial.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes entre 8 y 75 años, ambos inclusive.
- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) con confirmación histológica en biopsia renal o con una variante patogénica en una proteína podocitaria asociada a la GEFS en el estudio genético.
- Cociente proteína/creatinina en orina mayor de $1,5$ g/g.
- TFGe > 30 ml/min/ $1,73$ m².

■ Criterios de exclusión

- GEFS secundarias a otra causa.

■ Intervención

- Análisis realizado por intención de tratar. Se distribuyó aleatoriamente a 371 pacientes de la siguiente manera:
- A 184 se les asignó esparsentán; de éstos, 166 (90,7%) recibieron la dosis objetivo.
 - A 187 se les asignó irbesartán; de éstos, 169 (90,4%) recibieron la dosis objetivo.

■ Variables de resultado

La **variable principal** analizada fue el descenso de la TFGe (en EE. UU. se consideró el descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 108, mientras que en el resto de los países se consideró el descenso de la TFGe desde la semana 6 hasta la semana 108).

Las **variables secundarias** analizadas fueron:

- Descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 108 (EE.UU.).
- Descenso de la TFGe desde la semana 6 hasta la semana 108 (todos los países excepto EE. UU.).
- Descenso de la TFGe desde el día 1 hasta la semana 112 (4 semanas después de la última dosis del fármaco).
- Variación en el cociente proteína/creatinina en orina.
- Remisión parcial de la proteinuria (cociente proteína/creatinina en orina menor de $1,5$ g/g o reducción del 40% respecto al basal).
- Remisión completa de la proteinuria (cociente proteína/creatinina en orina $< 0,3$ g/g en algún momento del ensayo).
- Insuficiencia renal terminal (inicio de terapia renal sustitutiva o una TFGe < 15 ml/min/ $1,73$ m² de forma mantenida).
- Variable renal compuesta: descenso de la TFGe $> 40\%$, fallo renal o muerte.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Variable renal compuesta: descenso de la TFGe > 50%, fallo renal o muerte renal.
- Variación de la presión arterial respecto a la basal.

■ Tamaño muestral



Se estimó que 300 pacientes proporcionarán al ensayo al menos un 90% de potencia para diferenciar entre tratamientos si existiera una diferencia en el descenso del filtrado de 2,5 ml/min/1,73 m².

■ Promoción

Estudio diseñado y financiado por Travele Therapeutics; DUPLEX Clinical Trials (NCT03493685). Fue apro-

bado por las autoridades sanitarias pertinentes y las juntas de revisión institucionales. Un comité directivo independiente supervisó la realización del ensayo y fue responsable de la integridad científica. Un comité independiente de seguimiento de datos y seguridad evaluó la seguridad. La adquisición de datos fue realizada por los investigadores. Un proveedor independiente analizó los datos con la supervisión del patrocinador. Los autores garantizan la exactitud e integridad de los datos y la fidelidad del ensayo al protocolo. Existían acuerdos de confidencialidad entre el patrocinador y los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

De un total de 724 pacientes, 371 fueron distribuidos al azar; a 184 se les asignó a esparsentán y a 187, irbesartán. Las características de los pacientes fueron similares en los dos grupos (edad, filtrado glomerular basal, cifras de presión arterial, nivel de albúmina y potasio basal, historia de síndrome nefrótico, tratamiento inmunosupresor).

Variable principal

Tras las 108 semanas de seguimiento, no hubo diferencias significativas en el descenso de la TFGe entre los grupos. Se observó una disminución de la TFGe durante las primeras 6 semanas con esparsentán y, en menor grado, con irbesartán (-4,1 ml/min/1,73 m² frente a -0,8 ml/min/1,73 m²). La pendiente de la TFGe de la semana 6 a la semana 108 fue menor en el grupo de esparsentán, pero sin objetivar diferencias significativas (tabla 1).

Variables secundarias

Se objetivó una mayor reducción del cociente proteína/creatinina en orina en los pacientes con esparsentán a las 6 semanas y esta reducción se mantuvo hasta las 108 semanas.

Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de esparsentán que en el grupo de irbesartán tuvieron una remisión parcial de la proteinuria (el 37,5 frente al 22,6%; riesgo relativo: 1,60; intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 1,13 a 2,25) al final del seguimiento. La remisión completa fue más frecuente con esparsentán que con irbesartán (el 18,5 frente al 7,5%; riesgo relativo: 2,47;

Tabla 1. Descenso y cambio de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe)

Variable	Esparsentán (n = 184)	Irbesartán (n = 187)	Diferencia	Valor p
Descenso medio de la TFGe (mínimos cuadrados, ml/min)				
Pendiente total de la TFGe (del día 1 a la semana 108)	-5,4 (de -6,9 a -3,9)	-5,7 (de -7,2 a -4,3)	0,3 (de -1,7 a 2,4)	0,75
Pendiente crónica de TFGe (de la semana 6 a la semana 108)	-4,8 (de -6,3 a -3,3)	-5,7 (de -7,2 a -4,2)	0,9 (de -1,3 a 3,0)	0,42
Cambio medio de la TFGe desde el inicio hasta la semana 112 (mínimos cuadrados, ml/min)*	-10,4 (de -12,6 a -8,1)	-12,1 (de -14,4 a -9,9)	1,8 (de -1,4 a 4,9)	

*Pacientes que completaron las 108 semanas de tratamiento (129 pacientes en el grupo de esparsentán y 136 pacientes en el grupo de irbesartán).

IC95%: de 1,37 a 4,45). Esta remisión se produjo antes con esparsentán que con irbesartán. En el grupo de esparsentán, 29 de los 34 pacientes (85,3%) que tuvieron remisión completa mantuvieron la remisión sin regresar al cociente proteína/creatinina urinario inicial y la remisión completa se mantuvo por más tiempo en el grupo de pacientes con esparsentán.

Un total de 12 pacientes (6,5%) en el grupo de esparsentán y de 21 pacientes en el grupo de irbesartán (11,2%) presentaron insuficiencia renal (riesgo relativo: 0,58; IC95%: de 0,31 a 1,07).

La variable renal compuesta de descenso de la TFGe > 40%, fallo renal o muerte ocurrió en 37 pacientes en el grupo de esparsentán frente a 43 en el grupo de irbesartán (el 20,1 frente al 23,0%); riesgo relativo: 0,87; IC95%: de 0,60 a 1,23. La variable renal compuesta de descenso de la TFGe > 50%, fallo renal o muerte renal ocurrió en 21 pacientes en el grupo de esparsentán frente a 31 en el grupo de irbesartán (el 11,4 frente al 16,6%); riesgo relativo: 0,68; IC95%: de 0,43 a 1,10.

Efectos secundarios

Los eventos adversos más comunes fueron la infección por SARS-CoV-2, el edema periférico e hiperpotasemia. Se interrumpió el tratamiento a causa de los efectos secundarios en 26 pacientes (14,1%) en el grupo de esparsentán y en 22 pacientes (11,8%) en el grupo de irbesartán. Se produjeron elevación de transaminasas (más de 3 veces el límite superior del rango normal) en 5 de 184 pacientes (2,7%) en el grupo de esparsentán y en 4 de 185 pacientes (2,2%) en el grupo de irbesartán. No hubo casos de lesión hepática inducida por el fármaco.

Hubo 4 muertes (2,2%) en el grupo de esparsentán y 3 (1,6%) en el grupo de irbesartán. Se consideró que una de las muertes en el grupo de esparsentán (por carcinoma neuroendocrino) estaba posiblemente relacionada con el tratamiento.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores establecen que, en este ensayo, no se observaron diferencias significativas en el declive de la TFGe entre el grupo de esparsentán y el grupo de irbesartán a las 108 semanas de tratamiento, a pesar de una reducción relativa de la proteinuria con esparsentán. El perfil de seguridad de esparsentán fue similar al de irbesartán.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Varios estudios han demostrado que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los antagonistas del receptor de la endotelina 1 reducen la proteinuria 1-2¹⁻³. En el ensayo clínico de fase 2 (DUET) se pudo observar cómo el uso de esparsentán redujo significativamente la proteinuria después de 8 semanas de tratamiento respecto al irbesartán⁴.

En el presente estudio de fase 3 (DUPLEX) no se ha demostrado una diferencia significativa en el descenso de la TFGe entre los dos fármacos. Sin embargo, se han obtenido unos resultados similares al estudio DUET en cuanto a la reducción de la proteinuria y a la remisión parcial con el esparsentán. Esta reducción se observó a las 36 semanas y se mantuvo hasta el final del seguimiento. Al finalizar el estudio (108 semanas), todos los resultados relacionados con la proteinuria favorecieron al esparsentán: mayor reducción de proteinuria y mayor número de pacientes con remisión parcial y completa. Numerosos estudios en la bibliografía han demostrado que la remisión parcial o completa de la proteinuria se asocian con beneficios a largo plazo en el enlentecimiento del descenso de la TFGe⁴⁻⁶; por tanto, es posible que sea necesario un tiempo de seguimiento más prolongado para demostrar la preservación de la función renal a lo largo del tiempo.

El estudio DUPLEX presenta ciertas limitaciones que han podido contribuir a la falta de significación estadística en relación con el descenso de la TFGe: la heterogeneidad de la población (en edad y raza, y en los criterios utilizados para el diagnóstico de la enfermedad), la utilización de inmunosupresores, la naturaleza recurrente de la GEFS y el descenso inicial de la TFGe que se observó tras el inicio de esparsentán. El tamaño muestral del estudio fue elegido teniendo en cuenta una reducción de la proteinuria del 30% y en el estudio únicamente es del 16%.

El perfil de seguridad general de esparsentán fue similar al de irbesartán. No se identificaron problemas respecto a la retención de líquidos con esparsentán, a diferencia de los datos observados en el uso de este fármaco en la nefropatía por IgA⁷.

Un aspecto positivo del estudio fue que con las dos variables renales compuestas utilizadas en este ensayo se observó una menor proporción de pacientes en el grupo de esparsentán (20 y 11,4% frente al 23 y 16,6%). Por ello, aunque no se alcanzará una reducción significativa del descenso de la TFGe, un retraso en la necesidad de una terapia de reemplazo renal es un resultado de gran importancia clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El esparsentán no ha demostrado una reducción en el descenso de la TFGe. La población del estudio fue muy heterogénea y el seguimiento pudo ser insuficiente para sacar conclusiones en relación con la preservación de la función renal. Sin embargo, la reducción de la proteinuria y el aumento del porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión parcial y total con esparsentán lo hacen ser un fármaco que debe tenerse en cuenta para el manejo de la GSFS. Estudios futuros mostrarán si este efecto beneficioso presenta nefroprotección a largo plazo.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Glomerulonefritis

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Proteinuria. Esparsentán. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Remisión. Tasa de filtrado glomerular

NIVEL DE EVIDENCIA: 1

GRADO de RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

Los Dres. Naranjo Muñoz, Sánchez-Agosta Martínez y Lorenzo Ferris declaramos que no tenemos conflictos de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campbell KN, Pennese N, Zaffalon A, et al. Efficacy and safety of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker therapies in primary focal segmental glomerulosclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med.* 2022;4:100457.
2. Du Y-H, Guan C-J, Li L-Y, Gan P. Efficacy and safety of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022;11:1093-101.
3. Benigni A, Buelli S, Kohan DE. Endothelin- targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to antirenin- angiotensin system inhibition. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:763-75.
4. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, Gambaro G, et al.; DUET Study Group. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2745-54. doi: 10.1681/ASN.2018010091. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:518. PMID: 30361325; PMCID: PMC6218860.
5. Troost JP, Trachtman H, Spino C, Kaskel FJ, Friedman A, Moxey-Mims MM, et al. Proteinuria Reduction and Kidney Survival in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:216-25. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.014. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32791086; PMCID: PMC7854818.
6. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1061-8. doi: 10.1681/ASN.2004070593. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15716334.
7. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al.; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401:1584-94. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00569-X. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37015244.