

Nefropatía por IgA. La era del renacimiento en las enfermedades glomerulares ha llegado

IgA Nephropathy. The Renaissance Era of Glomerular Diseases and the New Age of Kidney Care

George Vasquez-Rios^{1,a,b,c} 

¹ Glomerular and Genetic Diseases Center, Renal Medicine Associates, New Mexico, USA

^a MD, MSCR, FASN

^b Director

^c Co-director, Clinical Trial Research Unit

Citar como:

Vasquez-Rios G. Nefropatía por IgA. La era del renacimiento en las enfermedades glomerulares ha llegado. Rev Méd Hered. 2024; 35(4): 191-193. DOI: 10.20453/rmh.v35i4.6203

Conflicto de interés:

GVR ha recibido honorarios como consultor para Calliditas Therapeutics, Novartis y Natera.

Correspondencia:

George Vasquez Rios, MD, MSCR, FASN
george.vasquez@upch.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© El autor

© Revista Médica Herediana

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en todo el mundo, afectando a aproximadamente 800 millones de personas según algunos informes ⁽¹⁾. Como una condición progresiva, la ERC puede ser potencialmente mortal si no se trata. Entre las causas identificables más comunes de la ERC, las enfermedades glomerulares ocupan el tercer lugar después de la diabetes mellitus y la hipertensión. A pesar de su significativa contribución al impacto de la ERC, las enfermedades glomerulares han sido históricamente un área con una carencia de terapias efectivas que modifiquen la enfermedad, con opciones de tratamiento limitadas y una gran población que, en última instancia, sufre el impacto de la enfermedad renal terminal.

Durante la última década, el auge en la investigación multidisciplinaria y de precisión ha revolucionado este campo. Se han revelado nuevos objetivos terapéuticos basados en la fisiopatología fundamental de estas condiciones. El Desarrollo de la bioinformática ha sido clave para reutilizar inmunoterapias, previamente utilizadas en cáncer o enfermedades autoinmunes, para emplearlas en el mundo de las enfermedades glomerulares raras, ampliando el panorama terapéutico ⁽²⁾. Además, al comprender de manera más profunda del papel del sistema inmunológico en la patología glomerular ha promovido el desarrollo de tratamientos específicos, como inhibidores del complemento y anticuerpos monoclonales. Estos avances representan un cambio significativo, alejándose de los inmunosupresores tradicionales inespecíficos asociados con toxicidad extrarrenal, abriendo el camino a intervenciones más precisas y seguras. ⁽³⁾

En el campo de la nefropatía por IgA (NIgA), que es la enfermedad glomerular más prevalente en el mundo, las guías sugieren combinar terapias inmunosupresoras con medicamentos que estabilicen la hemodinámica glomerular, como los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y los inhibidores de los cotransportadores de sodio y glucosa (SGLT2). Actualmente, existen dos terapias aprobadas para el manejo de la NIgA. La primera es budesonida, un inmunomodulador también utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal, que reduce la producción de IgA deficiente en galactosa (inmunogénico), también conocido como el “primer hit” en la cascada fisiopatológica de la NIgA que deviene en la inflamación renal ⁽⁴⁾. La segunda terapia aprobada es iptacopan, un inhibidor selectivo del Factor B en la vía alterna del complemento, previamente utilizado en la hemoglobinuria paroxística nocturna, una malignidad hematológica caracterizada por hemólisis prematura de glóbulos rojos y hemoglobinuria ⁽⁵⁾. Al limitar el degradamiento de C3, iptacopan interrumpe la activación de la vía terminal del complemento (C5-C9), limitando el “tercer hit”, donde la inflamación y el daño perpetúan la lesión renal hasta promover la fibrosis.

Además de los avances mencionados, nuevas terapias apuntan interrumpir el “segundo hit” de la enfermedad y están cerca de la aprobación para uso clínico. Estas incluyen nuevos inmunomoduladores de células B, diseñados para bloquear las vías de activación de APRIL (ligando inductor de proliferación) y TACI (interactor del activador transmembrana y modulador de calcio-ciclólina), que desempeñan un papel crítico en la maduración de células B y en la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Estos tratamientos, actualmente en ensayos clínicos de fase III, están destinados a expandir aún más las opciones terapéuticas para la NIgA, abordando necesidades previamente insatisfechas en esta compleja enfermedad. Muchas más terapias se encuentran en etapas iniciales de desarrollo (fase I y II) y se espera que transformen el panorama de oportunidades para los pacientes con NIgA.

La implementación de pruebas genéticas ha resaltado un desafío crítico en las enfermedades renales: la identificación de mutaciones genéticas que hacen que los podocitos sean vulnerables al estrés fisiológico de diferente índole, lo que lleva a la podocitopatía y a una proteinuria más severa. En la NIgA, algunos pacientes presentan lesiones focales y segmentarias que no pueden explicarse completamente por factores hemodinámicos o lesiones, lo que sugiere una predisposición genética subyacente. Mutaciones

que afectan a genes que codifican para el colágeno como COL4A, previamente reconocidas en el síndrome de Alport, ahora se han identificado en subgrupos de pacientes con NIgA. Estas alteraciones genéticas podrían contribuir a anomalías únicas de la membrana basal glomerular y estar asociadas con resultados clínicos potencialmente distintos en comparación con los no portadores. Si bien estos descubrimientos marcan la importancia de integrar la genómica en el estudio y manejo de la NIgA, esto solo representa el inicio. Esto nos abrirá camino hacia una comprensión más profunda y enfoques personalizados para el cuidado del paciente con NIgA.

Antes de que estas opciones terapéuticas puedan integrarse sin problemas en la práctica clínica, quedan algunas preguntas sin respuesta, particularmente en lo que respecta a la selección de pacientes y la idoneidad de la terapia. Los ensayos clínicos de NIgA suelen incluir pacientes con una relación proteína-creatinina en orina (UPCR) <1 g/g y una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) >30 ml/min/1,73 m², lo que permite generalizar los resultados para un grupo más amplio de pacientes. Sin embargo, al momento de tratar a un paciente particular, este enfoque resulta insuficiente, ya que ciertos factores clínicos pueden alterar el perfil riesgo-beneficio y alejar a los médicos de terapias específicas.

Por ejemplo, iptacopan, una terapia a largo plazo con una duración indefinida se ha asociado con complicaciones infecciosas a pesar de medidas adecuadas de vacunación y profilaxis. Por otro lado, aunque la budesonida minimiza los riesgos infecciosos al evitar el primer paso metabólico, algunos pacientes experimentan efectos secundarios periféricos como hipertensión y edema, probablemente influenciados por la sensibilidad individual a los esteroides. Además, el entorno controlado de los ensayos clínicos, caracterizado por un monitoreo intensivo, visitas frecuentes y una gestión proactiva de los efectos secundarios, difiere significativamente de la práctica en el mundo real, donde las limitaciones de recursos y la infraestructura limitada pueden dificultar una supervisión cercana de los pacientes. Implementar el acceso de estos medicamentos, cada vez más costosos, a un grupo de pacientes más variado, también representa un reto separado donde las organizaciones de salud podrían tener un rol.

Los tiempos donde se dependía únicamente de los bloqueadores de RAAS o la prednisona oral está llegando a su fin. Es importante encargarnos de

estas preguntas con gran implicancia clínica, para garantizar resultados óptimos mientras que se trata de minimizar las complicaciones. Además, el creciente arsenal terapéutico plantea nuevos desafíos para los nefrólogos, quienes deben mantenerse informados y capacitados para navegar en este campo cada vez más complejo y detallado. Reconociendo esta necesidad, algunos programas de formación profesional han comenzado a ofrecer currículos dedicados a enfermedades glomerulares y genéticas, subrayando la creciente demanda de subespecialistas con un profundo conocimiento en estas áreas. Estos esfuerzos destacan la importancia de preparar a la próxima generación de nefrólogos para liderar un mejor manejo renal con la medicina de precisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003. Epub 2022 Mar 18.
2. Kiryluk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou XJ, et al. Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2023 Jul;55(7):1091-1105. doi: 10.1038/s41588-023-01422-x. Epub 2023 Jun 19.
3. Trimarchi H, Fervenza FC, Coppo R. Points of view in nephrology: personalized management of IgA nephropathy, beyond KDIGO. *J Nephrol*. 2024; 37:739-745. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01833-3>
4. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. 2023 Feb;103(2):391-402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017. Epub 2022 Oct 19.
5. Perkovic V, Barratt J, Rovin B, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2024 Oct 25. doi: 10.1056/NEJMoa2410316. Epub ahead of print.