

¿Influyen la raza y la etnia en la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica?

Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:128-40.

Análisis crítico: Margarita Delgado Córdova¹, Fernando J. García López²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10702

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis secundario de un ensayo controlado y aleatorio, ALMS, con seguimiento de 24 meses.

■ Asignación

- Aleatoria, oculta, estratificada por raza (asiáticos, blancos y otros) y categoría histológica (V u otras).

■ Enmascaramiento

- Sin enmascaramiento del paciente o del médico.

■ Ámbito

- Veinte países de todo el mundo. Pacientes entre 12-75 años de edad con diagnóstico clínico e histológico de nefritis lúpica clases III-V según la clasificación de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*. Las categorías de raza y etnia (hispanico o no hispanico) se definieron según la opinión del paciente.

■ Intervenciones

- **Grupo 1:** micofenolato de mofetilo (MMF) a dosis de 1 g/día en la primera semana, 2 g en la segunda semana y 3 g desde la tercera semana hasta la semana 24.

Grupo 2: tratamiento con ciclofosfamida (CF), choques mensuales de 0,5-1 g/m² durante un total de 24 semanas.

En ambos grupos se administró prednisona en pauta descendente desde 60 mg/día. Se permitían reducciones leves de dosis en caso de intolerancia.

■ Variables de resultado

El criterio de valoración principal fue la respuesta al tratamiento al final de la fase de inducción, en la semana 24, definida como un cociente proteínas/creatinina (P/Cr) <3 en caso de proteinuria en rango nefrótico al inicio (P/Cr ≥3), o reducción de un 50% si proteinuria subnefrótica (P/Cr <3), todas ellas tomadas de orina de 24 horas.

■ Tamaño de la muestra

- El tamaño muestral se diseñó para la comparación global entre el MMF y la CF; no hubo predeterminaciones del tamaño de muestra para las variables de raza y área geográfica.

■ Promoción

La Hoffman-La Roche, fabricante del MMF.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

De los 370 participantes, el 39,7% se definieron como blancos, el 33,2% como asiáticos, el 12,4% como negros y el 14,6% como otros. Hubo algunas diferencias raciales y por áreas geográficas en la tasa de filtración glomerular inicial, en el cociente P/Cr, en el porcentaje de casos con nefropatía lúpica de tipo V, en los antecedentes de hipertensión y en la tasa de abandonos por grupo.

Resultados

El criterio de valoración principal se alcanzó en 104 de los pacientes del grupo de MMF (56,2%) y en 98 de los pacientes del grupo de CF (53,0%) (razón de posibilidades [*odds ratio*], OR, 1,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,8 a 1,8).

Hubo dos interacciones estadísticamente significativas: entre grupo de tratamiento y raza ($p = 0,047$) y entre grupo de tratamiento y área geográfica ($p = 0,069$). Esto se debió a que, aunque la respuesta a los dos grupos fue similar en asiáticos

y blancos, la respuesta al MMF fue superior en negros y otros (60,4% con MMF frente a 38,5% con CF, OR 2,4; IC 95% 1,1 a 5,4); en Asia y en América Latina hubo mejoría con MMF, mientras que en EE.UU. y en Canadá hubo mejoría con CF; hubo diferencias raciales y geográficas en el tiempo hasta la reducción a la mitad de la proteinuria de 24 horas, pero no fueron estadísticamente significativas.

La tasa de abandonos por efectos adversos (diarrea, anemia, hipertensión) fue superior en el grupo de MMF para asiáticos, blancos y el grupo combinado de negros y otros. Por el contrario, en negros la tasa de abandonos por efectos adversos fue superior en el grupo de CF. No hubo interacción entre el grupo de tratamiento y la raza o el área geográfica en lo que respecta a la aparición de acontecimientos adversos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Aunque el tratamiento con MMF tiene similar eficacia que la CF en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica clases III a V, los pacientes de raza negra e hispana responden mejor al primero.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un análisis secundario de ensayo aleatorizado que se centra en la influencia de la raza y del área geográfica en la respuesta al tratamiento de inducción con MMF o CF en la nefropatía lúpica. Pacientes negros e hispanos respondieron mejor al tratamiento con MMF que con CF, mientras que los pacientes asiáticos tratados con MMF tuvieron más abandonos por acontecimientos adversos que aquellos tratados con CF. Se ha descrito que en población negra e hispana el pronóstico de la nefropatía lúpica es peor y podría ser por diferencias raciales o étnicas.

En el ensayo ALMS la clasificación de las razas fue poco rigurosa, pues se basó en la opinión de los propios participantes; además, la consideración del área geográfica (Asia, América Latina, EE.UU. y Canadá, y el resto del mundo) también fue cuestionable, pues en cada área conviven personas de orígenes étnicos bien distintos.

El uso del concepto de raza en los estudios es confuso. En primer lugar, la definición de raza es muy borrosa y no hay criterios biológicos incontestables para definir el concepto de raza humana: razas puras en el sentido de poblaciones homogéneas genéticamente no existen ni parece que hayan existido nunca¹. De hecho, la mayoría de la variación genética mediante el ADN, el 94%, se produce dentro de las razas entendidas convencionalmente, mientras que las distintas «razas» difieren entre sí en sólo un 6% de la diversidad². La variación genética es predominantemente individual.

En segundo lugar, el concepto de raza implica la existencia de diferencias biológicas que en realidad son diferencias sociales³. En el caso de la nefropatía lúpica, el análisis conjunto del concepto convencional de «raza» y la situación social reduce o hace desaparecer la influencia pronóstica de la «raza»⁴ o plantea la posibilidad de una confusión considerable entre ambos conceptos⁵. En el ensayo ALMS no hay ningún intento de evaluar la influencia de las características socioeconómicas en la respuesta de los pacientes a los tratamientos.

El estudio adolece de otras deficiencias metodológicas, muchas de ellas señaladas por los autores. Se trata de un análisis de subgrupos *post hoc*, no previsto en el protocolo original, con interés meramente exploratorio, para generar hipótesis, pero sin poderse establecer conclusiones firmes (véase Nota metodológica «Análisis de subgrupos», publicada en *Nefrología* 2007;27[Supl 1]:19). Se trata de un análisis secundario de un ensayo clínico (véase Nota metodológica «Validez de los análisis secundarios», publicada en *Nefrología* 2006;26[Supl 5]:25), que carece de las fortalezas de su análisis primario, pues la comparación de los distintos grupos está sometida al sesgo de selección y al fenómeno de la confusión. Los grupos definidos por la raza, etnia o área geográfica, en particular los negros y los hispanos, no son homogéneos, como sería de esperar si hubiera habido una distribución aleatoria en cada uno de ellos. Sí pueden ser más homogéneos los grupos de asiáticos y blancos que recibieron MMF o CF, o el grupo conjunto de «otros», que incluye a los negros, pues en ellos sí se hizo un reparto aleatorio específico, que facilita que sus características sean similares. Pero los negros e hispanos sólo fueron componentes de un estrato y no cabe presumir homogeneidad en ellos (véase Nota metodológica). Por último, la potencia estadística del ensayo es pequeña para detectar diferencias apreciables en subgrupos definidos por «razas». Además, cuando el tamaño de muestra es reducido y se efectúan

múltiples comparaciones estadísticas se corre el riesgo de incurrir en el error de tipo I, es decir, dar como significativas asociaciones que sólo se producen por azar.

La hipótesis de un beneficio mayor del MMF en ciertas poblaciones (negros e hispanos), que se contrapesa con un perjuicio mayor en otras (asiáticos), deberá estudiarse en estudios que controlen suficientemente las características clínicas y sociales de sus participantes y con un enfoque farmacogenómico, que se centra en características genéticas individuales, para evitar llegar a conclusiones equivocadas.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque los datos sugieren un beneficio del MMF en la terapia de inducción de la nefropatía lúpica en ciertas poblaciones, no deben aplicarse en la práctica hasta que estudios de confirmación bien diseñados lo demuestren.

■ NOTA METODOLÓGICA

ESTRATIFICACIÓN EN EL REPARTO ALEATORIO

En muchas ocasiones el reparto aleatorio entre los grupos de tratamiento de un ensayo controlado y aleatorizado se efectúa mediante una estratificación con respecto a algunas variables, es decir, se hacen repartos aleatorios distintos para cada uno de los estratos de esas variables. Por ejemplo, en un ensayo sobre el tratamiento de la nefropatía lúpica que estratifica según el tipo histológico con dos estratos (clase V y clase menor de V), se hará un reparto separado para cada estrato. El propósito de este procedimiento es garantizar una mayor homogeneidad entre los grupos de tratamiento de un ensayo, al menos en las variables de los estratos. Esto puede ser importante si el ensayo no tiene una muestra amplia, en donde hay más riesgo de que el juego del azar desequilibre los grupos, por ejemplo, que la mayoría de los sujetos que reciben un tratamiento tengan una nefropatía lúpica de clase V mientras que la mayoría de los que reciben el tratamiento control tendrán una nefropatía de una clase menor de V, con el consiguiente sesgo de selección. La estratificación evita ese desequilibrio.

Sin embargo, a medida que aumenta el número de variables de estratificación, la asignación de los pacientes a los grupos se hace más compleja y puede entretener el reclutamiento, pero conforme se incrementa la muestra de un ensayo la estratificación deja de tener sentido, pues el azar acabará equilibrando los distintos grupos de tratamiento, con la excepción de los centros de los ensayos multicéntricos cuando el número de sujetos de cada centro es pequeño. En ese caso puede ocurrir que, por azar, un centro trate sólo a pacientes con el tratamiento experimental mientras que otro trate sólo a pacientes con el tratamiento control; en ese caso, el ensayo se adultera y de comparar varios tratamientos pasa a comparar varios centros, pues hay evidencia empírica de que las diferencias en los resultados de los centros suelen ser superiores a las diferencias entre los tratamientos. La estratificación por centro evitaría ese problema.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica.

Tema: Nefropatía lúpica.

Palabras clave: Nefrología clínica. Nefropatía lúpica. Micofenolato sódico. Ciclofosfamida. Raza. Etnia. Ensayo clínico controlado aleatorizado.

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Association of Physical Anthropology. AAPA statement on biological aspects of race. *Am J Phys Anthropol* 1996;101:569-70.
2. American Anthropological Association. American Anthropological Association Statement on «Race». <http://www.aaanet.org/stmts/racepp.htm> . 17-5-1998. Consultado el 28 de octubre de 2010.
3. Navarro V. Race or class versus race and class: mortality differentials in the United States. *Lancet* 1990;336:1238-40.
4. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, Radhakrishnan J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039-46.
5. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;69:1846-51.