



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

FACTORES CLÍNICOS Y RECUPERACIÓN DEL COMPROMISO  
RENAL EN MIELOMA MÚLTIPLE  
COMPLEJO HOSPITALARIO LUIS NICANOR SAÉNZ POLICÍA  
NACIONAL DEL PERÚ 2015- 2020

PRESENTADO POR  
JERITZA GRISI TARAZONA SOTO

ASESORA  
DORIS MEDINA ESCOBAR

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
NEFROLOGÍA

LIMA- PERÚ  
2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES CLÍNICOS Y RECUPERACIÓN DEL COMPROMISO  
RENAL EN MIELOMA MÚLTIPLE  
COMPLEJO HOSPITALARIO LUIS NICANOR SAÉNZ POLICÍA  
NACIONAL DEL PERÚ 2015- 2020**

**PROYECTO DE TESIS  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
JERITZA GRISI TARAZONA SOTO**

**ASESORA  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ**

**2022**

<b>INDICE</b>		<b>Págs</b>
Portada		I
Índice		II
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>		<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática		1
1.2 Formulación del problema		4
1.3 Objetivos		4
1.3.1 Objetivo general		4
1.3.2 Obejetivos específicos		4
1.4 Justificación		5
1.4.1 Importancia		5
1.4.2 Viabilidad y factibilidad		6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>		<b>7</b>
2.1 Antecedentes		7
2.2 Bases teóricas		15
2.3 Definición de términos básicos		55
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>		<b>60</b>
3.1 Formulación		60
3.2 Variables y su definición operacional		60
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>		<b>64</b>
4.1 Diseño metodológico		64
4.2 Diseño muestral		64
4.3 Técnicas de recolección de datos		65
4.4 Procesamiento y análisis de datos		66
4.5 Aspectos éticos		66
<b>CRONOGRAMA</b>		<b>68</b>
<b>PRESUPUESTO</b>		<b>69</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>		<b>70</b>
<b>ANEXOS</b>		
1. Matriz de consistencia		
2. Instrumento de recoleccion de datos		
3. Tabla de codificación de variables		
4. Consentimiento informado		

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 .Descripción de la situación problemática**

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas, se caracteriza clínicamente por presencia de hipercalcemia, insuficiencia renal (IR), anemia y lesiones óseas (1), es una enfermedad incurable y debilitante que representa el 1% de las muertes en todos los grupos de edad (2). Como señala la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1% de todas las neoplasias malignas y 10-15% de las neoplasias hematológicas, son debidas al MM y es el segundo tumor hematológico maligno más frecuente, y sigue siendo la primera neoplasia responsable de la etapa final de enfermedad renal (3).

A nivel mundial, la incidencia es casi un 90% sobre los 60 años y de predominio en hombres, en raza negra/afroamericanos y en personas con antecedentes familiares de malignidad lo que aumenta el riesgo en 3.7 veces mayor para los individuos con un familiar de primer grado que haya sufrido la enfermedad. En el 2012, a nivel mundial se estimaron 144.251 nuevos casos de MM para ambos sexos, con una incidencia de 1,5/100.000 y 80.019 defunciones, y con la tasa de mortalidad global es de 1,0/100.000. En países europeos y para norteamericanos blancos la tasa de incidencia registrada es similar. Existen reportes que mencionan que la incidencia notificada de MM ha sido mayor en los países occidentales que en Asia, aunque las comparaciones directas son difíciles porque se han utilizado diferentes períodos de tiempo para analizar datos epidemiológicos (4).

La insuficiencia renal es una característica importante en el MM es una complicación común y grave que causa una morbilidad, lo que afecta significativamente el pronóstico y la sobrevida del paciente por el alto riesgo de muertes tempranas y altas tasas de hospitalización. Los datos recientes indican que hasta el 40% de los pacientes tienen una creatinina sérica por encima del límite superior normal en el momento del diagnóstico, y el 10% requiere diálisis debido al severo deterioro renal (5). Además, la insuficiencia renal se puede presentar en la cuarta parte de los pacientes con mieloma refractarios o recidivantes, incluso aunque no estuviera presente al inicio del diagnóstico. Todo esto hace que la IR en MM siga siendo un importante desafío, lo que debe incluir decisiones sobre la terapia adecuada antimieloma, inicio de diálisis, calidad de vida y costo. En la actualidad se cuenta

con nuevos agentes antimieloma que mejoran significativamente los resultados de IR, logrando que muchos pacientes recuperen la función renal que se debe a la respuesta al tratamiento de la enfermedad de base, lo cual se asocia a mejores resultados (6).

En reportes europeos informan que los que presentaban IR tenían una supervivencia de 380 días al momento del diagnóstico y una supervivencia del 28% a los 2 años, en comparación con el 52% de toda la población del estudio en el mismo momento. IR fue responsable del 28% de las muertes tempranas. La mejora de la supervivencia se asocia a la mejora de función renal, aunque sigue siendo inferior a la de los pacientes sin IR en el momento del diagnóstico (7).

El inicio del tratamiento tiene como objetivo no sólo la mejoría sintomática de la enfermedad, así mismo incluye la respuesta de la función renal, la cual se define como la normalización del aumento de creatinina sérica o tasa de filtración glomerular (TFG). Se observó que muchos pacientes permanecerán en diálisis a pesar de la respuesta del mieloma o eventualmente requerirán diálisis debido a un mayor deterioro de la función renal. Los pacientes con MM en diálisis suelen presentar un peor pronóstico. Por lo tanto, la supervivencia general y el pronóstico de los pacientes con MM en diálisis sigue siendo deficiente, principalmente debido a las características del paciente y de la enfermedad (edad, comorbilidades), la respuesta limitada al tratamiento y la disponibilidad de regímenes de rescate no nefrotóxicos eficaces (6).

En Latino América MM, es el segundo tumor maligno hematológico más frecuente, y representa un estimado de 30,300 nuevos diagnósticos en 2016. En el caso de América del Sur, las tasas de incidencia estimadas son 1,7 y 1,3 / 100.000 para la mortalidad (4). A pesar de los esfuerzos por controlar los factores de confusión, existen varias limitaciones en los estudios entre ellos se puede mencionar la información incompleta obtenida con respecto a las características de los pacientes en términos de estadificación detallada del MM, medicamentos utilizados y modalidades de tratamiento. Así como la información completa con respecto al diagnóstico de pacientes con MM (análisis de orina, valores serológicos de laboratorio, imágenes y resultados de biopsias renales), todo ello son factores importantes que nos pueden ayudar a determinar la influencia en la recuperación renal (8). Se demostró que la mortalidad temprana se asoció significativamente con varios factores, que incluyen la edad > 70 años, el tiempo en años del diagnóstico

y la falta de accesibilidad de un tratamiento avanzado. Una TFG muy pobre es pronósticamente desfavorable en términos de corrección de la función renal, por ejemplo, en América del Norte, el 58% de los pacientes experimentaron una reversión de la insuficiencia renal dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico. Para mejorar la insuficiencia renal inducida por mieloma, se requiere una excelente respuesta de la enfermedad al tratamiento (9). Sin embargo, existe además conocimiento que existe evolución de eventos adversos renales con el uso de éstos agentes. Así el reconocimiento oportuno de estas toxicidades puede ayudar en el manejo adecuado de pacientes con mieloma (10).

En el Perú, según la agencia internacional para la investigación del cáncer en el 2018 el número de casos nuevos fue 995 y tasa estandarizada de incidencia fue de 2,9. Así mismo los años de vida saludables perdidos por MM en el año 2016 registra un total de 4225 (1,2%) del total de cánceres en el Perú (11). El Mieloma múltiple de acuerdo con el Primer Consenso Nacional por Hematólogos del instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado (ISSSTE) del 2017 es una patología que se diagnostica cada vez con más frecuencia (12). En el registro de cáncer de Lima Metropolitana 2010 - 2012 se reportaron 569 casos de MM con una tasa de incidencia de 2,04 por 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 1.26 por 100 000 habitantes (13).

El diagnóstico oportuno y tratamiento precoz ha mejorado la sobrevida y calidad de vida de los pacientes con MM; es así como, el ingreso de nuevas técnicas diagnósticas, terapias innovadoras (inhibidores de proteosoma, agentes inmunomoduladores y terapias biológicas) desarrolladas han logrado un gran avance en el tratamiento y mejora del pronóstico de esta enfermedad. Este avance implica un conocimiento adecuado de los métodos diagnósticos de los indicadores de manejo y alcances de la terapia biológica (14).

Actualmente, en el hospital de la policía se atiende una gran cantidad de pacientes con esta condición. Entre los periodos 2015 al 2020 el departamento de hematología reportó un promedio de 50 nuevos casos. En este sentido es de suma importancia gestionar los procedimientos asistenciales diagnósticos y tratamiento médico oncológico (13). La evidencia actual sobre la relación entre la recuperación de la función renal y mejorar la supervivencia de los pacientes en los ensayos controlados aleatorios y en el entorno de los pacientes en vivo, en la era de los nuevos agentes es escasa (15). En el hospital de la policía la experiencia con la talidomida y la

lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal es limitada, es importante saber que la introducción de nuevos agentes quimioterapéuticos como el bortezomid, ha conducido a una mejora supervivencia en pacientes con MM, y existe evidencia de que esta mejora también ocurre en pacientes con insuficiencia renal. A mayor edad y peor estado funcional hay mayor tendencia a comorbilidades e infecciones y menor tolerancia a tratamientos intensivos, por ende, estos factores también se consideran de pronóstico (15). En los pacientes con edad avanzada ( $\geq 75$  años) parece afectar los patrones de prescripción en la terapia de primera y segunda línea de los agentes actuales de tratamiento. La edad avanzada se asocia con una terapia menos intensiva en esta población de adultos mayores. Además, la presencia de comorbilidades en pacientes con MM y enfermedad renal es alta y aumenta con el tiempo, y dos tercios de los pacientes presentan enfermedades cardiovasculares o IR en la primera recaída, asociándose con peor sobrevida después del inicio de la terapia de segunda línea. Las opciones de tratamiento que tienen en cuenta las comorbilidades, la edad y otros factores que determinan el estado de fragilidad necesitan una consideración cuidadosa para optimizar los resultados en pacientes con MM y mejorar las toxicidades relacionadas con el tratamiento (16).

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la relación entre los factores clínicos y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar la relación entre los factores clínicos y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Establecer la relación entre los factores clínicos, en su dimensión comorbilidad/laboratorial y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.



Precisar la relación entre los factores clínicos, en su dimensión terapia de reemplazo, y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.

Identificar la relación entre los factores clínicos, en su dimensión sociodemográfica, y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.

#### **1.4 Justificación**

La presente investigación permitirá conocer la relación entre los factores clínicos con la recuperación renal en pacientes con el diagnóstico de MM, debido a que es una es una condición que presenta un gran componente heterogéneo, con afección de múltiples estructuras y sistemas, de las cuáles la insuficiencia renal es una de las más importantes, las personas con mieloma y enfermedad renal pueden requerir una terapia de reemplazo renal, por insuficiencia renal aguda, que en algunos conduce a una enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal la cual tienen una supervivencia deficiente, y casi la mitad morirá dentro de un año de comenzar la diálisis, lo cual se atribuye al propio cáncer en la mayoría de los casos. La mayoría de diagnósticos recientes de mieloma que causan IR continuarán progresando a los pocos meses de la presentación, lo que indica que el efecto del diagnóstico rápido y el tratamiento temprano probablemente tendrán el mayor impacto en la supervivencia después del diagnóstico.

Con el acceso a las terapias actuales como los inhibidores de proteosoma (como el bortezomid) y los anticuerpos monoclonales (talidomida, lenalidomida) que deben ser instauración pronta en los pacientes con reciente diagnóstico de ésta enfermedad, parece tener una relación la rápida recuperación de la función renal al disminuir el pico monoclonal y el acúmulo a nivel del glomérulo renal, y debido al alto costo de los fármacos empleados para el tratamiento de esta enfermedad, se hace importante conocer la relación de otros factores clínicos que puedan estar implicados en la recuperación de la función renal y la repercusión en calidad de vida y supervivencia de éstos pacientes; así mismo para poder identificar cuáles de éstos factores son modificables o controlables lo que se traduce en una mejora sustancial de los pacientes con esta afección, lo cual será socialmente relevante para los pacientes.

A nivel nacional no se cuenta con un registro de la población de adultos de la incidencia de los pacientes con afección renal a causa del mieloma múltiple, y dada la frecuencia de presentación en adultos mayores de 60 años en los cuáles se conoce que esta población es más susceptible a presentar otras comorbilidades que pueden influenciar en la respuesta al tratamiento con los nuevos agentes que se cuentan en la actualidad, permitiendo así el estudio, a nivel metodológico, podría abrir nuevas luces a otros estudios.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

Para la realización de este estudio, se tendrá acceso para revisión de las historias clínicas de los pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple y que son controlados en el hospital de la PNP, con la autorización de los servicios de nefrología y hematología de dicha institución.

El diseño de estudio es observacional y los datos serán obtenidos de las historias clínicas, respetando el derecho de confiabilidad de los pacientes y discreción de los datos obtenidos. Se cuenta con el tiempo y recurso humano indicado para la realización de dicho estudio, que nos permitirán valorar además los nuevos casos diagnósticos que se presenten durante el tiempo de realización del mismo. Como en todo el caso los estudios observacionales, las cuestiones éticas para la realización de la investigación no presentara mayor complicación en su desarrollo

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Bridoux et al. en el 2020 en un multicéntrico controlado aleatorizado en el que su objetivo fue la comparación de la recuperación renal y la tolerancia a la terapia inmunosupresora en mieloma con regímenes dobles o triples basados en bortezomid en la IR aguda de reciente diagnóstico que no requirieron hemodiálisis. Utilizando una metodología de asignación aleatoria, para la aplicación de los fármacos. Todos los pacientes recibieron un curso de corticoides previamente, posteriormente fueron asignados de forma aleatorizada en dos grupos: uno para recibir bortezomid más dexametasona (BD) y el otro grupo se le administró bortezomid, dexametasona más ciclofosfamida (C-BD). Los resultados fueron definidos de acuerdo con la respuesta renal a los 3 meses después de la aleatorización y fue definida por el nivel de respuesta creatinina sérica (CR) y la tasa de filtrado glomerular. Concluyeron en que el criterio principal de respuesta renal a los 3 meses no mostró diferencias significativas en los dos grupos, no mostrando beneficio de la C-BD en comparación con BD en la recuperación renal de los pacientes; así como las tasas de respuesta renal a los 6 y 12 meses en la supervivencia global. La adición de ciclofosfamida no mejoró el equilibrio entre la eficacia y la toxicidad, demostrando que el perfil de tolerancia es menos favorable en el grupo que recibió tripletes (17).

Royal et al. en el 2014, en su estudio presentado en el 2020, con el objetivo de evaluar las respuestas hematológicas y renales de 187 pacientes con nefropatía por cilindros de cadenas ligeras comprobada por biopsias de 10 centros de Europa y América del norte en el mieloma múltiple, debido a que estas cadenas conducen a una lesión renal aguda grave y pocas veces reversible. Este fue un multicéntrico de 187 pacientes con MM y la presencia de cilindros de cadenas ligeras comprobadas por biopsia renal, el estudio utilizó una metodología de selección retrospectiva en su base de datos, bajo criterios de inclusividad. Sus resultados evidencian, entre los factores asociados con daño renal mencionan la edad, baja tasa de filtrado glomerular desde el inicio, la presencia de nefropatía por depósito de cadenas ligeras al momento de diagnóstico de mieloma, las recaídas, un basal alto del nivel de cadenas ligeras, los niveles de beta 2 microglobulina; fueron asociados

fuertemente con disminución del filtrado glomerular durante el tiempo de seguimiento del estudio. Así mismo los factores asociados a la dependencia de diálisis fueron un bajo filtrado glomerular al inicio, presencia de factores de riesgo para insuficiencia renal aguda, alto niveles de beta 2 microglobulina y la ausencia de respuesta hematológica parcial o completa, gran cantidad de número de cilindros por mm<sup>2</sup> y la presencia concomitante de amiloidosis o enfermedades de depósitos de cadenas ligeras. Concluyen que, en cuanto al impacto del tratamiento de primera línea y su relación con la recuperación renal, en la cohorte de seguimiento compararon el efecto respectivo de los quimioterapéuticos con bortezomid, agentes inmunomoduladores y agentes alquilantes o régimen basados en vincristina, y evidenciaron que el porcentaje de respuesta parcial o total hematológica fue significativamente más alta con el grupo de bortezomid (18).

Tenemos el estudio de Peña et al. del 2019 en Latinoamérica realizaron un estudio con el objetivo de evidenciar el diagnóstico de MM entre los años 2003 y 2017 y valoraron la frecuencia de falla renal (FR) y la necesidad de terapia de reemplazo renal, así como la recuperación de la función con el uso de tratamiento específico de primera línea como la talidomida o bortezomid. Su metodología fue descriptiva y retrospectiva cumpliendo criterios del International Myeloma Working Group. Sus resultados incluyeron un total de 154 pacientes de los cuales el 33.4% completo los criterios utilizados para FR (filtración glomerular menos de 40 ml/min de acuerdo con la fórmula de MDRD). La respuesta renal fue definida de acuerdo con los criterios del grupo de trabajo internacional del Mieloma. El régimen de primera línea más usado en la mayoría de los pacientes fue talidomida y dexametasona. De los 53 pacientes que presentaron IR el 51% tuvo respuesta completa, 6% respuesta mínima, y en 43% no hubo respuesta. El estudio concluye que la recuperación de la función renal tiene un impacto positivamente en la supervivencia de los pacientes (19).

En el estudio Chang et al. en el 2018 realizaron un estudio, con el objetivo de evidenciar el impacto de la hemodiálisis (HD) en pacientes con MM entre el 2000 y el 2010, un total de 1,610 participantes en Taiwan, utilizaron una metodología de estudio retrospectivo de cohortes. Sus resultados determinaron una disminución notable en la tasa de supervivencia en los que con la enfermedad que se sometieron a hemodiálisis (HD) en el primer año desde el diagnóstico del cáncer. Aquellos con una menor frecuencia de HD en el primer año tuvieron un pronóstico relativamente

bueno. El estudio concluyó que el MM era un factor de riesgo para la HD. La mortalidad temprana significativa en el primer año se determinó en los que requirieron terapia de reemplazo renal; sin embargo, la recuperación renal después del tratamiento terapéutico fue un factor pronóstico. Además del tratamiento anti-mieloma, el inicio temprano de la HD fue beneficioso, sin embargo, se demostró una mayor probabilidad de recuperación de la función renal y la interrupción de la terapia de sustitución renal después de HD, en comparación con pacientes con MM sin HD (8).

Vries et al. en el 2017 presentó un estudio de cohortes que buscó evaluar la respuesta renal en pacientes con insuficiencia renal por mieloma incidiendo en nuevos tratamientos, como el inhibidor de proteasoma (bortezomib) o la terapia inmunomoduladora (IMiDS) talidomida y lenalidomida, han demostrado su valor en el tratamiento, lo que lleva a un aumento de la supervivencia general. Realizaron un investigación cuya metodología observacional a 10 años, basada en una cohorte constituida con criterios de inclusividad a pacientes con MM que presentaban IR. Sus resultados reflejan que el 86%, que comprenden 105 de 122 en total de pacientes, tienen preferencia por el nuevo tratamiento, con evolución significativa. Concluyeron que lograr la respuesta renal no se asoció con mejora de la supervivencia, difiriendo así los hallazgos de informes anteriores, que demostraron un efecto beneficioso significativo de la respuesta renal en la supervivencia. Probablemente esta diferencia se deba a la que utilizaron otros criterios de respuesta, o una pequeña cohorte selectiva, abriendo así puertas para nuevos estudios en cuanto a los factores que contribuyen a mejorar la sobrevida en este tipo de pacientes (20).

Así tenemos estudios actuales por Hari et al. en 2018, quienes revisaron la relación de la edad y de otras las comorbilidades como la enfermedad cardiovascular en los pacientes con insuficiencia renal y mieloma, tratando de demostrar que está es un factor adicional afectaria en la tasa de respuesta a un tratamiento y recaídas afectando la sobrevida. Fue un estudio con una metodología retrospectiva con una gran base de datos de registros médicos electrónicos de adultos de EE. UU. En sus resultados se observa un tercio de los evaluados era mayor a 75 años. A más edad mayor incidencia de enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal, o complicaciones distintivas de MM. Concluyeron que la edad y comorbilidades influyen de manera negativa en la respuesta al tratamiento y mejora de la función

renal a pesar de los nuevos agentes para recaídas. Sugieren enfoques de tratamiento personalizados que tomen en cuenta de la edad y comorbilidades, y una evaluación adicional de regímenes innovadores y programas de dosificación, serán necesarios para mejorar los resultados para éstos (16).

Ainsworth et al. en el 2016 buscó comparar dos esquemas terapéuticos con el uso actual de los biológicos que incluyen lenalidomida más dexametasona (DRd) con bortezomid más dexametasona (DVd), en aquellos que no respondieron a una terapia previa, en términos de eficacia y remisión de la enfermedad. Enmarcado en una metodología de revisión sistemática, y realizando un metaanálisis se valió de MEDLINE, EMBASE, Bio Sciences Cochrane Library data bases, que fueron consultados en Setiembre 2016. Sus resultados revelan que 108 artículos en total encontraron que DVd y DRd, tenían mas probabilidad de ser mejores tratamientos con menor riesgo de muerte, concluyeron que ambas terapias son efectivas para lograr una remisión en los pacientes con mieloma y que recibieron tratamientos previos (21).

Oortgiesen et al. en el 2017 realizaron un estudio con el objetivo de determinar la supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple en Frisia Holanda, en la era de los nuevos agentes y para analizar la influencia de tratamiento de primera línea, daño a órgano terminal relacionado con MM y comorbilidades en la presentación inicial acerca de la sobrevida. Utilizaron una metodología prospectiva observacional. Sus resultados incluyeron MM sintomáticos (n = 225) tuvieron una supervivencia media de 40 meses en las categorías de edad <65, 65-75 y ≥75 años, 99, 94 y 87% respectivamente aquellos que recibieron tratamiento, con una mediana de supervivencia global de 92, 42 y 31 meses, respectivamente. Entres las conclusiones encontraron una sobrevida para los pacientes con tratamiento de 43 meses comparados a los sin tratamiento fueron 3 meses. Las variables consideradas en el estudio fueron la edad en aumento, así como la presencia de la hipercalcemia, y el deterioro de la función renal; además tenemos que, a mayor edad, peor sobrevida, el no recibir manejo inicial, la hipercalcemia y alteración de la función renal en la presentación inicial, fueron factores de riesgo independientes (22).

Qian et al. publicó un estudio en el 2017, que buscó identificar la prevalencia de injuria renal y de enfermedad renal crónica en los primeros 6 meses a 12 meses después del diagnóstico de mieloma, con una metodología de cohorte

observacional retrospectivo, utilizó la base de datos OSCER de registros médicos electrónicos de más de 750.000 pacientes de más de 200 grupos de práctica clínica ambulatoria en los EE. UU. durante casi 3 años y 2 meses. En sus resultados se observa el 61% experimentaron IR durante el seguimiento del estudio, la mediana desde el diagnóstico de mieloma múltiple hasta esto fue de 6,4 meses. El 50% del total de participantes experimentaron enfermedad renal crónica durante su seguimiento. Los investigadores concluyen que incluso cuando los pacientes con MM de reciente diagnóstico experimentaron la resolución de su IR con el tratamiento específico del mieloma, los resultados de supervivencia seguirán siendo peores en comparación con la población sin IR. Las limitaciones de este estudio esta en el diseño debido a que es un observacional retrospectivo (23).

Bertolotti et al. en el 2017 analizaron los síntomas relacionados con la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento en mieloma múltiple (MM), cuyo objetivo de mostrar datos relevantes al tratamiento de este tipo de pacientes. La metodología utilizada fue revisión sistemática. Sus evidencias resultantes muestran que los eventos adversos relacionados con la enfermedad y el tratamiento son frecuentes en pacientes con MM. La principal conclusión de este estudio basado en una revisión exhaustiva es que las nuevas terapias proporcionan una supervivencia prolongada, pero en muchos casos este beneficio se ve contrarrestado por una mayor incidencia de los efectos secundarios de los tratamientos que son prevalentes en pacientes con MM. Se requiere una adecuada interacción paciente, familia y profesional de la salud, siendo esto importante y la educación es esencial para monitorear y manejar estos efectos secundarios (24).

Dimopoulos et al. en el 2016 publicaron un estudio en la American Journal of Hematology realizado en 83 pacientes con mieloma y daño renal, en el que buscó comparar el uso de bortezomid más dexametasona, con otro esquema con un tercer fármaco agregado a esta combinación (tripletes en base a bortezomid) y observaron la respuesta de estos esquemas a la mejora de la falla renal y valora la permanencia en diálisis de éstos. Su método, un ensayo clínico aleatorizado. Sus evidencias resultantes indican que los fármacos bortezomid y dexametasona son la columna vertebral del tratamiento del MM que se presentan con IR severa incluso aquellos que requieren diálisis. El uso de los tripletes de bortezomid se asociaron con una mayor probabilidad de interrupción de la diálisis (57 vs. 35%). Los pacientes que se volvieron independientes de la diálisis tuvieron una supervivencia más prolongada

que los que permanecían en diálisis. En conclusión, los tripletes se asocian con una probabilidad significativa de respuesta renal y la interrupción de la diálisis, mejorando la supervivencia (25).

En 2016 Zhu et al. Realizo su estudio evidenciando el tratamiento basado en bortezomib para pacientes con MM con insuficiencia renal, cuyo objetivo fue evaluar este tratamiento. Se hizo una revisión sistemática en la literatura en la Biblioteca Cochrane, Embase, PubMed, ISI, Infraestructura Nacional del Conocimiento de China, Sistema de Servicio de Literatura Biomédica de China, para identificar estudios observacionales desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2015, Sus resultados demostraron que hubo sensibilidad y remisión completa del mieloma, con cualidades elevadas de la evidencia. concluyeron que la evidencia actual indicó que el tratamiento con bortezomib podría mejorar la respuesta general del mieloma (especialmente la respuesta completa del mieloma) y la remisión general renal (incluida la remisión completa renal) (26).

En el 2016 Dimopoulos et al. en su estudio ENDEAVOR con el objetivo de realizar comparaciones entre carfilzomib y dexametasona con bortezomib y dexametasona en el mieloma múltiple en recaída. Su metodología fue la realización de un estudio aleatorizado de fase 3. En las recaídas de MM, los resultados mejoran cuando se recibe tratamiento con carfilzomib en comparación con bortezomib, independientemente del número de líneas de terapia o la exposición previas a bortezomib o lenalidomida Concluyendo que bortezomib y dexametasona, podría ser la opción de tratamiento para pacientes con MM refractario o en recaída (27).

Sonneveld et al. en el 2016 realizaron un estudio que aborda pacientes con MM en recaída o refractario, cuyo objetivo fue observar la metodología farmacológica o la mejor elección de tratamiento para el paciente. Su método utilizado es un revisión bibliográfica. En sus resultados mencionan que las tasas de respuesta han aumentado desde un 30% con un solo agente hasta un 90% con terapias combinadas. Los fármacos inmunomoduladores (IMiD), talidomida y lenalidomida, y el inhibidor de la proteasoma: bortezomib, forman la base para el manejo de MM recidivante y/o refractaria (RRMM). Los agentes más nuevos, como IMiD la (pomalidomida), el panobinostat inhibidor de la histona desacetilasa y el inhibidor de proteasoma carfilzomib e ixazomib, así como los anticuerpos monoclonales daratumumab y elotuzumab, han mejorado aún más las tasas de respuesta general



en éstos, influyendo significativamente la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que viven con mieloma y que tienen recaídas. Sus conclusiones mencionan que, aunque el mieloma múltiple (MM) sigue siendo incurable, la introducción de nuevos agentes ha mejorado dramáticamente los resultados clínicos en los últimos 15 años. (28).

Dimopoulos et al. en el 2015, realizan su estudio características clínicas de pacientes con recaídas por MM con el objetivo de mencionar cuáles de éstas se relacionan con las recaídas del mieloma. Los factores incluidos en este estudio fueron edad, sexo, raza y la presencia de enfermedad de alto riesgo, insuficiencia renal o neuropatía periférica al inicio del estudio para examinar características comunes y dispares de los pacientes con MM recidivante. Utilizaron una metodología descriptivo observacional. Sus resultados revelan que aunque la supervivencia ha mejorado durante la última década para los pacientes de mieloma múltiple, pocos permanecen libres de enfermedad y la mayoría inevitablemente recaen. Concluyen que como los regímenes terapéuticos pueden tener diferente eficacia y/o tolerabilidad en pacientes que dependen de éstos, sugieren valorar los esquemas personalizados para el mejor manejo de los pacientes (5).

En el 2016 Gavriatopoulou menciona sobre la complicación más común del mieloma, la insuficiencia renal y como ésta aumenta el riesgo de muerte prematura; y su objetivo es demostrar que la rápida intervención e inicio del tratamiento anti-mieloma es esencial y mejora la función renal en pacientes con IR. Utilizando una metodología revisión sistemática. Sus resultados mencionan que las combinaciones de bortezomib y dexametasona son los tratamientos estándar actuales para pacientes con MM con lesión renal aguda debida a la nefropatía por mieloma, ofrecen altas tasas tanto de respuesta contra la enfermedad, así como de la recuperación renal. Se puede usar talidomida y lenalidomida en pacientes refractarios a bortezomib. En la recaída/refractarias opciones adicionales como carfilzomib, pomalidomide y los anticuerpos monoclonales están disponibles; sin embargo, hay datos limitados por sus efectos en pacientes con IR. Finalmente, concluye en que la hemodiálisis con técnica de ultrafiltrado no parece ofrecer efectos aditivos significativos en las terapias contra el mieloma (6).

El estudio de Gonsalves et al. en el 2015, en su estudio realizado sobre la mejoría en la función renal y como impacta en pacientes con MM recién diagnosticados, que buscó evaluar si la reversión de la IR tiene mejores resultados en la supervivencia,

para ello identificaron y evaluaron a 1135 pacientes de reciente diagnóstico de MM atendidos en la clínica Mayo entre los años 2003 y 2010, excluyendo a los que por biopsia renal identificaron amiloidosis de cadenas ligeras que involucraban a otros órganos. Metodológicamente fue un estudio observacional, identificados dentro de los 90 días de su diagnóstico, bajo criterios de inclusión, cuyas variables que tomaron en cuenta fue la edad, el porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea, el índice de marcaje de células plasmáticas, el pico monoclonal sérico y en orina, el valor de la hemoglobina, el valor de la creatinina sérica y niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). El régimen de tratamiento inicial utilizado para la inducción fueron los fármacos como talidomida, lenalidomida y bortezomid. Para calcular el valor de aclaramiento de creatinina con la ecuación de la fórmula del MDRD; y para el análisis categorizaron a los participantes basados en su función renal al momento del diagnóstico y su respuesta a la terapia. Entre sus resultados refieren que los predictores de sobrevida tenemos que un aclaramiento de creatinina menos de 40ml/min, el no uso de tratamiento de inducción con los nuevos agentes, la edad mayor de 70 años, estadio 3 del sistema internacional de estadificación y un valor de LDH alto, todos estos considerados de peor pronóstico. Finalmente, agentes como el bortezomid tienen efectos protectores en las células tubulares renales y efectos inhibidores sobre las vías proinflamatorias y fibróticas dentro del microambiente renal, además de su actividad antimieloma ya descritos (29).

En el 2017 por Schmidts, et al. Realizaron su estudio sobre el uso de dos formas de estimación pronóstica en pacientes con MM, recalcaron la importancia del uso de la tasa de filtrado glomerular como herramienta para valorar la función renal en el seguimiento de los pacientes con mieloma y afección renal. Evaluaron la estimación de la tasa de filtrado glomerular usando las fórmulas de cálculo de CKD-EPI y MDRD (CKD Epidemiology Collaboration; modificación de la dieta en enfermedad renal) en pacientes con mieloma en tratamiento con lenalidomida, un fármaco inmunomodulador de excreción renal, haciendo una primera medición al inicio y luego después de 3 meses. Inicialmente, la mayoría se clasificaron como ERC en estadio I / II, utilizando ambas ecuaciones. Metodológicamente se enmarca en la evaluación prospectiva de 130 pacientes. Sus resultados muestran que en comparación de la función renal basal ambas ecuaciones mostraron una mejorada de la tasa de filtrado glomerular después de 3 meses de tratamiento con

lenalidomida. Concluyen que, para estandarizar la estimación de tasa de filtrado glomerular en pacientes con mieloma, sugirieron usar la ecuación CKD-EPI (30).

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Factores clínicos**

La variedad de presentaciones clínicas del MM es diversa, lo que dificulta el diagnóstico. El criterio para establecer mieloma sintomático son las manifestaciones de compromiso de órgano blanco, incluyendo: anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis, daño óseo. Más del 50% presentará lesiones renales graves y, casi el 40% suelen ser tratados por disfunción o insuficiencia renal posterior al diagnóstico (31).

Entre los factores que se relacionan significativamente con el resultado renal tenemos a la edad <65 años, comorbilidades previas la TFG inicial, las cadenas ligeras libres (CLL) involucradas y el nivel de  $\beta$ 2-microglobulina, PCR, el grado de hipercalcemia, anemia presenta un índice mayor de proliferación celular, LDH elevada (32).

#### **2.2.1.2. sociodemográficos:**

**a) Edad:** es un factor importante de mortalidad, la pérdida de años de vida en el MM es mayor que en otras muchas neoplasias, siendo de > 30 años en los menores de 40 años, disminuyendo a 5 años en los mayores de 80 años (35). El MM en pacientes jóvenes (menores de 50 años) tiene una mayor supervivencia ya que se comporta de manera más indolente (36). Para determinar si el paciente puede ser candidato a un trasplante autólogo, la edad es factor a tener en cuenta, debido al impacto sobre el control del mieloma y su supervivencia (37). Tras la realización del trasplante autólogo, sin embargo los menores de 40 años aún no presentan mayor supervivencia en comparación del grupo entre 41-65 años (38).

**b) Sexo:** el sexo masculino tiene peor pronóstico (33).

#### **2.2.1.2 Comorbilidad/ laboratorial**

**a) Insuficiencia renal (IR):** La IR es un factor adverso reconocido. Un ensayo multicentrico con 198 pacientes con mieloma señala que el factor pronóstico más relevante para la supervivencia es tener un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 mL/min (42).

**b) Hipercalcemia:** Disminuye la supervivencia, así con un valor > 12 mg/dL se obtiene una mediana de supervivencia de 8-12 meses (43). En otras series no se confirma este dato. Además se menciona como un factor pronóstico favorable para la recuperación renal en los pacientes con mieloma que precisan hemodiálisis (44). En pacientes ≥ 65 años se ha descrito como un factor pronóstico independiente (45).

**c) Beta 2 Microglobulina (β2MG):** Esta proteína de bajo peso molecular (11.000 Da) que la vamos a encontrar en la membrana de todas las células nucleadas formando parte de la cadena ligera del complejo de histocompatibilidad (HLA); esta pasa al torrente circulatorio como resultado del recambio celular; sus niveles aumentan con la edad y el deterioro del filtrado glomerular y tiene valor pronóstico en los síndromes linfoproliferativos. Es uno de los factores pronósticos fundamentales. Su influencia en la supervivencia se ha confirmado en estudios univariantes y multivariantes. Utilizar la β2MG sin corregir con el filtrado glomerular aporta información como marcador tumoral. Se ha incluido en el año 2005 en la escala IPI junto a la albuminemia (49). Un trabajo reciente concluye que es un predictor independiente de progresión en el MMQ (54). También es un factor pronóstico de recuperación de función renal en aquellos pacientes que precisan hemodiálisis (44). El reconocimiento de la β2MG sérica libre (cadenas pesadas HLA libres de clase I) se corresponde con la masa tumoral de forma más específica sin estar influenciada por la función renal.

**d) LDH (lactato deshidrogenasa sérica) elevada:** La LDH es un importante marcador en las neoplasias hematológicas (46). La elevación de LDH se relaciona con agresividad del mieloma, con un comportamiento pseudolinfomatoso, ya que este parámetro refleja su actividad proliferativa. Así mismo se describe como factor pronóstico complementario al Índice pronóstico internacional (en los subgrupos bajo e intermedio) (47).

**e) Albúmina:** La albúmina se sintetiza por el hígado y constituye casi el 70% de las proteínas plasmáticas, teniendo un papel fundamental en el transporte molecular y en el mantenimiento de la presión oncótica; la presencia de hipoalbuminemia es indicativa de un MM muy activo (48). En el año 2005 se ha incluido en el índice de pronóstico internacional (IPI) junto a la B2MG (49).

**f) Tipo de inmunoglobulina monoclonal:** se detalla que los pacientes con mieloma isotipo IgG presentan mejor pronóstico en relación con un mieloma IgA, así la mediana de supervivencia en los primeros oscila entre 25-48 meses y en los IgA entre los 11-21 meses. En el 2005 se realizó un estudio que concluye que la supervivencia en los MM IgG es de 49 meses, en los MM IgA es de 40 meses y en el MM de Bence-Jones es de 35 meses (49), y es peor si es por cadenas ligeras lambda ( $CL\lambda$ ). El MM no secretor puede tener mayor supervivencia que el secretor (52).

**g) Proteína C reactiva:** Es otra variable de riesgo para la supervivencia (41). Es un reactante de fase aguda que se produce por los hepatocitos en respuesta a las citocinas pro-inflamatorias, en particular a la interleukina 6 (IL-6), y se evidencia de forma indirecta a la IL-6, un factor de crecimiento tumoral reconocido en el mieloma múltiple.

**h) Cadenas ligeras libres en suero (CLL) (55).** Predicen la respuesta al tratamiento. Un rápido descenso tras la terapia inicial puede indicar un MM agresivo y de peor pronóstico (56).

**i) Fracaso renal agudo en mieloma:** El estadio de AKI se determinó según los criterios de la Acute Kidney Injury Network (AKIN), empleando el valor de creatinina sérica preexistente y, en caso de no estar accesible, utilizando el mejor valor de creatinina sérica durante el seguimiento si el FGe correspondiente era  $> 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, como reflejo de la creatinina preexistente (1).

### 2.2.1.3 Manejo/ Tratamiento

**a) Recuperación del compromiso renal:** La respuesta renal a la terapia antimieloma según el consenso actual fue introducido por Ludwig et al y se basa en los cambios del FGe, se evaluó utilizando la definición según los criterios del IMWG

2016 el cual otorga un grado de recomendación B al uso de sus criterios de respuesta y un grado C al uso de las ecuaciones MRDR y CKD-EPI para definirla. La respuesta renal completa se definió como una mejoría sostenida (es decir, que dura al menos dos meses) de la TFG desde menos de 50 ml/min al inicio hasta 60 ml/min. La respuesta parcial renal como una mejoría sostenida de la TFG desde menos de 15 al inicio hasta 30 a 59 ml/min. La respuesta renal menor se definió como una mejora sostenida de la TFG inicial de menos de 15 ml/min a 15 a 29 ml/min y si la TFG inicial mejoró de 15 a 29 ml/min a 30 a 59 ml/min (84).

**b) Terapia de reemplazo renal TRR:** según la décima versión de la Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) recomienda que la TRR debe ser discontinuada, si la función renal se ha recuperado lo suficiente para reducir el desbalance entre demanda – capacidad renal (actual y esperada) a niveles aceptables o cuando los objetivos globales del tratamiento cambien (36). El proceso de suspensión de la TRR se inicia desde el momento en que se conecta el paciente a la terapia. En aquellos que tienen mejoría clínica, la interrupción de la TRR se realiza por parámetros clínicos (*clearance* de creatinina y/o débito urinario) que deben ser valorados, debido a que la misma terapia expone al paciente a riesgo adicional de morbilidad, mortalidad, mayor estancia hospitalaria. Así mismo incrementa, los días de catéteres venosos centrales, el riesgo de infección, trombosis del filtro de diálisis, favorece las complicaciones hemorrágicas secundarias a la anticoagulación del circuito, alteraciones hidroelectrolíticas (hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica) y eventualmente a inestabilidad hemodinámica secundario a ultrafiltración excesiva (37).

**2.2.2 El mieloma múltiple (MM)** es un cáncer incurable de células plasmáticas monoclonales localizados en la médula ósea, los cuales van producir la acumulación de células plasmáticas anormales y la eventual destrucción de la arquitectura normal de la médula ósea y alteración de la fisiología, además la enfermedad se caracteriza por la presencia de una paraproteína en el suero, orina o en ambas (30). Sus manifestaciones clínicas son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones osteolíticas asociadas, infecciones recurrentes y neuropatía (31).

**2.2.2.1 Síntomas CRAB** (32,33) En noviembre 2014, el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) revisó la definición del mieloma múltiple, de manera que los pacientes asintomáticos con mieloma múltiple recién diagnosticado

sin ninguno de los síntomas “CRAB” tradicional (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, enfermedad ósea) tipificados como criterios de daño orgánico final, proponen que, con uno de los tres criterios nuevos se inicie tratamiento (33).

**C:** niveles calcio incrementados: suero de calcio > 11,5mg /dl (2,65 mmol/L)

**R:** insuficiencia renal: creatinina sérica > 2 mg /dl (177 mmol / L) o aclaramiento de creatinina <40 mL / min

**A:** anemia: hemoglobina 10 g / L (1,25 mmol/l) por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina <100 g/L (12,5 mmol/L)

**B:** lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis en la radiografía esquelética, TC o PET-CT.

### 2.2.2.2 Clasificación del Mieloma

Estudios han demostrado que el mieloma siempre está precedido por la gammopatía monoclonal lo que se conoce como un estado de pre-malignidad, en esta etapa de la enfermedad frecuentemente no es detectable clínicamente pero sí permite el seguimiento y lograr una detección temprana para evitar la progresión.

El mieloma se puede dividir en 3 etapas:

1. Gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI): Los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto pueden estratificarse por riesgo.
2. Mieloma latente enfermedad que alcanza un nivel de carga significativo pero que no necesite tratamiento. Se ha descrito que el mieloma latente clásico tiene un 10% de riesgo de progresión por año, por lo que algunos estudios sugieren el potencial benéfico del inicio de tratamiento para estos pacientes con mieloma latente y alto riesgo de progresión (59).
3. Mieloma que requiere tratamiento.

A continuación, se describe esta clasificación:

**1.Gammopatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI):** Esta condición pre maligna se caracteriza por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero <30 g/l y <10% de células plasmáticas de médula ósea monoclonal en un paciente que no tiene ningún daño orgánico atribuible a la inmunoglobulina monoclonal (60), para su diagnóstico se mencionan los siguientes criterios:

Pico monoclonal (M) sérico <3 gr/dl,

Células plasmáticas en la médula ósea <10%,

Ausencia de daño orgánico: lesiones óseas, hipercalcemia, anemia e insuficiencia renal, que pueda ser adjudicado al desorden proliferativo de células plasmáticas.

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con GMSI recién diagnosticados deben someterse a un examen físico general y la panel de laboratorio de rutina (hemograma completo, creatinina y calcio) con una electroforesis de proteínas séricas repetido en 6 meses y, si es estable, posteriormente cada año (59).

**2. Mieloma latente o smoldering:** El mieloma latente es definido por la presencia de una proteína en el suero de más de 3 gr/ dl (o la proteína M en orina mayor igual de 500 miligramos en 24 horas) y 10 a 60% de células plasmáticas en la médula ósea y no evidencia de daño en órgano o eventos que definen el mieloma (61). Es una entidad heterogénea definida clínicamente en algunos pacientes con pre-malignidad biológica y otros con neoplasia biológica, tenemos que en algunos casos se comporta como gammapatía M de significado incierto con muy baja tasa de progresión (mieloma latente bajo riesgo) pero en otros casos síntomas clínicos de daño a órgano diana en unos pocos años (mieloma latente alto riesgo) (62).

#### **Mieloma latente de alto riesgo**

Cualquiera de 2 o 3 de los siguientes factores de alto riesgo:

proteína monoclonal sérica mayor de 2 gr/dl

relación de cociente de cadenas ligeras libres en suero (involucradas no/involucradas) mayor de 20

células plasmáticas de médula ósea mayor del 20%

#### **Mieloma Latente De Riesgo Intermedio**

cualquiera de un factor de riesgo

#### **Mieloma De Bajo Riesgo**

sin factor de riesgo de alto riesgo

A los pacientes de alto riesgo se les debe ofrecer terapia con antimielomas según sugieren algunos estudios actuales (63), mientras que los mieloma latente de bajo riesgo deben ser observados sin tratamiento cada 3 a 4 meses de forma indefinida, si durante el seguimiento los mielomas latentes de bajo riesgo se evidencia un cambio evolutivo en el nivel de la proteína M (aumento del 10% en la proteína M en los 6 primeros meses del diagnóstico o si la proteína M es 3gr/dl dentro de los 12



meses, con aumento mínimo requerido de 0.5 gr/dl) y si se además presentan cambios evolutivos en la hemoglobina (disminución de 0.5 gramos decilitro o mayor en los 12 meses posteriores al diagnóstico) se debe considerar el tratamiento para el mieloma. (61)

**3. Mieloma múltiple (MM) sintomático (64):** Células plasmáticas clonales en médula  $\geq 10\%$ , o plasmocitoma comprobado por biopsia. Presencia de una paraproteína M sérica (mayor de 3 g/dL) o en orina (excluyendo en el MM no secretor)

Evento definitorio de mieloma:

Daño terminal de órgano (criterios CRAB) o Biomarcador de malignidad (1 o más de los siguientes):

Porcentaje de células plasmáticas clonal de médula ósea mayor del 60%.

Porcentaje de CLL involucradas/CLL no involucradas mayor igual de 100mg/l más de una lesión focal en resonancia magnética mayor igual a 5mm.

Además, agregar que puede existir lesión de órganos adjudicables al desorden de células plasmáticas (eventos definitorios de mieloma), al menos uno de los siguientes:

Anemia normocítica normocrómica con Hb < 2 gr/dl de lo normal o Hb < 10 gr/dl,

Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas.

Hipercalcemia: Ca  $\geq 11,5$  mg/dl.

Insuficiencia renal: creatinina > 2 mg/dl.

Estos datos no deberían ser atribuibles a otras patologías como carcinoma metastásico, conectivopatía, linfomas o infección crónica. Y para el diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta la gammapatía monoclonal de causa desconocida y con el mieloma latente (65-32).

### **2.2.2.3 Factores de riesgo de progresión de la clasificación**

En el 2007 una revisión epidemiológica menciona cuatro factores para que favorecen la transformación de las gammopatías monoclonales de significado incierto y estas son: edad elevada, sexo masculino, raza negra e historia familiar positiva (66); en el 2010 otro estudio determinó que la prevalencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto se incrementa con la edad y está relacionada con el sexo masculino, la raza negra, la inmunosupresión, la historia familiar positiva, y una exposición previa a pesticidas (67).

Los esfuerzos para sustituir el pronóstico en mieloma latente han valorado factores de riesgo adicionales para la progresión, como un aumento de la proteína monoclonal (“patrón evolutivo”), disminución de la hemoglobina e inmunoparesia (supresión de las inmunoglobulinas no involucradas) (68) (69). La elevación de las células plasmáticas circulantes (70) células plasmáticas de médula ósea atípicas definidas por citometría de flujo, y ciertas anomalías hibridación fluorescente in situ (FISH por sus siglas en inglés), como t (4; 14) y deleción 17p, son más factores de riesgo a considerar (71), pero estas medidas se desarrollaron antes de la actualización del 2014 en los criterios de MM, y la de citometría de flujo no están ampliamente disponibles.

Para abordar la definición actualizada del smoldering, el grupo de trabajo Mayo revisó su estratificación de riesgo (72). Identificaron 3 factores de riesgo para la progresión en febrero del 2020: afectación de células plasmáticas de la médula ósea mayor al 20%, proteína monoclonal mayor 2 g/dl y la proporción de cadenas ligeras libres mayor 20. Definiendo 3 grupos: **riesgo bajo** (sin factores de riesgo), **riesgo intermedio** (1 factor de riesgo) **y riesgo alto** (2 o más factores de riesgo), donde el riesgo de progresión a los 2 años fue del 9,7%, 26,3%, y 47,4%, respectivamente. El IMWG recomienda un seguimiento 3 meses después del diagnóstico inicial de mieloma latente y si los resultados permanecen estables, el seguimiento debe ser cada 4 a 6 meses durante un año, y luego cada 6 a 12 meses. La RM también debe realizarse anualmente durante al menos 5 años. Más allá de los 5 años, la progresión en los 3 grupos estudiados se estabilizó en un 3% -5% de riesgo por año (64).

#### **2.2.2.4 Manifestaciones clínicas**

Los signos y síntomas de presentación más comunes incluyen dolor óseo y lesiones líticas que comprenden las fracturas patológicas, hipercalcemia, anemia, disfunción renal, fatiga, infecciones, pérdida de peso; debido a la presencia de síntomas inespecíficos la detención temprana del mieloma en el ámbito de atención primaria se convierte en un desafío. El dolor óseo es el síntoma más común de la presentación con la columna lumbar siendo uno de los sitios más frecuentes y la mayor parte de los pacientes tienen más de un sitio de compromiso óseo (73).

El síntoma más típico y frecuente es el **dolor óseo** y este se encuentra en un 60-80% al momento del diagnóstico, con mayor afección en la zona de la columna vertebral, así como esternón, costillas o la zona proximal de las extremidades

inferiores o superiores. Las lesiones óseas que, por radiología, suelen corresponder a típicas imágenes osteolíticas características nombradas como en «sacabocados». Aunque también podemos evidenciar la presencia de osteoporosis severas o las fracturas patológicas. Las fracturas patológicas con mas frecuencia se evidenciarán en la columna vertebral lo cual puede conllevar a lesiones radicales y/o medulares, que en su mayoría se asocian a un plasmocitoma. En la fisiopatología de estas lesiones interviene un desequilibrio entre reabsorción y formación ósea. Debida al aumento de estimulantes como el factor de necrosis tumoral alfa y beta, la interleucina 1(IL) e IL-6, pero sobre todo a una hiperactividad del receptor del activador del factor nuclear kappa y su ligando (RANK/RANK-L), que se expresa en células plasmáticas y estroma se observa un aumento de la resorción por activación de osteoclastos (72). La formación del hueso se altera, lo que provoca un desequilibrio que ocasiona una pérdida de su masa, y esto explicaría la clásica tríada de la lesión ósea del mieloma: hipercalcemia dolor y fracturas patológicas (73).

La **hipercalcemia** en el momento del diagnóstico está presente en un tercio de los pacientes, pero un 30% la desarrollará durante la evolución de la enfermedad. La hipercalcemia puede provocar síntomas de presentación adicionales como confusión somnolencia estreñimiento náuseas y sed (73).

Una manifestación del mieloma es la **anemia**, y suele ser normocítica normocrómica (73), es una manifestación clásica y frecuente. Es infrecuente que un mieloma avanzado curse sin anemia, pero hasta un 25% de los casos no se detecta al momento del diagnóstico. Así hay estudios que mencionan que es la manifestación más prevalente así se evidencia en casi el 50% de los pacientes y estos pueden presentar anemia moderada, un 25% va a presentar anemia severa con necesidad de transfusión al inicio del diagnóstico. A esto se puede añadir los síntomas constitucionales como astenia y pérdida de peso (65). Estudios mencionan que en su génesis está implicado la destrucción de la matriz eritroide mediada por citotoxicidad tras una disregulación positiva de los receptores apoptóticos Fas-L / TRAIL (74).

En cuanto a la **afección renal** por mieloma vamos a encontrar signos y síntomas, así como la proteinuria es una manifestación común de afección renal en el mieloma múltiple presente en casi un 80% de los casos de los cuales 15 a 20% van a presentar rangos nefróticos de 3.5gr en 24 horas. Otras anomalías incluidas en los

hallazgos bioquímicos se relacionan con la disfunción tubular como acidosis, hipercalcemia, hiponatremia y pueden llegar a ocurrir el síndrome de Fanconi adquirido, la disfunción tubular proximal es la manifestación renal en MM más sutil y difícil de identificar y presente en casos en que el daño se debe al subtipo VK 1 de cadenas ligeras, llamada en estos casos nefropatía por inclusión de cilindros de cadenas ligeras (75). Los estudios demuestran que la nefropatía por cilindros es el hallazgo más común, seguida de la amiloidosis AL y la enfermedad de depósitos de cadenas ligeras EDCL en un 11 y 15% respectivamente (76). En un 25-30% de los casos en el curso de la enfermedad, vamos a encontrar la insuficiencia renal (tasa de filtrado glomerular estimada menor que 60 ml / min/1.73 m<sup>2</sup> que tiene una fisiopatología multifactorial (76) y compleja y está asociada a varios procesos subyacentes siendo una de las principales causas la eliminación renal de cadenas ligeras de inmunoglobulina (proteinuria de Bence-Jones), que por su evidencia histológica en los túbulos permite la denominación de «riñón de mieloma». La lesión renal se puede clasificar en mediada por inmunoglobulina IG, no mediada por inmunoglobulina IG, y glomerulonefritis. La lesión renal más común es la mediada por inmunoglobulina IG que incluye nefropatía por cilindros conocida como mieloma renal, enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (miDD) y amiloidosis de cadenas ligeras AL. Los mecanismos no mediados por inmunoglobulina IG o independientes de IG, incluyen hipercalcemia, depleción de volumen, sepsis, lisis tumoral, toxicidad por medicamentos e invasión de células plasmáticas del parénquima renal. La glomerulonefritis puede presentarse como membranoproliferativa, semiluna, o crioglobulinemia. Raramente se puede observar una enfermedad de cambios mínimos o enfermedad membranosa. La afección renal se puede observar en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto y se denomina gammapatía monoclonal de importancia renal (77). El principal mecanismo de daño renal es lesiones túbulointersticiales como la nefropatía por cilindros debido a la elevada concentración sérica de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas (31). El depósito de cadenas ligeras monoclonales puede ocurrir en diversos órganos corazón, riñón, hígado, intestino delgado; lo que conduce al desarrollo de amiloidosis de cadenas ligeras AL o enfermedad de cadenas ligeras por depósito de cadenas ligeras (LCDD) (65). Otros procesos de nefrotoxicidad también pueden contribuir al daño renal como la deshidratación, infecciones, la

hipercalcemia, amiloidosis y exposición concomitante a medicamentos nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos (79).

Cabe resaltar que *las infecciones* están consideradas la principal causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, esta cifra 7 y 15 veces por encima de la que se reporta en pacientes hospitalizados por otros motivos. Las bacterias suelen ser el principal germen sobreagregado y comprometen principalmente pulmón y las vías urinarias, asimismo hay infecciones virales (sobre todo, herpes zóster) y contaminación fúngicas. Esta susceptibilidad infecciosa es explicada por la hipogamaglobulinemia policlonal, así como la reducción de células T CD4+, alteración funcional de las células citolíticas, alteraciones en el sistema del complemento y la neutropenia (80) (81).

La presentación clínica del síndrome de **hiperviscosidad** (SHV) consiste principalmente en la tríada de sangrado de la mucosa, cambios visuales y síntomas neurológicos (82). Este síndrome de hiperviscosidad se encuentra en MM pero en menor frecuencia (4 a 8%). Su origen se relaciona con la cantidad de la paraproteína y con las características moleculares de ésta (frecuentemente más con IgM – excepcional en el MM–, IgG3 e IgA).

Las signos y síntomas menos comunes del MM son **plasmocitoma**, menos frecuentes tenemos a **diátesis hemorrágica**, **hepatomegalia** (un 20% de los casos), esplenomegalia (< 10%) síntomas neurológicos como neuropatía periférica incluyendo pérdida sensorial y parestesias, síndrome del túnel carpiano debido amiloidosis al coexistente o recurrente o atípica. Características de la amiloidosis a la primaria sistémica que pueden manifestarse como alguno o varios como los siguientes síntomas gastrointestinales, miocardiopatía, neuropatía periférica órganomegalia o infiltración cutánea hiperviscosidad con características inespecíficas que incluyen dolor de cabeza y cambios en la mentalidad (73).

#### **2.2.2.5 Estratificación de riesgo**

Convencionalmente se ha utilizado el sistema Durie-Salmón para definir el estadio de los pacientes con mieloma, este sistema tenía 3 etapas (I, II, III) y cada etapa se clasificaba además en A o B, dependiendo si había disfunción renal en el momento del diagnóstico (B). El sistema se basaba en 4 factores: hemoglobina basal, calcio sérico, nivel de proteína M en la sangre u orina y la presencia y número de lesiones óseas líticas.

En la actualidad se utiliza el sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en ingles) para definir el estadio de la enfermedad. El sistema ISS cuenta con los niveles de albúmina sérica, beta 2 microglobulina y también incluye la deshidrogenasa láctica (DHL) y los resultados de la prueba de hibridación in situ de fluorescencia (FISH) de la médula ósea (83)

I: ISS estadio I (b2-M menor 3,5 mg/L y albúmina sérica mayor/ igual 3,5g/dL) y LDH normal, sin FISH anormal

II: Criterios ISS ni estadio I ni estadio III.

III: b2-M mayor 5,5 mg/L y LDH sérica elevada o FISH anormal: presencia de delección t (4; 14), t (14; 20) o 17p

#### **2.2.2.6. Mieloma e insuficiencia renal**

En el 2014 el panel de expertos del grupo de trabajo internacional de mieloma redefine a la IR en el MM como un valor de creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dL, éste valor corresponde a un incremento del 40% por encima del limite superior del valor de creatinina sérica (Cr) o un depuración de creatinina  $< 40$  mL/min estimado mediante las fórmulas MDRD (modificación de la dieta en enfermedad renal) o CDK-EPI (fórmulas de la colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica)(33). Esto asegura que se utilice un nivel similar de disfunción renal atribuible al trastorno de células plasmáticas subyacente (84). Además el mismo grupo de trabajo han publicado en 2016 unas recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la afectación renal en el MM donde sugieren que se use la ecuación CDK-EPI preferentemente o MDRD para determinar la función renal cuando la creatinina sérica este estabilizada (grado de recomendación A); los cinco estadios de de la ERC deben utilizarse para clasificar a estos pacientes (grado de recomendación A) y en caso de una IR aguda la escala RIFLE y AKIN son indicadas pero deben evaluarse de forma prospectiva (grado de recomendación C). El punto de corte es considerado de 2 semanas para catalogar la Insuficiencia renal crónica porque es probable que le etiología sea diferente que los dos grupos y esto puede orientar al diagnóstico (85).

Aunque el grado de insuficiencia renal en el MM con frecuencia es moderada, con niveles de creatinina  $< 4$  mg/dL, hasta en un 10% de debutará con una IR grave que requerirá diálisis. De hecho el MM es la neoplasia que con más frecuencia se dializa (86). Por el contrario, y en algún momento de su evolución, otro 25% de los

pacientes con MM desarrollarán también una IR, lo que enlóbreguece su pronóstico (87). Esta insuficiencia renal tardía es menos probable en los MM no secretores de cadenas ligeras nefrotóxicas y aquellos que no debutaron con insuficiencia renal (88).

#### **2.2.2.7. Epidemiología**

La incidencia de mieloma múltiple ha aumentado durante los últimos decenios (85) internacionalmente la incidencia varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-año, correspondiendo a 1%-2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas, y el segundo más frecuente en hematología. El MM es el 23<sup>avo</sup> cáncer más común a nivel mundial ocurriendo en 0.8% de todos los diagnósticos de cáncer y 10% de todas la mortalidad relacionadas a cáncer.

En la Unión Europea en 2008 unos 32000 fueron pacientes nuevos con esta enfermedad y se estima que cerca de 27000 nuevos casos de MM serán diagnosticados en los EE. UU. en 2015 y 11 000 pacientes morirán (85).

Esta enfermedad afecta fundamentalmente a adultos, aumentando la incidencia con la edad. La media de la edad al momento del diagnóstico se encuentra entre los 68 y 73 años. Tan solo el 1 – 3% de los casos es diagnosticados en personas menores de 40 años. Aproximadamente 75% de los pacientes son mayores de 70 años, y tienen comorbilidades preexistentes (89).

El MM se presenta con más frecuencia en varones que en las mujeres y más frecuente en poblaciones negras que en las de raza blanca. Con una incidencia aún más baja en las personas de ascendencia asiática.

La mediana de supervivencia antes era de casi 2,5 años las tasas de mortalidad estandarizadas por edad disminuyeron un 19% en los períodos de 1987 a 1989 y 2010 a 2012 para los hombres y un 16% para las mujeres. La mayoría de estas mejoras en los resultados se han producido en la última década esto en parte debido a las mejoras en el diagnóstico y al tratamiento quimioterápico actual. (7)

#### **2.2.2.9. Patogénesis**

La IR en pacientes con mieloma se debe a los efectos tóxicos de las cadenas ligeras monoclonales en los túbulos renales y con menor frecuencia en los glomérulos (88). Las células plasmáticas sintetizan moléculas complejas de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres, en promedio se sintetizan de 0.9gr por día, estos son

rapidamente filtradas en el glomérulo y la reabsorción se da en los túbulos proximales con catabolismo lisosomal en un 99% de esta producción, por lo tanto, mínima excreción urinaria de cadenas ligeras. En casos de producción incrementada de cadenas ligeras o en casos de producción de cadenas ligeras anormales, el catabolismo, que depende, de los receptores localizados en el borde luminal en los túbulos proximales se ve alterado por la sobreproducción, esto lleva a una precipitación en los túbulos proximales de cadenas ligeras que interactúan a través de sus regiones determinantes complementaria con un sitio de unión específica a la proteína de Tamm- Horsfall (uromodulina) y forman agregados y cilindros potenciada por la presencia de cloruro de sodio y por el ambiente ácido de la nefrona distal lo que favorece su agregación, conduciendo finalmente a la formación de cilindros intratubulares, obstrucción tubular del túbulo distal y el asa ascendente gruesa de Henle (88) y extravasación de cadenas libres al intersticio, provocando inflamación fibrosis intersticial (92).

Otros mecanismos de lesión tubulointersticial en el riñón de mieloma se caracterizan por la activación del factor nuclear  $\kappa B$  que estimula la transcripción de genes que codifican las proteínas las cuales se encargan de la transición epitelio-mesénquima, particularmente interleucina 6, 8 y la proteína quimiotáctica de macrófagos y monocitos. Las cadenas ligeras también activan la síntesis de factor de crecimiento transformador *B* cuáles son los factores profibróticos más importantes. Las cadenas ligeras son activadores más potentes que la albúmina en el síndrome nefrótico (92). Las tasas de formación de cilindros aumentan las cadenas ligeras, pero en cuanto a la nefrotoxicidad de éstas existe diversidad debido a que algunos pacientes precisamente tienen daño renal significativo con pequeñas cantidades de cadenas ligeras mientras que en otros incluso grandes cantidades causa disfunción mínima (88).

Factores como la hipercalcemia, acidosis, la deshidratación y uso de fármacos nefrotoxicidad como los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos (el uso de furosemida) y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden estar implicados en el desarrollo fracaso renal agudo prerrenal y promueven la formación de cadenas ligeras (93). La obstrucción tubular aumenta la presión intraluminal, reduce la tasa de filtrado glomerular y reduce el flujo sanguíneo intersticial comprometiendo aún más la función renal (88).



La hipercalcemia puede inducir fracaso renal agudo pre renal por deshidratación y vasoconstricción y es un factor desencadenante de daño renal. Las infecciones son causas importantes de mortalidad y morbilidad en pacientes con mieloma a menudo se asocia con fracaso renal agudo.

Las cadenas ligeras además difieren con el tipo de daño renal. Así la región variable de la cadena determina la nefrotoxicidad de la cadena ligera específica determinando la afinidad por la proteína Tamm-Horsfall. Se cree que esta proteína interactúa con las regiones hipervariables de las cadenas ligeras. Esta región contiene los aminoácidos que dan la flexibilidad y diversidad de conformación y van a permitir las interacciones con varias proteínas para promover la unión de antígenos por inmunoglobulinas. Tanto las cadenas lambda como kappa son nefrotóxicas, pero las cadenas ligeras lambda están implicadas frecuentemente en la formación de amiloide, que las Kappa, pero a su vez estas últimas están implicados mayormente en otros tipos de daño renal, como LCDD21 y el síndrome de Fanconi (88). La glomerulopatía de cadenas ligeras se puede dar en forma de amiloide o no amiloide, en ambos casos el desarrollo de proteinuria no selectiva es el síndrome dominante. Los depósitos de amiloide son estructuras fibrilares que consisten en los fragmentos N-terminales de las regiones variables de las cadenas ligeras (94). Pueden encontrarse depósitos de amiloide en todas las porciones del riñón, pero predomina en el glomérulo, los depósitos glomerulares de amiloide se presentan generalmente con proteinuria significativa, pero la insuficiencia renal es evidente en sólo el 20% al momento del diagnóstico. Sin embargo, el 5 a 10% de los pacientes con amiloidosis pueden tener depósitos vasculares en lugar de glomerulares sí y presentar insuficiencia renal en lugar de síndrome nefrótico (82).

**Riñón del mieloma (RMM) o nefropatía por cilindros (NC):** Es la afectación renal que con más frecuencia se presenta MM, sucede hasta en 2/3 de los casos (95). Se debe incorporar como diagnóstico diferencial ante toda IR aguda o subaguda que suceda en un paciente mayor de 40 años, aunque no se reconozca la existencia previa de una gammopatía monoclonal de significado incierto; también debemos sospechar en él si coincide una IR con una anemia discordante o con dolor óseo intenso (96). En casos singulares las cadenas ligeras cristalizan a nivel intratubular, provocando la “nefropatía cristalina”, produciendo una IR de curso más agudo y con peor pronóstico (97).

**Amiloidosis AL:** En un promedio del 15-35% de los casos con una amiloidosis AL tienen un MM y el 15% de los pacientes con un MM desarrolla una amiloidosis AL en el curso de la enfermedad, con expresión clínica habitualmente extrarrenal (macroglosia, síndrome del tunel carpiano y afectación cardíaca) (98). La reiterada asociación entre el MM y el amiloide AL depende del isotipo de inmunoglobulina monoclonal, así en un estudio de la clínica Mayo la incidencia fue del 2% en el MM IgA, del 5% en el MM IgG, del 13% en el MM tipo Bence-Jones y del 19% en el MM IgD. La afectación renal cursa con una proteinuria que puede ser de rango nefrótico por afectación glomerular, con una IR en el 50% de los casos (niveles de Cr > 2mg/dL en el 20%) y un perfil de IR crónica (99). Frecuentemente están implicadas las cadenas ligeras lambda ( $\lambda$ ) (75%), menos habitual las cadenas ligeras kappa ( $\kappa$ ) (25%); raramente el amiloide está conformado por cadenas pesadas; también se ha descrito, de forma excepcional, la presencia de cilindros amiloides en el túbulo renal (100).

**Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas (Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease o MIDD):** Es una afección sistémica caracterizada por el depósito de cadenas ligeras no amiloidóticas en varios órganos, con predominio renal (101). El 70% de la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas se evidencian en el curso de un MM y el 30% se debe a otras causas (102): amiloidosis AL, enfermedad por acúmulo de cadenas ligeras libres  $\kappa$  tipo Randall (subendotelial en la membrana basal glomerular), crioglobulinemia tipo I, GN inmunitactoide/fibrilar y la GN proliferativa con depósito glomerular de IgG, C3 con ultraestructura en forma de microtúbulos organizados (103). Pueden ocasionar diversos tipos de afectación renal: glomerulopatía granular, glomerulopatía de cambios mínimos, glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangioproliferativa o bien formación de semilunas. La clínica consiste en una IR rápidamente progresiva (> 90%), un síndrome nefrótico (45%), HTA, hematuria o bien una proteinuria aislada (104). A veces la biopsia renal imita a una lesión de Kimmelstiel-Wilson que caracteriza la glomerulonefritis membranoproliferativa. Ante toda gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que desarrolle una IR no justificada debe buscarse una IMDD, mediante la realización de una biopsia renal; en caso de ser positiva obliga a un tratamiento precoz con antineoplásicos ya que la evolución a IR terminal es la mandatoria (105). En aquellos pacientes con una Cr < 4 mg/dL al inicio del diagnóstico se observa estabilización o mejoría de la IR tras los antimielomas

en el 60% de los casos, a pesar de ello la progresión de la IR acontece en el 82% de los pacientes con niveles de Cr > 4 mg/dL. Las enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus aumenta el riesgo de IR, por lo que es importante el efectuar un correcto control glucémico (106).

**Disfunción tubular:** el efecto nefrotóxico de las cadenas ligeras en algunos pacientes con MM se limita a una disfunción del túbulo proximal con preservación del filtrado glomerular, provocando el síndrome de Fanconi adquirido: acidosis tubular renal proximal (tipo 2), pérdidas de ácido úrico, fosfato, aminoácidos, glucosa, y proteínas de bajo peso molecular ( $\beta$ 2MG, proteína transportadora de retinol y alfa-1 microglobulina) (76). En el 90% de los casos están involucradas las CLLk (67). Adicionalmente se ha descrito esta tubulopatía en el MM latente (78). La mayoría de los casos se encuentran asintomáticos, presentando alteraciones analíticas como hipokaliemia, glucosuria, hipouricemia inexplicable o una acidosis tubular renal tipo II (107).

#### **2.2.2.10. Diagnóstico**

Los criterios de diagnóstico para el mieloma fueron actualizados en el 2014 en esta versión no se requiere evidencia de daño en órgano terminal. Actualmente los criterios incorporan biomarcadores muy específicos de malignidad (células plasmáticas de médula ósea clonal 60%, relación de cociente de cadenas ligeras libres séricas de 100 y más de una lesión focal en resonancia magnética) (108) y daño inminente en el órgano terminal (insuficiencia renal, hipercalcemia, anemia o lesiones óseas) indicando que los pacientes con tales características tendrían una probabilidad superior al 80% de desarrollar mieloma en dos años (59), esta actualización de criterios representan un cambio de paradigma porque permiten el diagnóstico temprano y el inicio de la terapia antes de que se produzcan daños en los órganos (108), por lo tanto el médico general ante la sospecha debe solicitar un hemograma completo, urea, creatinina, perfil óseo, análisis de paraproteínas séricas por electroforesis o inmunofijación y análisis de cadenas ligeras libres. El método más sensible es el análisis de cadenas ligeras libres en suero es para detectar la secreción de cadenas ligeras libres, pero si no se cuenta con está, el análisis de proteínas de Bence Jones en orina puede realizarse como método diagnóstico (32). Si se evidencia alguna alteración en los estudios iniciales, se debe derivar al paciente al hematólogo para que este pueda realizar un aspirado de

medula ósea, así como completar estudios de imágenes por tomografía y resonancia para distinguir entre mieloma y mieloma latente, ya que éstas nos permiten detectar lesiones focales intramedulares del mieloma antes que ocurra el daño del hueso cortical (59).

Una proteína monoclonal (M) en el suero o la orina es un signo cardinal del mieloma múltiple, pero es observada sólo en el 82% de los casos en la electroforesis de proteínas séricas. La sensibilidad aumenta al 93% cuando se añade inmunofijación sérica y 97% si se adiciona pruebas de cadenas ligeras libres en suero o en orina de 24 horas, por lo tanto, parte de la estrategia diagnóstica debe incluir estos exámenes. El tipo de proteína M es IgG en 50% aproximadamente, IgA en 20%, cadena ligera de inmunoglobulina solo 20%, IgD 2% e IgM en 0.5% (109). Aproximadamente del 2 a 3% de mieloma no tiene proteína M detectable y se conoce como MM no secretor (108).

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere un 10%, o más de células plasmáticas en el estudio de aspirado de médula ósea o un plasmocitoma certificado por biopsia, más 1 o más eventos definitorios de mieloma (34).

#### **2.2.2.11. Pruebas de Laboratorio: (5) (32) (108)**

Para el diagnóstico de MM se debe considerar las siguientes pruebas:

##### **Identificar y cuantificar el componente monoclonal**

Electroforesis de proteínas séricas y en orina.

Cuantificar las inmunoglobulinas (Ig): IgG, IgA e IgM: El 60% de los casos son isotipo es IgG; IgA en el 25-30%, e IgD solo en el 2%. El 10-15% restante no presentará cadena pesada y solo tiene cadenas ligeras: MM Bence-Jones (BJ)(110).

Inmunofijación de cadenas pesadas y ligeras en plasma y orina.

Isoinmunoeléctro-enfoque método más sensible que los dos anteriores para detectar cadenas más pequeñas. Detección de cadenas ligeras libres en suero, denominada también Free lite (serum free light chain: FLC) cuya relación iFLC/uFLC es mayor a 100 (39).

Proteinuria de 24 h.

Proteinograma: nos va a mostrar una banda monoclonal, estrecha y picuda el llamado componente monoclonal en el 85% de los casos.

Hay que tener en cuenta varios aspectos para interpretar correctamente el proteinograma (111):

1. La electroforesis sérica no puede detectar concentraciones de componente monoclonal (CM)  $< 0,2$  g/dL
2. En la región gamma del proteinograma (IgG, IgM), se observa el CM, pero también se puede situar en la región beta, a donde suele migrar la IgA. Infrecuentemente un CM tipo IgG puede llegar incluso hasta la región alfa-2.
3. Hay varias circunstancias que van a impresionar un CM: el aumento de la transferrina en una ferropenia; el fibrinógeno elevado puede provocar una banda entre las zonas beta y gamma; y el aumento de la alfa-2, las beta globulinas, en el síndrome nefrótico junto con la reducción de las gammaglobulinas y la hipoalbuminemia puede interpretarse erróneamente como si fuera un CM; así mismo algunas hiperlipoproteinemias pueden semejar un CM en la región alfa-1.
4. CM puede existir aún cuando todos los valores del proteinograma se encuentren en los límites normales (proteínas totales, beta, alfa, y gamma e inmunoglobulinas cuantitativas); y en estos casos sólo serían detectables por medio de una inmunofijación.
5. No necesariamente se evidencia un CM en una gammapatía maligna. Por ejemplo, en la proteinemia de cadenas ligeras libres de un MM tipo BJ. Además, en el MM isotipo IgD el CM es pequeño y puede no ser percibido.
6. El CM se puede polimerizar, tras formarse agregados con IgG, IgA o en forma pentamérica con IgM, y dar una falsa imagen de policlonalidad.
7. Hay que diferenciar la concentración del CM valorada por electroforesis y la cuantificación de inmunoglobulinas.
8. La inmunofijación es la técnica indicada para confirmar y evidenciar un CM. Útil cuando el CM es de escasa cuantía, es del isotipo IgD, depende de una proteinemia de BJ, está disimulado en un fondo policlonal (hiperglobulinemia por una hepatopatía crónica) o en los algunos casos de biclonalidad. Debe de efectuarse siempre que se sospeche una gammapatía maligna, aunque no se detecte el CM en la electroforesis sérica. Con esta técnica se detectará un CM con unas concentraciones en suero  $> 0,02$  g/dL y en orina  $> 0,004$  g/dL. Por lo cual es indispensable realizarla para descartar la presencia de un MM tipo IgD o IgE, cuando se detecta una cadena libre monoclonal siendo las IgG, IgA e IgM negativas.

Se debe siempre realizar una electroforesis sérica antes de la inmunofijación y según la cuantía del CM efectuar la dilución indicada para evitar el fenómeno de exceso de antígeno que provocaría inmunocomplejos que pueden eliminarse al lavar la tira del gel y dar como resultado un falso negativo.

Se debe de realizar el examen de orina de 24 horas en todos los casos con un CM mediante electroforesis e inmunofijación (112). Se evidenciará la cantidad de proteínas eliminadas en 24 horas, a cuantía y el tipo y de la proteinuria monoclonal en una orina concentrada entre 150 a 200 veces. La proteinuria de BJ está identificado hasta en la mitad de los casos (113).

Cadenas ligeras libres (CLL): una prueba altamente sensible para determinar las CL libres (CLL) kappa y lambda en suero “*free light chain assay*” (FLC en inglés), que cuantifica las cadenas ligeras libres que no están unidas a una inmunoglobulina intacta en suero (114). Esto permite identificar por separado a las CLL $\kappa$  y CLL $\lambda$  mediante anticuerpos policlonales producidos por ovejas capaces de reconocer específicamente a epítomos de la región constante de las CL que se encuentran ocultos en las inmunoglobulinas intactas pero que quedan expuestos en las CLL (115).

Las células plasmáticas generan un exceso de cadena ligeras (40%) sobre las pesadas; la vida media de las CLL séricas es corta, 2-4 horas a diferencia con los 17-21 días que tienen las cadenas pesadas, y son excretadas ulteriormente por la orina en forma de CLL; las CLL $\kappa$  lo hacen como monómero y las CLL $\lambda$  como dímero; el mayor tamaño de las CLL $\lambda$  relentiza su aclaramiento renal, de forma que su concentración en el suero es mayor que el de las CLL $\kappa$  (116). El rango normal de las CLL $\kappa$  es de 3,3 a 19,4mg/L y el de las CLL $\lambda$  es de 5,7 a 26,3mg/L con un intervalo normal para el cociente  $\kappa/\lambda$  de CLL entre 0,26 – 1,65 contrario de la relación  $\kappa/\lambda$  en las inmunoglobulinas completas que es de 2; la existencia de cociente  $\kappa/\lambda$  anormal señala el exceso de una CLL frente a otra e instaura la de una clonalidad: así los pacientes con cociente  $\kappa/\lambda < 0,26$  tienen una clonalidad  $\lambda$ , mientras que una relación  $\kappa/\lambda > 1,65$  indica una clonalidad  $\kappa$  (117). El “ratio” de las cadenas ligeras libres es un factor predictivo independiente de transformación de un MM latente a un MM sintomático (118). Las CLL pueden ser también un importante factor pronóstico en los casos diagnosticados de un MM de “novo”, se señalan que su aplicación rutinaria debería de incorporarse al índice pronóstico internacional (IPI) (119). El estudio de

las cadenas ligeras libres es útil en múltiples situaciones: análisis de las diversas discrasias de células plasmáticas: GMSI, MM latente, MM, amiloidosis AL, plasmocitoma y la macroglobulinemia de Waldenström, así mismo se debería realizar en todos los casos de MM no secretor y de amiloidosis AL (116).

#### **a) Valorar el grado de la infiltración medular por células plasmáticas**

Aspirado y/o biopsia de médula ósea: Aspirado de médula ósea es la más importante prueba diagnóstica (120) se va a encontrar un infiltrado plasmocitario en un rango de 40 a 60%

Estudio citogenético (cariograma) determina solo el 30% de las alteraciones citogenéticas. Con este procedimiento se identifica en los cromosomas impares (3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, y 21). En contraste, MM smoldering albergan translocaciones entre 14q32.34.

FISH: Fluorescencia con hibridación *in situ* que ayuda a determinar aproximadamente el 60% de anomalías, la más frecuente es la translocación del cromosoma 14q32 (en 40% de pacientes), también otra anomalía es la trisomía del brazo largo del cromosoma 1, que se evidencia hasta en un 50% de los casos. (86) (61) También se identifica las siguientes alteraciones genéticas como la 17p13; t (4;14) y t (14;16), del 13q, t(11,14),del17p, del13,y del 1p (91). Este estudio por su elevado costo no se encuentra disponible en varios países.

#### **b) Evaluación general y factores pronósticos**

Hemograma y frotis sanguíneo

VSG elevada en más de 65% de casos.

Examen completo de orina.

Creatina incrementada en Insuficiencia renal es mayor a 2mg/dl y *clearance* de creatinina.

Calcemia mayor igual 11.5 mg/dL

Albuminemia.

Ácido úrico.

Deshidrogenasa láctica.

Beta 2 microglobulina (B2M) (39).

### **c) Opcionales:**

Citocinas y reactantes de fase aguda. IL-6 incrementada en 30-50% de los MM, incitan la diferenciación de linfocitos B a células secretoras y así mismo la proliferación de células plasmáticas. Por estar presente en MM agresivos, es un importante valor pronóstico.

En el 40% de los pacientes con MM la proteína C reactiva, reactante de fase aguda relacionado con la IL-6, está incrementada. factor pronóstico adverso independiente son los hallazgos de valores elevados de proteína C reactiva, ya no siendo necesaria la determinación de IL-6.

Resonancia magnética nuclear (RMN) en la evaluación pronóstica del MM, pero no se recomiendan su uso rutinario para este propósito. El grupo Internacional de Trabajo de Mieloma (IMWG) ofrece directrices para el uso prudente de la misma (121). Una alternativa a la RMN con una técnica de imagen más sensible que se necesita es la tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (PET-CT), siendo muy sensible para la detección de lesiones focales activas En varios estudios prospectivos, PET-CT fue inferior a la RM en la detección de afección de médula ósea (122).

#### **2.2.2.12. Tratamiento**

El MM es un tumor hematológico que generalmente debuta como una urgencia médica (123). El diagnóstico y el tratamiento de un MM con una IR asociada se considera una emergencia médica (124). La identificación de una IR grave esta relacionada con un alto riesgo de muerte precoz (125). La IR puede ser irreversible si no se diagnostica y se trata con prontitud (126). Por ello se debe iniciar una terapia antimielomatosa lo antes posible para disminuir así la producción de cadenas ligeras libres y mejorar la IR (84).

El panorama del MM ha cambiado y evolucionada drásticamente en los últimos años (127). Hay muchos nuevos fármacos se han definido diferentes subgrupos de pacientes en base a los factores de riesgo, y hemos definido mejores formas de tratarlos (83). La mediana de supervivencia antes de 1998 era de unos 2,5 años, pero el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en un 50% en los últimos años con la introducción de nuevos agentes anti-mieloma (73).

La edad cronológica en la actualidad es el factor preponderante que influye en la decisión sobre el tratamiento en pacientes con MM, pero hay un creciente



reconocimiento de que el “estatus performance” o la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias determinado sobre la base de medidas dadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (128), el estado funcional y la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico, pueden ser medidas más útiles para la toma de decisiones de tratamiento (83).

Para inicio de la terapia en adultos mayores se debe tener en cuenta que es necesario evaluar las comorbilidades, el estado funcional, y el impacto de los otros medicamentos que reciba, también reconocer su vulnerabilidad, así como identificar la diferencia entre un geriátrico que está en forma, de otro que es frágil. Tratar de distinguir esas dos categorías, a veces no es tan fácil, y el impacto de la terapia en el paciente más frágil tiene que tomarse en cuenta (129).

A pesar de que el MM no es curable con las actuales estrategias de tratamiento, la utilización de fármacos inmunomoduladores y los inhibidores del proteosoma, a menudo en combinación, ha proporcionado a los médicos más opciones terapéuticas para su manejo (2).

La terapia de primera línea para los pacientes que irán a trasplante serán los regímenes contruidos sobre los siguientes agentes y constiuran para aquellos que no tienen esa opción con diagnóstico reciente o en recaída MM. Algunos de estos agentes también pueden ser considerados para terapia de mantenimiento tras el trasplante autólogo de células madre en casos seleccionados (108).

Al plantear el tratamiento del MM, debemos considerar en primer lugar cuáles serán los pacientes que deben tratarse, debido a que los pacientes con GMSI, MM asintomático y MM sin respuesta o que no progresa podrian mantenerse estables durante muchos años y por lo tanto sin requerir tratamiento. Pero una vez identificado que el paciente es sintomático, hay que plantear la terapia adecuada para suprimir el clon tumoral e instaurar el tratamiento de soporte (130) (131).

#### **2.2.2.12.1 El trasplante con progenitores hematopoyéticos autólogos (TPHA)**

es en la actualidad el tratamiento de elección del MM en aquellos que no presentan ninguna contraindicación. El porcentaje de respuesta completa, regularmente duplica que subiría hasta el 30-40% y medianas de supervivencia de aproximadamente 5 años (83). El mayor beneficio del TPHA parece concentrarse en pacientes de riesgo promedio donde la mediana de sobrevida excede los 6-7

años. De acuerdo a la recomendación del grupo europeo de mieloma, señala que la inducción debe incluir una triple combinación de bortezomib, ya sea con adriamicina o la dexametasona y talidomida o con ciclofosfamida y dexametasona (65). La supervivencia libre de progresión se ha incrementado con la talidomida o lenalidomida como terapia de mantenimiento, así como también la supervivencia global y posiblemente regímenes basados en Bortezomib son una opción de consolidación eficaz, especialmente para los pacientes que no tienen respuesta excelente tras el trasplante autólogo (134). Mientras que Bortezomib-melfalán-prednisona o melfalán-prednisona-talidomida es empleado en los que no son elegibles para TPHA (83).

**Tratamiento de primera línea:** en jóvenes, con edad inferior a 65 años, que podrían ser candidatos a trasplante autólogo, pudiéndose ampliar hasta los 70 años en aquellos pacientes sin comorbilidad; induciendo a la remisión. En estos pacientes, el mejor tratamiento de inducción es aquel que consiga la mayor tasa de remisiones y con menor rango de toxicidad para las células progenitoras (34).

Los dos regímenes utilizados en otras esferas, como terapia de primera línea en MM, uno de ellos es el esquema que incluye bortezomib/dexametasona más ciclofosfamida (VCD) o lenalidomida/dexametasona más ciclofosfamida (VRD), las conclusiones de los ensayos apoyan el uso de cualquiera de los esquemas, considerando que, aunque son más eficaces que los otros esquemas indicados, estos fármacos se asocian con un costo sustancial (132). La remisión obtenidas con estos esquemas es de alrededor del 90%, para respuestas completas o parcialmente completas en el 6-38%, sin causar daño a las células progenitoras, lo que permite la recolección de muestras progenitores y el trasplante (133).

**Terapia de consolidación (134):** Se describe a la terapia de consolidación como el tratamiento administrado después de la inducción exitosa, esta busca ahondar y prolongar la remisión con el fin de mejorar los resultados generales. El tratamiento de consolidación difiere al de mantenimiento en que está destinado a ser breve y contiene habitualmente múltiples agentes, incluidos los utilizados como parte de la inducción.

Existen ensayos que proponen el uso de Lenalidomida (135), bortezomib y dexametasona como terapia de inducción y elevadas dosis de quimioterapia (QT) o trasplante, seguido de aleatorización para ir al mantenimiento con solo lenalidomida

frente a un segundo QT / trasplante más lenalidomida o consolidación VRD más mantenimiento con lenalidomida.

**Mantenimiento:** Cuando el componente monoclonal ha desaparecido o permanece estable, y se obtuvo una respuesta, el tratamiento combinado con quimioterapia no proporciona ventaja alguna, por lo que debe optar por el uso de estrategias inmunomoduladoras, tipo interferón, ósea los nuevos fármacos tienen más posibilidades en este momento y permiten prolongar la duración de la respuesta y prolongar la supervivencia, con una media de 6 meses más, aunque se debe considerar los efectos por toxicidad farmacológica muchas veces poco tolerables en los pacientes (135).

Los principales cambios incluyen la introducción de consolidación, mantenimiento, y la terapia continua para aumentar la tasa de respuesta y prolongar significativamente la duración de la remisión, decidir por una terapia continua es el enfoque correcto, que debería ser ofrecido a todos los pacientes. Los casos que logran muy buena respuesta parcial o incluso una respuesta completa (RC) que no erradican el tumor, por lo que la terapia continua tiene sentido (33).

**2.2.2.12.2 Tratamiento de primera línea en pacientes excluidos de trasplante autólogo:** Aquí, se incluye a los pacientes con edad superior a 65 años o con presencia de comorbilidades y que no serían candidatos para proceder con un trasplante de progenitores hematopoyéticos (83).

En este caso se hará uso de un tratamiento que pueda brindar menos toxicidad y que a la vez permita mayor tasa de remisiones. Se tenía como esquema previo de tratamiento referencial al melfalán (MP) y prednisona, a dosis de 9 mg/m<sup>2</sup>/día de melfalán y 60 mg/m<sup>2</sup>/día de prednisona, durante 4 días (62).

Pero debido a la introducción de fármacos nuevos que han permitido mejores resultados del esquema MP. Al usar el esquema MP combinado y talidomida se evidenció mayores tasas de respuesta a un 76% con aumento de la supervivencia a los dos años.

Utilizando talidomida, dexametasona con doxorubicina convencional o doxorubicina liposomal pegilada (PegLD) se ha llegado a describir hasta un 88% de respuestas. El bortezomib ha sido la segunda droga nueva que se ha empleado en pacientes con diagnóstico reciente de mayor a 65 años, logrando un 88% de respuestas con la combinación de MP y bortezomib (137).

**2.2.2.12.3 Tratamiento de soporte:** Tan importante como el tratamiento de la enfermedad es el control de los síntomas y complicaciones del MM tales como (33):

**Tratamiento de las infecciones:** empleando antibióticos de amplio espectro, y cubrir además gérmenes atípicos. Se recomienda la vacunación contra la influenza; contra la neumonía por estreptococo y la gripe haemophilus, pero la eficacia no está garantizada debido a la respuesta inmune subóptima.

**Tratamiento de la hipercalcemia:** dar hidratación enérgica; empezar de inmediato diuréticos de asa para facilitar la calciuresis; no dar pamidronato endovenoso, sino ácido zoledrónico cuando el paciente tiene una elevación de creatinina (141).

**Tratamiento de la insuficiencia renal,** permite mejorar la calidad de vida, teniendo presente el metabolismo de los fármacos que se emplean (142).

**Profilaxis de trombosis** con heparinas de bajo peso tipo enoxaparina, a dosis de 40mg vía subcutánea, aspirina a dosis de 100mg vía oral y/o warfarina administrada a dosis de 1,25 mg vía oral; efecto que suele presentarse cuando se emplea talidomida, lenalidomida y pomalidomida.

**Terapia para estados de hipercoagulabilidad** se han descrito en discrasias de células plasmáticas sin estar específicamente relacionados con MM. De hecho, la aparición de la enfermedad tromboembólica se estima en un 7% en gammapatía monoclonal de significado incierto, que es más o menos 10% de MM. Varios mecanismos que involucran complejas vías están implicadas, incluyendo la paraproteína o las células tumorales relacionadas. La proteína M interactúa con las plaquetas, mejorando la adhesión y la agregación de plaquetas, aumentando también la cantidad de protofibrillas de fibrina, por lo tanto, la interacción con el proceso de montaje de fibrina. En MM, la interacción entre las células tumorales y su microentorno, incluyendo la pared endotelial, puede explicar el aumento de la expresión del factor VIII y factor von Willebrand, relacionada con la neovascularización de la médula ósea tumor-infiltrada. Otros mecanismos se han reportado como una actividad procoagulante de autoanticuerpos o una incidencia aumento de la resistencia de la proteína C.

**Empleo de estimulantes de la eritropoyesis** tipo eritropoyetina, darbopoetina, betaepoetina para la anemia. Por un tiempo de hasta por ocho semanas (143).

**Tratamiento para mitigar el dolor óseo** lo mas conveniente debe ser controlar la enfermedad de base, pero de la misma forma se debe considerar el uso a los

analgésicos, para manejo del dolor empleando el paracetamol o la morfina, asociados o no antiinflamatorios y relajantes musculares (33).

**Terapia con bisfosfonatos:** Alrededor del 90% de los pacientes con MM experimentan destrucción del hueso, lo que da complicaciones esqueléticas, como dolor óseo, fracturas patológicas que requieren radiación y/o cirugía al hueso, la hipercalcemia maligna y compresión medular. Algunas de estas complicaciones óseas se asocian con una morbilidad importante y presentando un efecto negativo en la supervivencia, la calidad de vida la movilidad, y aumentar los costos de tratamiento. Los bisfosfonatos se han convertido en el estándar de cuidado en el MM para reducir y retrasar la morbilidad esquelética. Los bisfosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfato que tienen una alta afinidad por el mineral óseo e inhiben la actividad de los osteoclastos. Entre estos se hallan el ácido zoledrónico, lbandronato, risedronato, alendronato, pamindronato, clodronato y etidronato. Las guías sugieren dar pamindronato a 90 mg infundido en 2 horas o 4 mg de ácido zoledrónico en 15 minutos, cada 3-4 semanas. Los que se pueden administrar en forma permanente. La duración de la terapia es por lo menos de 2 años. Los principales efectos secundarios que producen son síntomas de gripe en el 10%-15% de los pacientes, disfunción renal (clodronato no se ha asociado con la disfunción renal) en 1% o 2% de los pacientes y la osteonecrosis mandibular que se presenta en 3% o 4% de pacientes.

**Prevención y manejo de cardiotoxicidad,** dos tercios de los pacientes con MM pueden tener factores de riesgo cardíaco como línea de base, como son la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, o una historia de un evento cardíaco. Es importante tener en cuenta la relación de la terapia con la cardiotoxicidad. Con anterioridad los pacientes con MM pueden haber recibido medicamentos que puede afectar a la función cardíaca o en el momento del diagnóstico. Las antraciclinas, la terapia de dosis alta con ciclofosfamida, melfalán o, inhibidores del proteasoma como carfilzomib y bortezomib y fármacos inmunomoduladores (IMiDs), especialmente cuando se combina con esteroides, han sido asociados con eventos cardíacos en cierta medida en los pacientes con MM (128). Considerar que todo paciente con MM tiene riesgo de padecer una segunda neoplasia maligna primaria, lo que ensombrece el pronóstico.

**2.2.2.12.4 Tratamiento de la insuficiencia renal** : Es de vital importancia evitar y modificar las causas precipitantes de la IR (79). Se debe retirar todo medicamento potencialmente nefrotóxico (AINEs, aminoglucósidos, contrastes radiológicos, IECAS, ARA II y diuréticos) grado de recomendación A (84). Se debe tratar de forma intensa la deshidratación y las infecciones concomitantes (9). La deshidratación empeora la IR en el MM. La hidratación enérgica ( $\geq 3\text{L/d}$  o  $2\text{L/m}^2/\text{d}$ ) debe iniciarse con la terapia antimielomatosa, grado de recomendación B (84). Se debe administrar fluidoterapia con suero salino fisiológico a 150 mL/hora para producir una diuresis elevada ( $>3\text{ L/día}$ ) y así reducir la concentración en el túbulo de CLL minimizando con ello su riesgo de precipitación. Con una hidratación adecuada se puede revertir la IR en algunos pacientes (88). La alcalinización de la orina no aparentemente no aporta ventajas (grado de recomendación B) (84).

La hipercalcemia cuando es leve (10,5-11,6 mg/dL) se maneja con hidratación oral o intravenosa; si es moderada ( $\geq 11,6\text{ mg/dL}$ ) una hidratación intravenosa con suero salino fisiológico será necesaria para promover la excreción renal de calcio (79). El uso de furosemida i.v. en el MM puede empeorar la IR ya que incrementa la concentración de cloruro sódico intraluminal, que precipita las cadenas ligeras libres y promueve la formación de cilindros, por lo que debería evitarse (144). Debemos observar que no se genere una sobrecarga de volumen, sobre todo en los pacientes oligúricos, monitorizándolos con una toma de presión venosa central (79).

Los bifosfonatos son fármacos muy eficaces para la corrección de una hipercalcemia tumoral, pero aumentan el riesgo de padecer una IR existente, pudiendo producir además hipocalcemia (145). Ante la presencia de la IR debe ajustarse su dosis en relación a la filtración glomerular y/o aumentar su tiempo infusión (146). Aún así hay probabilidad del riesgo de que produzcan una hipocalcemia sintomática y un deterioro de función renal, por lo que debe corregirse todo déficit de vitamina D antes de su utilización y monitorizar adecuadamente la calcemia y la función renal (147). El zoledronato es el bifosfonato de primera elección para manejar una hipercalcemia aguda asociada a un MM, debido su acción rápida, como por su efecto más sostenido en comparación con pamidronato (79). El uso de bifosfonatos en estas circunstancias cuenta con un grado de recomendación A (84). Sin embargo en la terapia de mantenimiento se opta por el pamidronato por su menor efecto nefrotóxico y posibilitar un ajuste mejor de la dosis

en relación a la función renal del paciente: así con un aclaramiento de creatinina entre 50-70 mL/min se deben de administrar 90 mg de pamidronato cada 2 meses, cuando el aclaramiento de creatinina esté entre 30-50 mL/min administraremos en una infusión de 4 horas 60 mg de pamidronato cada 3 meses, y cuando el valor sea menor de 30 ml/min se administrarán 60 mg de pamidronato en una infusión de 6 horas cada 6 meses (148). El denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación y supervivencia de los osteoclastos, tiene un efecto antirresortivo por lo que se emplea generalmente en la osteoporosis (60 mg sc cada 6 meses); además está indicado en las metastasis óseas con mayor dosis (120 mg sc cada 4 semanas) (149); es superior al zoledronato (150), siendo capaz de controlar la hipercalcemia tumoral persistente o recidivante refractaria a bifosfonatos (151). Puede utilizarse con seguridad en el MM con una IR asociada ya que minimiza el riesgo de ocasionar una hipocalcemia grave y prolongada que presentan los bifosfonatos (152). El IMWG le otorga un grado de recomendación C aconsejando vigilar cuidadosamente la calcemia (84).

**Diálisis:** El MM representa el 2% de todas las causas de diálisis. La hemodiálisis es la terapia de elección para aquellos pacientes que desarrollan una IR grave. Es la neoplasia que cursa con más frecuencia con una IRC terminal (86) y fue la primera en la que se recomendó la utilización de la diálisis. Si se consigue sobrevivir en diálisis durante los dos primeros meses, el tratamiento del MM con quimioterapia logra una respuesta del 40% y una mediana de supervivencia en torno a 2 años. Un estudio Europeo de 2010 muestra que la necesidad de una terapia de sustitución renal, en el MM, ha aumentado en los últimos 20 años, con una supervivencia de 0,91 años en comparación con los 4,46 años que tienen los pacientes dializados por otra causas (153). En el 2014 se realizó un estudio MM que indica que la necesidad de dialisis fue del 3,5% en los diagnosticados a partir de 2005 (154). Los MM dependientes de diálisis tienen una mortalidad 2,77 veces mayor que los dializados por otras patologías (155). Las causas más comunes de respuesta del MM con IR grave en diálisis son la propia neoplasia (36,1%), los eventos cardiovasculares (17,2%) y las infecciones (14,7%) (153). A pesar del elevado riesgo de infección intrínseco a la diálisis peritoneal ambulatoria continua también se ha empleado en la IRC asociada al MM, la tasa de peritonitis registrada (1 episodio cada 14,4 meses) no ha sido muy alta. Algunos estudios sugiere que una menor tasa de infección que con la hemodiálisis (156).

La plasmaféresis elimina el 25% de las cadenas ligeras en un lapso de 3 semanas, sin embargo, una hemodiálisis ampliada (“*cutt-off*”), logra dializar a las cadenas ligeras y depura hasta el 90% durante un periodo de tiempo similar (157). En un estudio piloto con 19 pacientes afectados de MM los cuales recibieron diálisis diaria durante 8-12 horas utilizando una membrana Gambro HCO 1100, logrando en 13 de ellos, que ya estaban sin quimioterapia, una reducción de las cadenas ligeras libres sostenida; en una sesión se disminuían el 69% de las CLL $\kappa$  y el 71% de las CLL $\lambda$ , 14 pacientes (mediana de 24 días) lograron abandonar la diálisis (158). En un ensayo multicéntrico con 67 pacientes tratados con quimioterapia con los nuevos fármacos y diálisis extendida, demostró  $\geq 50\%$  de disminución de las cadenas ligeras en el 68% de los casos al día 12 y del 83% al día 21, consiguiendo abandonar la diálisis la mayoría de ellos, salvo los que tuvieron un retraso en el inicio del tratamiento; el análisis multivariante revela que la reducción de las cadenas ligeras libres los días 12 y 21 influyeron para el abandono de la diálisis (159). Hay autores que no la recomiendan hasta que exista mejor información procedente de estudios randomizados (160). En Europa un estudio multicéntrico en curso (EuLITE) con hemodiálisis extendida, en 90 pacientes con mieloma e insuficiencia renal diagnosticados por biopsia y tratados con Bortezomib, que compara la validez de los dializadores de grandes poros Gambro HCO 1100 frente a la hemodiálisis estándar (161); y el otro estudio (MYRE), también en curso y analizan a largo plazo el papel de esta técnica para poder estandarizarla (162). En 2015 una serie de 21 pacientes con un MM de novo en diálisis tratados con hemodiálisis ampliada logra el abandono de la terapia sustitutiva en el 76% (169). En la última revisión de IMWG de 2016 se le otorga un grado de recomendación B (84).

**Los corticoides** ejercen su efecto citotóxico sobre las células mielomatosas por inhibición de las células NF $\kappa$  B activadas por estimulación de la síntesis de la IL-6 y de CL $\kappa$ . A altas dosis mejoran la IR en los MM de reciente diagnóstico (164). Por ello, algunos autores aconsejan iniciar cuanto antes un tratamiento con dosis elevadas de dexametasona (DEX, 40 mg/día) hasta la elección del tratamiento antimieloma indicado (79). En un estudio con MM de novo el tratamiento primario con dexametasona en pulsos intermitentes obtuvo una reducción del 75% en del componente monoclonal en el 43%, un 15% menor que la obtenida con vincristina, adriamicina, dexametasona (VAD), pero con menores complicaciones graves (4%



versus 27%). En otro estudio con MM e IR que reciben QT con dexametasona a grandes dosis, con o sin los nuevos quimioterápicos, la mejoría la función renal es evidenciada en el 73% de los casos, con una mediana de 1.9 meses; consiguiendo una reversibilidad de la IR en el 80% de los casos, mediana de 0,8 meses, en el grupo que recibe dexametasona y los nuevos fármacos (165). El uso de dexametasona a dosis altas en el curso del primer mes de terapia cuenta con un grado de recomendación B según el IMWG (84).

El uso de **bortezomid** ha demostrado seguridad y efectividad en el tratamiento del MM con IR asociada (166). Esta se revertirá de forma parcial o completa, en la mayoría de los casos, y con una baja toxicidad comparada la del grupo con función renal normal (167). La respuesta es más rápida que con un quimioterápico convencional, incluidos los inmunomoduladores (124). El uso bortezomid, melfalán y prednisona (BMP) es también efectiva en los pacientes con una IR moderada, obteniendo un 44% de reversibilidad de la IR(168). Se considera en la actualidad que las terapias basadas en bortezomid son el tratamiento de elección para todos los pacientes con un MM de reciente diagnóstico que, con IR, sobre todo si ésta es grave (169); grado de recomendación A (84). Es un fármaco bien tolerado, eficaz, viable y seguro, que no precisa ajuste renal de dosis y que su administración junto con dexametasona produce una respuesta satisfactoria y rápida (170). También se puede administrar por vía sc, grado de recomendación A (84). El tratamiento con bortezomid consiguen una gran respuesta renal, logrando hasta en el 50% el abandono de la diálisis y con ello el aumento de la supervivencia (25). Este fármaco es altamente efectivo utilizado en hemodiálisis extendida consiguiendo un abandono de la diálisis en el 76% de los casos (mediana 32 días) y una disminución de las cadenas ligeras libres >90% (163). Además, algunos estudios sugieren que bortezomid tiene también cierto efecto nefroprotector, al inhibir la cascada inflamatoria del microambiente renal (171).

**Talidomina (TAL)**, es un inmunomodulador (IMDI) de primera generación, su depuración no depende de la función renal (172). Su uso en combinación con altas dosis de dexametasona, con o sin bortezomid, ha demostrado una reversibilidad de la IR en el 80% en los pacientes no tratados previamente (165). En pacientes con función renal <50 mL/min TAL-DEX previa a un trasplante autólogo, obtuvo una 74% de respuestas parciales con un 26% de muy buenas respuestas; a nivel renal mejoró la función renal en el 82% de los que obtuvieron una respuesta parcial comparados

al 37% de los que no la presentaron (173). En un estudio de 20 pacientes con MM avanzado, refractario o en recaída con IR (3 de ellos en diálisis) tratados con TAL en monoterapia (mediana de respuesta a las 6 semanas) o con DEX (mediana de respuesta las 4 semanas), se obtuvo una RP en 9 pacientes con una mejoría de la FR en 12/15 de los que respondieron al tratamiento; la toxicidad en ambas pautas fue similar a la que presentaron los MM con una FR normal (174). En algunos casos con  $Cr \geq 3$  g/dL TAL puede provocar letargia, neuropatía grave, bradicardia, estreñimiento, e hiperkaliemia (175). El IMWG le otorga un grado de recomendación B, pudiendo administrarse en casos de IR sin modificar dosis, grado recomendación A (84).

**Lenaledomida (LEN)** es inmunomodulador de segunda generación, junto con dexametasona fueon evaluadas en el MM con IR en un ensayo multicentrico en fase III sin observarse diferencias en las respuestas, tiempo de progresión y supervivencia libre de progresión entre los grupos; sin embargo el primer grupo tuvo una supervivencia de 38,9 meses, 29 el segundo y 18,4 meses el primero; con una respuesta renal del 72%; el efecto secundario mas frecuente fue citopenias lo que motivo la suspensión del tratamiento en los pacientes con IR (176). Un estudio con pacientes con MM e IR procedentes de cuatro Hospitales Alemanes, tratados con LEN-DEX, evidencia una tasa de respuestas del 84% y con un 42% de respuestas renales con una mediana de 28 días hasta la primera respuesta (177). En un estudio español retrospectivo de pacientes con MM refractario o en recaída en diálisis tratados con LEN-DEX se obtuvieron un 29% de respuesta completa y un 29% de PR; un paciente pudo abandonar la diálisis (178). El riñón es su principal via de eliminación, teniendo un 84% de eliminación por via urinaria en los pacientes con FR normal; disminuyendo progresivamente su aclaramiento renal al 69% en los pacientes con una FGe de 50-80 mL/min, al 38% en los que tienen una FGe de 30-49 mL/min y al 43% en los que presentan un FGe < 30 mL/min; una sesión de 4 horas de hemodiálisis elimina tan solo el 31% de la dosis administrada (179). Se debe ajustar la dosis de LEN a la función renal: 25 mg/día con > 50 mL/ min, 10 mg/día con 30-50 mL/min, 15 mg cada 48 horas con < 30 mL/min sin diálisis, y en los dializados 5 mg tres veces por semana administrados al día siguiente del proceder (180). Un grado de recomendación B le otorga el IMWG para su uso en IR leve-moderada y debe de ajustarse su dosis de acuerdo con la función renal (grado A). En casos de IR grave o en pacientes con hemodiálisis además de ajustar

su dosis debe monitorizarse cuidadosamente una eventual toxicidad hematológica (grado B) (84).

**El trasplante renal (TR)** sigue siendo aún controvertido debido a la naturaleza incurable como es el MM; se puede considerar en la nefropatía por cilindros y en la amiloidosis AL, pero no en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras glomerular (181). El 1,4% de los pacientes con un MM que se encuentran en diálisis reciben finalmente un TR, un tercio de ellos provenientes de un donante vivo, según recoge el registro de la Asociación Europea de Riñón y Diálisis, obteniendo una supervivencia media de 9,6 años (153). Las guías de buena práctica Europeas para el trasplante renal indican un periodo de al menos 2 años entre la aplicación de una terapia exitosa para el MM y la realización del trasplante renal (182). En el contexto de una gammapatía monoclonal de significado incierto, el trasplante renal parece adecuado si la causa del daño renal no está producida por ella, aunque se describe que durante su seguimiento post-TR existe una mayor incidencia de Linfoma no Hodking de célula grande (183).

#### **2.2.2.13. Pronóstico**

En cuanto al pronóstico de esta enfermedad ha presentado notables modificaciones en los últimos años, sobre todo en lo concerniente a la supervivencia (de 28 meses en la década de los ochenta, actualmente a los 36-42 meses) como en su forma de predicción (33). Solamente la edad puede añadir algún valor adicional, además de los valores mencionados. Prueba de ello es la supervivencia prolongada (> 5 años) se asoció con edad menor a 60 y la supervivencia menor 2 años pasados la sexta década de vida (185).

Los pacientes con MM de alto riesgo tienen un pronóstico desfavorable, con una mediana de supervivencia de 2-3 años (así presenten autotrasplante), en tanto la supervivencia en los de riesgo estándar es de 6-7 años (110). Tenemos el sistema de puntuación empleado en Francia que combina la  $\beta$ -2 microglobulina y por lo menos una de las dos anomalías citogenéticas más desfavorables, por ejemplo, la delección 17p y la translocación 4; 14 [t (4; 14)], pero una gran cantidad de pacientes que conocemos no tiene esas alteraciones genéticas y tienen factores pronósticos muy adversas. Otras incluyen al lactato deshidrogenasa (90) (186) (187). En ciertas poblaciones, se ha observado que los marcadores que empleamos no son muy

útiles, como es el caso de pacientes con insuficiencia renal terminal o en pacientes de edad avanzada y diagnóstico de MM, pues los factores como comorbilidad y la edad muy avanzada (mayores de 80 años) son marcadores de pronóstico que influirán la manera de tratar a los pacientes (188). Los datos actualizados del año 2010 muestran que la supervivencia media de una IR grave en el MM ha aumentado, pero tan sólo hasta los 10 meses (188). Un estudio publicado en 2015 señala que en los pacientes con MM con un FGe < 60 mL/min la supervivencia media fue menor que los que no tuvieron IR; la supervivencia fue mejor si recibieron una quimioterapia basada en Bortezomib (60 meses) que los comparados con una quimioterapia convencional (27 meses) (189). La presencia de una IR en un MM produce otros múltiples efectos deletéreos, ya que dificulta por una parte administrar la dosis adecuada de fármacos antineoplásicos, produce trastornos electrolíticos, aumenta la susceptibilidad a las infecciones, aumenta la estancia hospitalaria y disminuye la calidad de vida (88). Una reducción de las cadenas ligeras libres del 60% en los primeros 21 días de tratamiento consigue que el 71% de los pacientes sean independientes de la diálisis o bien mejoren su respuesta en relación al diagnóstico; los que recuperan FR tienen una supervivencia de 42,7 meses respecto a 7,8 meses del grupo que no lo hace (190). Las muertes tempranas en un MM (60 días) ocurren en el 10% de los casos y se atribuyen a infección (45%) e IR (28%); y la existencia de una IR grave aumenta esta mortalidad temprana hasta el 30% (191). En 2016 se publica un estudio con 621 pacientes indica que, en el MM, la insuficiencia renal, fue el único factor presente en todos los puntos de corte de mortalidad (2, 6 y 12 meses) (192). La mediana de supervivencia de estos pacientes era menor a 1 año tras un tratamiento con quimioterapia convencional (193). Mejor pronóstico van a tener los pacientes que recuperan la función renal, logrando inclusive tener una supervivencia comparada a la del grupo que no presenta IR al momento de ser diagnosticados. Pero en un estudio de la clínica Mayo publicado en 2015 se observa una respuesta renal completa en una gran proporción de los pacientes tratados con los nuevos fármacos respecto a los tratados con quimioterapia convencional, pero manteniendo una supervivencia global inferior a la de los que no tuvieron una IR al diagnóstico (28). La recuperación de función renal en el MM llega a ser hasta del 20- 60%, de acuerdo con las recientes series publicadas de acuerdo el parámetro que se emplee para definirlo. En otro gran estudio realizado, con 423 pacientes con diagnóstico de MM de los que el 22%

debuta con IR, se describen los siguientes factores predictores de reversibilidad (definida como Cr < 1,5 mg/dL): Cr al debut < 4 mg/dL (reversibilidad del 50% en comparación con el 10% de los que tienen una Cr > 4 mg/dL), hipercalcemia  $\geq$  11,5 mg/dL y excreción urinaria de cadenas ligeras libres < 1 g/24 horas; la mediana de supervivencia global fue de 9 meses, y aumentaba hasta los 28 meses si se revertía la IR en comparación con los 5 meses del grupo en que no se da la recuperación renal. El tiempo necesario para recuperar función renal es habitualmente menor a dos meses, una minoría de pacientes necesitan hasta 4 meses, y a partir aquí la recuperación de función renal es ya muy improbable (99). Los pacientes que no consiguen revertir la IR requieren de diálisis en un 2-12% de los casos. La diálisis representa un gran impacto en la supervivencia del MM con una supervivencia media de 10,2 meses, como recoge un estudio de 20 años; el 82% de los MM requirieron diálisis en su presentación, con una mejor supervivencia en el grupo que recupera función renal (17%) respecto al que no lo hace (188). Series más recientes evidencian que afortunadamente unas tasas de recuperación renal del cercanas al 60% en pacientes dializados con una mejoría notoria en la supervivencia (190).

#### **2.2.2.14. Criterios de respuesta al tratamiento**

Los criterios de respuesta al tratamiento han sido revisados por el Grupo Internacional de trabajo de MM: IMWG (34) y por el grupo europeo de trasplante de médula ósea (194):

**Respuesta completa estricta (Rce):** RC como se define abajo más índice normal de cadenas ligeras libres y ausencia de células clonales en la médula ósea comprobada por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.

**Respuesta completa (RC):** inmunofijación negativa en suero y orina desaparición de cualquier plasmocitoma de tejido blando y células plasmáticas en la médula ósea  $\leq$  5%.

**Respuesta parcial muy buena: (RPMB):** proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis o disminución de valores en suero mayor igual al 90% más nivel en orina < 100 mg/24 horas

**Respuesta parcial (RP):** Disminución de la concentración de proteína M en sangre  $\geq$  50% y en orina  $\geq$  90% o < de 200 mg /24 horas

Si no se puede medir los niveles de proteína M en suero u orina: se requiere una disminución  $\geq 50\%$  de la diferencia entre los valores de CLL involucradas y no involucradas.

Si los niveles séricos y urinarios de proteína M y los valores séricos de CLL no se pueden medir: se requiere una disminución de las células plasmáticas en la médula  $\geq 50\%$  si los valores basales eran  $\geq 30\%$ .

Además de los criterios ya expuestos sí estaban presentes inicialmente también se requiere una reducción del tamaño del plasmocitomas del tejido  $\geq 50\%$

**Enfermedad Estable (EE):** no alcance los criterios de RC RPMB RP o PE

**Progresión de la enfermedad (PE):** uno o más de los siguientes criterios

Aumento  $\geq 25\%$  respecto a los niveles basales en:

Proteína M sérica +/- o aumento absoluto  $\geq 0.5$  mg/ L

Proteína M urinaria +/- o aumento absoluto  $\geq 200$  mg/ 24 horas

La diferencia entre los niveles de CLL involucrados involucradas + aumento absoluto  $\geq 10$  mg/ dl (en pacientes en los que no se pudo medir la proteína M plasmática o urinaria).

Recuento de células plasmáticas medulares + 5% absoluto  $\geq 10\%$

Desarrollo definido de nuevas lesiones óseas o de plasmocitomas de los tejidos blandos

Aumento definido del tamaño de lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos ya existentes

Desarrollo de hipercalcemia atribuida a un desorden proliferativo de células plasmáticas.

**Recaída clínica:** requiere uno o más de los parámetros siguientes:

Indicadores directos de aumento de enfermedad y/o disfunción Orgánica (CRAB)

Desarrollo de nuevos plasmocitomas en tejidos blandos o lesiones líticas

Incremento definido de tamaño de los plasmocitomas o de las lesiones óseas ya existentes (incremento definido = incremento del 50% y al menos 1 cm)

Hipercalcemia ( $>11.5$  mg/dl)

Descenso de la hemoglobina de 2 gr/dl o más

Incremento de la creatinina en suero de 2 mg/dl o más.

**Recaída a partir del RC:** uno o más de los siguientes criterios:

Reaparición en suero u orina de la proteína M comprobada por inmunofijación o electroforesis

Desarrollo de células plasmáticas en la médula ósea  $\geq 5\%$

Aparición de cualquier otro signo de progresión

Esta categoría es utilizada solo si la variable estudiada en la supervivencia libre de enfermedad.

**Remisión completa (RC):** ausencia de paraproteína en suero u orina durante 6 semanas de acuerdo con la inmunofijación  $< 5\%$  de las células plasmáticas en las biopsias de la médula

Si la ausencia de proteína M se mantiene por 6 semanas no es necesario repetir la biopsia de médula

Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas

Desaparición del plasmocitoma de tejido blando.

**Respuesta casi completa (RcC):** disminución de proteína M en suero u orina del 100% pero inmunofijación positiva o no realizada.

**Remisión Parcial (PR):** todos los siguientes durante 6 semanas:

Disminución de la paraproteína en suero  $\geq 50\%$

Disminución de la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas  $\geq 90\%$  o a niveles  $<$  de 200 mg

Mieloma no secretor: disminución de células plasmáticas en el aspirado de médula y en la biopsia  $\geq 50\%$

Disminución del tamaño del plasmocitomas de tejido blando  $\geq 50\%$

Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas.

**Respuesta Mínima (RM):** todos los siguientes durante 6 semanas:

Disminución de paraproteína en suero del 25 al 49%

Disminución de la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas de 50-89%, que aún exceden los 200 mg

Mieloma no secretor: disminución del 25 -49% en las células plasmáticas en el aspirado de médula y la biopsia

Disminución del tamaño del plasmocitomas en tejido blando en 25 -49%

Sin aumento del tamaño ni la cantidad de las lesiones osteolíticas

**Enfermedad Estable (EE):** sin cambios: no cumple los criterios para RM ni EP

Meseta: valores estables ( $\pm 25\%$  del valor de respuesta determinada) durante 3 meses

**Progresión De La Enfermedad (PE):** uno o más de los siguientes, confirmados por al menos un estudio repetido:

Aumento de la paraproteína en suero del 25% más incremento absoluto  $\geq 5$  g/L.

Aumento del 25% en la excreción urinaria de cadena liviana en 24 horas más incremento absoluto mayor igual de 200 mg.

Aumento del 25% en las células plasmáticas en el aspirado de médula o en la biopsia más incremento absoluto  $\geq 10\%$

Incremento definido del tamaño de las lesiones óseas existentes o los plasmocitomas de tejido blando

Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas del tejido blando

Aparición de hipercalcemia no atribuible a otras causas.

### **2.3. Definiciones de términos básicos:**

**Fecha de nacimiento:** definido concretamente por el día, el mes y el año en que tiene lugar un suceso.

**Identidad sexual:** la identidad sexual representa a la forma la que el individuo se identifica como hombre o mujer desde el punto de vista del género.

**Lugar de nacimiento:** hace referencia a la condición, estado o calidad de lo que es natural, así como el lugar de nacimiento de un individuo (estado, ciudad, país).

**Escala de clasificación y IMWG:** en 1975 se desarrolló el sistema de estadificación Durie- Salmon, este aún se utiliza prácticamente en todo el mundo porque brinda una buena correlación directa de las características clínicas de cada paciente de manera individual. Los pacientes en estadio I tienen mieloma indolente o asintomático y los pacientes en estadio II y III mieloma activo o sintomático.

En el 2005 se creó un nuevo sistema por parte del grupo Internacional del Trabajo de mieloma (IMWG); después de evaluar diversas variables concluyeron que la combinación de beta-2-microglobulina y albúmina sérica representan el mejor poder de predicción.

Debido a su simplicidad, reproductibilidad, costo accesible el Sistema de Estadificación Internacional (ISS del inglés International Staging System) es el usado con más frecuencia en la actualidad.



**Definiciones KDIGO/DDOQI:** ERC se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Posterior a la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de filtrado glomerular (FG) y albuminuria y según la etiología. De la clasificación previa de la ERC se conserva como definitorio el umbral de FG de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y el grado 3 se subdivide en G3a y G3b, según la tasa de filtrado glomerular esté entre 59 y 45 o entre 44 y 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, respectivamente. Así mismo, se deberá clasificar la albuminuria en cualquier grado de FG. Se debe sustituir el término “microalbuminuria” por el de albuminuria moderadamente elevada. La albuminuria se clasificará como A1, A2 o A3, según el cociente de albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea menor de 30, de 30 a 300 o mayor de 300 mg/g, respectivamente

**Diálisis:** la diálisis se puede utilizar para tratar enfermedad del riñón crónica de los pacientes o la insuficiencia renal aguda. Hay dos tipos de diálisis: peritoneal y hemodiálisis. Las dos abarcan el uso de un líquido llamado dializado, el ambiente usado para llevar las impurezas y el desecho lejos de la sangre

**Historia clínica (HCL):** relación ordenada de los antecedentes clínicos de un paciente y de otros datos obtenidos mediante interrogatorio, observación y otros exámenes complementarios con el objetivo de lograr un diagnóstico correcto y establecer un tratamiento de la enfermedad que padece. La historia clínica contempla los tópicos de filiación personal, antecedentes familiares, antecedentes personales (fisiológicos y patológicos), enfermedad actual y anamnesis Se puede definir la historia clínica como un documento legal de la rama de la medicina que surge del contacto entre el paciente y un profesional de la salud donde se recoge la información relevante acerca de la salud del paciente de modo que se pueda ofrecer una atención correcta y personalizada.

**Dosis del medicamento:** la dosis es la cantidad del medicamento que contiene la medida exacta del principio activo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente y le resuelve el problema de salud para el que ha estado indicado.

La dosis puede clasificarse en:

Dosis subóptima o ineficaz: es la dosis más alta que no produce efecto farmacológico apreciable.

Dosis mínima: es una dosis pequeña y en la que comienza a producir un efecto farmacológico evidente.

Dosis máxima es la cantidad mayor que puede ser tolerada sin ocasionar efectos tóxicos.

**Tasa de filtrado glomerular (TFG):** estudio empleado para verificar qué tan bien están funcionando los riñones. Concretamente proporcionan un cálculo estimado de la cantidad de sangre que pasa a través de los glomérulos cada minuto. Los glomérulos son los filtros pequeños en los riñones que depuran los residuos de sangre. Según la National kidney Foundation, los parámetros normales van de 90 a 120 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La TFG es estimada por una ecuación desarrollada por el grupo de colaboración de epidemiología de insuficiencia renal crónica (Chronic Kidney Disease Epidemiology, CKD- EPI).

**Nivel de hemoglobina (Hb):** es el análisis que mide los niveles de hemoglobina en sangre. La hemoglobina es un componente de los glóbulos rojos, es una proteína que conduce al oxígeno a los de los pulmones al resto del cuerpo. Los niveles anormales de hemoglobina podrían ser signos de un trastorno de la sangre. Se mide mediante un examen sanguíneo. La Hb se expresa usualmente en gramos por decilitro (g/dl) de sangre, un nivel bajo de ésta en la sangre se relaciona directamente con un nivel bajo de oxígeno. Los valores se encuentran menos de 13.5 g/dl en un hombre o menos de 12g/dl en una mujer, en los niños los valores normales varían según la edad. Los niveles bajos de hemoglobina usualmente indican que una persona tiene anemia, también puede ser causado por otras condiciones como enfermedad renal y quimioterapia para el cáncer, lo cual impacta en la capacidad del cuerpo de fomentar glóbulos rojos.

**Medición sérica:** cuantificación en sangre de determinadas sustancias o proteína.

**Calcio sérico:** es una prueba de laboratorio para calcular la cantidad de calcio en la sangre.

Todas las células corporales necesitan de este mineral para funcionar. El calcio favorece a desarrollar huesos y dientes fuertes, además ayuda para la función

cardiaca y favorece la contracción muscular, las señales nerviosas y la coagulación sanguínea. Las cifras normales se encuentran en el rango de 8.5 a 10 mg/dl.

Los niveles más elevados que los valores indicados pueden deberse a:

Enfermedad de Addison

Nivel excesivo de vitamina D

Ingesta excesiva de calcio

VIH/SIDA

Hiperparatiroidismo

Tumor metástasis del hueso

Síndrome de leche y alcalinos

Mieloma múltiple

Hiperactividad de la glándula tiroides (hipertiroidismo)

Enfermedad de Paget

Inmovilización prolongada

Sarcoidosis

Tumores que producen una sustancia parecida a la PTH (hormona paratiroidea)

Uso de algunos medicamentos

**Muestra de orina:** es el estudio de la orina. Usualmente se realiza para comprobar si hay una infección de las vías urinarias, problemas renales o diabetes, o como un chequeo médico, si es ingresado al hospital, antes de una cirugía o en caso de embarazo. Éste también puede servir de seguimiento en algunas afecciones médicas y tratamientos.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

El grado de hipercalcemia, el grado de anemia, TFG inicial, nivel de  $\beta$ 2-microglobulina, el inicio temprano del tratamiento específico, el PCR y las comorbilidades del paciente, la edad de diagnóstico del mieloma y el sexo, son factores relacionados significativamente a la recuperación del compromiso renal en los pacientes con mieloma tratados con bortezomid más dexametasona en el hospital L.N.S. PNP en el periodo 2015- 2020.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Las diferentes variables que serán estudiadas en nuestro presente proyecto se han obtenido directamente de la historia clínica de los pacientes (informes y reportes médicos, analíticas y prescripción médica), o se han calculado indirectamente a partir de otras variables, o se han obtenido mediante el empleo de fichas de datos y encuestas.

Dentro de las variables a estudiar tenemos las: Clínicas (Laboratoriales y comorbilidades, manifestaciones de daño a órgano blanco) y demográficas; las cuales se expresan en detalle a continuación:

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Factores clínicos	Mieloma Múltiple	Cuantitativa	Escala de clasificación IMWG	Ordinal	GMSI Mieloma Latente o Smolderin Mieloma Sintomático	HCL
	Insuficiencia renal aguda en mieloma	Cuantitativa	Definiciones KDIGO/KDO QI	Nominal	AKIN I AKIN II AKIN III	Tasa filtrado glomerular

Tasa de filtrado glomerular inicial	Método para conocer el estado de la función renal y para el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de la enfermedad renal crónica (ERC) Es un cálculo que permite estimar la tasa real de filtrado glomerular y se basa en la concentración sérica de creatinina	Cuantitativa	-Depuración de creatinina en 24 horas - CKD EPI - MDRD	Ordinal	- Mayor de 90 ml/min/1.73 - 90 a 60 ml/min/1.73 - 59- 45 ml/min/1.73 - 44-30 ml/min/1.73 - 29- 15 ml/min/1.73 - Menos de 15 ml/min/1.73	HCL
Anemia	Disminución en la concentración de la hemoglobina, establecido los rangos de referencia normales dependiendo de la edad y sexo	Cuantitativa	Nivel de hemoglobina	Ordinal	Leve 12mg/dl - 11mg/dl Moderada 10 mg/dl – 7 mg/dl Severa < 7mg/dl	HCL
Hipercalcemia	Enfermedad en la que el nivel de calcio en la sangre está por encima del normal.	Cualitativa	Cálcio sérico	Dicotómica	Presencia Ausencia	HCL
Beta 2 Microglobulina	Polipéptido cuya medición en un análisis de sangre es usada como marcador tumoral usado como pronóstico	Cuantitativa	Medición sérica	Nominal	Normal Alta	HCL

Proteinuria de 24 horas	La proteinuria es la presencia excesiva de proteína en la orina, en cantidad superior a 150 mg en 24 horas.	Cuantitativa	Muestra de orina	Ordinal	Leve Moderada Masiva	HCL
Comorbilidad	Situación de padecer de dos o más enfermedades al mismo tiempo.	Cualitativa	HCL	Nominal	Diabetes Hipertension Gota	HCL
Proteína C Reactiva	proteína es producida por el hígado que se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo, son denominadas reaccionantes de fase aguda, que aumentan en respuesta a la inflamación.	Cuantitativa	Examen de PCR	Nominal	-positiva -negativa	HCL
Recuperación de la función renal	Capacidad del riñón del aumentar la tasa de filtrado glomerular desde un valor basal a un valor máximo	Cualitativa	Tasa de filtrado glomerular	Nominal	-La respuesta renal completa mejoría sostenida (es decir, que dura al menos dos meses) de la TFG desde menos de 50 ml/min al inicio hasta 60 ml/min. -La respuesta parcial renal mejoría sostenida de la TFG desde menos de 15 al inicio hasta 30 a 59 ml/min. -La respuesta renal menor mejora sostenida de la TFG inicial de menos de 15	HCL

						ml/min a 15 a 29 ml/min y si la TFG inicial mejoró de 15 a 29 ml/min a 30 a 59 ml/min	
	Terapia de reemplazo renal	La terapia de sustitución renal es el reemplazo de la función del riñón en pacientes con insuficiencia renal. Las técnicas utilizadas incluyen la hemodiálisis continuas, la hemodiálisis intermitente y la diálisis peritoneal	Cualitativa	Diálisis	Nominal	Hemodiálisis Diálisis peritoneal	HCL
	Tratamiento Inmunosupresor	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.	Cualitativa	Dosis del medicamento	Nominal	Dexametasona Bortezomid Lenalidomida	HCL
Factores Demográficos	Edad	El tiempo que ha vivido una persona al día de realizar el estudio	Cuantitativa	Fecha nacimiento	Razón	< 60 años 61 - 69 >70 /	DNI
	Sexo	Conjunto de características no biológicas asignadas a hombres y mujeres	Cualitativa	Identidad sexual	Nominal	Varones Mujeres	DNI

	Grupo étnico	Grupo de personas que comparten una cultura similar (creencias, valores y comportamientos), idioma, religión, antepasados y otras características	Cualitativa	Lugar de nacimiento	Nominal	Mestizo Afroamericanos Caucasica	Visualización directa
--	--------------	---	-------------	---------------------	---------	--	-----------------------



## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1. Diseño metodológico

Investigación de tipo cuantitativa. Según la intervención del investigador, observacional; según el alcance, descriptiva, de diseño correlacional; según el número de medición de las variables de estudio, transversal; según el momento de recolección de datos, retrospectiva.

### 4.2. Diseño muestral

**Población universo:** pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el hospital LNS PNP en el periodo 2015 – 2020.

**Poblacion de estudio:** La población de estudio está conformada por todos los pacientes que tienen diagnóstico de mieloma, con compromiso renal en el Hospital PNP Luis N. Sáenz el periodo 01 de enero 2015 al 31 de diciembre 2020.

**Tamaño de la muestra:** en este tipo de estudio vamos a incluir una población censal de 50 pacientes debido a la baja prevalencia de la enfermedad a nivel nacional.

**Muestreo o selección de la muestra:** para la realización de la muestra haremos uso de las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple y compromiso renal en el hospital LNS PNP en el periodo 2015 – 2020 para lo cual haremos un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Tenemos en cuenta que éstos pacientes son en un inicio captados y tratados por el servicio de Hematología quien son los que inician el tratamiento según esquemas diversos, y los pacientes que tienen compromiso renal son referidos al servicio de nefrología para el manejo conjunto.

**Criterios de selección:** La definición de insuficiencia renal (IR) al debut de un MM se ha efectuado atendiendo a dos parámetros:

1-Creatinina plasmática (CrP)  $\geq 2$  mg/dL. Este es el punto de corte usado habitualmente en la práctica médica: clasificación de Durie & Salmon de 1975, y definición de 2003 (IMWG).

2- Filtrado glomerular estimado (FGe)  $< 60$  mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se utilizó la fórmula MDRD-4 original: FG estimado =  $186 \times (\text{CrP}/88,4)^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$ .

Por lo previamente descrito se ha establecido un año como periodo de estudio ya que en este intervalo de tiempo podremos seleccionar mejor a los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión señalados a continuación:

**Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple según criterios establecidos con o sin compromiso renal al momento del diagnóstico

Que incluyan en su esquema de tratamiento al bortezomid o Lenalidomida más dexametasona, solo o en combinación

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes que requieran terapia de reemplazo renal por insuficiencia renal aguda a causa del mieloma múltiple en cualquier momento del diagnóstico

**Criterios de exclusión**

Pacientes que tengan contraindicaciones para recibir terapia con biológicos

Pacientes candidatos a trasplante autólogo o heterólogo

Pacientes con otros trastornos crónicos establecidos diferentes de la ERC que produzcan anemia.

Pacientes que en los últimos 6 meses hubieran tenido como antecedente algún ingreso hospitalario.

Pacientes en quienes los exámenes auxiliares, que determinan los parámetros laboratoriales empleados en su evaluación médica, no ha sido realizado en las 3 semanas previas a la fecha de inclusión del estudio.

**4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

De acuerdo al diseño de estudio mencionado la recolección de datos se realizará mediante cuestionarios previamente elaborados y validados que deberán permitir datos como edad, sexo, estado basal al momento del diagnóstico, función renal al momento del diagnóstico, alteraciones laboratoriales, comorbilidades y tipo de tratamiento instaurado al inicio como principales variables; todo ello deberá ser respondidos en base a la revisión de historias clínicas de los pacientes del servicio de hematología y nefrología del hospital LNS PNP en el periodo de estudio comprendido desde primero de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre

del 2020, la información recolectada permitirá hacer una descripción de cuáles son los factores asociados a la recuperación de la función renal en estos pacientes por lo cual las variables serán medidas en más de una oportunidad.

**a) Datos generales:** edad, sexo, capacidad funcional al inicio de la quimioterapia, fecha de diagnóstico del MM, insuficiencia renal aguda a causa del MM, fecha de inicio del primer tratamiento con quimioterápicos, grado de anemia e hipercalcemia, terapia de reemplazo renal, fecha de fallecimiento y fecha de la pérdida del seguimiento.

**b) Tipificación del MM**

**c) Bioquímica/laboratorial:** albúmina (g/dL), hemoglobina (g/dL), ácido úrico (mg/dL), creatinina plasmática (mg/dL), calcio corregido con la albúmina (mg/dL), PCR, depuración de creatinina en 24 horas

#### **Instrumento de recolección y medición de variables**

Para la recolección de los datos se utilizará los siguientes instrumentos: cuestionarios y fichas de registro elaborados en base a las variables de estudio en los pacientes con diagnóstico confirmado por aspirado de médula ósea y atendidos en el Hospital PNP Luis N. Sáenz el periodo 01 de enero 2015 al 31 de diciembre del año 2020.

El cuestionario y ficha de recolección se encuentra en la sección de anexos, así como el tiempo estimado de recolección de datos. Para completar el cuestionario elaborado se realizará la revisión de historias clínicas de pacientes registrados en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de hematología de hospital.

#### **4.4. Procesamiento y análisis de datos**

Para el procesamiento de los datos se utilizará el programa Excel y SPSS, para lo cual los datos obtenidos, para la comparación de medias se va utilizar el test de Student para datos pareados y no pareados. Las variables cualitativas discretas serán comparadas con chi cuadrado  $X^2$  con la corrección de Yates.

#### **4.5. Aspectos éticos**

Como se detalló con anterioridad el estudio se realizará mediante la revisión de historias clínicas, por lo cual respetan los aspectos éticos, basados en los principios de respeto, búsqueda del bien y justicia que busca tratar con el debido respeto a las personas, por su capacidad de autodeterminación, a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente los pro y contra de sus decisiones, Lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación, Tratar a cada persona de acuerdo con lo que es moralmente correcto y apropiado, Dar a cada persona lo que le corresponde; basados en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud y dispone que la investigación experimental con personas se rija por la legislación especial sobre la materia y los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

### CRONOGRAMA

FASES	MES											
	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set
Redacción final del plan de tesis	X											
Aprobación del plan de tesis		X	X	X								
Recolección de datos					x	x	X	X				
Procesamiento y análisis de datos								X	x			
Elaboración del informe										x	X	
Revisión y aprobación de la tesis											X	
Sustentación												X
Publicación del artículo científico												X

## PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
<i>Bienes</i>	
- Libretillas	S/. 50.00
- Útiles de oficina	S/. 160.00
- Útiles de escritorio	S/. 180.00
<i>Servicios</i>	
- Fotocopias	S/. 120.00
- Digitación	S/. 50.00
- Recolección de información	S/. 80.00
- Anillados	S/. 30.00
- Encuadernación	S/. 30.00
- Pasajes	S/. 150.00
- Otros	S/. 100.00
Total	S/. 950.00

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sprangers B. Aetiology and management of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 722–724.
2. Dimopoulos M, Kaufman J, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y. et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma&Leukemia*. 2018; 18: 3,163-73.
3. Harousseau J, and Moreau P. Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2009; 360:2645-54.
4. Curado M, Oliveira M, Silva D y Souza D. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Medicine*. 2018; 7(5):2101–2108.
5. Dimopoulos M, Terpos E, Niesvizky R, Palumbo A. Clinical characteristics of patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Treatment Reviews*. 2015; 41: 827–835.
6. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E y Dimopoulos M. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. [Internet] 2016. [citado 22 de abril 2021]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1236915>
7. Yadav P, Cook M y Cockwell P. Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma. *Kidney Dis*. 2015; 1:241–257.
8. Chang CF, Chien W, Chung CH, Lee JC, Hsu S and Chen JH. Impact of hemodialysis on the prognosis of multiple myeloma: A nationwide population-based study and single-institute analysis. *Oncology Letters*. 2018; 16: 1991-2002.
9. Chanan-Khan A, San Miguel J, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos M. Novel therapeutic agents for the management of multiple myeloma patients with renal impairment. *clincancerres.aacrjournals.org*. [Internet]. 2012; [citado 7 de Febrero 2015]. Disponible en Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0498
10. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman I, Monga D et al. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 176–189.

11. Ramos W y Guererero N. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ [Internet]. 2018; [citado 17 de junio 2020]. Disponible en [https:// www.dge.gob.pe](https://www.dge.gob.pe)
12. Alvarado M, Álvarez J, Anaya I, De la Peña A, García L, Hernández E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex.* 2015; 16:306-332.
13. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010 – 2012. Registró de Epidemiología y Estadística de Cáncer. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Volumen 5, Lima 2016.
14. Kinga A, Gooding S, and Ramasamy K. Managing múltiple myeloma in the over 70s: A review. *Maturitas.* 2015; 80(2):148 -54.
15. Chu P. Managing multiple myeloma patients with renal failure. *Hong Kong Journal of Nephrology.* 2013; 15: 62-67.
16. Hari P, Romanus D, Luptakova K, Blazer M, Yong C, Raju A et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *Journal of Geriatric Oncology.*2018; 9: 138–144.
17. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M et al. Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients with Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. *Journal of Clinical Oncology* 38 [Internet] 2020. [citado 23 junio 2020]. Disponible en DOI [https://doi.org/10. 1200/JCO.20.00298](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00298)
18. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr S, Écotière L, LeBlanc R et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2020;135(21):1833-1846.
19. Peña C, Valladares X, Gajardo C, Russo M, Morales A, Correa G, Valjalo R. Prognostic impact of renal failure recovery in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *rev Med chile.* 2019; 147: 1374-1381.
20. De Vries JC, Oortgiesen B, Hemmelder M, Roon EV, Kibbelaar R, Veeger N, and Hoogendoorn M. Restoration of renal function in patients with newly diagnosed multiple myeloma is not associated with improved survival: a population-based study. *LEUKEMIA & LYMPHOMA.* [Internet 2017]. [citado 18 abril 2021]. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1277385>



22. Maiese E, Ainsworth CL, Le Moine JG, Ahdesmäki O Bell J, and Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2018; 40 (3): 480 -994
23. Oortgiesen B, Van Roon E, Joosten P, Kibbelaar RE, Storm H, Hovenga S et al. The role of initial clinical presentation, comorbidity, and treatment in multiple myeloma patients on survival: a detailed population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. [Internet 2017]. [citado 19 marzo 2020]. Disponible en: doi:10.1007/s00228-017-2227-1.
24. Bertolotti P, Pierre A, Rome S, And Faiman B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Seminars In Oncology Nursing*, [Internet] 2017. [citado 12 de octubre 2017]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.008>
25. Qian Y, Bhowmik D, Bond C, Wang S, Colman S, Hernández R K et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Medicine*. 2017; 6(7):1523–1530
26. Dimopoulos M A, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Eleutherakis-Papaikovou E, Migkou M et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *American Journal of Hematology*. 2016; 91: 499–502
27. Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016; 17:27–38
28. Sonneveld P and Broil A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016; 101(4):396-406
29. Gonsalves W, Leung N, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2015; 5, e296
30. Schmidts A et al. GFR estimation in lenalidomide treatment of multiple myeloma patients: a prospective cohort study. *Clinical and Experimental Nephrology*.

[internet 2017]. [citado 4 de enero 2018]. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1626-7>

31. Haynes R, Leung N, Kyle R, and Winearls C. Myeloma Kidney: Improving Clinical Outcomes?. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 19, No 5 (September), 2012: pp 342-351.
32. Liu MM, Xu HZ, Feng XM, Zhang Y, Liu YX. Clinical Research about Risk Factors and Reversible Predictors in Renal Impairment due to Multiple Myeloma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015 Jun;23(3):722-7. Chinese. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.024.
33. Navarro B, Cabañas V, Moreno M.J. Mieloma múltiple. *Enfermedades de la sangre*.13(20):1142-1148. [internet 2020]. [citado 23 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-vol-13-num-20-sumario-S0304541220X00217>
34. Kumar S et al. Multiple myeloma. *Nature Reviews | Disease Primers*, 3:17046 [internet 2017]. [citado 5 de mayo del 2018]. Disponible en <https://www.nature.com/articles/nrdp201746>
35. Rajkumar, S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15: e538-48.
36. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, de Rosa S, Kellum JA *et al*. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2016;42: 224-37.
37. Tandukar S, Palevsky P. Continuous renal replacement therapy. Who, when, why and how?. *Chest* 2019; 155:3;626-38.
38. Kyrtsolis M.C et al. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009; 46(2): 110-7.
39. Cheema P.K et al. Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(6): 686-93.
40. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2018; 93(8):1091–1110.

41. Hall M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Shinagare AB, Van den Abbeele AD. Imaging of Extraosseous Myeloma: CT, PET/CT, and MRI Features. *AJR*. 2010; 195: 1057-65.
42. Kis A et al. The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Lab Haematol*. 2003; 25(1): 41-6.
43. Kleber M et al. Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *Eur J Haematol*. 2009; 83(6): 519-27.
44. Umeda M, Okuda S, Izumi H, Sugasawa Y, Arai Ch, Natori K et al. Prognostic factors in elderly multiple myeloma patients aged 65 years or older: comparison with nonelderly patients with multiple myeloma. *Geriatr Gerontol Int*, 2004; 4: 238-244.
45. Katagiri D et al. Factors Associated with Recovery of Renal Function in Patients with Multiple Myeloma Who Were Treated with Hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2010; 117(1): c28-c32.
46. Umeda M, Okuda S, Izumi H, et al. Prognostic factors in elderly multiple myeloma patients aged 65 years or older: Comparison with nonelderly patients with multiple myeloma. *Ger Geron Inter*. 2004; 4: 238-244.
47. Kyrtonis M.C et al. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2009; 46(2): 110-7.
48. Terpos E et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents. *Eur J Haematol*. 2010; 85(2): 114-9.
49. Kim J.E, et al. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2010; 89(4): 391-7.
50. Greipp P.R, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23(15): 3412-20.
51. Panaroni C, Yee A. J, Raje N. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*. Ed, Springer Science- Business Media, LLC. 2017
52. Durie B. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1539-43.

53. Chawla S.S et al. Clinical Course and Prognosis of Non-Secretory Multiple Myeloma. *Eur J Haematol.* 2015; 95: 57-64.
54. Kyle R.A et al. Complete response in multiple myeloma: clinical trial E9486, an Eastern Cooperative Oncology Group study not involving stem cell transplantation. *Cancer.* 2006; 106(9): 1958-66.
55. Rossi D et al. Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma. *Cancer.* 2010; 116(9): 2188-200.
56. Kyrtsolis M.C et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007; 137(3): 240-3.
57. Van Rhee F et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood.* 2007; 110(3): 827-32.
58. Mateo G et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(10): 3661-7.
59. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple. *Med Clin (Barc).* 2007; 129: 104-115.
60. Pawlyn C et al. Physicians, paraproteins and progress: diagnosis and management of myeloma. *British Journal of Hospital Medicine.* 2019; 80: 122-245
61. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1):45-59.
62. Rajkumar S. V y Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer Journal*,10:94 [internet 2020] [citado 2 de diciembre 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00359-2>
63. Rajkumar, S.V, Landgren, O y Mateos M.V. Smoldering multiple myeloma. *Blood.* 2015; 125:3069–3075.
64. Ravi, P. et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2016;6: e454.
65. Raje N, Yee A J. How we Approach smoldering Multiple Myeloma 2020. *American Society of Clinical Oncology.* 2020;181(176):112-144.

66. Terpos E et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-66.
67. Alexander, D.D et al., Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 (12): 40-61.
68. Wadhera, R.K and Rajkumar S.V, Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(10):933-42.
69. Wu V, Moshier E, Leng S et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma: Predictive value of free light chains and group-based trajectory modeling. *Blood Adv*. 2018; 2:1470-1479.
70. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6: e454
71. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013; 27:680-685
72. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013; 27: 1738-1744
73. Lakshman A, Rajkumar S V, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J*. 2018; 8: 59-68.
74. Bergstrom D J et al. Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020; 7: 352-67.
75. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammaco F. Negative regulation of erythroblastoid maturation by Fas-L (+)/TRAIL (+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*.2002;99: 1305-1313.
76. Solís De la Rosa F et al. Nefropatía por mieloma múltiple. *Med Int Méx*. 2017;33(5):682-689.

77. Sathick I, Drosou ME, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *Journal of Nephrology, Italian Society of Nephrology*. 2019; 32:189- 198
78. Vakiti A, Padala SA, Mewawalla P. Myeloma Kidney. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). [internet 2020] [citado 3 de junio 2020]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499952/#!po=97.3684>
79. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood*. 2004;104(1):40-42.
80. Bird JM, Owen RG, D'Sa S et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol*. 2011; 154 (1):32-75.
81. Salavert Lletí M. Complicaciones infecciosas en el mieloma múltiple. *Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia*. 2017;8: 9-15.
82. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, Liu HT, Yu YB, Hsiao LT et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Infect Dis*. 2017; 6: 17- 33.
83. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11–22.
84. Mikhael J et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *American Society of Clinical Oncology*. 2019; 37(14): 1228-1263.
85. Dimopoulos, M.A et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016; 34(13): 1544-57.
86. Fernández A et al. Guías de Diagnóstico y Tratamiento Del Grupo Asturiano de Linfoma y Mieloma. *Protocolos de Actuación en Mieloma Múltiple. Principado de Asturias-2ª Edición*. 2012.
87. Korbet S. and Schwartz M. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(9):2533-45.
88. Liborio A.B, Abdulkader R, and Yu L, Timing of acute renal failure in multiple myeloma: two distinct outcomes? *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(12): 3207-8.
89. Dimopoulos, M, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 2008; 22(8):1485-93.
90. Becker N. *Epidemiology of Multiple Myeloma*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 183: 25-35.

91. Weaver C.J and Tariman J.D. Multiple Myeloma Genomics: Asystematic Review. *Seminars In Oncology Nursing*.2017;33(3):237-253.
92. Pawlyn C, Morgan G. Evolutionary biology of high-risk multiple myeloma. *Nature Reviews Cancer Volume*. 2017; 17: 543 – 556
93. Solís De la Rosa F et al. Nefropatía por mieloma múltiple. *Med Int Méx*. 2017;33(5):682-689.
94. Bridoux F et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney International*. 2021; 99:570–580.
97. Sakhuja, V., et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail*. 2000; 22(4): 465-77.
95. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583–596.
96. Chim, C.S, Li F.K, and Chan K.W. Cast nephropathy in multiple myeloma. *Haematológica*. 2004; 89(4): EIM08.
98. Chen K.J, et al. Multiple myeloma-associated cast nephropathy with crystal structure: case report and review of the literature. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10(6): 594-6.
99. Haubitz M, Peest D. Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 582-590.
100. Bladé J, Rosiñol L. Management of myeloma patients with renal failure. *Multiple myeloma and related disorders*. Ed. G. Gahrton, Durie BGM. New York: Oxford University Press. 2004.
101. Sethi S, Hanna M.H, and Fervenza F.C. Unusual Casts in a Case of Multiple Myeloma. *Am J Kidney Dis*. 2009; 5: 970-974
102. Jimenez V.H. Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances. *Int J Lab Hematol*. 2012; 34(4): 347-55.
103. Stompór T, Zablocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn*. 2012; 122: 443-8.
104. Nasr S, Markovitz GS, Stokes MB et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2004; 65: 85-96.
105. Santostefano M, Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies. *J Nephrol*. 2005; 18: 659-75.

106. Ramos R, Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, Grinyó JM. Afectación renal en las gammapatías monoclonales benignas: ¿una entidad infradiagnosticada? *Nefrologia*. 2008; 5: 525-530
107. Stratta P, Gravello L, Cena T et al. Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 patients white blood cell dyscrasias: A single center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 1: 31-42.
108. Blade J. and Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(6): 1231-46.
109. Rajkumar S. V, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91 (1):101119
110. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(1):21-33.
111. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012; 87(1): 78-88.
112. Cidoncha A, Pérez E, Vinuesa A, Zaro MJ, Zafra A, Valencia C., El proteinograma en la práctica clínica. *Med Integr*. 2001; 38: 127-132.
113. Beetham R. Detection of Bence-Jones protein in practice. *Ann Clin Biochem*. 2000; 37: 563-570.
114. Bladé J, San Miguel JF., Gammapatías monoclonales. 16 ed. *Medicina Interna*, ed. P. Farreras, Rozman C. Madrid: Elsevier. 2008.
115. Drayson M. et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with non-secretory multiple myeloma. *Blood*. 2001; 97(9): 2900-2.
116. Bradwell A. *Serum Free Ligh Chain Analysis (plus Hevylite) 6<sup>a</sup> ed.*, ed. T.B.S.G. Ltd. Birmingham, UK. 2010.
117. López L, García-Sanz R, San Miguel JF. Aplicaciones del test sérico de cadenas ligeras libres en las gammaptías monoclonales. *Med Clin (barc)*. 2010;135: 368-74.
118. Katzmann J, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensivity for detection of monoclonal ligh chains. *Clin Chem*. 2002; 48: 1437-44.



119. Dispenzieri A et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(2): 785-9.
120. Snozek C.L. et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*. 2008; 22(10): 1933-7.
121. McKenna R, Kroft SH. Plasma Cell Neoplasms. *Hematopathology*, ed. E. Jaffe, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber, DA. St Louis, Missouri.: Saunders. 2011.
122. Messiou C et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *radiology.rsna.org Radiology*. 2019; 291:5–13
123. Ángulo M, Llanos E, Culqui M. Mieloma Múltiple: Métodos de Diagnóstico. *Journal American Health*, 3: 2697-3421 [Internet 2020]. [citado 3 de febrero 2021]. Disponible en Doi: <https://doi.org/10.37958/jah.v3i2.27>
124. Ellis-Brokers L, McPhail S, Ives A, et al., Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer*. 2012; 107: 1220-6.
125. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* .2011; 46(6): 771-83.
126. Stringer S, Basnayake K, Hutchinson C, Cockwell P. Recent advances in the Patogenesis and management of Cast Nephropaty (Myeloma Kidney). *Bone Marrow Research*. 2011; 9: 493697
127. Suzuki K. Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin Exp Nephrol*. 2012; 16: 659-71.
128. Hari P et al. Prolonged Duration of Therapy Is Associated with Improved Survival in Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Routine Clinical Care in the United States. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018; 18 (2): 152-60
129. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-90.
130. Despiégl N et al. Health-Related Quality of Life of Patients with Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia Month*. 2018; 6:2152-2650.

131. Mateos M. V, González V. Smoldering Múltiple Myeloma: who and when to treat. *Clínical lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017; 6:2152- 2650.
132. Mateos M.V, Bladéb J, Lahuertab J.J, San-Miguel J. Tratamiento del mieloma múltiple asintomático: recomendacionesdel Grupo Español de Mieloma. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(11):517–523
133. Palumbo A, Anderson K. Medical Progress Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011; 364:1046-60.
134. Terpos E et al. Multiple Myeloma: Clinical Updates from the American Society of Hematology Annual Meeting 2018. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2019; 7: 324-36
135. Ugur Sahin, Taner Demirer. Current strategies for the management of autologous peripheral blood stem cell mobilization failures in patients with multiple myeloma. 2017 Wiley Periodicals, Inc. *JClinApher*.2017;1–14.
136. Joseph N, Gentili S, Kaufman J.L, Lonial S, Nooka A.K. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management. *Lima Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2017;1: S80-7
137. Sherbenou D. W, Mark T. M, Forsberg P. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: A New Wave of the Future. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2017; 9:545-554.
138. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *AmJHematol*. 2020; 95:548–567.
139. Hernández J, Gironella M. La realidad asistencial del tratamiento del mieloma múltiple de alto riesgo en España. *Med Clin (Barc)*. 2020; 154: 0315-319
140. Fernández D, Fernández C, Caballero A, Córdova A. Agentes inmunomoduladores (IMiDs): herramientas para el tratamiento del mieloma múltiple. *Rev Med Chile*. 2018; 146: 1444-1451.
141. Bazarbachi HA, Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. *Sprinter Nature*. 2019;33(10):2343-2357.
142. Lee O et al. Bisphosphonate guidelines for treatment and prevention of myeloma bone disease. *Internal Medicine Journal Royal Australasian College of Physicians*. 2017; 47: 938–951

- 143.** Decourt A et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 431-41
- 144.** Banaszekiewicz M et al. New Biomarkers of Ferric Management in Multiple Myeloma and Kidney Disease-Associated Anemia. *J. Clin. Med.* 2019; 8:1828-36. **145.** Durie B, Kyle RA, Belch A et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J.* 2003; 4: 379-98.
- 146.** Markowitz G., Fine PL, Stack JI et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64 281-9.
- 147.** Garcia-Sanz, R et al. Guidelines for the use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of the expert committee of the Spanish Myeloma Group from the PETHEMA group]. *Med Clin (Barc).* 2010; 134(6): 268-78.
- 148.** Henley D et al. Symptomatic hypocalcaemia and renal impairment associated with bisphosphonate treatment in patients with multiple myeloma. *Intern Med J.* 2005;35(12): 726-8.
- 149.** Pineda-Roman, M, Tricot G. High-dose Therapy in patients with plasma Cell Dyscrasias and Renal Dysfunction. *The kidney in Plasma Cell Dyscrasias.* Ed. G. Herrera, 153: 123- 60, Basel: Contrib Nephrol. Karger. 2007
- 150.** Lewiecki E.M. and Bilezikian J.P. Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91(1): 123-33.
- 151.** Lipton A et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012; 48(16): 3082-92.
- 152.** Hu M.I et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(18):1417-20.
- 153.** Cicci J.D et al. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014; 14(6): e207-11.
- 154.** Tsakiris D.J et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(4): 1200-6.

- 155.** Dimopoulos M.A et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.*2014; 25(1): 195-200.
- 156.** Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(6): 771-83.
- 157.** Ahmad M. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with renal failure due to multiple myeloma. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39(2): 629-33.
- 158.** Hutchison C.A et al., Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(3): 886-95.
- 159.** Hutchison C.A et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(4): 745-54.
- 160.** Hutchison C.A et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(10): 3823-8.
- 161.** Finkel K.W. Is high cut-off hemodialysis effective in myeloma kidney? *Semin Dial.* 2014; 27(3): 234-6.
- 162.** Hutchinson CA, Cook M, Heyne N et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial. *Trials.* 2008; 9: 55.
- 163.** Bridoux F and Femand J.P. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19(5): 333-41.
- 164.** Zannetti B.A et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol.* 2015; 90(7): 647-52.
- 165.** Bayraktar U.D, Warsch S and Pereira D. High-dose glucocorticoids improve renal failure reversibility in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2011; 86(2): 224-7.
- 166.** Kastritis E et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007; 92(4): 546-9.

167. Morabito F et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol.* 2010; 84(3): 223-8.
168. Dimopoulos M.A et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009; 9(4): 302-6.
169. Dimopoulos M.A et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36): 6086-93.
170. Roussou M et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk Res.* 2010; 34(10):1395-7.
171. Piro E, Molica S. A Systematic Review on the Use of Bortezomib in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: What Is the Published Evidence. *Acta Haematol.* 2011;126: 163-8.
172. Kastiris E, Dimopoulos MA, Blade J. Evolving Chemotherapy Options for the Treatment of Myeloma Kidney: A 40-Year Perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 19: 312-23.
173. Barlogie B et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol:* 2001;38(3): 250-9.
174. Tosi P et al. Thalidomide-Dexamethasone as Induction Therapy before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Renal Insufficiency. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(8): 1115-1121.
175. Tosi P et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed, or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol.* 2004; 73(2): 98-103.
176. Harris E, Behren J, Samson D et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure maybe associated with unexplained hyperkalemia. *Br J Haematol.* 2003; 122: 160-1.
177. Dimopoulos M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer.* 2010; 116(16): 3807-14.

- 178.** Oehrlein K et al. Successful treatment of patients with multiple myeloma and impaired renal function with lenalidomide: results of 4 German centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12(3): 191-6.
- 179.** Roig M, Ibañez A, GARCÍA I et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a Spanish multicenter retrospective study. *Lancet-Oncol.* 2010; 11: 29-37.
- 180.** Chen N et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47(12): 1466-75.
- 181.** Dimopoulos M.A et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. *Eur J Haematol.* 2010; 85: 1- 5
- 182.** Bansal T, Garg A, Snowden JA, McKane W. Defining the Role of Renal Trasplantation in The Modern Management of Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: 228-35.
- 183.** European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Parte I). *Nephrol Dial Transplant*, 15: p. (suppl 7). 2000
- 184.** Naina H, Harris S, Dispenzieri A et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance after Kidney Transplantation. *Am J Nephrol.* 2012; 35: 365-71.
- 185.** Bird J, Rhian F, Sirohi B et al. The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patient with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British society of blood and marrow transplantation study. *Br J Haematol.* 2006; 134: 385-90.
- 186.** Umeda M, Okuda S, Izumi H, et al. Prognostic factors in elderly multiple myeloma patients aged 65 years or older: Comparison with nonelderly patients with multiple myeloma. *Ger Geron Inter.* 2004; 4: 238-244.
- 187.** Kim J.E, et al. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2010; 89(4): 391-7.
- 188.** Mateo G et al. Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(10): 3661-7.

- 189.** Katagiri D et al. Factors Associated with Recovery of Renal Function in Patients with Multiple Myeloma Who Were Treated with Hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2010; 117(1): c28-c32.
- 190.** Haynes R.J et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(2): 419-26.
- 191.** Uttervall K et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse, and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One.* 2014; 9(7): e101819.
- 192.** Hutchison C.A et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6): 1129-36.
- 193.** Augustson B.M et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36): 9219-26.
- 194.** Rios-Tamayo R et al. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am J Hematol.* 2016; 91(7): 700-4.
- 195.** San-Miguel J, Bladé J. Multiple myeloma. 6 ed. *Postgraduate Haematology.*, ed. V. Hoffbrand, Catovsky D, Tuddenham EGD, Green AR. Oxford: Blackwell. 2011

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	diseño de estudio	Población	Instrumento de recolección
Factores clínicos y recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple complejo hospitalario luis nicanor saézn policía nacional del Perú 2015-2020	¿Cuáles factores clínicos y recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple complejo hospitalario luis nicanor saézn policía nacional del Perú 2015-2020	<p><b>Objetivo general</b> Determinar la relación entre los factores clínicos y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saézn Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Establecer la relación entre los factores clínicos, en su dimensión comorbilidades, y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saézn Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.</p> <p>Precisar la relación entre los factores clínicos, en su dimensión tratamiento de reemplazo, y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saézn Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.</p>	la hipercalcemia, el grado de anemia, el nivel de beta 2 microglobulina, PCR, el inicio temprano del tratamiento específico, y las comorbilidades del paciente asi como la edad de diagnóstico del mieloma, el sexo son Factores relacionados a la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el hospital de la policía nacional del Perú Luis Nicanor Sáez 2015-2020	observacional, analítico retrospectivo, diseño correlacional, no experimental	pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple e insuficiencia renal en el hospital de la policía nacional del Perú durante el periodo de 2015 al 2020	historias clinicas de los pacientes con diagnóstico de mieloma multiple en el hospital de la policia nacional del Perú durante el periodo de 2015 al 2020



		Identificar la relación entre los factores clínicos, en su dimensión tratamiento de reemplazo, y la recuperación del compromiso renal en mieloma múltiple en el Complejo Hospitalario Luis Nicanor Saénz Policía Nacional Del Perú 2015- 2020.				
--	--	--	--	--	--	--

**2. Instrumneto de recolección de datos**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS N° 1**

Nombre y apellidos.....

Historia clínica.....

DNI.....

Sexo: M F

Edad: menor a 60 años mayor a 60años

Grado de Instrucción: Raza:

Síntomas:

C R A B

Hallazgos:

Anemia: Hemoglobina : beta 2 microglobulina:

albúmina:

Dosaje Inmunoglobulina(alterada): G A Cadenas ligeras Bence Jones Otro....

Cantidad:

Electroforesis proteínas sérica

Electroforesis proteínas orina

Inmunofijacion sérica /urinaria

Calcio.....mg/dl

Creatinina

Urea

Depuración Creatinina:

Proteinuria

PCR: DHL

Comorbilidad: cardiaca:.....hepática.....endocrina.....

Infecciosa.....Gástrica.....enfermedad renal.....

Otra.....

Fecha Dx

AMO al Dx:

Score Pronostico: I II III

Inicio de diálisis

Permanencia en diálisis

Albumina:.....

B2microglobulina:.....

Radioterapia : Si No

Inicio Terapia primera línea:.....

AMO 4°-6° mes:.....

Dosaje Paraproetina alterada 4°-6° mes:.....

Respuesta a Terapia

Respuesta completa (RC)

Respuesta completa estricta

Respuesta parcial muy buena

Respuesta parcial (RP)

Enfermedad estable:

Enfermedad progresiva

Recaída clínica

Inicio Terapia segunda línea

Fin Terapia segunda línea

### 3. Tabla de codificación de variables

Variable	Categorías	Códigos para base de datos
Sexo	Femenino	1
	Masculino	2
Edad	Menor de 60	1
	61- 70	2
	Mayor de 79	3
Comorbilidades	Presencia	1
	Ausencia	2
Insuficiencia renal	Aguda	1
	Crónica	2
Tratamiento inmunosupresor	Bortezomid +dexametasona	1
	Lenalidomida + dexametasona	2
	Otros tratamientos	3
Recuperacion de función renal	Filtrado glomerular mayor de 30	1
	Filtrado glomerular menor de 30	2
Anemia/calcio /beta 2 microglobulina	Presencia	1
	Ausencia	2

#### **4. Consentimiento informado**

##### PROTOCOLO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES

El propósito de este protocolo es brindar, a los y a las participantes en esta investigación, una explicación clara de la naturaleza de esta, así como del rol que tienen en ella.

La presente investigación es conducida por.....de la Sección de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. La meta de este estudio es realizar..... Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder a una entrevista a profundidad lo que le tomará 45 minutos de su tiempo. La conversación será grabada, así el investigador o investigadora podrá transcribir las ideas que usted haya expresado.

Su participación será voluntaria. La información que se recoja será estrictamente confidencial y no se podrá utilizar para ningún otro propósito que no esté contemplado en esta investigación.

En principio, las entrevistas serán totalmente confidenciales, por lo que no se le pedirá identificación alguna.

Si tuviera alguna duda con relación al desarrollo de la investigación, usted es libre de formular las preguntas que considere pertinentes. Además, puede finalizar su participación en cualquier momento del estudio sin que esto represente algún perjuicio para usted. Si se sintiera incómoda o incómodo, frente a alguna de las preguntas, puede ponerlo en conocimiento de la persona a cargo de la investigación y abstenerse de responder.

Muchas gracias por su participación.

Yo,

---

doy mi consentimiento para participar en el estudio y soy consciente de que mi participación es enteramente voluntaria.

He recibido información en forma verbal sobre el estudio mencionado. He tenido la oportunidad de discutir sobre el estudio y hacer preguntas.

Al firmar este protocolo, estoy de acuerdo con que mis datos personales, incluyendo datos relacionados a mi salud física y mental o condición, y etnicidad u origen étnico, puedan ser usados según lo descrito en la hoja de información que detalla la investigación en la que estoy participando.

Entiendo que puedo finalizar mi participación en el estudio en cualquier momento, sin que esto represente algún perjuicio para mí.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento e información del estudio y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando este haya concluido. Para esto, puedo comunicarme con .....

Dentro de los beneficios está la contribución al desarrollo de la investigación, la cual servirá de aporte científico a la mejora continua con resultados que podrán extenderse a ámbitos nacionales, a partir de una universidad de Lima Metropolitana.

Nombre completo del participante

Firma Fecha

Nombre del investigador

Firma Fecha