



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN

ALTERACIONES RENALES Y FACTORES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA
RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JOSÉ ROLANDO RAMOS VÁZQUEZ

ASESORES DE TESIS:
DRA. SONIA HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
DRA. MARTHA ISABEL GONZÁLEZ PÉREZ
DR. JOSÉ ANTONIO ALANÍS UGARTE

MORELIA, MICHOACAN, FEBRERO 2013

AUTORIZACIONES DE TESIS

Dr. Jesús Villagrán Uribe
Director del Hospital

Dr. José Luis Zavala Mejía
Jefe del Depto. de Enseñanza e Investigación

Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa
Jefe del Depto. de Medicina Interna

Dra. Martha Isabel González Pérez
Profesora Titular del Curso de Medicina Interna

Dra. Sonia Hernández Rodríguez
Asesora de Tesis

Dra. Martha Isabel González Pérez
Asesora de Tesis

Dr. José Antonio Alanís Ugarte
Asesor de Tesis

CONTENIDO

Agradecimientos.....	3
MARCO TEÓRICO:	
Introducción.....	4
Incidencia y definición de insuficiencia renal en mieloma múltiple.....	5
Causas de insuficiencia renal y mieloma múltiple.....	5
Fisiopatología de la lesión renal.....	5
Factores asociados a insuficiencia renal.....	10
Manejo de insuficiencia renal y mieloma múltiple:	
a) Medidas generales.....	10
b) Terapia de sustitución renal.....	11
c) Plasmaféresis.....	12
d) Quimioterapia.....	12
Reversibilidad de la insuficiencia renal.....	12
Impacto de la insuficiencia renal en pacientes con mieloma múltiple.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	16
HIPÓTESIS.....	17
METODOLOGÍA.....	17
OBJETIVOS GENERALES.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	18
MÉTODOS.....	18
VARIABLES DE ESTUDIO.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	30
ANEXOS.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

AGRADECIMIENTOS

A mis padres: por darme la vida, el apoyo, la posibilidad de desarrollarme y alcanzar los objetivos que me he propuesto; por su preocupación y sus cuidados.

A mis amigos: por su tolerancia y afecto desinteresado, por los buenos y malos momentos, por aprender a mi lado.

A mis asesores: por su paciencia y dedicación, por su tiempo, disposición y optimismo.

A mis profesores: Por estar dispuestos a ayudar y a enseñar.

ALTERACIONES RENALES Y FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

INTRODUCCIÓN

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas, que son capaces de producir una paraproteinemia monoclonal, constituidas por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas. El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas, representa el 1% de todas las neoplasias y ligeramente más del 10% de los tumores hematológicos (17). Su incidencia en México es de 0.4 casos nuevos por cada 100,000 habitantes con media en supervivencia de 24 a 36 meses, no existe predominio de género y la edad media de diagnóstico es de 65 años, solo 2% son menores de 40 años. La incidencia varía notablemente, siendo hasta de 4 por cada 100,000 habitantes en países desarrollados, es más frecuente en el sexo masculino y en el grupo étnico afroamericano (el doble respecto a caucásicos).

El aumento en la incidencia podría deberse a mayor disponibilidad de centros de atención médica para adultos mayores y a mejores técnicas diagnósticas. A pesar de que es una enfermedad incurable, el uso de tratamientos relativamente nuevos en conjunto con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede aumentar la supervivencia hasta 5-7 años (21).

Según el tipo de inmunoglobulina se puede clasificar en IgG, que es la más frecuente (50-60%), IgA (20-30%), cadenas ligeras o Bence Jones 10-20%, IgD 2%, no secretor 1-7% (3).

El mieloma múltiple se caracteriza por exceso de células plasmáticas en la médula ósea, proteína monoclonal (en sangre, orina o ambas), lesiones osteolíticas, enfermedad renal e inmunodeficiencia. Las manifestaciones clínicas son debidas a este aumento de células plasmáticas a nivel de médula ósea, que produce un descenso del resto de las series celulares y aparición de lesiones líticas por alteraciones de los sistemas de redes de citocinas que regulan la relación entre las células plasmáticas y el microambiente medular, que desencadena mayor actividad osteoclástica, junto con la afección renal, que puede ser causada por distintos mecanismos, pero en la gran mayoría de los casos es secundaria a la eliminación de cadenas ligeras en orina e hipercalcemia (9, 17, 21, 28) .

El dolor óseo es el síntoma más frecuente, en la revisión de Kyle (anotar referencia) *et al* que incluyó 1027 pacientes de reciente diagnóstico de mieloma múltiple, 58% tenía dolor óseo, este persistió por 6 meses o menos en el 73% de los pacientes. La fatiga se encontró relacionada a anemia, (73% tenía hemoglobina menor o igual a 12 gr/dl) y fue un síntoma mayor en el 32%, la duración de esta fue de 6 meses o menor en 90%. Se encontró pérdida de peso en 24%, la mitad de los pacientes perdió 9 kg ó más. Se registraron parestesias en 5% y fiebre en 0.7% de los casos (3).

INCIDENCIA Y DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA RENAL EN MIELOMA MÚLTIPLE

La falla renal es una manifestación común que puede aportar una pista para el diagnóstico y complicar el tratamiento. La incidencia reportada en las series es variable, principalmente por las diferencias en la definición de falla renal y en la selección de pacientes.

Según la definición empleada, 20-40% de los pacientes de reciente diagnóstico tienen falla renal. Cuando se usa creatinina sérica de 2 mg/dl ó mayor para definir falla renal, cerca del 20% de los pacientes tiene esta afección al momento del diagnóstico. Cuando se define como creatinina sérica > 1.5 mg/dl la incidencia aumenta a 30% e incluso hasta 50% en algunas series. Aunque el grado de daño renal es usualmente moderado y los niveles de creatinina son menores a 4 mg/dl, hasta 10% de los pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico tiene daño renal severo que amerita terapia sustitutiva de la función renal. Aunque generalmente se ha considerado que un 25% adicional desarrollará falla renal después durante el transcurso de la enfermedad, esto no se ha demostrado (9).

En la serie de Alexanian *et al* (que usó creatinina sérica de 2 mg/dl como definición de falla renal) la incidencia fue de 18% (89 de 494 pacientes) (1). En la serie de Bladé *et al* (que usó el mismo criterio) la incidencia fue de 22.2% (94 de 423 pacientes) (2).

Sin embargo, hay series que han usado criterios diferentes para definir falla renal. En la serie de Knudsen *et al*, se usó creatinina sérica igual o mayor a 1.5 mg/dl; además se dividió a los pacientes en daño renal moderado (creatinina sérica 1.5-2.2 mg/dl) y severo (mayor de 2.2 mg/dl). La incidencia de falla renal al diagnóstico fue de 31% (416 de 1353 pacientes), moderada en 15% y severa en 16%.

En esta misma serie se realizó estimación de aclaramiento de creatinina mediante ecuaciones de Cockcroft y Gault en 1206 de 1353 pacientes; cuando se usó esta determinación como criterio de definición de falla renal, esta se encontró en 49% (4).

En la serie de Sakhuja *et al* que incluyó 204 pacientes admitidos en un período de 10 años, y que definió falla renal como creatinina sérica persistentemente mayor de 2 mg/dl después de corrección de déficit de volumen u obstrucción del tracto urinario, la incidencia fue de 26.9% (55 pacientes) (10).

En series estudiadas recientemente la incidencia no se ha modificado. En el estudio de Eleutherakis-Papaiakovou *et al*, se usaron dos puntos de corte: creatinina sérica igual o mayor a 1.5 mg/dl para definir función renal anormal y 2 mg/dl o mayor para falla renal. Se encontró que 31% se presentaron con función renal anormal y 160 de 756 (21%) con falla renal. Estos hallazgos fueron similares a lo reportado una década antes por los mismos autores, donde la incidencia de falla renal fue de 19% (6).

Casi todos los estudios cuyo objetivo es reportar la incidencia de falla renal asociada a mieloma múltiple usan cierto nivel sérico de creatinina como criterio de falla renal. Sin embargo, la creatinina no es un marcador sensible de la función renal, especialmente en

pacientes que tienen alteración renal leve o moderada (9). En pacientes de la tercera edad la creatinina sérica subestima la verdadera incidencia de la falla renal. La ecuación de Cockcroft-Gault (CG) o la fórmula del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) definen mejor la falla renal en pacientes con mieloma múltiple. La fórmula MDRD ha sido recomendada por el International Myeloma Working Group para definir falla renal (28).

Estudios más recientes han definido falla renal en base a la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y en ocasiones con un nivel de creatinina sérica. Kleber *et al* usaron $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por MDRD o CG, y por creatinina sérica igual o mayor a 1.1 mg/dl (25). Tosi *et al* la definieron con depuración de creatinina $< 60 \text{ ml/min}$ y creatinina sérica $> 1.5 \text{ mg/dl}$ (36). Roussou *et al* con depuración de creatinina (CG) $< 50 \text{ ml/min}$ (27), al igual que Dimopoulos *et al.* (34); y Morabito *et al* con depuración de creatinina (CG) $< 80 \text{ ml/min}$ (35).

En aproximadamente 50% de los casos existe afección renal en algún momento de la evolución, el 25% tienen creatinina sérica superior a 2 mg/dl; el dato más relevante es una banda monoclonal en orina. La proteína de Bence Jones aparece en el 50% de los casos y la amiloidosis en el 1.5%. Las principales causas de muerte son infecciones, hemorragia y falla renal (12, 14).

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL EN MIELOMA MÚLTIPLE

La falla renal en pacientes con mieloma múltiple resulta del efecto tóxico de las cadenas ligeras monoclonales en las estructuras renales, principalmente los túbulos y con menor frecuencia en los glomérulos, mientras la hipercalcemia es una causa menos común de falla renal (28).

Los factores que contribuyen al daño renal incluyen deshidratación, fármacos nefrotóxicos (antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos) y posiblemente medios de contraste. Estos factores agravan los efectos tóxicos de las cadenas ligeras y rara vez son la causa primaria de la falla renal. Las cadenas ligeras monoclonales causan daño renal por mecanismos distintos y en varios segmentos de la nefrona, glomérulo, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. La nefropatía por cilindros asociada a mieloma (llamada “riñón del mieloma”) es por mucho la forma más frecuente de daño renal. Otras condiciones clinicopatológicas incluyen amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras (EDCL) y el síndrome de Fanconi adquirido del adulto. Estas entidades pueden coexistir en el mismo paciente (9).

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL

Las cadenas ligeras son filtradas por los glomérulos y alcanzan el túbulo proximal donde son catabolizadas. Entran a las células tubulares proximales por endocitosis, al unirse a los receptores multiligando cubilina y megalina. Después son endocitadas a través de la vía dependiente de clatrina y degradadas en los lisosomas. El exceso en la producción de cadenas ligeras supera la capacidad de endocitosis y catabolismo de las células tubulares proximales y llegan a la nefrona distal donde forman cilindros con la proteína de Tamm-

Horsfall, una glicoproteína sintetizada por las células de las ramas gruesas ascendentes medulares del asa de Henle (9,28).

Las cadenas ligeras interactúan a través de su región determinante con un sitio de unión específico en la proteína de Tamm-Horsfall y forman agregados y cilindros que subsecuentemente llevan a la obstrucción del túbulo distal y de la porción ascendente del asa de Henle. La deshidratación, hipercalcemia, acidificación urinaria, furosemide, antiinflamatorios no esteroideos, agentes de contraste IV, altas concentraciones de cadenas ligeras séricas y la diabetes insípida nefrogénica promueven la formación de estos cilindros. La obstrucción tubular aumenta la presión intraluminal, reduce la TFG y el flujo sanguíneo intersticial (28).

La reducción en el aclaramiento tubular de cadenas ligeras incrementa su concentración y contribuye al círculo vicioso que resulta en nefropatía por cilindros. La tasa de formación de cilindros incrementa cuando lo hacen las cadenas ligeras, pero existe considerable diversidad respecto a la nefrotoxicidad de las cadenas ligeras ya que algunos pacientes tienen daño renal significativo con pequeñas cantidades de cadenas ligeras, mientras en otros ocurre disfunción mínima con cantidades mayores (9). La nefrotoxicidad entonces depende de la autoagregación de cadenas ligeras y de la disminución en la degradación lisosomal de las mismas, y no depende completamente de su concentración en orina (28).

Es interesante que cuando una cadena ligera es nefrotóxica causa disfunción renal tempranamente en el curso de la enfermedad, antes que otras manifestaciones clínicas del mieloma múltiple se hagan aparentes. Las cadenas ligeras difieren significativamente con el tipo de daño renal. En general la región variable de las cadenas ligeras determina la nefrotoxicidad que depende de la afinidad por la proteína de Tamm-Horsfall. Se ha sugerido que esta proteína interactúa con las regiones hipervariables de las cadenas ligeras.

Esta región contiene los aminoácidos que dan diversidad, flexibilidad conformacional y permiten interacción con varias proteínas. Además es probable que estas regiones variables de las cadenas ligeras determinen el tipo específico de daño renal que una cadena ligera puede causar. Ambas cadenas, lambda y kappa son nefrotóxicas, pero las cadenas ligeras lambda con mayor frecuencia están involucradas en la formación de amiloide, y las kappa con mayor frecuencia están involucradas en otros tipos de daño renal como EDCL y síndrome de Fanconi adquirido del adulto.

La formación de cilindros no es el único mecanismo fisiopatológico en el riñón del mieloma. Además la endocitosis de cadenas ligeras por las células tubulares induce la formación de citocinas proinflamatorias, como interleucina 6, 8 y factor de necrosis tumoral alfa, principalmente a través de la activación del factor nuclear kappa B y proteincinasas activadas por mitógenos. Estas citocinas proinflamatorias promueven la infiltración por células inflamatorias que producen metaloproteinasas e incrementan la producción de factor de crecimiento transformador beta que lleva a depósito de proteínas en la matriz y fibrosis, comprometiendo la habilidad de la nefrona para restablecer su función (9, 28).

Las alteraciones encontradas en una biopsia renal son: lesión tubular proximal, cilindros céreos duros en los túbulos distales, inflamación intersticial y finalmente fibrosis intersticial. El grado de fibrosis intersticial se correlaciona con la posibilidad de recuperación renal. La nefropatía por cilindros es potencialmente la más reversible de las alteraciones renales asociadas a mieloma múltiple (28).

Además la endocitosis de cadenas ligeras puede ocasionar necrosis tubular. El mecanismo exacto no se ha clarificado, pero se ha sugerido que la agregación de cadenas ligeras después de la endocitosis puede iniciar una cascada que lleva a la muerte de las células tubulares. Las cadenas ligeras pueden producir alteraciones funcionales de las células tubulares, causando síndrome de Fanconi adquirido del adulto. La pérdida focal de microvellosidades y la inhibición de la Na-K-ATPasa conducen a defectos en la reabsorción. Algunos pacientes con mieloma tienen defectos en la concentración urinaria, probablemente por cambios túbulointersticiales y diabetes insípida nefrogénica por falta de respuesta a hormona antidiurética, promoviendo la deshidratación. En los pacientes con nefropatía por cilindros los glomérulos están indemnes y por lo tanto las cadenas ligeras (proteína de Bence Jones) predominarán en la orina (9, 28).

La hipercalcemia es la segunda causa más común de falla renal asociada a mieloma múltiple, altera la capacidad de concentración urinaria, causa vasoconstricción renal y aumenta la diuresis, que puede llevar a hipovolemia y azoemia prerrenal. La orina concentrada y la disminución del flujo urinario promueven la formación de cilindros, aumentando el daño renal.

La glomerulopatía por cadenas ligeras es causada por el depósito de inmunoglobulinas, ya sea en forma de material amiloide o no amiloide. En ambas glomerulopatías el síndrome dominante es proteinuria no selectiva. Los depósitos de amiloide son estructuras fibrilares que consisten en fragmentos N-terminales de las regiones variables de las cadenas ligeras. Pueden encontrarse en cualquier parte del riñón pero predominan en los glomérulos y producen birrefringencia bajo la luz polarizada cuando se tiñen con rojo Congo. La amiloidosis se manifiesta como proteinuria en rango nefrótico sin afección importante de la función renal, ésta se presenta en menos del 20% de los casos al momento del diagnóstico. Sin embargo 5-10% de los pacientes con amiloidosis tienen depósitos de amiloide preferentemente vasculares y se presentan con falla renal en lugar de síndrome nefrótico (9).

La proteinuria en rango nefrótico sin disfunción renal significativa y con otras condiciones asociadas como hipotensión ortostática, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, neuropatía, fatiga y engrosamiento de las paredes cardiacas hacen sospechar amiloidosis sistémica (28). La biopsia es necesaria para la confirmación, y la grasa subcutánea o la biopsia rectal o renal también son diagnósticas (9).

En la EDCL los depósitos de cadenas ligeras no son fibrilares y la tinción con rojo Congo es negativa. Típicamente se observan depósitos granulares de cadenas ligeras en el mesangio, mientras que el engrosamiento de la membrana basal glomerular puede semejar glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II o nefropatía diabética (lesiones de Kimmestiel-Wilson). Estos depósitos pueden estar presentes en arteriolas y capilares. El diagnóstico está basado en inmunofluorescencia (aunque en 10% de los casos puede ser

negativa) y en microscopia electrónica. Usualmente se encuentran depósitos lineales peritubulares de cadenas ligeras, pero estos depósitos también se encuentran a lo largo de la membrana basal, en nódulos mesangiales, en la cápsula de Bowman, en estructuras vasculares y en el intersticio. Además de los hallazgos glomerulares, la fibrosis intersticial es un hallazgo constante. En las fases tempranas de la enfermedad las lesiones glomerulares son mínimas y en este caso la sospecha diagnóstica se basa en el hallazgo de material eosinofílico que es positivo a la tinción con ácido periódico de Schiff (PAS positivo) y que consiste en cadenas ligeras a lo largo de la porción externa de la membrana basal tubular. A diferencia de la amiloidosis en la cual las cadenas ligeras son del tipo lambda en 80% de los casos, en la EDCL las cadenas ligeras usualmente son del tipo kappa (9).

Al igual que en la amiloidosis sistémica primaria, el cuadro clínico es dominado por síndrome nefrótico, pero la función renal es afectada más severa y rápidamente que en la amiloidosis: casi todos los pacientes con EDCL se presentan con falla renal. El daño extrarrenal es menos frecuente que en la amiloidosis. En un estudio se encontró que 35% de los casos estuvieron asociados con manifestaciones extrarrenales, involucrando corazón (21%) presentándose como falla cardíaca congestiva y arritmias, y el hígado (19%) con hipertensión portal. Los pulmones (enfermedad pulmonar quística), tracto gastrointestinal y sistema nervioso son afectados con menor frecuencia (38).

El síndrome de Fanconi adquirido del adulto es un trastorno excesivamente inusual caracterizado por una falla en la capacidad de absorción de los túbulos proximales, resultando en glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, bicarbonaturia y uricosuria (28). El daño renal es causado por cadenas ligeras parcialmente catabolizadas que forman inclusiones cristalinas en las células tubulares proximales e interfieren con transportadores de membrana. En el 90% de los casos se encuentran cadenas ligeras kappa. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes con dolores óseos por osteopenia e insuficiencia renal lentamente progresiva. La mayoría de los pacientes cursan asintomáticos y habitualmente se sospecha el diagnóstico por la hiperuricemia que se encuentra en el estudio de un paciente con gammapatía monoclonal de significado incierto (9).

En general existen pocas series de pacientes en las cuáles se realice biopsia renal en mieloma múltiple de reciente diagnóstico. En una serie de pacientes con falla renal y mieloma múltiple se les realizó biopsia renal a 21 pacientes. En 16 de estos se encontraron cambios compatibles con riñón de mieloma, 2 con nefritis intersticial, 1 con glomerulonefritis fibrilar, 1 con amiloidosis y otro con necrosis tubular aguda (12).

En otra serie 17 de 28 (60.7%) pacientes tenían alteraciones histológicas de riñón de mieloma, caracterizadas por la presencia de cilindros homogéneos eosinofílicos intratubulares, rodeados de células gigantes multinucleadas (10).

Las recomendaciones respecto a la biopsia renal son controversiales. Algunos datos sugieren que no es necesario realizar biopsia renal si la sospecha es riñón de mieloma (nefropatía por cilindros) y que está indicada cuando se sospecha otra causa de daño renal (amiloidosis o enfermedad por depósito de cadenas ligeras). Otros autores recomiendan realizar la biopsia renal temprano en el curso de la enfermedad, especialmente cuando la creatinina se eleva 30% de su valor normal. La realización de biopsia renal no implica

mayor riesgo de hemorragia cuando se compara con población control. Además la biopsia renal puede aportar información pronóstica útil respecto a la posibilidad de recuperación renal al valorar el grado de fibrosis intersticial (33).

La histología renal ofrece información vital respecto a la supervivencia y puede guiar la terapia. (28) En pacientes con mieloma dependientes de diálisis y que recibieron quimioterapia, se encontró que la media de supervivencia fue 6, 18 y 48 meses para nefropatía por cilindros, EDCL y amiloidosis, respectivamente. Estas alteraciones renales son difíciles de diferenciar clínicamente y el diagnóstico se basa en la biopsia renal (32).

FACTORES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA RENAL

Se han identificado varios estudios de factores clínicos y bioquímicos asociados a falla renal. Alexanian *et al* identificaron hipercalcemia (Ca corregido > 2.87 mmol/L), proteinuria de Bence Jones > 2.0 gramos/día y mieloma de cadenas ligeras (1).

Knudsen *et al* identificaron también hipercalcemia (>2.6 mmol/L), mieloma de cadenas ligeras y proteinuria de Bence Jones, siendo mayor la probabilidad de daño renal en relación a mayor excreción de proteína de Bence Jones. Además de estadio III de Durie-Salmon y mieloma IgD (4).

Bladé *et al* encontraron que mal estado funcional (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] > o igual a 2), lesiones líticas óseas, anemia (hemoglobina < 9 g/dl), niveles aumentados de DHL, hipercalcemia (> 2.88 mmol/L), mieloma de cadenas ligeras y estadio III de Durie-Salmon se asociaron a falla renal (2).

Eleutherakis-Papaiakovou *et al* encontraron asociados a falla renal los siguientes factores: género masculino, estado funcional alterado (ECOG), excreción elevada de proteína de Bence Jones, anemia (hemoglobina < 10 g/dl), trombocitopenia (< 130,000/mm³), hipercalcemia (> 11.5 mg/dL), DHL elevada (> 300 U/L), albúmina sérica baja (<3.5 g/dL), beta 2 microglobulina alta, y por lo tanto estadio avanzado del Sistema de Estadaje Internacional (International Staging System, ISS) (6).

Sakhuja *et al* identificaron anemia (hemoglobina < 8 gr/dL), hipercalcemia, anormalidades esqueléticas (lesiones líticas, osteoporosis o ambas), proteinuria de Bence Jones y mieloma de cadenas ligeras (10). Suyani *et al* solo identificaron anemia (hemoglobina < 10.5 gr/dL) y estadio III del ISS (15).

MANEJO DE INSUFICIENCIA RENAL Y MIELOMA MÚLTIPLE

A) MEDIDAS GENERALES

Deben evitarse la ingesta de algunos nefrotóxicos como AINES, el uso de medios de contraste IV, furosemide, aminoglucósidos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y otros medicamentos nefrotóxicos. Debe obtenerse adecuado estado de hidratación en todos los pacientes, esto aunado a la alcalinización de la orina puede reducir ligeramente la concentración de

cadena ligera e incrementar su solubilidad (28). La quimioterapia para mieloma múltiple debe iniciarse lo más pronto posible con agentes cuya eliminación no sea renal (9). Para la hipercalcemia (que es la segunda causa más frecuente de falla renal en mieloma múltiple después de la nefropatía por cilindros) la hidratación y la calcitonina pueden reducir los niveles de calcio sin la toxicidad asociada de los bifosfonatos en el escenario de falla renal. Los bifosfonatos aunque muy útiles para tratar hipercalcemia deben ser ajustados a dosis renal o preferentemente usados una vez que mejore la función renal (28). La terapia antimieloma que incluye esteroides es útil para tratar hipercalcemia (9). Los diuréticos de asa, como el furosemide favorecen la formación de cilindros en los túbulos renales y por lo tanto se deben evitar en el tratamiento de la hipercalcemia. Además, se deben tratar las infecciones oportunamente.

B) TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL

La terapia de sustitución renal puede requerirse en pacientes oligúricos que no toleran hidratación y que no tienen mejoría de la función renal con las medidas generales mencionadas anteriormente. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son igualmente efectivas, aunque la diálisis peritoneal se asocia a riesgo aumentado de peritonitis bacteriana (39). Históricamente, a los pacientes con terapia de sustitución renal se les ha tratado con dosis reducidas de quimioterapia y no se consideraban candidatos para trasplante de células hematopoyéticas (TCH), sin embargo en estudios más recientes se han observado mejores resultados con quimioterapia y TCH autólogo subsecuente (28).

Una nueva generación de dializadores permeables a proteínas se pueden utilizar con diálisis extendida para remover cadenas ligeras. El dializador Gambro HCO 1100 es permeable a sustancias con peso molecular hasta de 60 kDa, con pérdida de albúmina siendo el mayor efecto adverso, y requiere administrar albúmina humana al 20% (30). En un período de 3 semanas, la hemodiálisis extendida con un dializador de estas características remueve 90% del total de cadenas ligeras séricas. En el estudio de Hutchinson *et al*, (30) se conectaron dos dializadores Gambro HCO 1100 para incrementar el área de superficie y aumentar al doble la remoción de cadenas ligeras con hemodiálisis extendida (> 4 horas). Setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían nefropatía por cilindros demostrada por biopsia renal. Catorce de 19 pacientes que recibieron hemodiálisis extendida y quimioterapia se hicieron independientes de la diálisis a una media de 27 días (rango 13-120 días) y tuvieron una reducción >50% en el nivel de cadenas ligeras y 11/14 tuvieron reducción >75% del nivel de cadenas ligeras. Los que tuvieron recuperación renal tuvieron mejor sobrevida. Al reducir los niveles de cadenas ligeras se detiene la formación de cilindros nuevos y los ya formados son excretados en la orina. Incluso con quimioterapia efectiva, los niveles de cadenas ligeras pueden superar el umbral necesario para la formación de cilindros durante algunas semanas (30).

Después de un mes con obstrucción tubular por cilindros puede ocurrir daño irreversible de las nefronas (28). Esto sugiere que la remoción rápida de las cadenas ligeras es esencial ya que la recuperación renal estuvo asociada con reducciones en los niveles de cadenas ligeras > 50% (30).

C) PLASMAFERESIS

Las cadenas ligeras kappa (25kDa) y lambda (50 kDa) son moléculas pequeñas con un amplio volumen de distribución y están presentes en concentraciones similares en los compartimientos intra y extravascular. El recambio plasmático en un período de 3 semanas solo removerá 25% de las cadenas ligeras libres. El compartimiento intravascular contiene 20% del total de cadenas ligeras libres, por lo que el recambio plasmático tiene poco impacto en la remoción de cadenas ligeras séricas (28).

Esto se demostró en el mayor estudio controlado y aleatorizado que incluyó 104 pacientes con mieloma múltiple y falla renal que no mejoraron con la adición de plasmaferesis a la quimioterapia en cuanto a mejoría de la TFG, dependencia de diálisis o muerte (20). La recuperación de la función renal se presentó en el 66% de los pacientes sometidos a plasmaferesis durante los 6 meses de éste estudio y en 50% de la población control ($P=NS$). En este estudio no se realizó biopsia renal ni se determinaron niveles séricos de cadenas ligeras, dificultando la interpretación de los resultados. En otra serie los pacientes con falla renal que ameritaron diálisis no se beneficiaron de recambio plasmático (2).

D) QUIMIOTERAPIA

Se han usado distintos esquemas contra mieloma múltiple en pacientes con y sin falla renal. Estos pueden clasificarse en esquemas con agentes convencionales (vincristina, doxorubicina, dexametasona [VAD], vincristina, carmustina, melfalán, prednisona [VMCP]), esquemas basados en inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida con o sin dexametasona) y esquemas basados en bortezomib.

La talidomida es hidrolizada espontáneamente en plasma y su eliminación no depende de la función renal, sin embargo se ha encontrado asociación a hiperkalemia en falla renal, y cuando la TFG es < 50 ml/min la dosis recomendada es de 50-100 mg/día (40).

La eliminación plasmática del bortezomib es también independiente de la función renal ya que se somete a debridación oxidativa por enzimas del citocromo P450 y no requiere reducción de dosis incluso en pacientes en diálisis. Bortezomib inhibe el factor de transcripción del factor nuclear kappa B que es activado en las células tubulares de pacientes con proteinuria. La inhibición de este factor disminuye la inflamación y por lo tanto la fibrosis intersticial renal. La lenalidomida tiene eliminación renal y la dosis debe ajustarse a la TFG: si es >50 ml/min se utilizan 25 mg/día; TFG 30-50 ml/min 10 mg/día; TFG < 30 ml/min, 15 mg c/48 hrs; para pacientes en diálisis, y 5 mg después de la diálisis.

REVERSIBILIDAD DE LA INSUFICIENCIA RENAL

Cuando se define la reversibilidad de la falla renal como disminución de la creatinina sérica (CrS) a menos de 1.5 mg/dl, las tasas de recuperación varían de 20 a 73% en distintas series. Se han identificado algunos factores asociados a reversibilidad de la función renal; estos factores varían en las distintas series. La terapia convencional con agentes alquilantes como melfalán y prednisona ocasiona recuperación moderadas de la función renal, esto podría estar relacionado a la necesidad de ajuste de dosis y a tratamiento subóptimo (9).

En uno de los estudios donde se empleó quimioterapia con alquilantes, 51% recuperaron la función renal (definida como disminución sostenida de creatinina a < 1.4 mg/dL) en una media de 1.2 meses. Mieloma de cadenas ligeras y creatinina mayor a 3.1 mg/dL estuvieron asociados con menor probabilidad de reversión de falla renal. La respuesta a la quimioterapia no se asoció a mayor probabilidad de reversión de falla renal, mientras que el resultado de los que recuperaron función renal fue similar a los que no la recuperaron y a los que no tuvieron falla renal (1).

En otra serie la función renal se recuperó en 26% y la media de supervivencia para estos pacientes fue de 28.3 meses, comparada con 3.8 meses para los que tuvieron falla renal irreversible. La media de recuperación de falla renal fue 1.6 meses. Nivel alto de creatinina (> 4 mg/dL a la presentación) y proteinuria de Bence Jones > 1 gr/24 hrs estuvieron asociados con baja probabilidad de reversibilidad de falla renal, mientras que la hipercalcemia estuvo asociada a mayor probabilidad de reversibilidad (2).

No hubo diferencia significativa en la supervivencia de pacientes que recuperaron la función renal respecto a los que tenían función renal normal. La respuesta a la quimioterapia fue significativamente menor en pacientes con falla renal y la supervivencia fue de 8.6 meses en pacientes con falla renal vs 34.5 meses en pacientes con función renal normal. Sin embargo, cuando se excluyeron los pacientes que fallecieron en los primeros dos meses del tratamiento, la respuesta a la terapia fue similar independientemente de la función renal. Esta diferencia se debió a la alta mortalidad temprana de pacientes que se presentaron con falla renal, 30% de ellos fallecieron en los primeros 2 meses, en comparación con 7% de los que no tenían falla renal (2).

Se ha reportado que después de tratamiento con alquilantes y esteroides a dosis estándar, la reversión de la falla renal (definida como creatinina < 1.5 mg/dl) se obtuvo en 58%, mientras que entre los pacientes con creatinina > 2.3 mg/dL, 40% obtuvieron función renal normal. La recuperación renal fue evidente en los primeros 3 meses después de iniciar el tratamiento. Nuevamente, no hubo diferencia en la probabilidad de reversión entre pacientes que respondieron y los que no respondieron a quimioterapia. En esta serie la reversión de la falla renal, pero no la respuesta a quimioterapia, se asoció a aumento en la sobrevida). (5)

Los regímenes de dexametasona a dosis altas están asociados a respuestas rápidas en pacientes de diagnóstico reciente. En un estudio se encontró reversión de falla renal en 73% de pacientes tratados con regímenes que incluyeron dosis altas de dexametasona, con una media de recuperación de 0.8 meses. Los pacientes con mieloma de cadenas ligeras, proteinuria de Bence Jones $>$ o igual a 2 gr/día o creatinina > 4 mg/dl o sin respuesta al tratamiento primario tuvieron menor probabilidad de reversión de falla renal. Sin embargo en el análisis multivariado solo la proteinuria de Bence Jones $>$ o igual a 2 gr/día se encontró asociada a baja probabilidad de reversión de falla renal (8).

El estudio de Tosi *et al*, incluyó 20 pacientes con mieloma en recaída o refractario a tratamiento. Nueve de estos habían recibido trasplante de células hematopoyéticas autólogas (simple o doble) y 11 habían recibido quimioterapia convencional. Estos

pacientes recibieron talidomida sola (dosis máxima 400 mg/d), o talidomida (dosis máxima 200 mg/d) + dexametasona (40 mg/d). Se valoró la respuesta a las 6 semanas. Se observó respuesta parcial (disminución \geq o igual al 50% en el componente M sérico y/o urinario) en 9 (45%) pacientes, 7 de éstos recibieron talidomida + dexametasona y 2 sólo talidomida; 6 pacientes más tuvieron respuesta menor (disminución \geq o igual al 25% en el componente M sérico y/o urinario). La recuperación de la función renal (definida como disminución de la Cr sérica a < 1.5 mg/dL) se observó en 12 de 15 pacientes. La media de supervivencia global fue de 7 meses.

Recientemente se han propuesto nuevos criterios para definir la respuesta renal: respuesta renal completa (CR renal) como mejoría sostenida (al menos 2 meses) de la TFG basal < 50 ml/min a \geq o igual a 60 ml/min; respuesta renal parcial (PR renal) como mejoría sostenida desde TFG < 15 ml/min a 30-59 ml/min. Respuesta renal menor (MR renal) como mejoría sostenida de < 15 ml/min a 15-29 ml/min, o si la basal era 15-29 ml/min, mejoría (no sostenida) a 30-59 ml/min (34).

Usando estos criterios para respuesta renal, en el estudio de Roussou *et al* que incluyó 96 pacientes con mieloma múltiple y falla renal (definida como TFG < 50 ml/min) se obtuvo respuesta renal mayor (CR renal + PR renal) en 59% de los pacientes que recibieron quimioterapia convencional vs 79% tratados a base de inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) vs 94% en los que recibieron esquemas basados en bortezomib. La media de tiempo para obtener respuesta renal con quimioterapia convencional e inmunomoduladores fue 1.8 meses, pero fue de sólo 0.69 meses con bortezomib. La TFG > 30 ml/min y el uso de esquemas a base de bortezomib fueron los únicos factores independientes asociados a mejor respuesta renal. En 2 pacientes en diálisis tratados con bortezomib fue posible suspender la diálisis (27).

En otro estudio que usó los criterios arriba mencionados se evaluó la efectividad de bortezomib en 46 pacientes con falla renal (< 50 ml/min MDRD). Setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenían daño renal grave (< 30 ml/min de TFG) y 78% habían sido tratados previamente. En 21 pacientes se midió el nivel sérico de cadenas ligeras. Se obtuvo respuesta renal en 27 (59%), CR renal en 14 (30%), PR renal en 5 (11%) y MR renal en 8 (17%). En 2 de 9 pacientes pudo suspenderse la diálisis. La media para la respuesta renal fue 11 días. CR renal ocurrió en una media de 17 días. Siete pacientes (15%) fallecieron en los primeros 3 meses tras el inicio del tratamiento.

Los pacientes con mieloma de cadenas ligeras tuvieron mayor probabilidad de respuesta renal (81 vs 47%). La respuesta del mieloma se asoció a mayor probabilidad de respuesta renal y a CR renal, pero en el análisis multivariado sólo la enfermedad no tratada previamente se asoció a CR renal. La severidad del daño renal no se correlacionó con la posibilidad de respuesta. Se analizó el grupo de pacientes tratados previamente, los que tuvieron respuesta renal tuvieron tasa de supervivencia a un año mayor a los que no alcanzaron respuesta renal (82% vs 54%) (34).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes en estos estudios no requirieron diálisis ni tenían reporte de histología renal.

IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

El impacto de la falla renal en el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple es controversial. Se ha sugerido que la falla renal es un predictor de mal pronóstico y que refleja una carga tumoral considerable. En varias series la media de sobrevida de pacientes con mieloma múltiple y falla renal es menor a dos años; prácticamente todos los pacientes incluidos en estas series recibieron quimioterapia a base de agentes convencionales, con las desventajas que esto lleva (principalmente disminución de la dosis). En series más recientes se ha puesto en duda si la insuficiencia renal es un factor pronóstico independiente, por lo que la sobrevida podría mejorar con la incorporación de agentes nuevos (bortezomib, talidomida, lenalidomida) (15).

En un estudio multicéntrico que incluyó 198 pacientes se buscó definir de forma óptima la insuficiencia renal y el impacto de ésta en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global. Se usó MDRD y Cockcroft-Gault (CG) para estimar la TFG (TFGe). Se definió falla renal como CrS igual o > 1.1 mg/dL y TFGe de < 60 mL/min/1.73 m². En el análisis multivariado, TFGe < 30 y edad > 59 fueron los factores pronósticos más relevantes para sobrevida global. Cuando se incluyó la beta 2 microglobulina, la sobrevida global fue significativamente mejor en pacientes con niveles < 3.5 mg/dL comparado con $>$ ó igual a 3.5 mg/dL (71 vs 45 meses respectivamente). Sin embargo la TFGe $>$ ó igual a 30 vs < 30 tuvo un efecto más sustancial en sobrevida global (61 vs 24 meses respectivamente).

Se ha encontrado que la tasa de mortalidad de pacientes con mieloma múltiple y falla renal dependiente de diálisis en los primeros 2 meses después del diagnóstico es cercana al 30% (2, 7). La tasa de respuesta a quimioterapia en pacientes con mieloma múltiple en programas de diálisis a largo plazo varía de 40-60% (7). Por lo tanto parece que la presencia de falla renal no tiene *per se* un impacto negativo en la respuesta a la quimioterapia.

En algunas series, los pacientes que recuperaron la función renal tuvieron un mejor resultado en comparación con los que no la recuperaron (2, 5), y los que tuvieron reversión de la falla renal tuvieron resultados similares a los que no tenían falla renal al diagnóstico. Sin embargo en otras series la reversión de la falla renal no se asoció a mejor resultado cuando se comparó con casos de pacientes con falla renal sostenida (1, 8). Los pacientes que se presentan con falla renal aguda tienen mortalidad temprana elevada, alcanzando hasta 30% (2, 31).

En un estudio que incluyó 3107 pacientes de nuevo diagnóstico, se definió muerte temprana como la ocurrida en los 60 días después de entrar al registro de pacientes. Esta ocurrió en 299 (10%). Se identificaron como predictores de muerte temprana: edad (> 65 años), $\square 2$ microglobulina y estado funcional, aunque solo con 61% de sensibilidad y 73% de especificidad. Las infecciones bacterianas fueron la causa de 135 muertes tempranas (45%) y contribuyeron al deceso en casi 50% de los casos; neumonía y sepsis fueron las causas más frecuentes (66 y 23% respectivamente).

La falla renal ($\text{CrS} > 1.5 \text{ mg/dL}$) contribuyó en 86 muertes tempranas. En 43 se documentó como la causa directa de muerte. Sin embargo todos los pacientes tratados con quimioterapia recibieron esquemas con agentes convencionales (31).

En un estudio que incluyó 107 pacientes con daño renal severo ($\text{CrS} > 5.6 \text{ mg/dL}$) la media de sobrevida fue 10.2 meses. Noventa pacientes requirieron diálisis. Se usaron diferentes regímenes (en un lapso de 20 años), pero ninguno recibió talidomida (o sus derivados) o bortezomib. Se encontraron 3 factores independientemente asociados con sobrevida: uso de quimioterapia, albúmina sérica ($>3.5 \text{ g/dl}$) e independencia de diálisis (13).

La insuficiencia renal afecta el resultado de pacientes con mieloma en varias formas. La dosificación de los fármacos es complicada y muchos fármacos útiles pero nefrotóxicos son diferidos. Los pacientes con falla renal son más susceptibles a infecciones, complicaciones por alteración de electrolitos y con mayor frecuencia requieren hospitalizaciones prolongadas, comprometiendo su calidad de vida (9).

La respuesta a la quimioterapia parece ser el principal determinante en la reversibilidad del riñón de mieloma. Por lo tanto, la falla renal podría no ser un factor de mal pronóstico en mieloma múltiple (15).

En un estudio que incluyó 203 pacientes, 93 tenían falla renal ($\text{CrS} > 2\text{mg/dl}$) y recibieron agentes nuevos (bortezomib, talidomida, lenalidomida). Las tasas de respuesta fueron iguales en pacientes con y sin falla renal. En el análisis univariado la falla renal se asoció a menor sobrevida y a mayor probabilidad de muerte temprana. Sin embargo cuando se ajustó para otros factores pronósticos, la falla renal no estuvo asociada de forma independiente con la sobrevida. Esto probablemente se deba a la actividad significativa de nuevos agentes aún en el contexto de falla renal (16).

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital General Dr. Miguel Silva no se conocen los factores de riesgo para que los pacientes con mieloma desarrollen falla renal aguda, ni qué variedad de daño renal es la que predomina; el identificar estos factores ayudará a establecer medidas de nefroprotección encaminadas a disminuir o evitar el daño renal.

OBJETIVOS

- 1) Evaluar la asociación de mieloma múltiple con enfermedad renal
- 2) Describir alteraciones en la función renal
- 3) Correlacionar presencia de hipercalcemia con mayor disfunción renal

HIPÓTESIS

La presencia de hipercalcemia se asocia con disfunción renal en los enfermos con mieloma múltiple.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, comparativo, observacional, transversal y con objetivo de escrutinio. Se recabaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple diagnosticados en el período que comprendió de enero 2008 a diciembre 2011 y de éstos se obtendrán las siguientes variables: edad, género, principales manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas, tipo de tratamiento contra mieloma múltiple y presencia de falla renal al diagnóstico. Se usó estadística descriptiva, prueba de X^2 para variables categóricas, t de student para variables continuas y U de Mann-Whitney para variables no paramétricas, análisis univariado.

OBJETIVOS GENERALES

- a) Describir las alteraciones renales que presentan los pacientes con mieloma múltiple del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.
- b) Identificar los factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal en una cohorte de pacientes con mieloma múltiple diagnosticados en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán en el periodo que comprende de enero 2008 a Diciembre 2011.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar el tipo de daño renal más frecuentemente encontrado en mieloma múltiple.
- b) Correlacionar grado de daño hematológico con el daño renal.
- c) Identificar si la hiperuricemia se asocia con disfunción renal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que cumplan con 2 de 3 de los siguientes criterios diagnósticos: (1) > 10% de células plasmáticas en médula ósea, (2) paraproteína sérica o urinaria y (3) lesiones líticas óseas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiple quiescente, plasmocitoma solitario, leucemia de células plasmáticas y macroglobulinemia de Waldenström. Pacientes que no cumplan con 2 de 3 criterios de los mencionados anteriormente (criterios de inclusión).

MÉTODOS

Se realizó aspirado de médula ósea de cresta ilíaca o esternal, posteriormente se tiñeron los frotis de médula ósea mediante hematoxilina y eosina y fueron observados mediante microscopía óptica por el servicio de Hematología.

Para determinación de pico monoclonal: electroforesis de proteínas en acetato de celulosa mediante equipo automatizado.

Para medir las distintas inmunoglobulinas o cadenas ligeras: inmunolectroforesis mediante inmunofijación (en sangre u orina) con sueros polivalentes anti G, anti A, anti D, anti kappa y anti lambda.

Para determinar presencia de proteína de Bence Jones en orina: técnica de acidificación y termoprecipitación.

Citometrías hemáticas mediante técnica de impedancia en aparato Beckman Coulter.

Urea, creatinina, ácido úrico y albúmina sérica y albúmina en orina (cuantitativa) medidas mediante método fotométrico.

Albuminuria y hematuria (cualitativas) mediante tiras reactivas.

Beta 2 microglobulina medida con técnica de inmunoanálisis marcado.

Lesiones osteolíticas por radiografías ya sean aisladas o por serie ósea metastásica o por tomografía. Al no contar con los estudios de imagen, esta información se obtuvo del expediente.

Se evaluó daño renal mediante estimación de la tasa de filtración glomerular por la ecuación de 4 variables: creatinina sérica, edad, género, y grupo étnico, del estudio Modifications of Diet in Renal Disease (MDRD).

VARIABLES DE ESTUDIO

Edad, género, principales manifestaciones clínicas: dolor óseo, fatiga, pérdida de peso. Alteraciones paraclínicas: anemia, trombocitopenia, hipercalcemia, hiperuricemia, alteraciones de sodio, alteraciones del potasio, urea, creatinina, albúmina sérica, beta 2 microglobulina, paraproteína sérica, alteraciones del examen general de orina, proteinuria de Bence Jones, lesiones líticas óseas, uso de tratamiento contra mieloma múltiple y presencia de insuficiencia renal al diagnóstico de mieloma múltiple.

RESULTADOS

En el periodo de estudio (Enero 2008 – Diciembre 2011) ingresaron al Hospital 29 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, 20 hombres (68.9%) y 9 mujeres (31.1%) con edad promedio de 58.9 años (40-78). En 16 de éstos (55%) se identificó insuficiencia renal (TFGe por MDRD < 60 ml/min/m²SC) al diagnóstico de mieloma múltiple.

El síntoma más frecuente fue dolor óseo en 27 pacientes (93.1%), seguido de fatiga en el 72.4%; otros síntomas fueron pérdida de peso en 13 enfermos y hematuria en 8. La distribución por edad fue: de 40-49 a, 7 pacientes; de 50-59 a, 8 pacientes; 60-69 años, 9 pacientes; 70 y mayores, 5 pacientes (Figuras 1, 2 y 3).

De los trastornos metabólicos encontrados, 9 (31%) tenían hipercalcemia (Calcio corregido > a 11.5 mg/dl) al momento del diagnóstico (7.4-17 mg/dl), 18 (62%) hiperuricemia (ácido úrico mayor a 6.5 mg/dl; rango: 1 - 23.5 mg/dl). Únicamente se encontró proteína de Bence Jones en 7 casos y albuminuria fuera de rango nefrótico en 13 (Figura 4).

Se buscó pico monoclonal en 21 enfermos y fue positivo en 19 (90.4%); se identificó la inmunoglobulina monoclonal en 9 de 10 pacientes que contaron con este estudio (90%), en 6 (66%) fue IgG y en 3 (33%) IgA; 22 (75.8%) enfermos tuvieron al ingreso una Hgb < 11 gr/dl, con un promedio de 8.9 gr/dl (4.4-17 mg/dl), igualmente 22 pacientes presentaron hipoalbuminemia y 22 hiperglobulinemia (Tabla 1, figura 4).

De los pacientes con insuficiencia renal, 13/16 tenían anemia (81%), 8/16 hipercalcemia (50%), 12/16 hiperuricemia (75%) y 14/16 hiperglobulinemia (87%). En 10/16 se buscó proteína de Bence Jones y fue positiva en 4/10. Ningún paciente presentó datos clínicos que fueran sugestivos de amiloidosis. Ocho pacientes con hipercalcemia no tenían proteinuria de Bence Jones. Un paciente con hipercalcemia no tenía búsqueda de proteína de Bence Jones y en 3/16 no se encontró hipercalcemia ni proteinuria de Bence Jones (Tabla 2, Figura 5). Respecto a los pacientes sin insuficiencia renal, 8/13 tenían anemia (61%), 1/13 hipercalcemia (7%), 6/13 hiperuricemia (46%) y 8/13 hiperglobulinemia (61%).

En el análisis univariado hubo relación de la insuficiencia renal con anemia ($p = 0.03$), hipercalcemia ($p = 0.03$), hiperuricemia ($p = 0.019$) e hiperglobulinemia ($p = 0.02$) (Tabla 3, figuras 4-7).

Se realizó aspirado de médula ósea en 25 pacientes (86.2%), con infiltración por células plasmáticas de 41.6% en promedio (10-100%). A ningún paciente se le realizó biopsia renal. En 24 enfermos se buscaron lesiones osteolíticas y fueron positivas, en los otros 5 por su gravedad al momento del ingreso no hubo oportunidad de realizar estudios de extensión.

Solamente se dializaron 3 enfermos, la modalidad en todos fue hemodiálisis.

Se usaron medidas generales: hidratación y suspensión de medicamentos nefrotóxicos en todos los pacientes. Respecto a la terapia contra el mieloma, 27 pacientes (93.1%) recibieron algún tipo de quimioterapia, principalmente agentes convencionales: 14 pacientes recibieron combinación de melfalán, talidomida y dexametasona; 4 pacientes recibieron melfalán, talidomida y prednisona; 2 pacientes recibieron el esquema VAD

(vincristina, adriamicina y dexametasona); 2 recibieron talidomida y dexametasona; 2 dexametasona a dosis altas; 1 recibió ciclofosfamida, prednisona y talidomida; 1 melfalán y prednisona y otro recibió talidomida y prednisona. Doce pacientes (41.3%) recibieron bifosfonato: 11 zolendronato y 1 risendronato.

Tabla 1. Características basales

Género (Femenino/masculino)	9/20
Edad, promedio (rango)	58.9 (40-78)
Dolor óseo (n)	27
Fatiga (n)	21
Pérdida de peso (n)	13
Hemoglobina g/dl, promedio (rango)	8.92 (4.4-17.3)
Plaquetas/mm³, promedio (rango)	180000 (28000-45000)
Ca corregido sérico mg/dl, promedio (rango)	11.0 (7.4-17.3)
Na sérico mEq/L, promedio (rango)	139.0 (110-155)
K sérico mEq/L, promedio (rango)	4.0 (2.7-5.2)
Urea sérica mg/dl, promedio (rango)	79.3 (13-406)
Creatinina sérica mg/dl, promedio (rango)	2.2 (0.6-6.33)
Acido úrico mg/dl, promedio (rango)	7.77 (1-23.5)
Albúmina sérica g/dl, promedio (rango)	2.57 (1.2-4.7)
Globulinas séricas g/dl, promedio (rango)	6.49 (2-14)
Albuminuria (disponible en 27/29 pacientes)	
Sí	13
No	14
Hematuria (disponible en 25/29 pacientes)	
Sí	8
No	17
Cristales oxalato de calcio en orina (disponible en 25/29 pacientes)	
Sí	3
No	22
Cristales urato en orina (disponible en 25/29 pacientes)	
Sí	9
No	16
TFGe MDRD (ml/min/1.73 m²SC) promedio (rango)	53.6 (9-120)
Lesiones óseas (disponible en 24/29 pacientes)	
Sí	24
No	0
Pico monoclonal (disponible en 21/29 pacientes)	
Positivo	19
Negativo	2
Subtipo de mieloma (cadenas pesadas) (disponible en 10/29 pacientes)	
Ninguna	1
IgG	6
IgA	3
Proteína de Bence Jones en orina (disponible en 23/29 pacientes)	
Positiva	7
Negativa	16

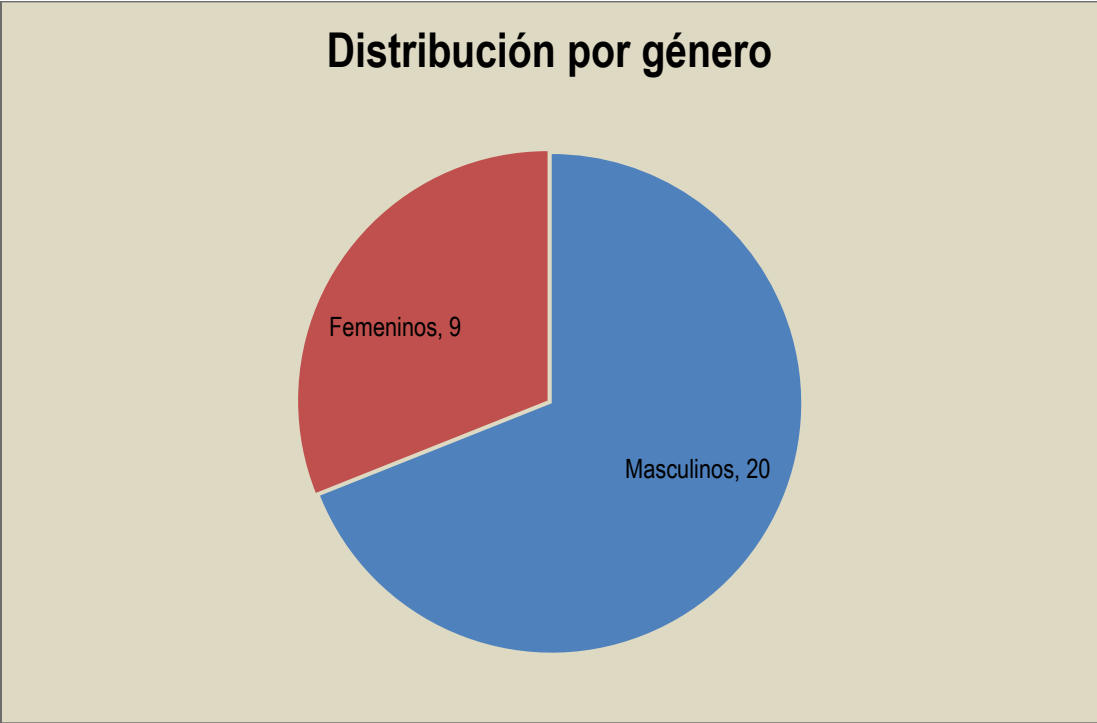


Figura 1



Figura 2

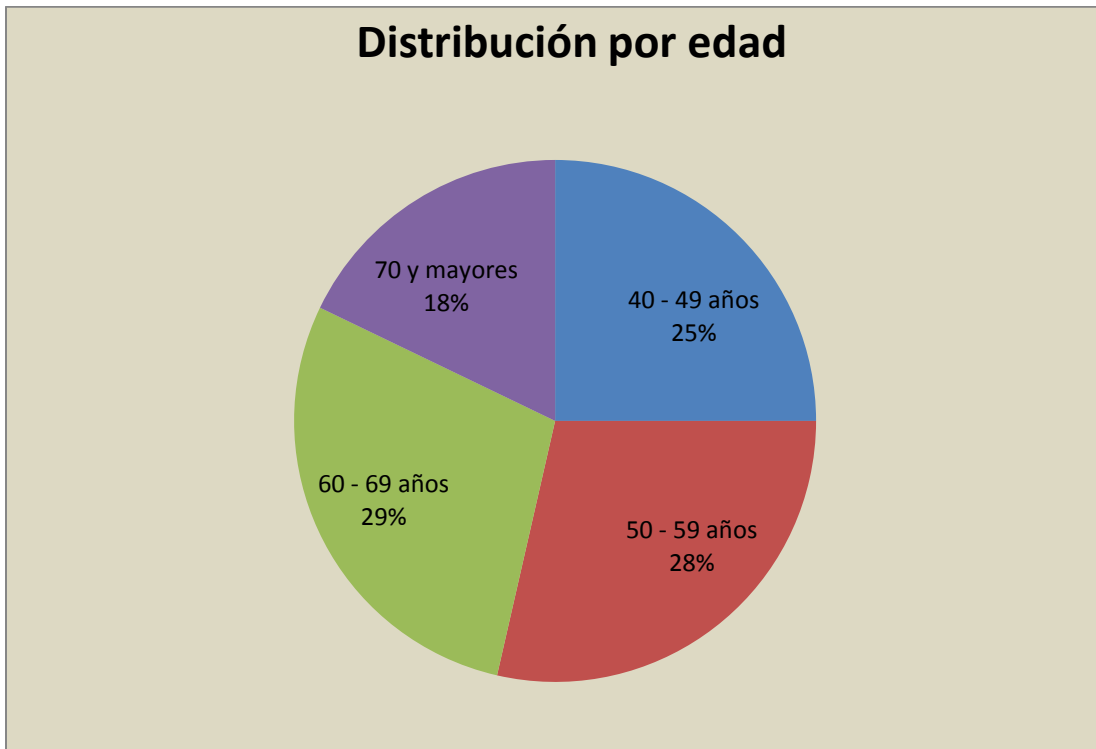


Figura 3

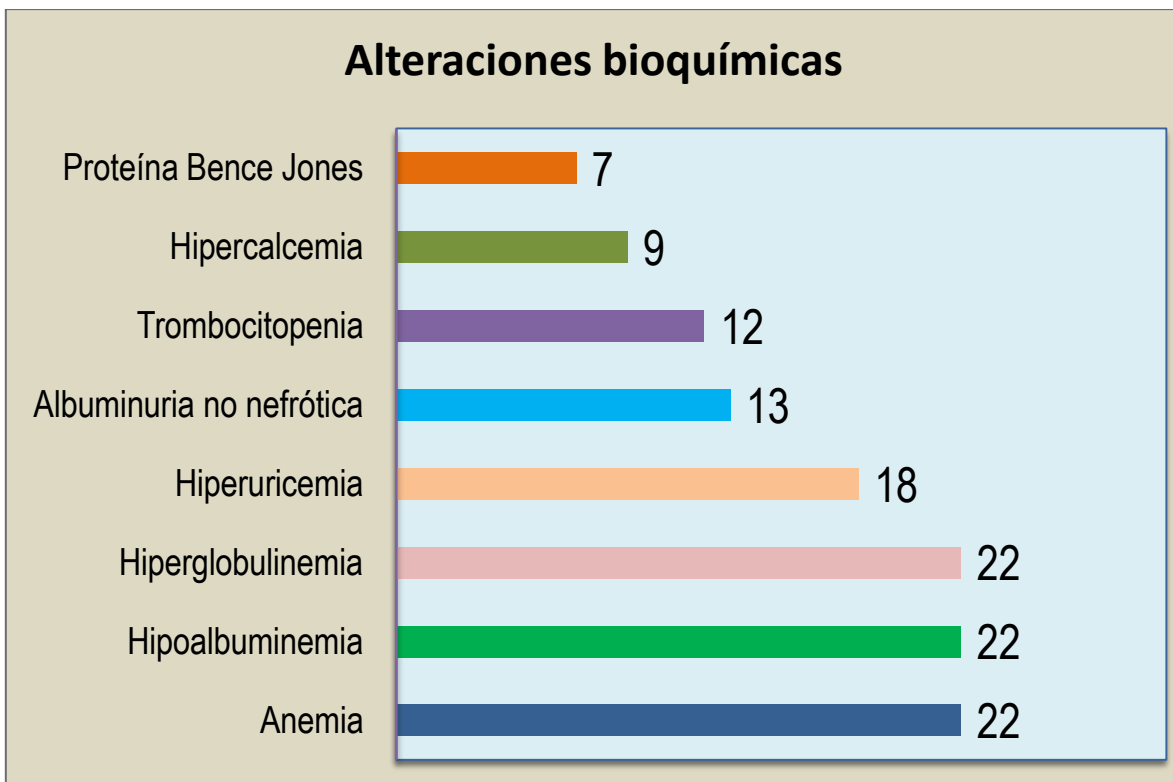


Figura 4

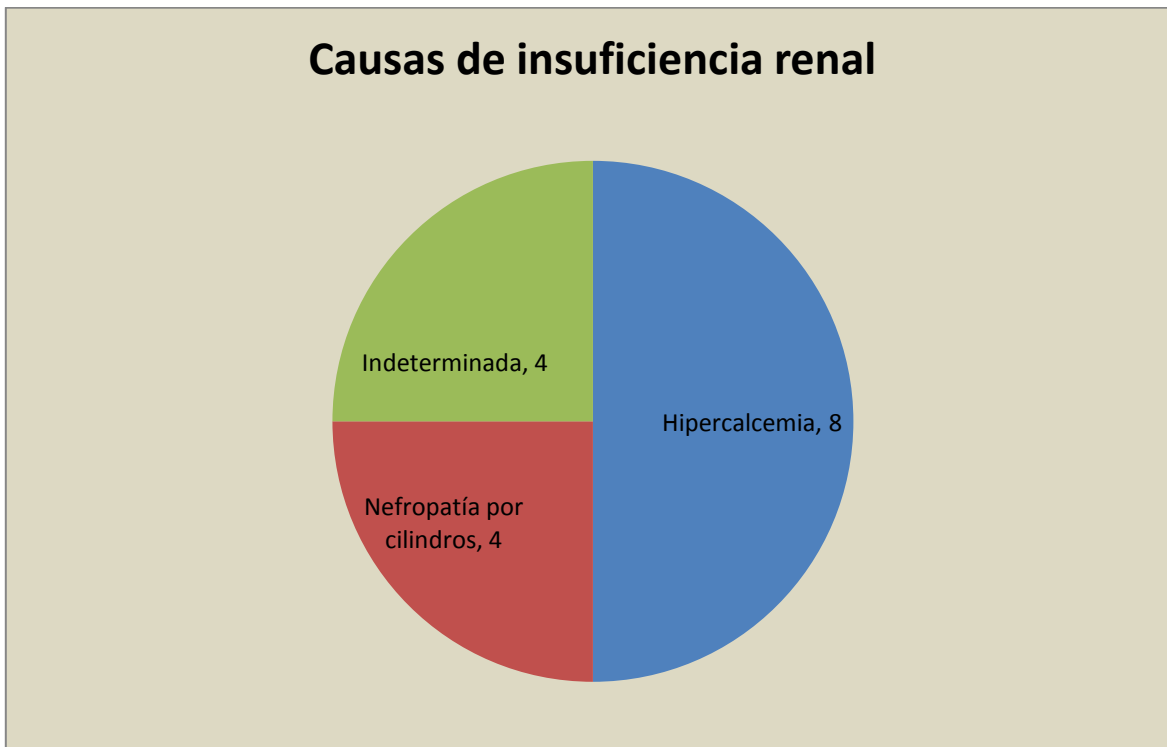


Figura 5

Tabla 2. Causas de insuficiencia renal y número de casos

Causa de insuficiencia renal	Número de pacientes
Hipercalcemia sin proteinuria Bence Jones	8
Nefropatía por cilindros	4
Indeterminado	
- Hipercalcemia / ¿Bence Jones?	1
- Sin hipercalcemia/ Bence Jones -	3

Tabla 3. Diferencias entre grupos

	TFGe > ó = 60 ml/min	TFGe < 60 ml/min	Valor de p
Género			
Masculino	13	7	0.11
Femenino	3	6	
Edad	59.9	58.1	0.64
Hemoglobina	10.12	7.95	0.03 *
Plaquetas	190	149.5	0.22
Calcio corregido	9.44	12.5	0.03 *
Potasio	3.82	4.1	0.44
Urea	21.0	83.0	0.00
Creatinina	0.8	2.6	0.00
TFG	88	23	0.00
Ácido úrico	5.8	8.85	0.019 *
Albúmina	2.76	2.41	0.32
Globulinas	5.04	7.68	0.02 *
Beta 2 microglobulina	1.52	0.65	0.94

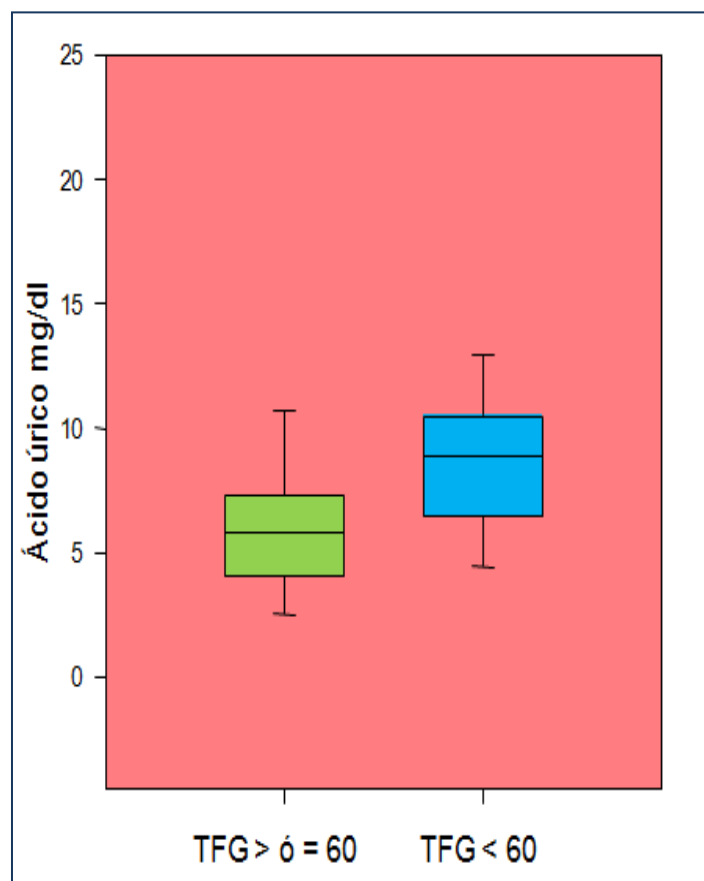


Figura 6. $P = 0.019$

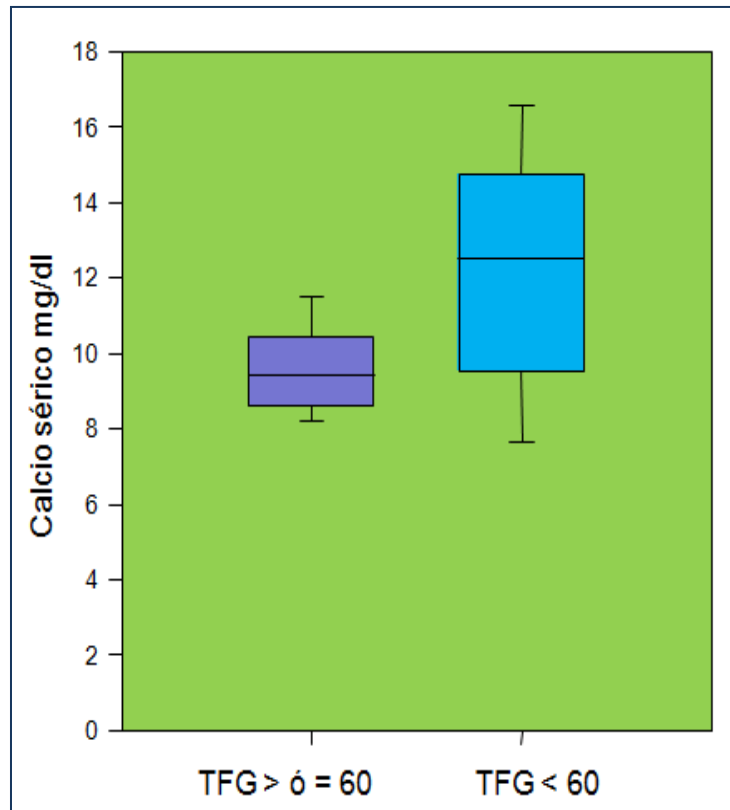


Figura 7. $P = 0.03$

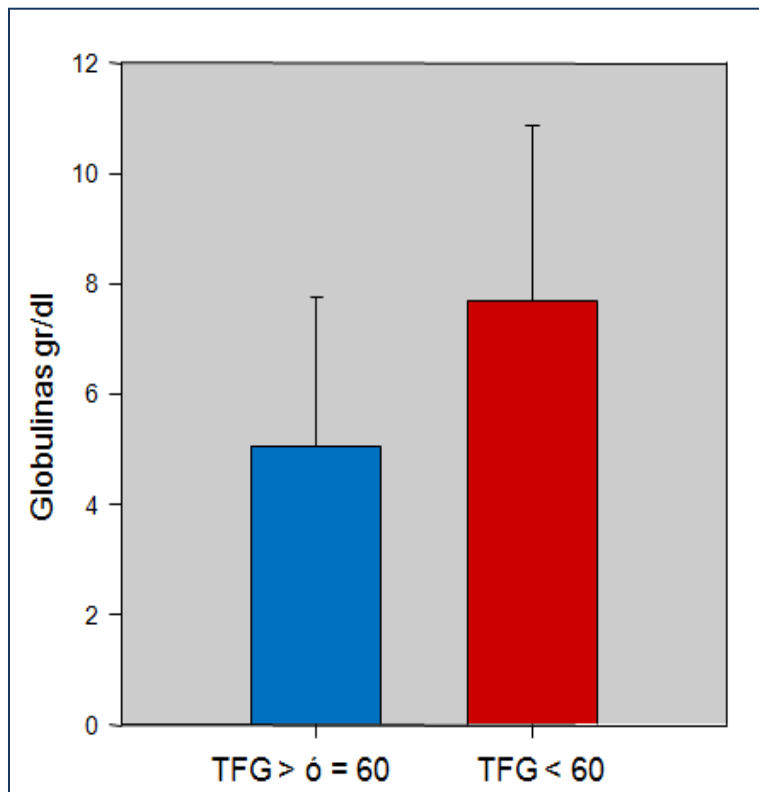


Figura 8. $P = 0.02$

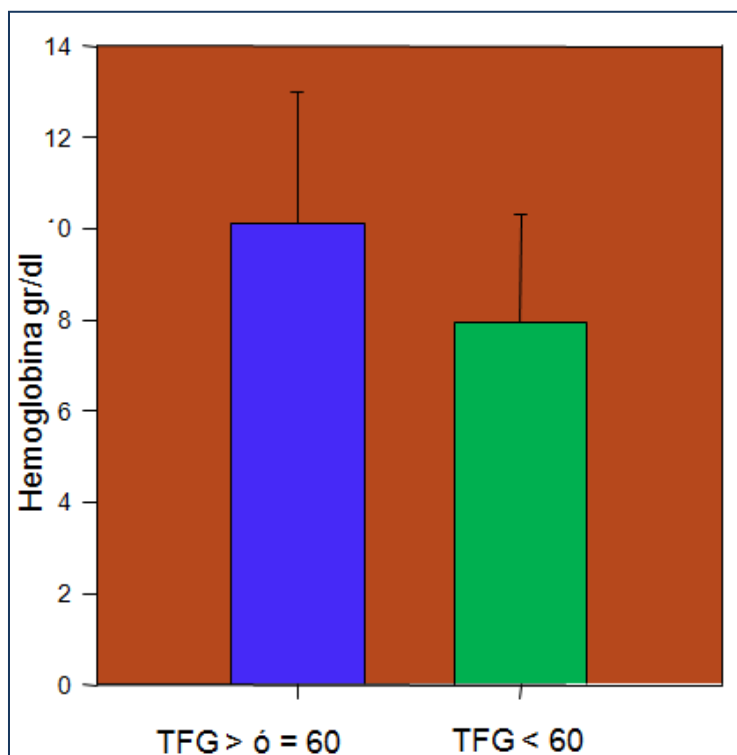


Figura 9. $P = 0.03$

DISCUSIÓN

La incidencia de insuficiencia renal en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple sintomático varía de una serie a otra. Esta variación probablemente se deba a las diferencias entre las poblaciones de pacientes y a los criterios de definición de insuficiencia renal. Debido a esto, el rango de incidencia de insuficiencia renal va de 20 a 40%, y se ha mantenido así durante varios años.

La insuficiencia renal en los enfermos con mieloma múltiple puede ser la manifestación inicial en muchos pacientes, en algunas series es la segunda o tercera causa de muerte (ya sea directa o como factor), después de las infecciones y la progresión del mieloma, y la presencia de insuficiencia renal al diagnóstico empeora el pronóstico, contribuyendo a mortalidad temprana (en los primeros 60 días después del diagnóstico).

En ésta serie de pacientes la incidencia de insuficiencia renal al diagnóstico de mieloma múltiple fue de 55%, más alta que lo reportado en la mayoría de las series publicadas (1-6). Pudimos identificar causas de insuficiencia renal asociadas a mieloma múltiple, con mayor frecuencia hipercalcemia, seguida de nefropatía por cilindros. No fue posible determinar la causa de insuficiencia renal en 4 pacientes.

Se lograron identificar factores asociados a insuficiencia renal: anemia ($P = 0.03$), hipercalcemia ($P = 0.03$), hiperuricemia ($P = 0.019$) e hiperglobulinemia ($P = 0.02$). Aunque encontramos relación de la insuficiencia renal con la anemia, no fue así con la trombocitopenia. Si bien hubo relación de hiperuricemia e insuficiencia renal, no puede establecerse a la primera como causa de nefropatía, y es probable que sea un efecto de la misma.

La relevancia de los resultados radica en la mayor incidencia de insuficiencia renal al diagnóstico de mieloma múltiple al utilizar un método de escrutinio más sensible que la creatinina sérica; en la mayor frecuencia de hipercalcemia como única causa asociada a insuficiencia renal; en la asociación de la insuficiencia renal con factores no descritos previamente y en la ausencia de relación con otros factores.

Entre las limitaciones del estudio destaca que se trata de un análisis retrospectivo y que es una muestra pequeña; la serie tiene características heterogéneas; los análisis bioquímicos estaban incompletos, por ejemplo, no todos tenían determinación de pico monoclonal, inmunoelectroforesis de proteínas, proteína de Bence Jones, beta 2 microglobulina. Esta deficiencia de estudios bioquímicos puede explicarse porque la obtención de algunos estaba fundamentada en el recurso económico del paciente y/o familiares, ya que no se realizan en el hospital. El principal impacto de esta limitante fue la incapacidad para determinar la causa de insuficiencia renal en 4 pacientes.

El predominio de la hipercalcemia como causa bien evidenciada de insuficiencia renal podría deberse a estas limitaciones, aunado a que a ningún paciente se le realizó biopsia renal y al tamaño de la muestra. La biopsia renal está indicada en pacientes con mieloma múltiple y falla renal, ya que además de diagnóstico orienta al pronóstico. La nefropatía por cilindros a pesar de su gravedad, tiene buen pronóstico cuando se identifica temprano (en el primer mes después del diagnóstico) y se trata, idealmente con quimioterapia a base de bortezomib y/o dexametasona a altas dosis, medicamentos que no se emplearon en nuestra serie.

Desconocemos el apego de nuestros pacientes al tratamiento, por lo que es imposible comparar resultados en cuanto a la modalidad de quimioterapia empleada. Además, no fue posible determinar factores asociados a sobrevida y la relación de ésta con la insuficiencia renal y su reversión ya que el principal factor asociado a sobrevida es la respuesta a la terapia antimieloma. Es necesario hacer un estudio que incluya mayor número de pacientes.

Es factible y conveniente realizar investigaciones futuras en pacientes como los descritos, por ejemplo la utilidad de determinación de cadenas ligeras en plasma y el beneficio de la hemodiálisis prolongada utilizando filtros especiales que permitan la remoción de cadenas ligeras cuando los niveles sobrepasan la capacidad de eliminación renal y cuando a la vez existe evidencia histopatológica de daño renal por cilindros de cadenas ligeras.

Otra línea de investigación sería encontrar la relación entre las causas de insuficiencia renal y los hallazgos histopatológicos en la biopsia renal. Además estudiar la asociación de respuesta a la quimioterapia, (idealmente con agentes que no necesiten ajuste de dosis por insuficiencia renal) y la reversión de la insuficiencia renal, nuevamente con estudio histopatológico renal en todos los pacientes.

La utilidad de la biopsia renal para determinar la eficacia del tratamiento de la insuficiencia renal asociada a mieloma múltiple se demostró en el estudio de Hutchinson *et al.* En éste se incluyeron 27 pacientes con mieloma múltiple e insuficiencia renal dependiente de diálisis, definida como TFG < 15 ml/min/1.73 m² calculada por MDRD abreviada. En 24 pacientes se realizó biopsia renal; en 22 de éstos se encontraron alteraciones compatibles con nefropatía por cilindros, un caso con nefritis intersticial aguda y otro con necrosis tubular aguda (30).

Los pacientes en los cuales se demostró histológicamente nefropatía por cilindros fueron considerados para remoción de cadenas ligeras libres mediante hemodiálisis, y ésta se realizó en 19 pacientes. Se utilizaron diversos esquemas de quimioterapia. En 14/19 se obtuvo independencia de la diálisis, 12 de éstos presentaron reducciones sostenidas tempranas en los niveles de cadenas ligeras libres. El propósito de éste estudio fue valorar la combinación de quimioterapia y hemodiálisis con remoción de cadenas ligeras en pacientes con nefropatía por cilindros; todos los pacientes incluidos tenían concentraciones elevadas de cadenas ligeras y nefropatía por cilindros confirmada por biopsia. Los pacientes que recuperaron la función renal tuvieron una sobrevida significativamente mayor (30).

Se han utilizado biopsias seriadas para evaluar la probabilidad de independencia de diálisis. En el estudio de Basnayake *et al.*, se confirmó nefropatía por cilindros en 4 pacientes, todos eran dependientes de diálisis a las 6 semanas después de haber recibido tratamiento con quimioterapia y hemodiálisis para remoción de cadenas ligeras, por lo que fueron sometidos nuevamente a biopsia renal (33).

Tres pacientes obtuvieron independencia de la diálisis. Las biopsias realizadas a las 6 semanas mostraron cambios diferenciales en daño crónico desde la ausencia de progresión hasta progresión acelerada de cicatrización de 10 a 42%, a pesar de la disminución rápida y sostenida en los niveles de cadenas ligeras libres. En tres pacientes hubo disminución importante en la cantidad de cilindros intratubulares; éstos pacientes subsecuentemente recuperaron la función renal. En el paciente que continuó mostrando cantidades altas de cilindros no hubo recuperación renal subsecuente. Por lo tanto, la reducción significativa en la formación de cilindros en biopsias seriadas podría identificar el potencial de recuperación renal tardía.

Los resultados obtenidos en ésta serie difieren a lo reportado en otras. En la serie de Haynes *et al.*, se incluyeron 107 pacientes con nefropatía asociada a mieloma múltiple en un lapso de 20 años. Se realizó biopsia renal en 15 pacientes, el hallazgo más frecuente fue nefropatía por cilindros (10/15). Se consideró a la hipercalcemia como un posible factor precipitante de lesión renal aguda en 17 pacientes (13).

En el estudio de Sakhuja *et al.*, se incluyeron 204 pacientes en 10 años, 55 presentaron insuficiencia renal, en 27 casos se realizó biopsia renal. La lesión histológica más común fue nefropatía por cilindros, caracterizada por cilindros homogéneos eosinofílicos intratubulares en 17 pacientes. Se encontró nefritis tubulointersticial sin cilindros en 4

pacientes, amiloidosis en 3, necrosis tubular aguda en 2 y glomeruloesclerosis nodular en 1 (10).

Quince de los pacientes con nefropatía por cilindros tenían proteína de Bence Jones positiva. Dos pacientes que no presentaron nefropatía por cilindros tuvieron proteína de Bence Jones positiva, por lo que estos hallazgos sugieren que la proteína de Bence Jones en orina no es suficiente para hacer diagnóstico de nefropatía con cilindros. Se identificaron varios factores que posiblemente precipitaron el desarrollo de insuficiencia renal. Se consideró que más de un factor fue responsable en 34.5%. Los más comunes fueron deshidratación (32.7%) e hipercalcemia (23.6%).

La serie de Johnson *et al* incluyó 21 pacientes con MM e insuficiencia renal, en 16 de éstos se realizó biopsia renal; solamente se describieron 2 hallazgos patológicos: cilindros intratubulares (compatibles con nefropatía por mieloma) en 7 pacientes y cambios tubulointersticiales en 9 pacientes (41).

En la serie reportada por Viertel *et al*, que incluyó 17 pacientes, se realizó biopsia renal en 7 de ellos. En 3 se demostró nefropatía por cilindros, en los otros 4 se documentaron lesiones inespecíficas (23).

Se realizó biopsia renal en 21 pacientes de los 34 incluidos en el estudio de Magee *et al*. El hallazgo predominante fue nefropatía por cilindros en 16 pacientes, nefritis intersticial en 2, glomerulonefritis fibrilar en 1, amiloidosis en 1 y necrosis tubular en otro. Igual que otras series se identificaron algunos factores como posibles contribuyentes a la insuficiencia renal: hipercalcemia en 53%, hipovolemia en 50%, AINE en 18% y sepsis en 6% (12).

La serie de Irish *et al* mostró datos semejantes, ya que en 16 de 22 pacientes se reportaron hallazgos histológicos compatibles con nefropatía por cilindros. Hipercalcemia y el consumo de AINE fueron con mayor frecuencia los potenciales precipitantes de insuficiencia renal. En esta serie, (como se ha reportado en otras) la hipercalcemia se asoció a mejor sobrevida (14).

Existen también algunos estudios que a pesar de no contar con biopsias renales permiten inferir datos acerca de la etiología de la insuficiencia renal. En el estudio de Alexanian *et al*, 123 pacientes tenían proteína de Bence Jones (> 2 g/d) y el 39% de éstos tenía insuficiencia renal; además 104 pacientes presentaron hipercalcemia (definida con calcio corregido mayor a 11.48 mg/dl), y 49% de éstos tenían insuficiencia renal. Una o ambas anomalías estaba presente en 97% de los pacientes (1).

Una de las varias series del Greek Myeloma Study Group incluyó 756 pacientes. En 31% se identificó función renal anormal (creatinina sérica $> \text{o igual a } 1.5$ mg/dl) y en 21% insuficiencia renal (creatinina sérica $> \text{o igual a } 2$ mg/dl). Solamente 8% de los pacientes presentaron insuficiencia renal e hipercalcemia sin proteinuria de Bence Jones (6).

Queda claro que las series comentadas coinciden en que la primera causa en frecuencia de insuficiencia renal es la nefropatía por cilindros asociada a mieloma, con un predominio notable. En ninguna de las series en las que se realizó biopsia renal hubo complicaciones graves relacionadas a ésta. A excepción de una serie, no se describe algún tipo de lesión renal condicionado por hipercalcemia. Como se describió previamente, la hipercalcemia fue

considerada como un factor que favoreció la aparición de insuficiencia renal en varios estudios citados. Es probable que esto haya ocurrido en los pacientes de nuestra serie.

Respecto al tratamiento de la insuficiencia renal asociada a MM, las opciones son limitadas. Principalmente está basado en la causa de la nefropatía; los factores que favorecen la insuficiencia renal, una vez identificados pueden ser resueltos con medidas generales: hidratación, retirar fármacos nefrotóxicos, tratar la hipercalcemia al igual que la sepsis. La identificación de hallazgos histológicos es fundamental en el manejo. Se han descrito opciones terapéuticas para la nefropatía por cilindros, aunque éstas son pocas, de utilidad cuestionable y no aplicable en todos los pacientes por cuestiones económicas.

El estudio de Clark *et al*, consistió en utilizar recambio plasmático además de quimioterapia convencional en pacientes con insuficiencia renal y mieloma múltiple. Participaron 97 pacientes, 58 fueron sometidos a 5-7 sesiones de plasmaféresis y sus resultados se compararon con un grupo control (n = 39). El recambio plasmático no mostró diferencias clínicamente significativas en muerte, dependencia de diálisis o TFG < 30 ml/min por 1.73 m² a 6 meses. Todos los pacientes tenían proteinuria de Bence Jones, sin embargo se consideró como limitante la ausencia de biopsia renal como criterio de inclusión. Hasta el momento actual éste es el estudio de plasmaféresis e insuficiencia renal asociada a mieloma múltiple mejor diseñado, ya que fue aleatorizado, controlado e incluyó mayor número de pacientes que 2 estudios previos (20).

Nuestro estudio no fue longitudinal y por lo tanto no permite hacer comparaciones a largo plazo en cuanto a pronóstico y sobrevida. Lamentablemente en nuestro hospital hace falta recurso económico para instaurar tratamiento en caso de poder ofrecer alguno. Según las series reportadas parece conveniente realizar biopsia renal en todos los pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple e insuficiencia renal aguda asociada ya que los hallazgos histológicos podrían tener relevancia en cuanto a la terapéutica utilizada, la dependencia de terapia de sustitución renal y sobrevida.

CONCLUSIONES

La incidencia de insuficiencia renal en enfermos con diagnóstico reciente de mieloma múltiple en nuestro hospital fue de 55%, mayor a lo reportado en series previas.

La hipercalcemia sin proteinuria de Bence Jones fue la causa más frecuente de insuficiencia renal, seguida de nefropatía por cilindros.

Los factores asociados a insuficiencia renal fueron anemia, hipercalcemia, hiperuricemia e hiperglobulinemia.

No fue posible determinar la causa de insuficiencia renal en 4 pacientes, ya que no tenían estudios bioquímicos completos. Se requieren estudios longitudinales que incluyan más pacientes y en los cuales se realice biopsia renal cuando se identifique nefropatía asociada a mieloma múltiple con la finalidad de obtener mayor información respecto a la repercusión de la insuficiencia renal en el pronóstico.

ANEXOS

Anexo 1

Hoja de Recolección de datos

Nombre del paciente:

Género:

Edad:

Fecha de ingreso:

Variable	Al ingreso						
Dolor óseo							
Fatiga							
Pérdida de peso							
Hemoglobina							
Plaquetas							
Calcio sérico							
sodio sérico							
Potasio sérico							
Urea sérica							
Creatinina sérica							
Acido úrico sérico							
Albúmina sérica							
Globulinas séricas							
β -2 microglobulina							
Albuminuria							
Hematuria							
Cristales oxalato de calcio							
Cristales de ácido úrico							
Pico monoclonal							
Proteína M							
Proteína de Bence Jones							
Lesiones óseas							

Resultado del estudio de médula ósea:

Tratamiento (medidas generales, terapia contra mieloma y otros medicamentos):

BIBLIOGRAFIA

1. Alexanian R et al. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1693-1695.
2. Bladé J et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1889-1893.
3. Kyle RA et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
4. Knudsen LM et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma – A demographic study of 1353 patients. *Eur J Haematol* 1994; 53: 207-212.
5. Knudsen LM et al. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175-181.
6. Eleutherakis-Papaiakovou V et al. Renal Failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 337-341.
7. Torrá R et al. Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91: 854-859.
8. 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: 546-549.
9. Dimopoulos MA et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008; 22: 1485-1493.
10. Sakhuja V et al. Renal involvement in multiple myeloma: A 10-year study. *Ren Fail* 2000; 22: 465-477.
11. Roussou M et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib- based regimens. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 890-895.
12. Magee C et al. Multiple myeloma and renal failure: one center's experience. *Ren Fail* 1998; 20: 597-606.
13. Haynes RJ et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20 years experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 419-426.

14. Irish AB et al. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *Q J Med* 1997; 90: 773-780.
15. Suyani et al. Evaluation of multiple myeloma patients presenting with renal failure in a University Hospital in the year 2010. *Ren Fail* 2012; 34: 257-262.
16. Eleftherakis-Papapiakovou E et al. Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 2299-2303.
17. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-1060
18. Chanan-Khan AA et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2606
19. Hutchison CA 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: 886-895.
20. Clark WF et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure – A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784
21. Raab MS et al. Multiple myeloma. *Lancet* 2009; 374: 324-339
22. Prakash J et al. Renal disease is a prodrome of multiple myeloma: an analysis of 50 patients from eastern India. *Ren Fail* 2009; 31: 267-271
23. Viertel A et al. Management of renal complications in patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 513-519
24. San-Miguel JF et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008; 22: 842-849
25. 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: 519-527
26. Hutchison CA 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; 0:1-6
27. 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: 1395-1397
28. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 771-783

29. Cockwell P, Hutchison CA. Management options for cast nephropathy in multiple myeloma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 550-555
30. Hutchison CA 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: 745-754
31. Augustson BA 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 Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-9226
32. Montseny JJ et al. Longterm outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1438-1445.
33. Basnayake K et al. Differential progression of renal scarring and determinant of late recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. *J Clin Pathol* 2010; 63: 884-887.
34. Dimopoulos MA et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9:302-306.
35. Morabito F et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of the Italian Myeloma Network GIMEMA. *Eur J Haematol* 2009; 84: 223-228.
36. Tosi 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: 98-103.
37. Dimopoulos MA 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.
38. Pozzi C et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154-1163.
39. Tsakiris DJ et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light chain deposition disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1200-1206.
40. Harris E et al. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 160-161.
41. Johnson WJ et al. Treatment or renal failure associated with multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1990; 150: 863-869.