



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

T E S I S

"FRECUENCIA DE ENFERMEDAD RENAL Y SUS MANIFESTACIONES
BIOQUÍMICAS AL DIAGNÓSTICO Y DURANTE EVOLUCIÓN DEL
MIELOMA MÚLTIPLE EN UNA COHORTE DE 200 PACIENTES."

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. GUILLERMO JIMENEZ NAVARRO.

ASESOR:

Dra. María Juana Pérez López.

Dra. Ysabel Padilla González.

CIUDAD DE MEXICO, 2017.



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CIUDAD DE MEXICO.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DR. GUILLERMO JIMENEZ NAVARRO
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo de tesis: R-2016-3501-32.

ÍNDICE

1. Índice	3
1. Resumen	4
2. Introducción	6
3. Material y Métodos.....	9
4. Resultados.....	10
5. Discusión	13
6. Conclusiones	15
7. Bibliografía.....	16

Resumen

“Frecuencia de enfermedad renal y sus manifestaciones bioquímicas al diagnóstico y durante evolución del mieloma múltiple en una cohorte de 200 pacientes”

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y abierto, con mediciones al diagnóstico y durante evolución por 5 años de 200 pacientes con mieloma múltiple, se determinó tasa de filtrado glomerular estimada por fórmula MDRD, creatinina sérica igual o mayor de 1.2mg/dl, hematuria, proteinuria, requerimiento dialítico y desenlace muerte.

Resultados: La frecuencia de enfermedad renal crónica al diagnóstico fue de 37%, media de edad de 61.8 años, media de niveles de creatinina 1.43mg/dl, a los 5 años una media de 1.58mg/dl. Presencia de proteinuria y hematuria al momento del diagnóstico 48.48% y 27.27%, a los 5 años fue de 42 y 21% respectivamente. La necesidad de tratamiento dialítico fue de 13% y la mortalidad a los 5 años fue de 42%.

Conclusiones: Considerando el impacto pronóstico que tiene la recuperación de la función renal en el curso de la enfermedad, el inicio precoz de tratamiento específico para acortar el tiempo de exposición del riñón a las cadenas nefrotóxicas resulta crucial. Ya conocida cuál es la frecuencia de enfermedad renal y cuáles son las manifestaciones más frecuentes en esta patología se considera que se facilitara realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: mieloma múltiple, enfermedad renal crónica, creatinina sérica.

Abstract

"Frequency of kidney disease and biochemical manifestations at diagnostic and tracing of multiple myeloma in a cohort of 200 patients"

Material and Methods: An observational, retrospective, transversal, descriptive and open study was conducted with measurements at diagnosis and during evolution by 5 years of 200 patients with multiple myeloma, glomerular filtration rate estimated by MDRD, serum creatinine equal or greater than 1.2mg/dl, hematuria, proteinuria, and end death dialysis requirement.

Results: The frequency of chronic kidney disease at diagnosis was 37%, mean age 61.8 years of, mean serum creatinine 1.43 mg/dL, at 5 years an average of 1.58mg/dl. Hematuria and proteinuria at diagnosis 48.48% and 27.27% at 5 years was 42 and 21%. The need for dialysis treatment was 13% and mortality at 5 years was 42%.

Conclusions: Considering the prognostic impact of the recovery of renal function in the course of the disease, early onset of specific treatment to shorten the time of exposure to nephrotoxic kidney chains is crucial. This is known as the frequency of kidney disease and what are the most common manifestations in this pathology are considered to be facilitated make a diagnosis and treatment.

Keywords: multiple myeloma, chronic renal disease, serum creatinine.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una discrasia de células plasmáticas, caracterizado por la proliferación clonal de células malignas en el microambiente de la médula ósea, en la cual se identifica una proteína monoclonal ya sea en la sangre o en la orina, y existe una fuerte asociación con disfunción orgánica, estas células provocan una liberación excesiva de inmunoglobulinas y sus cadenas (kappa o lambda) en sangre. (1). Representa aproximadamente el 1% de todas las enfermedades neoplásicas y 13% de los cánceres hematológicos. La incidencia en los Estados Unidos es de 5.3 casos nuevos por 100.000 habitantes/año. Esta incidencia permanece estable desde el año 1950. En 2010 en Estados Unidos se estimaron 20,180 casos nuevos al año y 10,650 muertes anuales. De acuerdo a las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple corresponde del 4.2 al 7.7% de las enfermedades oncohematológicas, aunque es la experiencia de un solo centro (Gómez-AlmaguerD, 2009). La edad al diagnóstico suele ser entre los 65 y 70 años, pero se puede ver en pacientes más jóvenes y en muy ancianos. Es más frecuente en la raza negra y varones. La Insuficiencia Renal (IR) está presente en casi una cuarta parte de los pacientes con MM, con mayor sobrevida en los que recuperan la función renal. En los países occidentales, la incidencia es de 5,6 casos por cada 100.000 habitantes (2). La sobrevida depende de la etapa de la enfermedad según la clasificación de Durie y salmon, varía de una mediana de 62 meses en la etapa 1 y de 29 meses para el estadio 3; de acuerdo a esto se han identificado tres factores de riesgo que influyen directamente sobre la mortalidad de estos pacientes: 1.- El tipo de quimioterapia usada, 2.- Los niveles de albúmina sérica y 3.- La no necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal. (3). La supervivencia a 10 años es aproximadamente 30% (4). Por otro lado la enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución en la función renal expresada con una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/ 1.73 m² o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses, la tasa de filtrado glomerular es estimada mediante fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), el daño renal puede ser expresado por presencia de proteinuria definida por una determinación en más de 300mg/dl en recolección de orina de 24 hrs, hematuria definida por más de 3 eritrocitos por campo

en una muestra de orina y cambios ultrasonográficos como disminución de las dimensiones renales. La clasificación actual de ERC según la guía KDIGO (Kidneydiseaseimproving global outcomes) la divide en 5 estadios según la tasa de filtrado glomerular (5). El MM y la presentación con IR es una emergencia médica, ya que la recuperación de la función renal se asocia con beneficios de sobrevida. El riesgo aumenta con comorbilidades como enfermedad renal crónica, diabetes, hipercalcemia, deshidratación, y el uso de fármacos nefrotóxicos. La incidencia de la ERC en los pacientes con MM en toda su evolución varía entre 15 y 40%, incluso puede ser la primera manifestación de la misma (6). La lesión túbulointersticial es la causa más común de lesión renal aguda en pacientes con MM en más del 90% de los casos. Los datos del US Renal Data System y de la European Renal Association-EuropeanDialysis y TransplantAssociation revelan que 1,5% de los pacientes en terapia de reemplazo renal tiene MM; la tasa de mortalidad es del 58% en pacientes con ERC terminal comparado con el 31% del resto de pacientes con ERC por otras causas. (7). El riesgo de progresión a insuficiencia orgánica grave que lleva a la terapia de reemplazo renal es considerable; por lo tanto, es obligatorio identificar pacientes con riesgo de daño renal en una etapa muy temprana para inicio de tratamiento oportuno, incluso hay una necesidad de realizar un seguimiento preciso de estos pacientes para evitar o al menos retrasar el desarrollo de ERC y tratamiento dialítico. (8).

Los patrones de lesión renal que ocurren en el entorno de una discrasia de células plasmáticas incluyen citotoxicidad directa sobre las células del túbulo contorneado proximal, nefritis tubulointersticial y nefropatía conocida como riñón del mieloma. En condiciones normales 500mg de cadenas ligeras de origen policlonal son producidos por el sistema linfóide y estas son catabolizadas por el túbulo proximal, este sistema está eficiente que solo de 1-10mg son detectados en orina cada 24 hrs. Sin embargo, en el contexto de discrasia de células plasmáticas la producción circulante de cadenas ligeras monoclonales puede ser ciento de veces mayor de lo normal; cuando se produce este aumento, la capacidad del complejo receptor multiligandoendocítico del túbulo proximal se excede rápidamente, y altas concentraciones de cadenas ligeras aparecen en la orina, estas denominadas tradicionalmente como proteínas de Bence Jones. La interacción de las cadenas ligeras con la proteína de Tamm-Horsfallforman

cilindros en el túbulo distal los cuales puede bloquear el flujo glomerular, producir atrofia tubular y también contribuir a fibrosis intersticial. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en los efectos tóxicos de las cadenas ligeras en el riñón, es probable que mejore nuestra capacidad para tratar la enfermedad renal asociada con el MM. (9). Un número de factores, incluyendo la deshidratación, hipercalcemia, fármacos nefrotóxicos y la propia infección, se asocian con frecuencia a una lesión tubular reversible en pacientes con MM, sin embargo, estos factores pueden desencadenar lesiones tubulointersticiales irreversibles, este riesgo puede ser estratificado por niveles de cadenas ligeras tanto en sangre como en orina, tan es así, que el riesgo de lesión renal aguda para aquellos pacientes que no se detectan cadenas ligeras en orina es del 2%, mientras en aquellos con concentraciones altas de cadenas ligeras en orina es del 50%. (10).

En una serie realizada en Europa en donde incluyeron a 24 pacientes con criterios de lesión renal aguda al momento del diagnóstico, el tiempo desde inicio de tratamiento dialítico hasta la recuperación de la función renal fue de 28 días, el 83% de los pacientes recuperó función renal sin dependencia de tratamiento dialítico hasta las 8 semanas, la tasa de filtrado glomerular a los 12 meses fue de 34ml/min, a los 24 meses fue 36ml/min, incluso se determinó que hay peor pronóstico para la sobrevida cuando existe ERC preexistente (11).

En una serie de 387 pacientes con MM con un promedio de creatinina de 1.4mg/dl y 38.2ml/min/1.73m calculado por fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), al momento del diagnóstico, 34% tenían creatinina de 2.0mg/dl y 81.2% tenían enfermedad renal crónica estadio 3-5, se demostró que existe una asociación de forma independiente con disminución de la sobrevida en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4-5, con una supervivencia global de 7.2 meses. Entonces el daño renal es una complicación muy común en el MM, esta descrito que al momento del diagnóstico el 20% de todos los pacientes y más del 50% de los pacientes tendrá algún grado de daño renal durante todo el curso de la enfermedad y lesión renal severa con requerimiento de tratamiento dialítico del 1-13% de los casos. (12).

MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización por el Comité Local de Investigación, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo y abierto. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de enfermedad renal crónica y manifestaciones bioquímicas al diagnóstico y durante 5 años de evolución del MM.

Se incluyó una cohorte de 200 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión como: diagnóstico de mieloma múltiple confirmado por el servicio de hematología del hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza del periodo comprendido 1 de enero del 2010 al 1 de enero del 2015, que tuvieran 5 años de seguimiento, mayores de 18 años, y los siguientes resultados de laboratorio: creatinina sérica mg/dl, proteinuria mg/día, hematuria 3 eritrocitos por campo y se determinó ERC como la tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73m² (calculado por fórmula MDRD).

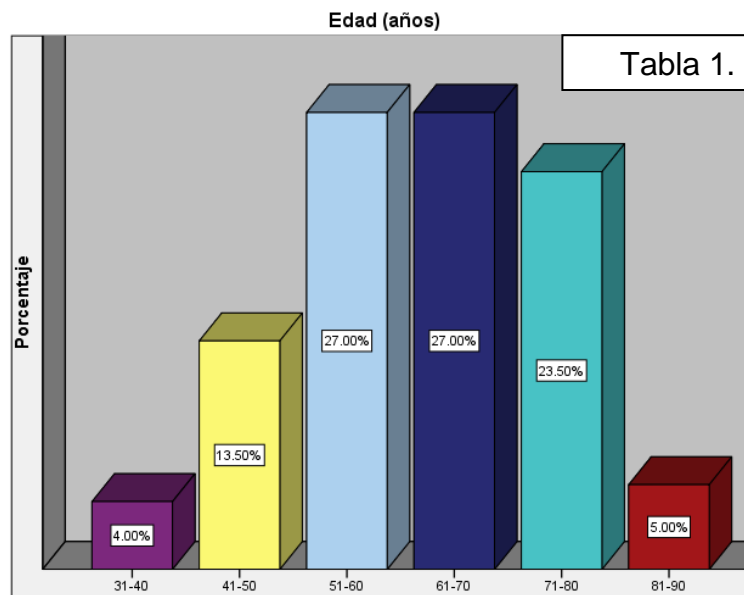
La información fue obtenida a partir del expediente clínico, expediente electrónico y sistema electrónico del laboratorio de los pacientes.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 22.

Se utilizó la estadística descriptiva para las medidas de resumen. Para las variables cualitativas nominales se usaron frecuencias simples y relativas. Medidas de tendencia central y de dispersión se usó para variables cuantitativas continuas de acuerdo a su distribución.

RESULTADOS

Se encontró que el 118 pacientes (59%) fueron del sexo masculino y 82 (41%) mujeres, la edad promedio fue de 61.84 años (DS 12.05) con un mínimo de 31 y máximo de 87 años, el grupo de edad más frecuente correspondió al de 51-70 años (54%) le siguieron los grupos de 71-80 años (23.50%) ; 41-50 años (13.50%) , 81-90 años (5%) y 31-40 años 4%. Tabla 1.



El estadio clínico I fue el más frecuente con 79%, estadio II 20.50% y el estadio III con 0.50%. Tabla 2.



La enfermedad renal crónica al diagnóstico de mieloma múltiple se encontró en el 37%, determinado por una tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min/1.73m2.

Tabla 3.

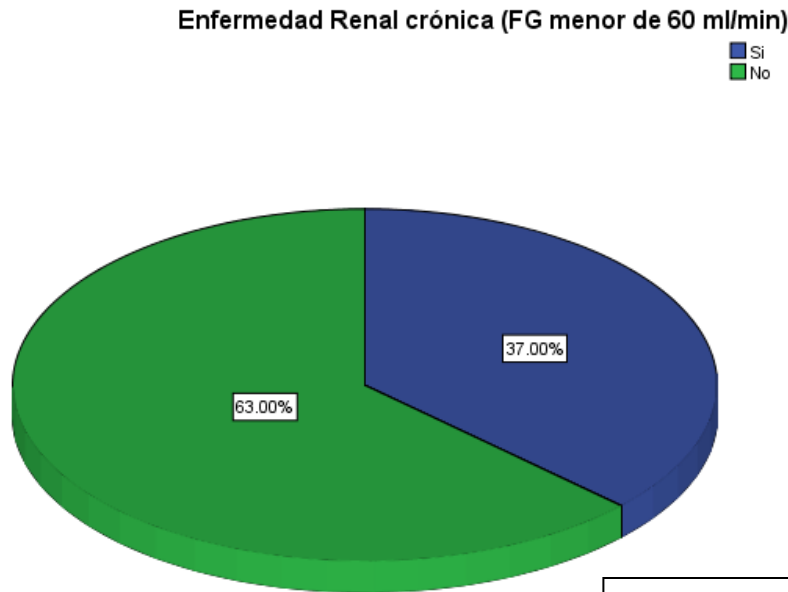


Tabla 3.

La media de creatinina encontrada fue 1.43mg/dl, 1.15mg/dl, 1.44mg/dl, 1.50mg/dl, 1.58mg/dl en los últimos 5 años respectivamente.

El porcentaje de pacientes con niveles de creatinina sérica mayor de 1.2mg/dl al diagnóstico fue 24.6%, 15.85%, 22%, 21.97% y 21.15% de los últimos 5 años respectivamente. Tabla 4 y 4.1.

Tabla 4		Estadísticos			
		Edad	Nivel al diagnóstico de Creatinina Sérica (mg/dL)	Niveles de Creatinina Sérica (mg/dL) al 1 año	Niveles de Creatinina Sérica (mg/dL) a 2 años
N	Válido	200	200	155	194
	Perdidos	0	0	45	6
	Media	61.84	1.4357	1.1598	1.5003
	Mediana	62.00	.8450	.7900	.8150
	Desviación estándar	12.053	1.68412	1.46976	1.88471
	Varianza	145.274	2.836	2.160	3.552
	Rango	56	11.43	11.43	11.52
	Mínimo	31	.43	.43	.43
	Máximo	87	11.86	11.86	11.95

Tabla 4.1		Estadísticos		
		Niveles de Creatinina Sérica (mg/dL) a 3 años	Niveles de Creatinina Sérica (mg/dL) a 4 años	Niveles de Creatinina Sérica (mg/dL) a 5 años
N	Válido	152	133	105
	Perdidos	48	67	95
Media		1.4475	1.5045	1.5862
Mediana		.8500	.8600	.8600
Desviación estándar		1.86402	1.89623	2.51434
Varianza		3.475	3.596	6.322
Rango		10.38	10.25	20.23
Mínimo		.52	.55	.57
Máximo		10.90	10.80	20.80

El porcentaje de la tasa de filtrado glomerular determinada por formula MDRD en menos de 60ml/min/1.73m² al diagnóstico fue de 40.5%, 29.45%, 34.72%, 31.1, 34.59% y 30.19% en los últimos 5 años respectivamente.

La proteinuria mayor de 150mg/dl en una determinación de recolección de orina de 24 hrs al diagnóstico fue de 48.48%, al año de diagnóstico 39.29%, 2 años 54.29%, 3 años 44%, 4 años 41.18% y a los 5 años 42.11% respectivamente.

La hematuria al diagnóstico fue de 27.27%, al año de seguimiento fue de 15.38%, 2 años 18.75%, 3 años 8.70%, 4 años 6.25% y a los 5 años 21.05% respectivamente.

Los pacientes que requirieron tratamiento dialítico en todo el curso de la enfermedad fue de 13% y los pacientes que fallecieron al final de los 5 años fue de 42%.

DISCUSION

El MM y la presentación con IR es una emergencia médica, ya que la recuperación de la función renal se asocia con beneficios de sobrevida. El riesgo aumenta con comorbilidades como ERC, diabetes, hipercalcemia, deshidratación, y el uso de fármacos nefrotóxicos. En un estudio realizado por MicheleMussap et al. (2014) la incidencia de la enfermedad renal en los pacientes con MM en toda su evolución la cual varía de 15 al 40%. (6). En nuestro estudio la frecuencia de ERC al diagnóstico fue de 37%.

El comportamiento de creatinina basal, en una serie realizada por Hsiao LT. et al. (2012) De 387 pacientes con MM la media de creatinina fue de 1.4mg/dl y una tasa de filtrado glomerular de 38.2ml/min/1.73m calculado por fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) al momento del diagnóstico y 81.2% tenían ERC estadio 3-5, también se demostró que existe una asociación de forma independiente con disminución de la sobrevida en el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4-5, con una supervivencia global de 7.2 meses. Entonces el daño renal es una complicación muy común en el MM, esta descrito que al momento del diagnóstico el 20% de todos los pacientes y más del 50% de los pacientes tendrá algún grado de daño renal durante todo el curso de la enfermedad (12), estos resultados fueron similares a nuestro estudio en donde se determinó una creatinina media al diagnóstico de 1.4mg/dl y una tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min en 40%.

La edad promedio en nuestro estudio fue de 61.8 años, edad similar a los descritos en la literatura mundial de 65 y 70 años, pero también se han descrito en pacientes más jóvenes y en muy ancianos esto descrito por Bethesda National Cancer Institute (2).

La presencia de proteinuria y hematuria al momento del diagnóstico fue de 48.48% y 27.27% respectivamente, con evidencia de mejoría al año de diagnóstico con una frecuencia de 39.29% para proteinuria y 15.38% para hematuria, a los 5 años sin embargo aumentaron de 42 y 21% respectivamente. En el mismo estudio descrito por Hsiao LT. et al. (2012), la lesión renal severa con requerimiento de tratamiento dialítico del 1-13% de los casos, este último resultado fue similar al de nuestro estudio con requerimiento de tratamiento dialítico en 13%. La mortalidad a los 5 años fue de 42%,

esto equiparable con el estudio realizado por Brenner H. et al. (2008) en donde se determino que la sobrevida a 10 años es de tan solo de 30%, incluso en el estudio realizado por Abbott KC. et al. (2001) en donde se determino que la mortalidad en pacientes con enfermedad ERC en tratamiento dialítico secundario a MM en todo el curso de la enfermedad es de 58%, comparado con 38% por otras causas de ERC(7).

Nuestro estudio es de los pocos estudios realizados en nuestro país con 200 pacientes incluidos. Dado que es una revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes diagnosticados y manejados por hematología, algunos datos no pudieron obtenerse de los expedientes clínicos como proteinuria, hematuria, porque no se contaba con examen general de orina y determinación de proteinuria en orina de 24 horas. A la mayoría de los pacientes, no se les realizó biopsia renal en ningún momento del seguimiento a los que cursaban con síndrome nefrótico.

Por lo anterior se considera que el MM es una enfermedad que desarrollará daño renal al diagnóstico o durante el trascurso de la enfermedad y suele asociarse con peores resultados. La sobrevida de estos pacientes mejora cuando se logra la recuperación de la función renal, por lo que resulta clave una rápida intervención para revertirla.

Considerando el impacto pronóstico que tiene la recuperación de la función renal en el curso de la enfermedad, el abordaje sistemático con la corrección inmediata de factores precipitantes y el inicio precoz de tratamiento específico para acortar el tiempo de exposición del riñón a las cadenas nefrotóxicas resulta crucial.

CONCLUSIONES

Ya conocida cual es la frecuencia de enfermedad renal y cuáles son las manifestaciones más frecuentes en esta patología se considera que se facilitara realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Con lo anterior podemos concluir que:

- El sexo más frecuente fue el masculino en 59%.
- La edad promedio fue de 61.84 años con un mínimo de 31 y máximo de 87 años.
- El estadio clínico más frecuente fue el I con 79%.
- La enfermedad renal crónica al diagnóstico de mieloma múltiple se encontró en el 37%.
- La media de creatinina sérica encontrada al diagnóstico fue de 1.43mg/dl y 1.58mg/dl a los 5 años.
- La proteinuria al diagnóstico fue de 48.48% y a los 5 años 42.11%.
- La hematuria al diagnóstico fue de 27.27% y a los 5 años 21.05%.
- El requerimiento dialítico en todo el curso de la enfermedad fue de 13%.
- El porcentaje de mortalidad final de los 5 años fue de 42%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Antonio Palumbo, M.D., and Kenneth Anderson, M.D. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
2. Bethesda, MD: National Cancer Institute. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.)
3. Haynes RJ, Read S, Collins GP, Darby SC, Winearls CG. 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: 419–426.
4. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008;111:2521-6.
5. Kidney disease improving global outcomes. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease KDIGO 2012.
6. Michele Mussap, Giampaolo Merlini. Pathogenesis of Renal Failure in Multiple Myeloma: Any Role of Contrast Media *Biomed Res Int.* 2014:167.125.
7. Abbott KC, Agodoa LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol.* 2001; 56 (3): 207-210.
8. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, Economopoulos T, Zervas K, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48 (2): 337-341.
9. Colin A. Hutchison, Vecihi Batuman, Judith Behrens, Frank Bridoux, Christophe Sirac, Angela Dispenzieri, Guillermo A. Herrera, Helen Lachmann, Paul W. Sanders. The

pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol*; 8(1): 43–51.

10. Drayson M, Begum G, Basu S, Makkuni S, Dunn J, Barth N, Child JA. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood*. 2006; 108 : 2013-2019.

11. Yadav P, Hutchison CA, Basnayake K, Stringer S, Jesky M, Fifer L, Snell K, Pinney J, Drayson MT, Cook M, Cockwell P. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. *Eur J Haematol*. 2015;16.

12. Hsiao LT1, Yang CF, Yang SH, Gau JP, Yu YB, Hong YC, Liu CY, Liu JH, Chen PM, Chiou TJ, Tzeng CH. Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2012; 88 (2): 159-66.