



Factores clínicos y paraclínicos asociados a terapia de reemplazo renal en pacientes incidentes con mieloma múltiple

Autores:

María Cynthia Fuentes Lacouture

Juan Miguel Lara Orduz

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Médico Internista

Bogotá D.C – Colombia

2021

Factores clínicos y paraclínicos asociados a terapia de reemplazo renal en pacientes incidentes con mieloma múltiple

Autores

María Cynthia Fuentes Lacouture

Juan Miguel Lara Orduz

Tutores

Jair Figueroa

Manuel Huérfano

Daniel Buitrago

Facultad de Medicina

Programa Especialización Medicina Interna

Universidad del Rosario

Bogotá D.C – Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Hospital Universitario Mayor Mederi

Dependencia: Hospital universitario mayor Méderi

Título de la investigación: Factores clínicos asociados con el requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes con mieloma múltiple. Hospital Universitario Mayor Méderi, 2013 – 2020

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor Mederi

Tipo de investigación: Clínica

Investigador principal: María Cynthia Fuentes Lacouture

Investigadores asociados: Juan Miguel Lara Orduz

Asesor clínico o temático: Dr. Jair Figueroa, Dr. Manuel Huérfano

Asesor metodológico: Dr. Daniel Buitrago

1 Tabla de contenido

1.1	<i>Planteamiento del problema</i>	6
1.2	<i>Justificación</i>	7
2	<i>Marco Teórico</i>	7
3	<i>Pregunta de investigación</i>	11
4	<i>Objetivos</i>	11
4.1	<i>Objetivo general:</i>	11
5	<i>Formulación de hipótesis</i>	12
6	<i>Metodología</i>	12
6.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i>	12
6.2	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	13
6.2.1	<i>Criterios de inclusión:</i>	13
6.2.2	<i>Criterios de exclusión</i>	13
6.3	<i>Tamaño de muestra</i>	13
6.4	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	14
6.4.1	<i>Operacionalización de variables</i>	14
6.5	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	16
6.6	<i>Plan análisis de datos</i>	17
6.7	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	17
7	<i>Aspectos éticos</i>	18
8	<i>Administración del proyecto</i>	19
8.1	<i>Presupuesto</i>	19
8.2	<i>Cronograma</i>	20
9	<i>Resultados</i>	21
10	<i>Discusión</i>	29
11	<i>Conclusión</i>	30
12	<i>Referencias</i>	30

Resumen

Introducción: El mieloma múltiple es entidad maligna que hace parte de las neoplasias de células plasmáticas, el cual se caracteriza por presentar un compromiso multiorgánico, con su mayor afectación siendo a nivel óseo y renal [1]. Hasta en el 50% de los casos de los pacientes con diagnóstico de novo de mieloma, cursan con injuria renal aguda secundaria a la neoplasia, la cual se produce por eventos multifactoriales, siendo el daño tubular por precipitación y la toxicidad directa de células tubulares los principales mecanismos de esta afectación [5]. De esta forma, se ha descrito la necesidad de terapia de reemplazo renal al diagnóstico en aproximadamente 10% de estos pacientes al diagnóstico [5]. Sin embargo, en algunos casos el daño renal es irreversible, requiriendo a largo plazo terapia de diálisis, alterando la calidad de vida de los pacientes con mieloma y limitando la oferta de medicamentos terapéuticos, así como la dosis de estos. Asimismo, el requerimiento de terapia de reemplazo renal es hoy un conocido factor de riesgo para peores desenlaces en pacientes con MM, impactando negativamente en la sobrevivencia global de los pacientes. El reconocer la injuria renal aguda secundaria a mieloma como una necesidad de intervención rápida agresiva con terapia de reemplazo renal, puede repercutir en la evolución de la enfermedad y en el proceso de recuperación del paciente.

Objetivo: estimar los factores clínicos y paraclínicos que se asocian al requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes incidentes con mieloma múltiple en el Hospital Universitario Mayor Méderi en Bogotá durante 2013 a 2020.

Metodología: Estudio observacional, transversal con componente analítico, en el que se pretende explorar como desenlace la terapia de reemplazo renal por enfermedad renal secundaria a mieloma múltiple.

Resultados esperados: se estima determinar que factores clínicos y paraclínicos representan un riesgo para el requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El Mieloma Múltiple (MM) es un desorden proliferativo de células plasmáticas citogenéticamente heterogéneas, que generalmente es precedida por una lesión premaligna llamada Gamapatía Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS por sus siglas en inglés), la cual está presente en el 3-4% de la población mayor de 50 años [1]. La incidencia de MM en Estados Unidos es de 4,3 por cada 100.000 habitantes [1,2]. En Europa, la incidencia anual es de 3-4 por cada 100.000 personas [3].

El diagnóstico de MM se realiza en presencia de > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea, asociado a evidencia de daño orgánico, los cuales se asocian bajo el acrónimo CRAB, y contiene los siguientes: hipercalcemia (calcio sérico > 11mg/dL), Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 40 ml/min; creatinina sérica > 2 mg/dL); anemia (disminución en nivel de hemoglobina > 2 g/dL debajo del límite inferior normal o valor de hemoglobina menor a 10 g/dL); y lesiones óseas de tipo osteolíticas evidenciadas en radiografías simples, tomografía axial computarizada o tomografía por emisión de positrones (PET-CT) [1,4].

El MM es una de las neoplasias que más frecuentemente produce enfermedad renal terminal y requerimiento de terapia dialítica [5]. Los mecanismos de injuria renal son variables; en primer lugar, el exceso en la producción de cadenas livianas libres clonales pueden acumularse en el ultrafiltrado renal, causando daño por toxicidad directa a las células de túbulo proximal secundario a la endocitosis masiva de estas cadenas livianas por las células tubulares, que activan las vías proinflamatorias causando daño por apoptosis y fibrosis[6,7]. En segundo lugar, la precipitación de estas cadenas libres en la luz tubular causa nefropatía obstructiva que desencadena inflamación del intersticio renal [7,8]. Sumado a esto factores como la hipovolemia, sepsis, hipercalcemia y el uso de nefrotóxicos pueden precipitar la injuria renal [9].

Hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico de novo de MM debutan con insuficiencia renal aguda, con el 20% de los casos siendo injuria renal severa y 10% requieren diálisis [5]. La presencia de injuria renal se ha relacionado con un aumento en la mortalidad [6,10]. En pacientes mayores – característicos de la enfermedad-, la pérdida de masa muscular puede determinar una subestimación en la verdadera incidencia y severidad del compromiso renal [3]. Dentro de las estrategias de tratamiento se encuentra la hidratación, quimioterapia y el uso de diálisis [1]. La necesidad de diálisis a repetición se ha asociado con una supervivencia de 4 a 20 meses asociado a un fracaso para recuperar una función renal independiente [4].

1.2. *Justificación*

La injuria renal en pacientes con MM repercute de forma negativa en la evolución de la enfermedad debido a puede alterar la dosis y esquemas quimioterapéuticos de tratamiento, limitando la posibilidad de lograr una remisión completa y empeorando el pronóstico en estos pacientes.

Teniendo en cuenta la alta tasa de enfermedad renal secundaria a MM, el impacto que esta tiene en el pronóstico y tratamiento y el porcentaje de pacientes que requieren terapia de remplazo renal, encontrar una estrategia que reduzca el requerimiento de la terapia de reemplazo renal en pacientes con mieloma múltiple podría tener un impacto positivo en el curso clínico de la enfermedad.

Con lo anterior, el poder analizar el comportamiento de la función renal en pacientes con MM y lesión renal secundaria, asociado a un entendimiento de factores pronósticos en el requerimiento de la terapia de reemplazo renal, así como en la recuperación de la función renal, permitiría una mejor aproximación inicial para estos pacientes con el fin de encontrar factores de riesgo que puedan ser modificables de forma temprana, y por tanto reducir la cantidad de pacientes dependientes de diálisis a largo plazo, incluso una vez remitida la enfermedad neoplásica, que pueda impactar de forma negativa en sus desenlaces en cuanto a morbilidad, mortalidad, y calidad de vida.

2. **Marco Teórico**

El Mieloma Múltiple (MM) es un desorden proliferativo de células plasmáticas citogenéticamente heterogéneas, que generalmente es precedida por una lesión premaligna llamada gamapatía Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS por sus siglas en inglés), la cual está presente en el 3-4% de la población mayor de 50 años [1]. La incidencia de MM en Estados Unidos es de 4,3 por cada 100.000 habitantes [1,2]. En Europa, la incidencia anual es de 3-4 por cada 100.000 personas [3].

El diagnóstico de MM se realiza en presencia de > 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea, asociado a evidencia de daño orgánico, los cuales se asocian bajo el acrónimo CRAB, y contiene los siguientes: hipercalcemia (calcio sérico > 11mg/dL), Insuficiencia renal (depuración de creatinina < 40 ml/min; creatinina sérica > 2 mg/dL); anemia (disminución en nivel de hemoglobina > 2 g/dL debajo del límite inferior normal o valor de hemoglobina menor a 10 g/dL); y lesiones óseas de tipo osteolíticas evidenciadas en radiografías simples, y PET-CT [1,4].

Entendiendo la capacidad de causar un compromiso multiorgánico con disfunción de diversos sistemas, el MM se ha descrito como la neoplasia que con mayor frecuencia causa enfermedad renal terminal (ERT) y la primera malignidad en la cual se requiere manejo con diálisis [11]. La enfermedad renal en pacientes con MM puede ser silente, encontrándose

únicamente elevación en las pruebas de función renal en los estudios de extensión, o con la presencia de proteinuria en el uroanálisis. Asimismo, en menor proporción puede encontrarse en estos pacientes la presencia de defectos en la acidificación y en la concentración de la orina, manifestándose como un síndrome de Fanconi [5, 12-14].

Estado del arte

Hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico de novo de MM debutan con insuficiencia renal aguda, con el 20% de los casos siendo injuria renal severa y 10% requieren diálisis [5]. La presencia de injuria renal se ha relacionado con un aumento en la mortalidad [6,10]. En pacientes mayores – característicos de la enfermedad-, la pérdida de masa muscular puede determinar una subestimación en la verdadera incidencia y severidad del compromiso renal [3]. Dentro de las estrategias de tratamiento se encuentra la hidratación, quimioterapia y el uso de diálisis [1]. La necesidad de diálisis a repetición se ha asociado con una supervivencia de 4 a 20 meses asociado a un fracaso para recuperar una función renal independiente [4].

Los mecanismos por los cuales se puede producir la injuria renal en MM son heterogéneos. En primer lugar, puede deberse a la producción excesiva de cadenas livianas libres (FLC, por sus siglas en inglés) que se acumulan en el ultrafiltrado, y que son responsables de mecanismos de toxicidad directa a las células tubulares [6,7]. Diversos estudios han demostrado que las cadenas livianas libres pueden provocar un bloqueo en el transporte de glucosa, aminoácidos y fosfato en las células tubulares, lo cual activa los sistemas de reacciones de reducción-oxidación cambiando la acidificación intraluminal. Asimismo, las FLC pueden sufrir endocitosis a través de los receptores de cubulina y megalina [15, 16]. El exceso de esta endocitosis puede inducir un efecto inflamatorio intracelular, por medio de la activación del factor nuclear κ B (NF κ B) y las MAPKs, conllevando a la transcripción y proliferación de citoquinas proinflamatorias, en especial IL-6, CCL2, IL8 y TGF- β 1 [6, 17-20].

En segundo lugar, la precipitación de estas cadenas libres en la luz tubular causa nefropatía obstructiva que desencadena inflamación del intersticio renal [7,8]. Sumado a esto factores como la hipovolemia, sepsis, hipercalcemia y el uso de nefrotóxicos pueden precipitar la injuria renal [9]. Esta precipitación desencadena una cascada de inflamación intersticial y fibrosis [21]. Bajo esta premisa, la adecuada hidratación de pacientes podría ser de beneficio para evitar este mecanismo de toxicidad y reducir el riesgo de injuria renal a largo plazo. Una vez se produce la obstrucción por cilindros, la nefrona proximal a la obstrucción sufre atrofia, causando de esta forma una disminución en la cantidad de nefronas, las cuales, entendiéndose como la unidad funcional del sistema renal – van a causar una disminución en la tasa de filtración glomerular, traducándose en enfermedad renal que, de no ser adecuadamente intervenida, podría desencadenar la necesidad futura de terapia de reemplazo renal. En algunos estudios se ha evidenciado la aceleración de este daño renal cuando se realiza manejo médico con diuréticos de asa como la furosemida [6].

Ahora bien, entendiendo que la mayoría de los pacientes a quienes se les hace el diagnóstico de MM son adultos mayores, se estima que cursen con comorbilidades que podrían repercutir de forma crónica en la función renal. En este orden de ideas, el tener adicionalmente una enfermedad que cause toxicidad directa a un riñón previamente injuriado, podría significar un factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica e incluso requerir terapia de reemplazo renal en un futuro; y aun peor, en caso de que esa enfermedad requiera el uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, significaría casi un camino seguro hacia un desenlace renal fatal.

Todo lo anteriormente mencionado queda demostrado por el hecho de que solo el 2% de los pacientes sin excreción de FLC cursan con injuria renal, comparado al 50% de los pacientes con MM que cursan además con excreción renal de FLC [22]. Adicionalmente, los mecanismos de injuria descritos se acompañan de otros mecanismos de nefrotoxicidad intrínsecos a la enfermedad, como lo son la deshidratación, hipercalcemia, el uso de medicamentos nefrotóxicos y las infecciones que suelen acompañar al MM [6]. Además, entendiendo que el MM se acompaña de otras complicaciones como lo son la hipercalcemia maligna en algunos casos, la coexistencia de estas enfermedades obliga al uso de tratamientos que pueden entorpecer el curso de la función renal, en este caso específico el tratamiento basado en bifosfonatos, indicado en todos los pacientes con MM y enfermedad ósea secundaria con un grado de recomendación 1A [23].

Ahora bien, el advenimiento de nuevas terapias dirigidas para el MM ha cambiado el curso de la enfermedad, impactando de forma positiva en la sobrevida, y convirtiéndola en una entidad crónica, que nos obliga a buscar alternativas terapéuticas para el manejo de complicaciones secundarias a la enfermedad, que nos permitan ofrecerles a los pacientes una mejor calidad de vida a largo plazo. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, hasta el 20% de los pacientes con MM tienen lesión renal severa que puede requerir terapia de reemplazo renal, la cual podría condicionar en mayor cantidad la calidad de vida, así como las comorbilidades de los pacientes.

Para definir los pacientes que son llevados a diálisis, se usan los mismos criterios conocidos en la población en general, ya sean por deterioro severo de la tasa de filtración glomerular o ya sea por criterios de urgencia dialítica (alteraciones metabólicas y complicaciones por uremia, acidosis severa, oliguria/anuria, sobrecarga hídrica, toxicidad exógena), con muchas otras indicaciones relativas dependiendo del estado de cada paciente y el criterio del médico tratante [24].

Entre las modalidades de terapia de reemplazo renal se encuentran la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. La elección entre ambas modalidades en el contexto del MM es limitada por los pocos estudios existentes acerca del beneficio alguna de ellas. No obstante, los pocos estudios demuestran un leve beneficio de la diálisis peritoneal debido a una mejor preservación de los niveles de hemoglobina (de alto impacto en pacientes con MM teniendo en cuenta la presencia de anemia en estos pacientes), un mayor aclaramiento de las cadenas

livianas y de las inmunoglobulinas; y una mejor tasa de recuperación de la función renal en comparación con la hemodiálisis [25].

En cuanto a la evolución de la enfermedad renal secundaria al MM, pocos estudios han demostrado la sobrevida renal de estos pacientes, con 2 principales estudios de cohortes que muestran resultados controversiales [26]. No obstante, en un estudio publicado en Blood Cancer Journal en el 2017 [27], se encontró que de 52 pacientes con daño renal secundario a mieloma múltiple llevados a hemodiálisis, aproximadamente 50% tenían sobrevida renal favorable alcanzado a ser independientes de la terapia de reemplazo renal. Entre los factores de riesgo para dependencia de diálisis a largo plazo, se encontraban la edad menor a 65 años, el tipo de filtro usado en la terapia de reemplazo renal, y el esquema de quimioterapia administrado. No obstante, no se han hecho estudios comparativos de la sobrevida renal en pacientes con MM, para definir la mejor tasa de respuesta entre diálisis o tratamiento médico. Asimismo, se han identificado algunos factores que podrían acelerar el daño renal en pacientes con MM, lo cual es en muchos casos multifactorial, sin embargo, la presencia de deshidratación e hipercalcemia fueron los factores mas importantes encontrados en un estudio descriptivo realizado en la India [28].

Asimismo, en otras series publicadas donde intentan objetivar la sobrevida de pacientes con MM llevados a diálisis, se han encontrado diversos resultados, con una supervivencia media de 12-20 meses y una sobrevida al año del 30 – 84% [28]. Similarmente, los reportes del sistema de enfermedad renal de Estados Unidos (USRDS por sus siglas en inglés) revelan una sobrevida media de 30 meses y al año del 63% [29]. Con lo anteriormente mencionado, una revisión de la literatura publicada en el 2003 concluye que la terapia de sustitución renal es la mejor opción para los pacientes con MM e injuria renal severa secundaria [30].

A pesar de lo mencionado, no existen indicaciones específicas en pacientes con mieloma múltiple para definir el inicio de terapia de reemplazo renal, por tanto se toman hoy en día las indicaciones comúnmente conocidas para dicha terapia, las cuales incluyen: acidosis metabólica, hipercalcemia severa (generalmente con manifestaciones electrocardiográficas), sobrecarga hídrica que no responda al tratamiento médico óptimo y por último la uremia (generalmente presentada con valores de nitrógeno ureico por encima de 100) [31]. La necesidad de remoción de cadenas livianas libres del plasma no corresponde en la actualidad a un criterio de inicio de diálisis en estos pacientes. En el momento en que estas cadenas livianas requieran remoción, la evidencia apunta en que puede realizarse con diálisis de alto corte (high cut-off hemodialysis) [32]. Sin embargo, la inclusión de estos filtros aun se debate en pacientes con mieloma múltiple como causa de la nefropatía, y en términos de sobrevida renal, un estudio publicado en JAMA en 2017 evidencia el impacto positivo del aclaramiento de las cadenas livianas libres en la recuperación de la función renal y la independencia de diálisis a largo plazo [33].

No obstante, la intervención que ha demostrado mejor eficacia es la prevención del requerimiento de terapia de reemplazo renal, haciendo una intervención temprana en factores de riesgo, los cuales hasta el momento no han sido medidos en cuanto a su impacto

en el desarrollo del compromiso renal. Sin embargo, existe evidencia de que el deterioro renal y la disminución de la tasa de filtración es directamente proporcional a la disminución en la supervivencia y el deterioro pronóstico a largo plazo. A pesar del manejo clínico de mieloma, se requiere intervenir también la lesión renal para prevenir futuras complicaciones [34]. En 2018, Antlanger et al demostraron el impacto de la tasa de filtración glomerular en cuanto a la supervivencia de pacientes con MM que son llevados a trasplante autólogo de médula ósea, encontrando un claro compromiso en la supervivencia cuando se dividen los pacientes por subgrupo teniendo en cuenta el estadio de enfermedad renal en el que se encuentran [34], afirmando la necesidad de una intervención temprana en dichos pacientes, con el fin de evitar el deterioro de la función renal.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se puede inferir que, en pacientes con MM y lesión renal secundaria, la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) es un determinante en la supervivencia global de los pacientes. El poder identificar de forma temprana los factores de riesgo con pacientes con diagnóstico de MM para la necesidad de TRR, con el fin de poder ser modificados durante el curso de la enfermedad, podría impactar de forma positiva en los desenlaces de respuesta terapéutica, calidad de vida, e incluso a largo plazo en mortalidad.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos relacionados con el requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes con mieloma múltiple, atendidos en el Hospital Universitario Mayor Méderi, durante el periodo 2013 – 2020?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general:

Estimar los factores clínicos y paraclínicos que se asocian al requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes incidentes con mieloma múltiple en el Hospital Universitario Mayor Méderi en Bogotá durante 2013 a 2020

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes atendidos en el periodo

- 4.2.2. Caracterizar los factores clínicos y paraclínicos en pacientes incluidos en el grupo de estudio
- 4.2.3. Caracterizar la terapia de reemplazo renal en pacientes incluidos en el grupo a estudio
- 4.2.4. Comparar los antecedentes, factores clínicos y paraclínicos de los pacientes en función del requerimiento de terapia de reemplazo renal en este estudio

5. Formulación de hipótesis

- Ho: No existen diferencias entre las categorías de los factores o valores de las covariables que permitan explicar el requerimiento de terapia de reemplazo renal en los pacientes con Mieloma Múltiple.
- Ha: Existe al menos una diferencia entre las categorías de los factores o valores de las covariables que permitan explicar el requerimiento de terapia de reemplazo renal en los pacientes con Mieloma Múltiple.

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional, transversal con componente analítico, en el que se pretende explorar como desenlace la terapia de reemplazo renal por enfermedad renal secundaria a mieloma múltiple.

Población y muestra (universo, marco muestral, muestra)

- 6.1.1. Población universal: Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple
- 6.1.2. Marco muestral: Se tomará la muestra a partir de todos los pacientes del Hospital Universitario de Mederi que consulten entre el año 2013 y 2020, y que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión.
- 6.1.3. Tamaño de muestra: Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico patológico de MM (demostrado por biopsia de médula ósea y citometría de flujo), independiente de si cursan o no con lesión renal secundaria, que acudan al Hospital Universitario Mayor Mederi entre los años 2013 y 2020. Todos los pacientes serán incluidos en el estudio a partir de la fecha en que diagnosticó el mieloma múltiple. No se tendrá en

cuenta la presencia o no de lesión renal al diagnóstico, debido a que, a pesar de ser uno de los criterios para el diagnóstico de la misma, no es estrictamente necesario en caso de contar con los demás criterios descritos según las guías IMWG (lesiones óseas, anemia e hipercalcemia) [35].

6.2. *Criterios de inclusión y exclusión*

6.2.1. *Criterios de inclusión:*

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con biopsia de médula ósea y citometría de flujo que evidencien mieloma múltiple
- Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple y anemia definida como hemoglobina < 10.5 gr/dL
- Paciente con diagnóstico de mieloma múltiple y lesiones líticas óseas definidas por TAC corporal total, resonancia magnética o serie ósea
- Paciente cuyo diagnóstico se haya realizado en el Hospital Universitario Mayor Mederi
- Pacientes cuyo tratamiento y seguimiento se realice en el Hospital Universitario Mayor Mederi
- Pacientes quienes reciban tratamiento con quimioterapia para el diagnóstico de mieloma múltiple, independiente del tipo de medicamento que sea empleado en dicho esquema, e independiente del estadio de clasificación de severidad de la enfermedad (ISS) en el cual se encuentren.

6.2.2. *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con antecedente de terapia de reemplazo renal previo al diagnóstico de MM (por motivos diferentes al mieloma múltiple)
- Pacientes que hayan recibido tratamiento fuera del Hospital Universitario Mayor Méderi
- Mujeres embarazadas

6.3. *Tamaño de muestra*

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico patológico de MM (demostrado por biopsia de médula ósea y citometría de flujo), independiente de si cursan o no con lesión renal secundaria, que acudan al Hospital Universitario Mayor Mederi entre los años 2013 y 2020. Todos los pacientes serán incluidos en el estudio a partir de la fecha en que diagnosticó el mieloma múltiple. No se tendrá en cuenta la presencia o no de lesión renal al diagnóstico, debido a que, a pesar de ser uno de los criterios para el diagnóstico de la

misma, no es estrictamente necesario en caso de contar con los demás criterios descritos según las guías IMWG (lesiones óseas, anemia e hipercalcemia) [35].

Adicionalmente, aun se desconocen hasta la fecha los factores claros para el desenlace de lesión renal en la evolución de la enfermedad y durante la fase de tratamiento, y aunque algunas teorías han surgido, no se han publicado estudios que demuestren con claridad la asociación de factores clínicos con una predisposición del paciente al desarrollo de la misma.

Por este motivo, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, que cumplan 2 de los 4 criterios según el consenso internacional de mieloma IMWG [35], independiente de si uno de ellos es la presencia de lesión renal.

6.4. Definición y operacionalización de variables

6.4.1. Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	ESCALA	UNIDADES/CATEGORÍA
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino, Masculino
Edad	Años cumplidos	Cuantitativa	Continua, De razón	Años
Diabetes Mellitus	Diagnóstico previo de Diabetes, según criterio de guías ADA	Cualitativa	Nominal	SI; No
Hipertensión arterial	Diagnóstico previo de HTA según criterio de guías AHA	Cualitativa	Nominal	Si; No
Calcio sérico	Niveles de calcio semiautomatizado sérico al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	mg/dL
Comorbilidades autoinmunes	Diagnóstico de enfermedad autoinmune previo al diagnóstico de mieloma	Cualitativa	Nominal	Lupus; Sjogren; Artritis reumatoide; Vasculitis; Esclerosis; Espondiloartropatías
Comorbilidades oncológicas	Otras enfermedades neoplásicas previo al diagnóstico de mieloma	Cualitativa	Nominal	SNC, Pulmón, TGI, Piel, Hueso, Reproductivo
Beta 2 microglobulina al diagnóstico	Niveles de beta 2 microglobulina al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	mg/L
Lesiones óseas al diagnóstico	Lesiones líticas demostradas por imágenes (Radiografía, Tomografía, Resonancia magnética, PET/CT)	Cualitativa	Nominal	SI; No
Hemoglobina al diagnóstico	Niveles de hemoglobina al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	g/dL
Albumina al diagnóstico	Niveles de albúmina sérica al diagnóstico	Cuantitativa	Ordinal	gr/dL
Creatinina al diagnóstico	Niveles en sangre de proteína de degradación muscular	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) al diagnóstico	Producto de degradación del ciclo de la úrea en sangre	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Tasa de filtración glomerular (TFG) al diagnóstico	Depuración renal de creatinina calculada por método de Cockcroft-Gault	Cuantitativa	Continua, De razón	mil/min/m2
Estadio: KDIGO al diagnóstico	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Estadio: AKI al diagnóstico	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Electroforesis de proteínas en suero	Presencia de pico monoclonal	Cualitativa	Nominal	Pico monoclonal en región gamma, Banda monoclonal en región gamma
Inmunofijación en sangre	Tipo de inunoglobulina presente en suero	Cualitativa	Nominal	IgG, IgA, IgM, Kappa, Lambda,
ISS	Clasificación de severidad de Mieloma múltiple según el IMWG	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Porcentaje de células plasmáticas en citometría de flujo	Cantidad de células plasmáticas en porcentaje presentes por medio de citometría de flujo	Cuantitativa	Ordinal	0 - 100%
Porcentaje células plasmáticas en médula ósea	Cantidad de células plasmáticas en porcentaje presentes en el mielograma	Cuantitativa	Ordinal	0 - 100%
Tratamiento para mieloma	Tipo de esquema de quimioterapia recibido	Cualitativa	Nominal	Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona; Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona; Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona; Bortezomib/Dexametasona; Bortezomib/Doxorrubicina/Dexametasona
Tratamiento para lesión renal	Tratamiento de diálisis o tratamiento médico	Cualitativa	Nominal	Diálisis; Médico
Fecha de inicio del tratamiento	Fecha de primera administración de quimioterapia	Cualitativa	Ordinal	Día/Mes/Año
Fecha de inicio de la diálisis	Fecha de primera sesión de diálisis	Cualitativa	Ordinal	Día/Mes/Año

Modalidad de diálisis	Tipo de diálisis recibida	Cualitativa	Nominal	Hemodiálisis - Diálisis peritoneal
Tipo de diurético	Medicamento diurético usado de acuerdo a mecanismo de acción	Cualitativa	Nominal	Ninguno; Asa; Tiazida; Espironolactona
Tipo de respuesta del MM posterior a inducción	Tipo de respuesta alcanzada después de tratamiento según el IMWG	Cualitativa	Nominal	Respuesta completa estricta, respuesta completa, respuesta parcial muy buena, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión
Infección durante quimioterapia	Diagnóstico de infección durante el tiempo que el paciente se encuentra en quimioterapia de inducción	Cualitativa	Nominal	Si; No
Creatinina al primer mes	Niveles en sangre de proteína de degradación muscular al primer mes	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) al primer mes	Producto de degradación del ciclo de la úrea en sangre al primer mes	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Tasa de filtración glomerular (TFG) al primer mes	Depuración renal de creatinina calculada por método de Cockcroft-Gault al primer mes	Cuantitativa	Continua, De razón	mil/min/m2
Estadio: KDIGO al primer mes	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular al primer mes	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Estadio: AKI al primer mes	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular al primer mes	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Creatinina a los 3 meses	Niveles en sangre de proteína de degradación muscular a los 3 meses	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) a los 3 meses	Producto de degradación del ciclo de la úrea en sangre a los 3 meses	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Tasa de filtración glomerular (TFG) a los 3 meses	Depuración renal de creatinina calculada por método de Cockcroft-Gault a los 3 meses	Cuantitativa	Continua, De razón	mil/min/m2
Estadio: KDIGO a los 3 meses	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular a los 3 meses	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Estadio: AKI a los 3 meses	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular a los 3 meses	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Creatinina a los 6 meses	Niveles en sangre de proteína de degradación muscular a los 6 meses	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Nitrógeno ureico en sangre (BUN) a los 6 meses	Producto de degradación del ciclo de la úrea en sangre a los 6 meses	Cuantitativa	Continua, Intervalo	mg/dL
Tasa de filtración glomerular (TFG) a los 6 meses	Depuración renal de creatinina calculada por método de Cockcroft-Gault a los 6 meses	Cuantitativa	Continua, De razón	mil/min/m2
Estadio: KDIGO a los 6 meses	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular a los 6 meses	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Estadio: AKI a los 6 meses	Escala de clasificación de injuria renal de acuerdo a tasa de filtración glomerular a los 6 meses	Cualitativa	Ordinal	I; II; III
Sobrevida Renal	Necesidad de diálisis al finalizar tratamiento	Cualitativa	Nominal	Si; No
Sobrevida global	Estado del paciente a los 6 meses	Cualitativa	Nominal	Vivo; Muerto

6.5. Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Todos los datos serán recolectados a partir de la historia clínica de los pacientes. Se realizará una alimentación bisemanal de la base de datos con el fin de almacenar la información de todos los pacientes y evitar pérdidas en la inclusión de estos. Los datos solo serán manejados por personal participante del estudio actual. La base de datos será recogida en una hoja de cálculo con las variables definidas como encabezado. La información se almacenará en el disco duro interno de un computador institucional, del cual no se realizará

copia externa ni de seguridad para protección de los datos personales de la paciente. Los datos faltantes o perdidos se dejarán vacíos y no requerirán ninguna codificación adicional.

6.6. *Plan análisis de datos*

En una base de datos de Excel será recolectada las variables anteriormente mencionadas. A cada caso se les asignará un código único al ingresar al estudio. El acceso a los archivos de información tanto física como magnética estará restringido a los investigadores del estudio. Una vez conformada la base de datos general en Excel, esta información será codificada y analizada en el programa estadístico SPSS versión 23.0 donde se describirá la población a estudio según las variables de interés.

Los análisis estadísticos se realizarán en el programa R Studio

- Para el análisis univariado, se describirán las variables según su naturaleza; las variables cualitativas se resumirán mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa, en los casos que corresponda se calcularán razones. Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central y dispersión, habiendo definido su correspondencia con la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov ($\alpha < 0,05$).
- El análisis bivariado se realizará mediante la comparación de las variables definidas como de exposición con el evento “terapia de reemplazo renal”; para ello, se utilizarán tablas de contingencia y se calcularán los valores p para la prueba de χ^2 determinando la asociación de variables, así como el cálculo del OR crudo con IC95%; en los casos de asociación con variables cuantitativas, se utilizarán pruebas de hipótesis concordantes con las pruebas de normalidad ejecutadas en el análisis univariado.
- En el análisis multivariante será de carácter exploratorio y se realizará mediante regresión logística binaria para determinar las asociaciones ajustadas de las covariables y los factores con el requerimiento de terapia de reemplazo renal. El modelo será construido con la inclusión de variable candidatas definidas a partir del criterio de Hosmer – Lemeshow ($p < 0,25$) y variables de ajuste que sean biológicamente plausibles o identificadas como de confusión en otros estudios.

6.7. *Alcances y límites de la investigación*

- *Alcances:* se desarrollará un proyecto que permitirá determinar algunos factores asociados con la sobrevida renal de pacientes con MM y lesión renal secundaria, para así elucidar posibles aspectos de intervención adicional que sean modificables

y que puedan contribuir de forma positiva en la evolución de los pacientes; así mismo se propondrán nuevos estudios con metodologías que proporcionen mayor nivel de evidencia que permitan identificar causas de necesidad de reemplazo.

- *Limitaciones:* el tiempo de seguimiento será corto, y al ser el MM una enfermedad de curso crónico, es difícil determinar el impacto de estos factores a la sobrevida global de los pacientes, dado que aunque calcular la sobrevida no es el objeto de este trabajo, dicha medición se puede ver afectada por el momento de diagnóstico de los pacientes. El posible que se dé el fenómeno de confusión por variables no medidas, en este caso, no será posible realizar ajuste por análisis y será una de las recomendaciones para estudios futuros que tengan carácter prospectivo.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. La presente investigación es clasificada dentro de la categoría riesgo mínimo, dado que no se manipularán sujetos de investigación, únicamente se tendrá acceso a su información personal, la cual será salvaguardada por parte de los investigadores.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Adicionalmente, se realizará una codificación de la identificación de cada paciente, y los datos serán almacenados únicamente en un equipo de trabajo institucional, del cual no se podrá compartir información en disco duro externo con el fin de proteger la información y privacidad de cada paciente.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional, el equipo se compromete a no generar copias de los datos diferentes a la

enunciadas en el presente capítulo, además de no uso de los datos para fines diferentes a los propuestos en el objetivo del presente protocolo. La custodia final de los datos será entregada a CIMED y toda copia diferente será eliminada de cualquier archivo.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Personal: (Hematólogos, patólogos y epidemióloga, residente)	No aplica	\$0,00
Analista de datos	No aplica	\$2.000.000,00
Análisis epidemiológico, aleatorización	No aplica	\$2.000.000,00
Materiales y suministros	Propia	\$500.000,00
Transporte hasta hospitales para recolección de datos	Propia	\$1.000.000,00
Viajes	Propia	\$3.000.000
Traducción oficial	Propia	\$500.000
Publicaciones	Propia	\$2.500.000
Total		\$11.500.000,00

8.2. Cronograma

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																			
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																		
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																
Recolección de información									■	■	■													
Tabulación de los datos												■	■	■	■									
Análisis de los datos																■	■	■						
Redacción de informe final																				■	■			
Entrega de primer borrador de artículo																						■	■	
Entrega Artículo final																							■	■

9. Resultados

Se logró recolectar información clínica de un total de obtuvieron un total de 189 pacientes diagnosticados y atendidos en el Hospital Universitario Mayor Mederi, entre los años 2013 a 2020.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres. El promedio de edad fue de 67,2 años y el 25% de la población tuvo a lo sumo 61 años. Otras características poblacionales y clínicas pueden observar en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población.

Variable	Categoría	n	%
Sexo	Femenino	120	50,2
	Masculino	119	49,8
Diabetes Mellitus	No	211	88,3
	Si	28	11,7
Hipertensión arterial	No	121	50,6
	Si	118	49,4
Comorbilidades autoinmunes	Anemia hemolítica autoinmune	1	0,4
	Artritis reumatoide	4	1,7
	Colitis ulcerativa	2	0,8
	Fibromialgia	1	0,4
	Lupus eritematoso sistémico	1	0,4
	Síndrome anti fosfolípidos	1	0,4
	Síndrome de Sjogren	2	0,8
Comorbilidades oncológicas	Adenocarcinoma de Colon	2	0,8
	Cáncer Cérvix	1	0,4
	Cáncer mama	1	0,4
	Cáncer prostata	3	1,2
	Cáncer renal	2	0,8

	Cancer de colon + Adenocarcinoma de pulmón	1	0,4
	Linfoma No Hodgkin cutáneo	1	0,4
	Rabdomiosarcoma Sincronico	1	0,4
	Cáncer de Tiroides	2	0,8
Lesiones óseas al diagnóstico	No	28	11,8
	Si	208	87,8

Variable	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	K-S
Edad	61,00	68,00	74,00	13,00	67,24	9,89	35,00	93,00	0,195
Peso	51,25	60,50	70,00	18,75	61,35	12,26	35,00	90,00	0,022

	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	K-S
Calcio sérico	8,60	9,60	10,90	2,30	9,72	2,41	1,00	14,30	0,000
Beta 2 microglobulina al diagnóstico	3,80	7,60	16,00	12,20	12,57	12,32	1,20	62,90	0,000
Porcentaje de celular plasmáticas en biopsia	0,23	0,50	0,80	0,57	0,52	0,30	0,00	1,00	0,00
Hemoglobina al diagnóstico	7,80	9,70	11,75	3,95	9,91	2,74	4,40	17,40	0,007
Albúmina al diagnóstico	2,50	3,00	3,60	1,10	3,08	0,81	1,10	7,90	0,000
Creatinina al diagnóstico (mg/dL)	0,80	1,29	4,70	3,90	3,00	3,44	0,30	19,00	0,000
BUN al diagnóstico (mg/dL)	18,00	27,00	47,00	29,00	36,34	28,17	5,10	214,00	0,000

Electroforesis de proteínas en suero	n	%
Normal	37	15,5%
PicomonoclonalAlfa	4	1,7%

PicoMonoclonal Beta1	25	10,5%
PicoMonoclonalBeta2	34	14,2%
Picomonoclonal Gamma	125	52,3%
Inmunofijación en sangre		
IgG	129	54,0%
IgA	47	19,7%
IgD o IgE	3	1,3%
Kappa	129	54,0%
Lambda	80	33,5%
Inmunofijacion Negativa	13	5,4%
ISS	N	%
1	21	9,6%
2	54	24,8%
3	143	65,6%

Tabla 2. Comportamiento de la función renal en términos de Creatinina y nitrógeno ureico en sangre (BUN), durante el tratamiento de inducción.

Creatinina	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	K-S
Al diagnóstico	0,80	1,29	4,70	3,90	3,00	3,44	0,30	19,00	0,000
1 mes	0,61	0,83	1,98	1,37	2,17	3,10	0,28	16,80	0,000
3 meses	0,62	0,83	1,46	0,85	1,76	2,21	0,30	10,53	0,000
6 meses	0,66	0,90	1,64	0,98	1,85	2,44	0,31	12,80	0,000
BUN	Q1	Me	Q3	RIQ	Media	D.E.	Min	Max	K-S
Al diagnóstico	18,00	27,00	47,00	29,00	36,34	28,17	5,10	214,00	0,000
1 mes	14,00	21,00	36,00	22,00	27,48	18,54	5,10	102,00	0,000
3 meses	13,00	19,00	31,50	18,50	24,43	15,54	6,30	85,00	0,000
6 meses	14,00	20,00	29,00	15,00	25,40	19,48	0,70	134,00	0,000

Tabla 3. Sobrevida renal (dependencia de diálisis al final de la inducción) y sobrevida global.

Sobrevida	Categorías	n	%
Sobrevida Renal (a los 6 meses post inducción)	No	53	28,0
	Si	136	72,0
Sobrevida global (6 meses post inducción)	No	27	14
	Si	162	84,3

Tabla 4. Tipo de tratamiento recibido y respuesta clínica

Fármaco		n	%
Bortezomib	1	216	90,4%
Ciclofosfamida	1	97	40,6%
Dexametasona	1	178	74,5%
Melfalan	1	53	22,2%
Talidomida	1	45	18,8%
Lenalidomida	1	17	7,1%
Prednisona	1	13	5,4%
Tratamiento para lesión renal			
Liquidos	1	110	46,0%
Diureticos	1	23	9,6%
Observacion	1	10	4,2%
Dialisis	1	63	26,4%
Tipo de diálisis (Hemodiálisis)	Hemodialisis	36	15,1%
Tipo de diurético (Furosemida)	Furosemida	39	16,3%

Tipo de respuesta del MM posterior a inducción			
Completa estricta	1	16	6,7%
Completa	1	31	13,0%
Parcial muy buena	1	34	14,2%
Parcial	1	33	13,8%
Estable	1	13	5,4%
Progresion	1	22	9,2%

Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO)		Frecuencia	Porcentaje válido
	No	162	83,5
	Si	27	13,9
	SI	5	2,6

Tabla 5. Complicaciones infecciosas durante el tratamiento

Infección durante quimioterapia	Infección tejidos blandos	2	0,8
	Bacteremia	9	3,8
	Choque séptico	3	1,2
	Fungemia	2	0,8
	Herpes Zoster	5	2
	Infeccion raiz dental	1	0,4
	Infección vías urinarias	10	4,2
	Neumonía	23	9,4
	Ninguna	178	74,5
	Peritonitis espontánea	1	0,4
	Peritonitis por catéter de	3	1,2

	diálisis		
--	----------	--	--

En cuanto al análisis multivariado para definir el requerimiento de terapia de reemplazo renal en función de los factores clínicos y paraclínicos en pacientes incluidos en el grupo de estudio, se observó que el estadio de ISS mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) en la sobrevida renal a los 6 meses, así como el inmunofenotipo lambda (tabla 6). De esta forma, la peor sobrevida renal a 6 meses (requerimiento de diálisis al finalizar el tratamiento de inducción) la tuvieron los pacientes con ISS 3 y con cadenas ligeras tipo lambda.

Tabla 6. Análisis multivariado de variables cualitativas.

Variables	Categorías	Sobrevida Renal (a los 6 meses post inducción)				p
		No		Si		
ISS	1	0	0,0%	17	100,0%	0,000
	2	1	2,4%	40	97,6%	
	3	48	41,0%	69	59,0%	
IgG	1	28	27,5%	74	72,5%	0,845
	2	25	28,7%	62	71,3%	
IgA	1	11	26,2%	31	73,8%	0,762
	2	42	28,6%	105	71,4%	
IgDIgE	1	0	0,0%	1	100,0%	1,000
	2	53	28,2%	135	71,8%	
Kappa	1	24	23,3%	79	76,7%	0,112
	2	29	33,7%	57	66,3%	
Lambda	1	26	40,0%	39	60,0%	0,008
	2	27	21,8%	97	78,2%	
Bortezomib	1	48	90,6%	127	93,4%	0,541
	2	5	9,4%	9	6,6%	
Ciclofosfamida	1	29	54,7%	54	39,7%	0,062
	2	24	45,3%	82	60,3%	

Dexametasona	1	43	81,1%	104	76,5%	0,489
	2	10	18,9%	32	23,5%	
Melfalan	1	7	13,2%	32	23,5%	0,115
	2	46	86,8%	104	76,5%	
Talidomida	1	11	20,8%	24	17,6%	0,621
	2	42	79,2%	112	82,4%	
Lenalidomida	1	1	1,9%	13	9,6%	0,118
	2	52	98,1%	123	90,4%	
Prednisona	1	1	1,9%	8	5,9%	0,449
	2	52	98,1%	128	94,1%	

Con respecto a los parámetros clínicos al diagnóstico de la enfermedad, el valor de hemoglobina se correlaciona de forma negativa con el desenlace renal, es decir, a menor nivel de hemoglobina al diagnóstico, menor probabilidad de sobrevida renal al final de la inducción, y mayor riesgo de requerir terapia de reemplazo renal a largo plazo. Asimismo, hubo una correlación positiva entre los valores de Beta 2 microglobulina y los desenlaces renales, a mayor nivel de Beta 2 microglobulina, mayor estadio en escala ISS, y por tanto mayor era el riesgo de requerir diálisis una vez finalizado el tratamiento de inducción (tabla 7).

Tabla 7. Análisis multivariado de variables cuantitativas.

Variable	Sobrevida renal	Q1	Me	Q3	RIQ	Mediana	D.E.	Min	Max	K-S	p
Calcio sérico	No	8,78	9,95	11,60	2,83	10,09	2,19	1,76	13,90	0,004	0,499
	Si	8,60	9,50	10,80	2,20	9,58	2,47	1,18	14,30	0,000	
Hemoglobina al diagnóstico	No	7,00	8,30	9,90	2,90	8,61	2,32	4,50	15,60	0,005	0,000
	Si	7,80	10,30	12,30	4,50	10,35	2,89	4,40	17,40	0,165	
Beta 2 microglobulin	No	12,50	21,60	35,00	22,50	23,97	15,21	2,00	62,90	0,018	0,000

a al diagnóstico	Si	3,20	5,60	11,00	7,80	8,08	7,51	1,20	51,00	0,00	
Edad	No	59,00	67,00	72,50	13,50	65,70	10,00	41,00	86,00	0,538	0,166
	Si	61,00	67,50	72,75	11,75	66,81	9,54	35,00	89,00	0,033	
Porcentaje de celular plasmáticas en biopsia	No	0,20	0,66	0,90	0,70	0,58	0,32	0,10	1,00	0,033	0,252
	Si	0,24	0,50	0,80	0,57	0,51	0,30	0,00	1,00	0,009	

Una vez realizado el ajuste por múltiples variables, se encontró que la Beta 2 microglobulina se comportó como un factor protector, es decir, el aumento de una unidad en el nivel de Btea 2 microglobulina, disminuye un 0,116% la sobrevida renal (tabla 8).

Tabla 8. Análisis ajustado por múltiples variables.

Variable	B	EE	Wald	gl	Sig.	OR	IC 95%	
Edad	0,009	0,022	0,146	1	0,702	1,009	0,966	1,053
Beta 2 microglobulina al diagnóstico	-0,124	0,025	25,376	1	0,000	0,884	0,842	0,927
Hemoglobina al diagnóstico	0,019	0,088	0,046	1	0,830	1,019	0,858	1,211
Constante	1,861	1,789	1,082	1	0,298	6,428		

Diagnósticos del Modelo			
Pseudo R2	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
	141,019 ^a	0,288	0,414
Prueba de Hosmer y Lemeshow	Chi-cuadrado	gl	Sig.
	7,460	8	0,488

10. Discusión

Los resultados demuestran una asociación positiva entre algunos factores paraclínicos y los desenlaces renales. En ese orden de ideas, los valores que demostraron tener un impacto en la sobrevida renal fueron la hemoglobina, el estadio ISS (por tanto de forma directa, el valor de beta 2 microglobulina), y el inmunofenotipo del mieloma, específicamente la expresión de cadenas lambda.

Estos hallazgos tienen una connotación científica importante, si entendemos la lesión renal con necesidad de terapia de reemplazo renal en pacientes con mieloma múltiple como unos de los factores que más impactan en su sobrevida, pero también en su calidad de vida.

En este sentido, encontrar factores que puedan ser intervenidos de forma temprana para disminuir el riesgo de necesidad de diálisis a largo plazo, puede significar una oportunidad de mejorar los desenlaces anteriormente mencionados. Si bien no contamos con herramientas para evitar que el mieloma múltiple debute con anemia severa, valores elevados de beta 2 microglobulina y que sea de fenotipo lambda, si podemos hacer intervenciones que disminuyan el riesgo de lesión renal una vez caracterizados dichos factores, o incluso, podemos ser más agresivos con las terapias para lesión renal para evitar la evolución hacia la diálisis. Por tanto, con lo anteriormente mencionado, podemos inferir que los pacientes con MM de novo, y que al diagnóstico cuenten con algunas de las 3 características de alto riesgo previamente descritas, pueden beneficiarse de un seguimiento estricto de la función renal, disminución del uso de nefrotóxicos, y optimización en la terapia de hidratación endovenosa, con el fin de disminuir el riesgo de lesión renal aguda o terminal. No obstante, se requerirán de ensayos clínicos aleatorizados para definir si estas intervenciones tienen un impacto estadísticamente significativo en este subgrupo de pacientes.

Lo cierto es que, con los resultados obtenidos en este estudio, podemos ahora clasificar a los pacientes con MM de novo en subgrupos de alto y bajo riesgo renal, siendo los primeros aquellos pacientes que al debut de la enfermedad se manifiestan con hemoglobina menor a 8 gr/dL, beta 2 microglobulina mayor a 5,5 mg/L, y que sean de fenotipo lambda; y los de bajo riesgo renal aquellos que no cuenten con estas características.

Entre las limitaciones más importantes del estudio, encontramos el carácter descriptivo, y la ausencia de citogenética en la mayoría de la población, que como bien sabemos en la actualidad implica un riesgo modificado en la escala ISS. Sin embargo destacamos la gran población incluida, teniendo en cuenta la baja incidencia del MM entre las neoplasias malignas, lo cual otorga un mayor poder a los resultados.

Consideramos en un futuro estos datos podrán ser usados y tenidos en cuenta para implementar otros estudios con un mayor componente analítico que nos permitan identificar con objetividad las posibles intervenciones de las cuales podrían beneficiarse los pacientes con mieloma múltiple.

11. Conclusión

El mieloma múltiple es una enfermedad con una impactante evolución en términos de sobrevida, convirtiéndose en nuestro parecer, en una enfermedad con un curso crónico durante los últimos años. Siendo uno de los criterios clínicos, la lesión renal ocurre hasta en la mitad de los casos, impactando de forma importante no solo en los desenlaces clínicos del mieloma en términos de respuesta al tratamiento y de sobrevida, sino también impactando en términos de calidad de vida en quienes requieren de diálisis a largo plazo debido al mieloma múltiple. Con poca evidencia al respecto, este es el primer estudio en nuestro conocimiento que se dedicó a encontrar aquellos factores de riesgo para el requerimiento de terapia de reemplazo renal en pacientes con mieloma múltiple de novo. Con los hallazgos descritos, consideramos que, a pesar de requerirse más estudios clínicos, este es un primer paso para encaminar una búsqueda de soluciones que puedan impactar de forma positiva los pacientes con mieloma, y disminuyan el riesgo de falla renal y necesidad de diálisis, aun cuando la enfermedad fue superada.

12. Referencias:

1. Chang C, Chien W, Chung C, Lee J, Hsu S, Chen J. Impact of hemodialysis on the prognosis of multiple myeloma: A nationwide population-based study and single-institute analysis. *Oncology Letters*. 2018.
2. Berni Wennekers A, Martín Azara M, Dourdil Sahun V, Bergasa Liberal B, Ruiz Laiglesia J, Vernet Perna P et al. Trece tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off. *Nefrología*. 2016.
3. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplantation*. 2011.
4. Yadav P, Hutchison C, Basnayake K, Stringer S, Jesky M, Fifer L et al. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. *European Journal of Haematology*. 2015.
5. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P, Fraser E, Heaf J, de Meester J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de abril de 2010.
6. Hutchison C, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology*. 2011.
7. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. *Clinical Kidney Journal*. 1 de diciembre de 2018.
8. Leung N, Behrens J. Current Approach to Diagnosis and Management of Acute Renal Failure in Myeloma Patients. *Advances in Chronic Kidney Disease*. septiembre de 2012.

9. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de febrero de 2010.
10. Decourt A, Gondouin B, Delaroziere J, Brunet P, Sallée M, Burtey S et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016.
11. Korbet S. Multiple Myeloma. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006.
12. Tapson JS, Mansy H, Wilkinson R. End-stage renal failure due to multiple myeloma-poor survival on peritoneal dialysis. *Int J Artif . Organs* 1988; 11: 39–42
13. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB et al. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003.
14. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J et al. Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000.
15. Batuman V, et al. Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280). *Am. J. Physiol.* 1998.
16. Klassen RB, Allen PL, Batuman V, Crenshaw K, Hammond TG. Light chains are a ligand for megalin. *J. Appl. Physiol.* 2005.
17. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial- mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008.
18. Pote A, Zwizinski C, Simon EE, Meleg-Smith S, Batuman V. Cytotoxicity of myeloma light chains in cultured human kidney proximal tubule cells. *Am. J. Kidney Dis*. 2000.
19. Sengul S, Zwizinski C, Batuman V. Role of MAPK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003.
20. Sengul S, et al. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF- κ B in human proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2002.
21. Sanders PW, Herrera GA, Kirk KA, Old CW, Galla JH. Spectrum of glomerular and tubulointerstitial renal lesions associated with monotypical immunoglobulin light chain deposition. *Lab. Invest*. 1991.
22. Drayson M, et al. 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.
23. Terpos E, Roodman E, Dimopoulos M. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *BLOOD*, 25. April 2013.
24. Copyright and License Information. Section 5: dialysis interventions for treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* (2011). Nature, 2012.
25. Ahmad M. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with renal failure due to multiple myeloma. *International Urology and Nephrology*. 2007.
26. Cook M, Hutchison C, Fifer L, Gillmore J, Heyne N, Weisel K et al. High cut-off haemodialysis (HCO-HD) does not improve outcomes in myeloma cast nephropathy: results of European trial of Free Light Chain removal extended

- haemodialysis in cast nephropathy (EULITE). EHA Learning Center. Cook M. Jun. 2016.
27. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Outcomes of newly diagnosed myeloma patients requiring dialysis: renal recovery, importance of rapid response and survival benefit. *Blood Cancer J.* 2017.
 28. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta K, Sud K et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Renal Failure.* 2000.
 29. Blade L, Fernández-Llama R, Bosch E, Montoliu J, Lens W, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E: Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998.
 30. Reyes M, Valera A, Frutos A, Ramos B, Ordoñez V, Lopez De Novales E. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología.* 2003.
 31. Hsu C, Ordoñez J, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Go A. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney International.* 2008.
 32. Hutchison C, Bradwell A, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009.
 33. Bridoux F, Carron P, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy. *JAMA.* 2017.
 34. Antlanger M, Dust T, Reiter T, Böhm A, Lamm W, Gornicec M et al. Impact of renal impairment on outcomes after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a multi-center, retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2018.
 35. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014.