



**COMPROMISO RENAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA  
MÚLTIPLE DE NOVO: COHORTES RETROSPECTIVAS, 2015-2020**

**Leonardo Bautista Toloza, MD, Esp.  
Gloria Mercedes Guarín Loaiza, MD, Esp.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, 14 DE JULIO DE 2023**



**COMPROMISO RENAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON MIELOMA  
MÚLTIPLE DE NOVO: COHORTES RETROSPECTIVAS, 2015-2020**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por**

**Leonardo Bautista Toloza, MD, Esp.**

**[leonardo.bautista@urosario.edu.co](mailto:leonardo.bautista@urosario.edu.co) - [lbautistatoloza@gmail.com](mailto:lbautistatoloza@gmail.com)**

**Gloria Mercedes Guarín Loaiza, MD, Esp.**

**[gloria.guarin@urosario.edu.co](mailto:gloria.guarin@urosario.edu.co) - [glomer185@hotmail.com](mailto:glomer185@hotmail.com)**

**Tutor temático**

**Dr. Juan Felipe Combariza Vallejo, MD, Esp.**

**Grupo de investigación INPAC**

**[jfcombariza@colsanitas.com](mailto:jfcombariza@colsanitas.com)**

**Tutor metodológico**

**Omar Huang Escobar Franco MD, MSc, PhD(C)**

**[omar.escobar@urosario.edu.co](mailto:omar.escobar@urosario.edu.co)**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
UNIVERSIDAD CES  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA  
BOGOTÁ, 14 DE JULIO DE 2023**

**La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia**

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>1.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>2.MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 MIELOMA MÚLTIPLE</b> .....	<b>18</b>
2.1.1 Definición y epidemiología .....	18
2.1.2 Fisiopatología .....	18
2.1.3 Espectro de la enfermedad y diagnóstico .....	19
<b>2.2 Enfermedad Renal Crónica</b> .....	<b>21</b>
2.2.1 Definición.....	21
2.2.1 Presentación clínica .....	21
2.2.3 Tratamiento y pronóstico.....	23
<b>3.HIPÓTESIS</b> .....	<b>25</b>
<b>4.OBJETIVOS</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1 OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>26</b>
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	<b>27</b>
<b>5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>5.2 TIPO DE ESTUDIO</b> .....	<b>27</b>
<b>5.3 POBLACIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>5.4 DISEÑO MUESTRAL</b> .....	<b>29</b>
<b>5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</b> .....	<b>29</b>
5.5.1 Diagrama de variables .....	30
5.5.3 Tabla de variables.....	30
<b>5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>30</b>
5.6.1 Fuentes de información.....	30
5.6.2 Instrumento de recolección de información .....	31
5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo) .....	31

<b>5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS .....</b>	<b>31</b>
<b>5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....</b>	<b>32</b>
<b>6. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>33</b>
<b>7.RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>7.1 Análisis estadístico.....</b>	<b>34</b>
<b>7.2 Análisis epidemiológico .....</b>	<b>34</b>
<b>7.3 Análisis de supervivencia .....</b>	<b>49</b>
<b>8.DISCUSIÓN.....</b>	<b>61</b>
<b>9.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>66</b>
<b>10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>67</b>
<b>11.ANEXOS .....</b>	<b>70</b>

## LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

### Lista de Tablas

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de MM de novo por compromiso renal

Tabla 2. Asociación entre el compromiso renal y otros factores con la mortalidad

### Lista de Gráficos

Figura 1. Diagrama de variables del estudio

Figura 2. Gráfica Pacientes sin trasplante de medula ósea

Figura 3. Gráfica Pacientes con trasplante de medula ósea

Figura 4. Gráfica Kaplan- Meier de Supervivencia Global

Figura 5. Gráfica Kaplan-Meier Supervivencia libre de progresión

Figura 6. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global en pacientes con y sin trasplante de médula ósea

Figura 7. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin trasplante de médula ósea

Figura 8. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global en pacientes con y sin compromiso renal

Figura 9. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin compromiso renal

Figura 10. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global de pacientes de acuerdo a compromiso renal y a los tratamientos recibidos

Figura 11. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión de pacientes de acuerdo a compromiso renal y a los tratamientos recibidos

## RESUMEN

**Introducción:** El mieloma múltiple es la segunda neoplasia maligna hematológica más frecuente, representando aproximadamente el 1% de todas y del 10% al 13% de las malignas. El compromiso renal puede estar presente al momento del diagnóstico entre el 30 a 35 % de los pacientes, determinando un peor pronóstico y calidad de vida durante el curso de la enfermedad. Actualmente en la población colombiana no se cuenta con información respecto a supervivencia libre de progresión, seguridad terapéutica, incremento de la carga de morbilidad y supervivencia global en los pacientes con mieloma múltiple.

**Objetivo:** Determinar las diferencias entre los desenlaces en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo y compromiso renal con los que no lo presentan.

**Metodología:** Estudio observacional analítico tipo cohortes retrospectivas de 165 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo, una cohorte con compromiso renal y en otra sin éste, en una institución de Bogotá durante un periodo de seguimiento mínimo de 2 años.

**Resultados:** Se incluyeron 165 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo de los cuales 64 cumplieron con el criterio de compromiso renal y 101 no lo hicieron. La edad media fue de 62.76 (DE: 10.44) años. El 54% fueron hombres y el restante 46% fueron mujeres. La tasa de mortalidad se presentó en el 54.5% de los hombres y 46.7% de las mujeres. La presencia de compromiso renal aumentó la mortalidad en 1.6 veces (1.11-2.31)  $p < 0.05$ ). Las variables como: peores puntajes en el ISS ( $p < 0.05$ ) principalmente ISS III RR 1.75(1.21-2.55;  $p < 0.05$ ), la presencia de una alteración citogenética RR 1.61(1.02-2.55;  $p = 0.0368$ ), recaída o progresión RR 1.89(1.36-2.62;  $p < 0.001$ ) se asociaron significativamente con el desenlace de mortalidad de las cohortes. Dentro de las variables cuantitativas la mayor edad con una media de 67.3 años entre los que fallecieron RR 5.1(1.86-8.15;  $p < 0.001$ ), B2 microglobulina, con una mediana dentro de los pacientes que fallecieron en 5350 pg/ml (RIQ: 3050-14120) y en aquellos que no fallecieron fue de 3653 pg/ml (RIQ: 2520-6040) (valor  $p < 0.05$ ). En los pacientes con compromiso renal, la diálisis al diagnóstico incrementó el riesgo de muerte en 2.21 veces (1.85-2.64;  $p < 0.001$ ). Se evidenció como un factor protector de la mortalidad ser llevado a trasplante RR 0.42(0.3-0.6;  $p < 0.001$ ).

La mediana de supervivencia global de la cohorte fue de 54.5 meses (IC 95%;42.7-64.7). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36.9 meses (IC 95%; 27-62.3). La supervivencia global de pacientes que no fueron sometidos a trasplante de médula ósea fue de 29.7 meses (IC 95%; 23.8-49.6) mientras que en aquellos que fueron llevados a trasplante no fue determinable. La supervivencia global de pacientes con compromiso renal fue de 35.7 meses (IC 95%; 22.1-62.3) y la supervivencia libre de progresión en este grupo analizado fue de 19.1 meses (IC 95%; 11.7-43.3).

**Conclusiones:** Dentro de los factores encontrados en el estudio relacionados con la mortalidad en las cohortes de pacientes fueron: el compromiso renal, el ISS III, la presencia de una alteración citogenética, la recaída o progresión, la mayor edad y la B2 microglobulina >5500 pg/ml. En los pacientes con compromiso renal, la diálisis incrementó el riesgo de muerte en 2.21 veces. Se evidenció como un factor protector de la mortalidad ser llevado a trasplante.

La frecuencia de compromiso renal fue de 38.8%, con un requerimiento de diálisis en el 24.2%. La cohorte de pacientes presentó una mediana de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión de 54.5 meses y de 36.9 meses, respectivamente. Los pacientes sin compromiso renal una mediana de supervivencia global de 64.7 meses y los pacientes con compromiso renal de 35.7 meses.

**Palabras Clave:** mieloma múltiple, lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, diálisis, supervivencia sin progresión, mortalidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** Multiple myeloma is the second most common hematologic malignancy, accounting for approximately 1% of all and 10% to 13% of malignancies. Renal involvement may be present at the time of diagnosis in between 30 to 35% of patients, determining a worse prognosis and quality of life during the course of the disease. Currently, in the Colombian population there is no information regarding progression-free survival, therapeutic safety, increased burden of morbidity, and overall survival in patients with multiple myeloma.

### Objectives:

To determine the differences between the outcomes in patients with a diagnosis of de novo multiple myeloma and renal involvement with those without it.

### Methodology:

Retrospective cohort-type analytical observational study of 165 patients diagnosed with de novo multiple myeloma, one cohort with renal involvement and the other without, at an institution in Bogotá for a minimum follow-up period of 2 years.

**Results:** 165 patients diagnosed with de novo multiple myeloma were included, of whom 64 met the criteria for renal involvement and 101 did not. The mean age was 62.76 (SD: 10.44) years. 54% were men and the remaining 46% were women. The mortality rate occurred in 54.5% of men and 46.7% of women. The presence of renal involvement increased mortality by 1.6 times (1.11-2.31)  $p < 0.05$ . The variables like the worst scores in the ISS ( $p < 0.05$ ) mainly ISS III RR 1.75(1.21-2.55;  $p < 0.05$ ), the presence of a cytogenetic alteration RR 1.61(1.02-2.55;  $p = 0.0368$ ), relapse or progression RR 1.89(1.36-2.62;  $p < 0.001$ ) was significantly associated with the mortality outcome of the cohorts. Among the quantitative variables, the greatest age with a mean of 67.3 years among those who died RR 5.1(1.86-8.15;  $p < 0.001$ ), B2 microglobulin, with a median within the patients who died of 5350 pg/ml (IQR : 3050-14120) and in those who did not die it was 3653 pg/ml (IQR: 2520-6040) ( $p$  value  $< 0.05$ ). In patients with renal compromise, dialysis at diagnosis increased the risk of death by 2.21 times (1.85-2.64;  $p < 0.001$ ). It was evidenced as a protective factor for mortality being taken to a transplant RR 0.42(0.3-0.6;  $p = p < 0.001$ ). The median overall survival of the cohort was 54.5 months (95% CI; 42.7-64.7). The median progression-free survival was 36.9 months (95% CI; 27-62.3). The overall survival of patients who

did not undergo bone marrow transplantation was 29.7 months (95% CI; 23.8-49.6) while in those who underwent transplantation it was not determinable. The overall survival of patients with renal compromise was 35.7 months (95% CI; 22.1-62.3) and the progression-free survival in this analyzed group was 19.1 months (95% CI; 11.7-43.3).

**Conclusions:** Among the factors found in the study related to mortality in the patient cohorts were: renal compromise, hypercalcemia, ISS III, the presence of a cytogenetic alteration, relapse or progression, older age, and B2 microglobulin > 5500pg/ml. In patients with renal compromise, dialysis increased the risk of death by 2.21 times. It was evidenced as a protective factor for mortality being taken to a transplant.

The frequency of renal compromise was 38.8%, with a dialysis requirement in 24.2%. The patient cohort had a median overall survival and progression-free survival of 54.5 months and 36.9 months, respectively. Patients without renal involvement had a median overall survival of 64.7 months and patients with renal involvement of 35.7 months.

**Key Words:** multiple myeloma, chronic kidney disease, dialysis, acute kidney injury, progression-free survival, mortality.

## 1.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más frecuente, representando aproximadamente el 1% de todas y del 10% al 13% de las malignas(1,2). La lesión renal aguda es una complicación usual en el MM, que llega a presentarse en algún momento durante el desarrollo de la enfermedad, entre el 20% al 40% de todos los pacientes, incrementado tanto la morbilidad como la mortalidad, llevando a requerir diálisis hasta en un 10 % de todos los casos(3). En algunos pacientes la compromiso renal es leve y potencialmente reversible, sin embargo, en situaciones en donde el compromiso es más severo se requiere la realización de diálisis como terapia sustitutiva.

El compromiso renal confiere un peor pronóstico a los pacientes con MM, además de llevar a la enfermedad renal crónica de forma progresiva en el 25 % de ellos (2), presentando una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG) durante el curso de la enfermedad, más frecuentemente durante los episodios de recaídas (4).

El compromiso renal en el MM se encuentra asociado principalmente a la sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales y sus cadenas livianas, que producen efectos nefrotóxicos al depositarse en las membranas basales de los glomérulos y túbulos renales, llevando así a la lesión renal aguda, más frecuentemente asociada a nefropatía por cilindros(3).

La nefropatía por cilindros se produce cuando la producción de cadenas ligeras supera la capacidad de las células tubulares para ser eliminadas y filtradas, formando agregados y residuos de calmodulina en la nefrona distal, produciendo obstrucción tubular y llevando a un proceso inflamatorio asociado. Otros factores frecuentemente asociados a compromiso renal en pacientes con MM son la presencia de alteraciones metabólicas como la hipercalcemia, hiperuricemia, la sepsis y el uso de medicamentos nefrotóxicos (antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos) entre otros(3,5).

Es importante resaltar que se debe iniciar el tratamiento lo más pronto posible desde el momento del diagnóstico para evitar una disminución progresiva e irreversible de la función renal, ya que

su disminución persistente se asocia con una pobre supervivencia y mortalidad más temprana en estos pacientes(4).

En la literatura médica se ha reportado una asociación negativa entre el compromiso de la función renal al momento del diagnóstico de MM y la presentación de desenlaces adversos. En las diferentes series publicadas, que incluyen seguimiento a un gran número de pacientes(6), se usan diversos puntos de corte para el valor de creatinina sérica y para la definición del compromiso renal, evidenciando invariablemente que es una complicación frecuente que se encuentra presente entre el 20% al 90,9% de los casos y que implica un mal pronóstico para los que la presentan. Algunos de los factores relacionados al compromiso renal que han sido descritos son, anemia, hipercalcemia y el compromiso esquelético, al igual de la presencia de factores precipitantes como la deshidratación, sepsis, el uso de contrastes y sustancias nefrotóxicas (6,7).

En un estudio realizado en un único centro, se estudió una cohorte retrospectiva de 144 pacientes, que fueron seguidos durante un tiempo medio de 2.1 años, se observó la presencia de compromiso renal concomitante al diagnóstico de MM en el 92% de los pacientes(7).

La nefropatía por cilindros se encontró en el 26% de los pacientes, amiloidosis en el 11.1%, y enfermedad por depósitos de cadenas ligeras en el 3.47%. Dentro de los factores predictivos para la mejoría de la función renal en pacientes que fueron sometidos a quimioterapia se encontraron niveles de creatinina sérica  $<2,83$  mg/dl, proteinuria  $<1$  g/24 h y el no requerimiento de terapia de reemplazo renal(7).

En un estudio, se tomó una de las cohortes más grande publicada, que incluye 1135 pacientes de la Clínica Mayo con diagnóstico de MM de novo, presentando compromiso renal en el 20% de los pacientes, definido como aclaramiento de creatinina ( $CrCl$ )  $< 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en donde la mediana de supervivencia global para pacientes en el momento del diagnóstico fue de 112 meses. De estos pacientes, aproximadamente el 54% presento una reversión de la compromiso renal posterior al inicio de la terapia de inducción en MM. Este estudio también demostró que incluso si los pacientes recién diagnosticados con MM presentan una resolución de la compromiso renal posterior al inicio de la terapia dirigida para MM, no tienen resultados de supervivencia equivalentes a los pacientes recién diagnosticados sin compromiso renal, teniendo claro que lograr la resolución de la compromiso renal sigue siendo una meta muy importante en

este tipo de pacientes, esto se debe a que los pacientes con compromiso renal al diagnóstico que nunca recuperaron la función renal, presentaron una supervivencia media menor(8).

En un estudio publicado por la revista europea de hematología, se estudió la frecuencia y reversibilidad del compromiso renal, en una cohorte de 775 pacientes de países nórdicos con diagnóstico de MM, buscando analizar la importancia y el valor pronóstico del compromiso renal, que se definió como creatinina mayor a 1.47 mg/dl, encontrándola en el 29% de los pacientes al momento del diagnóstico. Durante el primer año de observación, el 58 % de estos paciente recuperó a función renal, principalmente durante los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico e inicio de tratamiento(6).

La reversibilidad del compromiso renal se observó en pacientes en los cuales se clasificó como moderado (definido como creatinina sérica entre 1,47-2,26 mg/dl, hipercalcemia y baja eliminación de la proteína de Bence-Jones). Durante el análisis se encontró adicionalmente que, la edad avanzada, la hipercalcemia y la enfermedad en estadio III de acuerdo con la clasificación de Durie-Salmon, fueron factores pronósticos independientes de supervivencia. Pacientes con requerimiento de diálisis tuvieron un peor pronóstico, con una media de supervivencia de 3.5 meses. Por otra parte la reversibilidad del compromiso renal mostró ser un factor pronostico más importante que la respuesta a quimioterapia, mejorando la supervivencia de estos pacientes (6).

En otro estudio publicado en 2009, se toma una cohorte de 756 pacientes sintomáticos con diagnóstico reciente de MM en Grecia, con compromiso renal definido como un valor de creatinina mayor a 2 mg/dl, encontrado en el 21% de los pacientes. Dentro de este estudio múltiples parámetros se asociaron con compromiso renal, pero únicamente se encontró una asociación independiente con el sistema internacional de estadificación (ISS) y la proteinuria de Bence Jones. La presencia de compromiso renal fue asociada frecuentemente a una muerte temprana, con una media de supervivencia de 19,5 meses frente a 40,4 meses en pacientes sin compromiso renal(9).

En un estudio de casos y controles realizado en 256 paciente con diagnóstico de MM, 91 con compromiso renal y 165 sin compromiso renal asociado, registrando el compromiso renal como presentación inicial al diagnóstico en 52,7% de los 91 pacientes, 62.5% de los cuales fue diagnosticado por error. El pronóstico de los paciente con compromiso renal fue significativamente peor comparado con el grupo con función renal normal, adicionalmente la

incidencia de hipercalcemia, hiperuricemia, anemia severa, concentraciones altas de proteína monoclonal y lesiones líticas óseas fueron significativamente más altas en el grupo con alteración de la función renal ( $P < 0.05$ ). Durante el análisis se identificaron 5 variables asociadas al incremento en el riesgo de desarrollo de compromiso renal, tales como anemia severa, uso de medicamentos nefrotóxicos, altas concentraciones séricas de proteína monoclonal, hipercalcemia y sexo masculino(10).

En otro estudio, en una cohorte retrospectiva de 204 pacientes, que fueron admitidos durante un periodo de 10 años en un centro médico en el norte de India, se analizaron los datos obtenidos de pacientes con compromiso renal y diagnóstico de MM. Se observó que 27% de los pacientes presentaron compromiso renal, de los cuales el 7.3% presentó síndrome nefrótico. Las causas que más frecuentemente desencadenaron el compromiso renal en la mayoría de los casos fueron la anemia severa, la hipercalcemia, la proteinuria de Bence-Jones y las anomalías esqueléticas. Solo el 33% presentó recuperación de la función renal, y de los pacientes que requirieron manejo con diálisis, solo el 22% sobrevivió después de los 6 meses, con una media de supervivencia de 4 meses(11).

En un estudio multicéntrico se evaluó una cohorte de 178 pacientes de forma retrospectiva en 10 centros médicos en Europa y América del norte, con diagnóstico de nefropatía por cadenas livianas confirmado por biopsia. Los pacientes presentaban una tasa de filtración glomerular media estimada de  $13 \pm 11$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, en donde el 82% de estos pacientes presentaban lesión renal aguda estadio 3, por la clasificación de AKIN (Acute Kidney Injury Network), de los cuales 47% requirió manejo con hemodiálisis. Se realizó seguimiento a los pacientes durante una media de 22 meses, en donde se pudo observar un aumento en la eTFG a  $43 \pm 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, asociado a la edad, niveles de B2 microglobulina, el número de depósitos de cilindros corticales por mm<sup>2</sup> y el grado de fibrosis intersticial/atrofia tubular (IFTA), con una clara tendencia a la mejoría de la eTFG durante el seguimiento. Los niveles de eTFG se relacionaron con la supervivencia general de estos pacientes, independientemente de la respuesta hematológica a los diferentes tratamientos(12).

En un estudio realizado en Latinoamérica, se analizó de forma retrospectiva una cohorte de 154 pacientes de un sólo centro en Chile, con diagnóstico de MM, en donde 34,4% de los pacientes presentaron compromiso renal al diagnóstico, con requerimiento de diálisis en el 10,3% de ellos,

con una recuperación completa de la función renal en un 51%. La sobrevida global a 3 años en pacientes sin compromiso renal fue del 66%, con compromiso renal y recuperación completa de la función renal fue del 47%, y pacientes con compromiso renal y recuperación parcial de la función renal fue del 13%. Al finalizar el seguimiento y análisis de los pacientes, se logró determinar que la presencia de compromiso renal e hipercalcemia fueron los principales factores independientes que condicionaron un peor desenlace(13).

De las publicaciones en Colombia, se realizó un estudio multicéntrico ambispectivo a partir de los datos recopilados por el informe del registro colombiano de enfermedades hemato - oncológicas (RENEHOC) durante 2018, de un total de 334 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 64,4 años, en donde el 55,9% eran hombres. El compromiso renal estuvo presente en el 25,1% de los casos; El 34% de ellos requirió diálisis. La mediana de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión fueron de 56,5 y 46 meses.

En el análisis multivariado, el único factor asociado con la mejoría en la supervivencia global fue la consolidación con trasplante autólogo (HR 0,34;  $p = 0,001$ , IC 0,17-0,66)(14).

También fué publicado un estudio observacional (15) de 890 pacientes del registro nacional de neoplasias hematológicas en Colombia (RENEHOC). Se analizaron 890 pacientes con MM incluidos hasta julio de 2020. La mediana de edad al diagnóstico fue de 67 años. Doscientos cincuenta y dos pacientes (28,3%) fueron consolidados con trasplante autólogo de células madre en primera línea. La consolidación con trasplante autólogo y la edad fueron los principales factores independientes que influyeron en los resultados; en la cohorte sin trasplante autólogo, la supervivencia global a 5 años fue del 48,7 % (IC 41,8-55,2) en comparación con el 80,7 % (IC 73-86,4) en pacientes con trasplante autólogo.

Dentro de los determinantes de riesgo asociados a MM, la presencia de compromiso renal al momento del diagnóstico y su asociación con desenlaces adversos, poco se conoce en nuestra población. Este estudio de cohorte retrospectivo busca describir y documentar el comportamiento y desenlace en la población colombiana de pacientes con MM, buscando determinar posibles estrategias de identificación y tratamiento tempranos, que puedan llegar a modificar la sobrevida y condicionen mejores desenlaces para nuestros pacientes.

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

La estratificación de riesgo en malignidades hematológicas, en este caso en MM, ha permitido establecer planes de tratamiento individualizados, basados en características particulares de la enfermedad y de las comorbilidades de los pacientes en el momento en que se realiza el diagnóstico. Dado que la presencia de compromiso renal limita el arsenal terapéutico, así como la opción del paciente a ser candidato a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, es importante identificar estas alteraciones lo más pronto posible e iniciar su tratamiento con el fin de mejorar las condiciones que afectan la sobrevida y la respuesta a tratamiento específico en estos pacientes.

Diferentes formas de estratificar al MM se han llegado a proponer, desde modelos con variables únicas a modelos con múltiples variables, con información clínica relevante respecto al pronóstico, que han optimizado la toma de decisiones terapéuticas en MM.

El análisis de cada una de las variables que condicionan la sobrevida, la presencia o ausencia de compromiso renal, permitirá establecer pautas de tratamiento basadas en el riesgo biológico de la enfermedad. Sin embargo, ciertas limitaciones se han identificado para lograr estas metas, tales como, los costos asociados y la disponibilidad del estudio de algunas de estas variables de interés, particularmente los estudios de citogenética que sabemos son costosos y dispendiosos, difíciles de aplicar a todos los pacientes de forma rutinaria.

La finalidad de este trabajo es identificar la proporción de pacientes con MM que al momento del diagnóstico cursan con compromiso renal, e identificar como se ven afectadas la supervivencia libre de progresión de la enfermedad y la supervivencia global, teniendo en cuenta que en la población colombiana no se cuenta con esta información, y traería beneficios para el sistema. Adicionalmente se busca describir el comportamiento clínico de los pacientes con MM y compromiso renal con respecto a la terapia sustitutiva renal, buscando beneficiar los desenlaces clínicos en pacientes con un inicio de tratamiento temprano.

Se busca precisar en el subgrupo de pacientes con MM y compromiso renal, a aquellos que presentan recuperación de la función renal, con el fin de plantear estrategias terapéuticas que se asocien a desenlaces favorables.

Con estos resultados se pretende aportar información que permita identificar estrategias de intervención temprana en pacientes con MM y riesgo de desarrollar compromiso renal, que puedan tener implicaciones afectando el pronóstico y desenlace a corto plazo en estos pacientes.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las diferencias entre los desenlaces como supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo en dos cohortes, una con compromiso renal y otra en la que no lo presentan, durante un periodo de seguimiento mínimo de 2 años?

P - Pacientes con MM de novo

E - Compromiso renal al diagnóstico (creatinina mayor a 2 mg/dl o eTFG < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

C - No compromiso renal.

O -Supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

T – Mínimo de 2 años de seguimiento.

## **2.MARCO TEÓRICO**

### **2.1 MIELOMA MÚLTIPLE**

#### **2.1.1 Definición y epidemiología**

El MM es definido por la proliferación maligna de células plasmáticas clonales, que usualmente secretan inmunoglobulina monoclonal detectable en suero o en orina(16). Es la segunda malignidad hematológica más frecuente después del linfoma no Hodgkin(2,4,13). Tiene una incidencia global estandarizada a la edad de 2,1 por 64000 en 2016(16). En dónde, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de unos 65 años y solo el 2% de los pacientes tiene menos de 40 años(2). Es más común en hombres, dos veces más frecuente en pacientes con ascendencia africana, que en población blanca y la menor incidencia en asiáticos (16).

#### **2.1.2 Fisiopatología**

Aproximadamente el 80% de los pacientes con MM tienen anomalías cromosómicas detectadas por análisis de hibridación de fluorescencia in situ, y el 20% restante tiene anomalías genéticas detectadas mediante perfiles de expresión génica y cariotipo especial, cada una de las cuales da como resultado una regulación anormal de las vías de señalización intracelular. Las anomalías cromosómicas de alto riesgo a menudo están presentes en enfermedades agresivas de proliferación rápida y, por lo general, se asocian con un pobre pronóstico(17).

La evolución de la enfermedad implica cambios secuenciales tanto en la célula maligna como en el microambiente de la médula ósea, incluyendo el hueso, los cambios que conducen a la conversión de las células plasmáticas normales a células malignas aún no ha sido entendidos por completo, hasta el momento no existe una alteración genética específica que sea diagnóstica de la enfermedad, sin embargo, se ha identificado una activación en uno de los tres genes de ciclina D que se presenta de forma muy frecuente en los pacientes con MM(18).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con diagnóstico de MM tienen translocaciones que involucran de manera no aleatoria el locus de la cadena pesada de Ig en el cromosoma 14q32, en la gran mayoría de los casos parecen condicionar un peor pronóstico(18).

Las lesiones óseas en MM parecen ser un resultado por la presencia de desbalances entre la formación de hueso a cargo de los osteoblastos y la resorción ósea a cargo de los osteoclastos. Se cree que las células de mieloma aumentan la producción de citocinas proosteoclastogénicas, estimulando una activación aumentada y anormal de los osteoclastos y una disminución en la estimulación para la diferenciación de los precursores de osteoblastos. Las interacciones entre la célula de mieloma y otras células en el microambiente de la médula, como las células del estroma, las células madre hematopoyéticas, y la matriz extracelular resultan en la activación de múltiples vías de señalización, generando procesos que favorecen la proliferación y evitan la apoptosis de la célula de mieloma(18).

Todas estas interacciones y alteraciones en el microambiente de la medula ósea y en las vías de señalización también son responsables a la resistencia a medicamentos.

### **2.1.3 Espectro de la enfermedad y diagnóstico**

Los trastornos de las células plasmáticas abarcan un espectro que incluye gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), mieloma latente o indolente y mieloma sintomático, en orden de aumento de la carga tumoral(18).

Los criterios definitorios de MM por la International Myeloma Working Group (IMWG) son (19):

- Células plasmáticas clonales en médula ósea >10%

Criterios definitorios de compromiso orgánico:

-- Hipercalcemia: Calcio sérico >1 mg dl más alto del límite superior de la normalidad.

-- Compromiso renal: Aclaramiento de creatinina < 40 ml por minuto o creatinina sérica > 2 mg dl.

-- Anemia: Valor de hemoglobina (Hb) 2 g dl por debajo del límite inferior de la normalidad, o una Hb menor de 10 g dl.

-- Lesiones óseas: Una o más lesiones osteolíticas en radiografía esquelética, tomografía axial computarizada o tomografía por emisión de positrones.

-- Infiltración en médula ósea por células plasmáticas neoplásicas > 60%

-- Relación entre cadena liviana comprometida y no comprometida > 64

-- Más de una lesión focal ósea en estudios de resonancia nuclear magnética.

El estándar de oro para el diagnóstico ha sido la electroforesis de proteínas, una prueba económica que, lamentablemente, tiene poca sensibilidad para las cadenas livianas libres y no siempre puede diferenciar entre la expansión de las cadenas livianas policlonales de las monoclonales. En cuanto a la inmunofijación tiene una sensibilidad mucho mayor que la electroforesis, pero es una prueba cualitativa y, por lo tanto, tiene una utilidad limitada en el seguimiento de la progresión del mieloma de cadenas livianas y la respuesta al tratamiento. Otra de las pruebas para la detección de inmunoglobulina monoclonal es el inmunoensayo de cadenas livianas libres (FLC)(17).

Los síntomas iniciales del mieloma a veces son sutiles y pueden incluir pérdida de peso, malestar, fatiga y dolor óseo. La anemia es un sello distintivo de la enfermedad y está presente en el 75% de los pacientes; por lo tanto, los que presentan disfunción renal y anemia deben someterse a pruebas de detección de enfermedad por paraproteínas(17).

Por otra parte, la evaluación de la excreción urinaria de proteínas es esencial en los pacientes con posible enfermedad renal mediada por paraproteínas, dado la presentación de proteinuria en el 80% de los pacientes, aunque sólo el 15 - 25% desarrollan un síndrome nefrótico, donde la excreción urinaria de albúmina menor al 25% sugiere nefropatía por cilindros, mientras la presencia de albúmina de forma predominante, sugiere compromiso renal siendo este otra forma de presentación, como la amiloidosis por cadenas livianas o enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales(1,17,20).

Dentro de otras alteraciones, se han descrito la hiponatremia, hipercalcemia, hipo o hiperfosfatemia, acidosis tubular renal con o sin evidencia del síndrome de Fanconi, colesterol HDL bajo y diabetes insípida nefrogénica. En cuanto, a las imágenes renales a menudo son inespecíficas, aunque los riñones se pueden ver aumentados de tamaño en las imágenes ecográficas en pacientes con amiloidosis o infiltración de células plasmáticas(17).

## **2.2 Enfermedad Renal Crónica**

### **2.2.1 Definición**

La enfermedad renal crónica se define como, anomalías de la estructura o función del riñón con una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> presente durante más de 3 meses, con implicaciones para la salud(21).

La definición establecida de la progresión de la enfermedad renal consiste en un descenso sostenido de la tasa de filtración glomerular > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio del estadio(21).

El compromiso renal en el contexto de MM se define como un aumento de la creatinina sérica por encima de 2,0 mg/dl o una disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 40 ml/min(3). Es así, que la lesión renal es una complicación común del MM, que afecta del 20% al 50% de los casos(2,5) asociándose con una mayor morbilidad y mortalidad, con un requerimiento de diálisis en el 10% de los casos(3).

### **2.2.1 Presentación clínica**

Algunas de las lesiones renales son leves y potencialmente reversibles, mientras otros pacientes presentan un compromiso más severo, que requiere la realización de diálisis. El compromiso renal puede conferir peor pronóstico a los pacientes con mieloma, además, puede causar enfermedad renal crónica progresiva en el 25% de los pacientes(2). Los pacientes también pueden desarrollar filtración glomerular disminuidas más adelante en el curso de la enfermedad, generalmente durante las recaídas(4,16).

Los efectos nefrotóxicos a menudo se desarrollan por la sobreproducción de inmunoglobulinas monoclonales y cadenas livianas libres, lo que lleva a la nefropatía por cilindros (la causa más común de lesión renal aguda) en estudios de autopsias el 32% de los casos, lesión tubular proximal relacionada con cadenas livianas y diversas glomerulopatías, como la amiloidosis por cadenas livianas (AL) en el 11% de los casos y la enfermedad por depósito de cadenas livianas en el 5% de los casos (3). Otros factores que pueden asociarse a la lesión renal aguda son las

alteraciones metabólicas como la hipercalcemia (que puede presentarse en el 15% de los pacientes al diagnóstico), hiperuricemia, la sepsis y el uso de medicamentos nefrotóxicos(5,16).

Aunque la nefropatía por cilindros por cadenas livianas es la lesión más común en MM, no es patognomónico de la enfermedad, ya que también se ha reportado en casos de macroglobulinemia de Waldenstrom y leucemia linfocítica crónica(20). Con menos frecuencia, el MM se ha asociado con la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal, microangiopatía trombótica, glomerulonefritis fibrilar, crioglobulinemia, pielonefritis, glomerulosclerosis focal y segmentaria, infiltración de células plasmáticas, hematopoyesis extramedular renal y podocitopatía cristalina(20). Es así, que cuando se diagnostica, el tratamiento contra las células plasmáticas debe iniciarse lo antes posible, porque la disminución persistente de la función renal se asocia con una pobre supervivencia y a una mortalidad temprana en pacientes con MM(4).

Dentro del enfoque diagnóstico, el compromiso renal puede manifestarse como una lesión renal aguda (nefropatía por cilindros) o subaguda con un aumento progresivo de la creatinina durante un período superior a 6 meses. La última presentación es más común en patologías renales distintas de la nefropatía por cilindros, como la amiloidosis AL, en la cual el aspirado de grasa subcutánea puede revelar el diagnóstico en aproximadamente el 70% de los pacientes, y otra de las presentaciones es la enfermedad por depósito de cadenas livianas(3).

Existe controversia sobre las indicaciones de la biopsia en pacientes con compromiso renal que han sido diagnosticados con MM o en aquellos que presentan lesión renal aguda y existe sospecha clínica o por laboratorios de la presencia de MM (3). Puede ser útil para orientar el tratamiento y evaluar el pronóstico renal que parece depender de la extensión de la formación de cilindros y la fibrosis intersticial/atrofia tubular. Debe tenerse en cuenta la presentación renal y extrarenal. Además, la biopsia renal debe ser considerada si hay albuminuria significativa, particularmente si las cadenas livianas libres se encuentran menores de 500 mg/l, dado que en una serie de pacientes con mieloma, en el 15%, la biopsia renal indicó que la causa del compromiso no tenía asociación con la gammapatía monoclonal(1,3,16).

### 2.2.3 Tratamiento y pronóstico

El MM es una enfermedad incurable y eventualmente recae, requiriendo terapia de rescate. Inicialmente, requiere tratamiento de soporte que comprende el manejo de la hipercalcemia, las complicaciones esqueléticas, la anemia, las infecciones y el dolor. El enfoque estándar actual consiste en terapia de inducción inicial, consolidación con quimioterapia de dosis alta y trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo, terapia de mantenimiento y terapia de rescate. En el caso de la elección de la terapia inicial, se basa en si el paciente es un candidato a trasplante. Los pacientes candidatos a trasplante reciben terapia de inducción que no causa daño permanente a las células madre(18).

El diagnóstico temprano y la identificación de la causa de la lesión renal aguda son necesarios para optimizar el manejo y evitar la enfermedad renal crónica que afecta considerablemente la calidad de vida y la supervivencia de los paciente(16). Es así, que en el caso de la presentación clínica de la nefropatía por cilindros, la terapia actual incluye la hidratación adecuada, corrección de la hipercalcemia y quimioterapia para reducir rápidamente la cantidad de cadenas livianas libres. Se ha visto que la disminución entre el 50 al 60 % de la cantidad de las cadenas livianas en las primeras 3 semanas después del diagnóstico, ha permitido la recuperación total o parcial de la función renal, lo que ha disminuido la mortalidad por enfermedad renal en estadios finales. Un régimen de quimioterapia efectiva para los pacientes con mieloma que presentan una lesión renal aguda generalmente incluye el inhibidor del proteasoma bortezomib(5,22).

En aquellos pacientes con lesión renal aguda persistente, la respuesta hematológica es el principal factor predictivo de la supervivencia renal(16). Así mismo, la severidad de la lesión renal también condiciona el pronóstico renal. En la ausencia de requerimiento de diálisis, la lesión renal aguda AKIN 3, se demostró recientemente como un predictor independiente de un pobre resultado renal, además de la enfermedad renal crónica preexistente, asociando el compromiso renal con una mayor carga tumoral (16,20).

Dentro de otros de los tratamientos propuestos en la nefropatía por cilindros se encuentran la plasmaféresis y la diálisis con membranas de alto corte(23). En el caso de la plasmaféresis, es recomendada por los expertos, sin embargo, no se ha aclarado si los criterios diagnósticos deben ser clínicos o histológicos. En caso de que se seleccione la plasmaféresis, el objetivo del tratamiento debe ser una reducción del 50-60% en las cadenas livianas libres patogénicas, ya

que este grado está asociado con la recuperación de la función renal. Para la hemodiálisis extendida con el uso del dializador de alto corte, se obtuvieron resultados prometedores de un estudio abierto de un solo centro, sin embargo, no está claro si el beneficio se puede atribuir a este tratamiento(20).

Es controversial si el trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser una opción viable para los pacientes con lesión renal, incluidos los que están en diálisis. Una serie grande mostró una excelente respuesta hematológica pero una baja tasa de mejoría renal(5,17). Además, la recuperación renal puede conducir a una mejor supervivencia en pacientes con MM. En el caso de compromiso renal con requerimiento de diálisis, se puede considerar el trasplante renal en pacientes jóvenes con MM recién diagnosticado que carecen de anomalías citogenéticas de alto riesgo (particularmente del 17p) y que han logrado respuesta hematológica completa sostenida, definida por enfermedad residual mínima negativa mediante citometría de flujo o análisis molecular(16).

Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM, las cuales suelen asociarse con la lesión renal aguda. Ha sido reportada la muerte dentro de los 60 días posteriores al diagnóstico de MM atribuida a una infección en el 45% de los casos(16,20). Tanto así, que los pacientes con MM tienen un riesgo 7 veces mayor de desarrollar cualquier infección bacteriana, entre las que se encuentran la neumonía y la pielonefritis(16).

### 3.HIPÓTESIS

**Ho:** Los desenlaces como mortalidad, supervivencia global y libre de progresión son iguales en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo con compromiso renal y en los que no lo presentan, durante un periodo de seguimiento mínimo de 2 años.

**Ha:** Los desenlaces como mortalidad, supervivencia global y libre de progresión son diferentes en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo con compromiso renal y en los que no lo presentan y otra en la que no lo presentan, durante un periodo de seguimiento mínimo de 2 años.

## **4.OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las diferencias entre los desenlaces en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo y compromiso renal con los que no lo presentan.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y los factores de los pacientes con mieloma múltiple de novo según la presencia o no de compromiso renal.
2. Determinar la asociación entre el compromiso renal en pacientes con mieloma múltiple de novo y otros factores con la mortalidad.
3. Comparar la curva de supervivencia global y libre de progresión en la población de mieloma múltiple de novo según la presencia o no de compromiso renal.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de una investigación cuantitativa, con paradigma positivista (24).

### 5.2 TIPO DE ESTUDIO

Observacional y analítico tipo cohortes retrospectivas.

- a. **Población expuesta:** pacientes con compromiso renal al momento del diagnóstico de MM, que es definido como: creatinina mayor a 2 mg/dl o eTFG  $< 40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- b. **Población no expuesta:** pacientes sin compromiso renal al momento del diagnóstico de MM.

#### Inicio del seguimiento

Una vez se consideró el diagnóstico de MM de novo, en pacientes valorados en la Clínica Universitaria Colombia desde el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020.

#### Fin del seguimiento

- Se cumplió el horizonte temporal sin presentación del desenlace. Periodo mínimo de seguimiento de 2 años.
- Se siguieron a los pacientes hasta el 31 de diciembre de 2022 para completar el periodo mínimo de seguimiento de 2 años.
- El paciente presentó alguno de los desenlaces de interés.
- Pérdida en el seguimiento.

#### Contexto

- Servicio de hematología de la Clínica Universitaria Colombia.

**Desenlaces principales**

- Mortalidad.

**Desenlaces secundarios**

- Supervivencia global y libre de progresión, definida como una respuesta completa que consiste en la desaparición del componente M en suero y/u orina en electroforesis e inmunofijación, adicionalmente presencia menor de 5% de células plasmáticas en medula ósea y desaparición de la enfermedad extramedular (si existían plasmocitomas al diagnóstico).

**5.3 POBLACIÓN**

**Población blanco:** Pacientes con diagnóstico de MM de novo en una institución de alta complejidad de Bogotá en el periodo de 2015 - 2020.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de MM de novo por los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group (IMWG) con más de 4 consultas desde su diagnóstico.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con menos de 4 consultas desde el diagnóstico de MM.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica de acuerdo con los criterios KDIGO (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) por otra etiología.

## 5.4 DISEÑO MUESTRAL

Se tomaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección entre 2015 y 2020. Estableciendo una incidencia de 1 a 2 casos por semana (60 pacientes por año), se consideró que la muestra podía tener de forma aproximada entre 220 a 300 pacientes en total.

Además, dado que el compromiso renal en pacientes con MM de novo se presenta entre el 30-50% de los pacientes, se tendrá una relación 2:1 entre pacientes sin compromiso renal, con respecto al grupo que si lo presenta.

Teniendo como desenlace principal mortalidad a 2 años, se realiza el cálculo del tamaño de la muestra en epidat:

### [3] Tamaños de muestra. Supervivencia:

#### Datos:

Número de grupos:	2
Razón entre muestras:	2,00
Proporción de perdidas:	10,000%
Nivel de confianza:	95,0%
Probabilidad de supervivencia:	
Grupo 1:	50,000%
Grupo 2:	70,000%

#### Resultados:

Potencia (%)	Grupo 1	Grupo 2
80,0	81	162

El grupo 1 corresponde a los pacientes con diagnóstico de MM de novo con compromiso renal y el grupo 2 a los que no lo presentan.

## 5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

### Predictores considerados

- Tiempo de establecimiento de síntomas al momento del diagnóstico
- Tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento
- Grupo farmacológico utilizado dentro de la quimioterapia de inducción
  - o Inhibidores del proteasoma

- Terapia alquilante
- Inmunomoduladores
- Anticuerpos monoclonales
- Dupletas
- Tripletas

### 5.5.1 Diagrama de variables

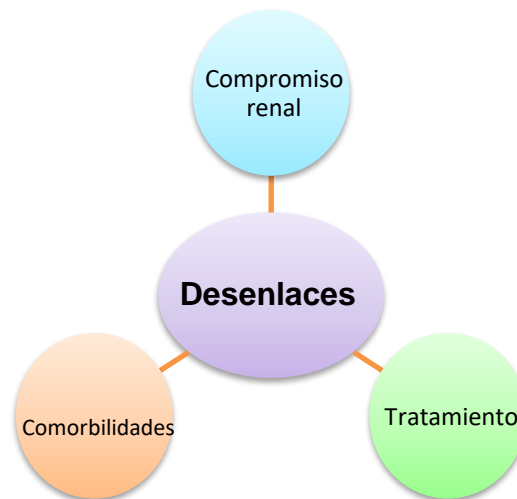


Figura 1. Diagrama de las variables de estudio

### 5.5.3 Tabla de variables

Ver anexo 1.

## 5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

### 5.6.1 Fuentes de información

La fuente de información es secundaria con recolección de los datos de las historias clínicas.

### 5.6.2 Instrumento de recolección de información

Se realizó la recolección de la información en un instrumento digital creado para llevar a cabo este trabajo, y se almacenó en una base de datos.

### 5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

Los investigadores realizaron la recolección de la información a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de MM de novo, de una institución de alta complejidad de Bogotá entre el 1 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2020. El dato de mortalidad se obtuvo de los registros médicos de los pacientes. Sólo tienen acceso a la información los investigadores, registrando las variables de interés mencionadas en el anexo 1.

## 5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

**Sesgo de selección.** Se establecen criterios claros de inclusión y exclusión en el presente estudio de forma tal que el pensamiento de los investigadores no afecte la inclusión de los sujetos. Independientemente los investigadores revisarán a cada uno de los pacientes del estudio para definir ingreso de acuerdo a los criterios de inclusión, en caso de que haya diferencia en cuanto al ingreso del paciente, será valorado por una tercera persona.

**Sesgo de información.** Evaluación de todos los pacientes mediante los mismos criterios de captura de la información.

En la recolección de los datos, se hará la verificación en dos ocasiones al incluir la información de los pacientes en la base de datos.

**Sesgo de confusión.** Realización de un análisis de supervivencia (Kaplan Meier) para estimar el efecto real de las asociaciones teniendo en cuenta las variables de confusión.

## 5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

La información sobre los pacientes se obtuvo a través de la base de datos del servicio de hematología y trasplante de médula ósea de la Clínica Universitaria Colombia de pacientes con MM atendidos durante un periodo de 5 años.

En primer lugar, se realizó un análisis de la información utilizando técnicas de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas fueron resumidas mediante la estimación de promedios, desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo con la distribución de las variables, también se estimarán percentiles y modas.

Adicionalmente se realizaron medidas de asociación (RR) entre la variable mortalidad y pruebas de hipótesis (chi cuadrado y prueba de Wilcoxon) con estimación de valor p con significancia estadística  $< 0,05$ .

Finalmente, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan meier para la supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

Para el análisis estadístico de la información se utilizó el programa R Versión 4.3.

## 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que se trata de un estudio observacional, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 11 de la Resolución No. 8430 de 1993 a través de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y considerando que no se realizaron modificaciones sobre variables físicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los sujetos incluidos, este estudio se clasifica como *investigación sin riesgo*.

De acuerdo con la Ley 1581 de 2012 de Habeas Data la información será custodiada y vigilada por el grupo de investigación. Se garantizará el anonimato de los sujetos de estudio y la información recolectada será utilizada únicamente para cumplir los objetivos establecidos en el presente protocolo.

Dado que se va a utilizar la información retrospectiva de una base de datos, se guardará el anonimato de los pacientes incluidos, no se requiere la firma del consentimiento informado.

Se solicitó el permiso institucional y fue aprobado en el comité de ética de la Clínica Universitaria Colombia.

Retención y conservación documental

La información se recolectó y se custodiará en RedCap (Online - <https://www.project-redcap.org/>).

### **Conflicto de interés**

Los autores de este trabajo de investigación no tienen conflicto de intereses.

## 7.RESULTADOS

### 7.1 Análisis estadístico

Se realiza análisis estadístico utilizando programa estadístico R versión 4.3. El análisis estadístico se compuso de análisis descriptivo univariado tanto de variables categóricas como de variables continuas incluyendo pruebas de normalidad, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Adicionalmente, se realizan medidas de asociación (RR) entre los factores entre ellos compromiso renal y no con la variable mortalidad, por medio de las pruebas de hipótesis (chi cuadrado y prueba de Wilcoxon) con estimación de valor p con significancia estadística  $< 0,05$ . Finalmente se realizan análisis de supervivencia a través del estimador Kaplan-Meier.

### 7.2 Análisis epidemiológico

La base de datos recolectada está compuesta por 165 pacientes con diagnóstico de MM que fueron incluidos durante el periodo de 2015 a 2020, 64 de éstos con compromiso renal y 101 sin compromiso renal. En cuanto a la distribución por sexo, 90 fueron hombres y 75 fueron mujeres con una edad promedio de 62.76 años (DE: 10.35) para el caso de pacientes con compromiso renal y 66.09 años (DE: 10.44) en el caso de aquellos sujetos que no tuvieron este compromiso. Ver Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de MM de novo por compromiso renal**

<b>Característica</b>	<b>Compromiso Renal</b>	<b>No Compromiso Renal</b>
	<b>N= 64 pacientes (38.8%)</b>	<b>N = 101 pacientes (61.2%)</b>
<b>Edad en años</b>		
<b>Media (DE)</b>	62.76(10.35)	66.09(10.44)
<b>Sexo</b>		
<b>Femenino</b>	23 (35.9)	52(51.5)

<b>Característica</b>	<b>Compromiso Renal</b>	<b>No Compromiso Renal</b>
	<b>N= 64 pacientes (38.8%)</b>	<b>N = 101 pacientes (61.2%)</b>
<b>Masculino</b>	41(64.1)	49(48.5)
<b>Comorbilidades</b>		
<b>No</b>	34(56.7)	54(56.3)
<b>Si</b>	26(43.3)	42(43.7)
<b>Hipercalcemia</b>		
<b>No</b>	32(50)	78(77.2)
<b>Si</b>	32(50)	23(22.8)
<b>Diálisis Dx</b>		
<b>No</b>	47(75.8)	99(100)
<b>Si</b>	15(24.2)	0(0)
<b>Lesiones óseas</b>		
<b>No</b>	12(19)	6(6)
<b>Si</b>	51(81)	94(94)
<b>Fractura</b>		
<b>No</b>	44(73.3)	58(58)
<b>Si</b>	16(26.7)	42(42)
<b>Anemia</b>		
<b>No</b>	9(26.5)	25(24.8)
<b>Si</b>	54(41.5)	76(75.2)
<b>Plasmocitoma</b>		
<b>No</b>	52(82.5)	80(80)
<b>Si</b>	9(17.5)	20(20)
<b>Amiloidosis</b>		
<b>No</b>	56(85.7)	98(97)
<b>Si</b>	7(14.3)	3(3)
<b>Albúmina</b>		
<b>Mediana(RIQ)</b>	3.12(2.67-3.99)	3.6(3.17-4.3)

<b>Característica</b>	<b>Compromiso Renal</b>	<b>No Compromiso Renal</b>
	<b>N= 64 pacientes (38.8%)</b>	<b>N = 101 pacientes (61.2%)</b>
<b>Albúmina &gt;3.5</b>		
<b>No</b>	39(60.9)	46(46.5)
<b>Si</b>	25(39.1)	53(53.5)
<b>β2 microglobulina</b>		
<b>Mediana(RIQ)</b>	8275(4871-16450)	3360.6(2320-4850)
<b>β2 microglobulina (3,5-5,4)</b>		
<b>No</b>	48(77.4)	42(42.4)
<b>Si</b>	14(22.6)	57(57.6)
<b>β2 microglobulina (&gt; 5.500)</b>		
<b>No</b>	20(32.3)	78(78.8)
<b>Si</b>	42(67.7)	21(21.2)
<b>LDH elevada</b>		
<b>No</b>	43(72.9)	79(84)
<b>Si</b>	16(27.1)	15(16)
<b>ISS</b>		
<b>I</b>	4(6.6)	33(33.7)
<b>II</b>	14(22.9)	37(37.8)
<b>III</b>	43(70.5)	28(28.5)
<b>ISS II</b>		
<b>No</b>	47(77)	61(62.2)
<b>Si</b>	14(23)	37(37.8)
<b>ISS III</b>		
<b>No</b>	20(32.8)	71(72.4)
<b>Si</b>	41(67.2)	27(27.6)
<b>D17 p</b>		
<b>No</b>	25(73.5)	49(83.1)
<b>Si</b>	9(26.5)	10(16.9)

<b>Característica</b>	<b>Compromiso Renal</b>	<b>No Compromiso Renal</b>
	<b>N= 64 pacientes (38.8%)</b>	<b>N = 101 pacientes (61.2%)</b>
<b>T 4.14</b>		
<b>No</b>	26(78.8)	50(84.7)
<b>Si</b>	7(21.2)	9(15.3)
<b>T 14.16</b>		
<b>No</b>	33(100)	57(96.6)
<b>Si</b>	0(0)	2(3.4)
<b>Alteración Citogenética</b>		
<b>No</b>	19(55.9)	42(77.2)
<b>Si</b>	15(44.1)	17(28.8)
<b>Radioterapia</b>		
<b>No</b>	51(79.7)	65(64.4)
<b>Si</b>	13(20.3)	36(35.6)
<b>Mantenimiento</b>		
<b>No</b>	46(74.2)	61(61)
<b>Si</b>	16(25.8)	39(39)
<b>Bortezomib</b>		
<b>No</b>	36(61)	62(64.6)
<b>Si</b>	23(39)	34(35.4)
<b>Lenalidomida</b>		
<b>No</b>	27(46.6)	27(28.1)
<b>Si</b>	31(53.4)	69(71.9)
<b>Complicaciones Infecciosas</b>		
<b>No</b>	42(72.4)	67(70.5)
<b>Si</b>	16(27.6)	28(29.5)
<b>Recaída o Progresión</b>		
<b>No</b>	28(43.8)	48(47.5)
<b>Si</b>	36(56.2)	53(52.5)

<b>Característica</b>	<b>Compromiso Renal</b>	<b>No Compromiso Renal</b>
	<b>N= 64 pacientes (38.8%)</b>	<b>N = 101 pacientes (61.2%)</b>
<b>Trasplante</b>		
<b>No</b>	36(57.1)	51(51)
<b>Si</b>	27(42.9)	49(49)
<b>VTD</b>		
<b>No</b>	42(65.6)	62(61.4)
<b>Si</b>	22(34.4)	39(38.6)

La mortalidad fue mayor en hombres presentándose en el 54.4% de los casos. En el caso de las mujeres, la tasa de mortalidad fue del 46.7% sin encontrar ninguna asociación entre el género y este desenlace (valor  $p = 0,4016$ ). De la totalidad de la cohorte, 88 pacientes no presentaron comorbilidades, de los cuales el 45.5% sobrevivieron y el 54.5% fallecieron, mientras que de los 68 con comorbilidades el 57.4% sobrevivieron y el 42.6% restante murieron. No se encontró significancia estadística entre comorbilidades y la mortalidad de la cohorte (valor  $p = 0,1894$ ).

Durante el seguimiento del estudio, 55 pacientes desarrollaron **hipercalcemia** y 110 pacientes no la presentaron. Aquellos que no presentaron esta alteración electrolítica, 54.5% sobrevivieron y el restante 45.5% fallecieron. De los pacientes que si la manifestaron el 38.2% sobrevivieron mientras que 61.8% fallecieron. No hay evidencia suficiente que sugiera la existencia de relación entre la variable muerte e hipercalcemia (valor  $p = 0,0692$ ).

En cuanto al **compromiso renal**, del total de 64 pacientes que si lo presentaron, 41 casos, es decir, el 64.1% murieron durante el seguimiento del estudio. Por el contrario, de los 101 sujetos que no presentaron compromiso renal, el 42.6% murió dentro del tiempo de seguimiento planeado. El compromiso renal se asoció de forma significativa con el desenlace de muerte con un valor  $p = 0.0114$ . Adicionalmente, 15 pacientes se encontraron con **diálisis al momento del diagnóstico**, de los cuales el 100% murió en el seguimiento del estudio. De los 146 pacientes sin este diagnóstico, el 45.2% de los casos falleció en el período de seguimiento del trabajo. Esta asociación tuvo una prueba de significancia estadística  $< 0.05$  por lo que podríamos concluir que

los pacientes que tienen una peor función renal y que son diagnosticados en estadíos avanzados de la enfermedad renal crónica presentan un mayor riesgo de muerte que los que no reciben diálisis.

En cuanto a la presencia de **lesiones óseas**, 145 pacientes las manifestaron y de éstos, el 51.7% murió. De los 18 pacientes que no presentaron esta manifestación, 8, es decir, el 44.4% falleció. No se presentaron asociación sigsnificativas entre lesiones óseas y la mortalidad de la cohorte (valor  $p= 0.7393$ ).

Las **fracturas** se presentaron en 58 pacientes y la mortalidad asociada en este grupo fue del 53.4%. El 49% de los pacientes que no presentaron fracturas murieron. No hay significancia estadística entre fracturas y la probabilidad de muerte (valor  $p= 0.7083$ ).

Con respecto a la **anemia**, se presentó en 130 pacientes de la cohorte estudiada. De éstos pacientes el 53.8% murió. Por otro lado, 34 pacientes no presentaron anemia y de éstos 38.2% murió en el seguimiento del estudio. No se presentó asociación significativa entre las variables (valor  $p=0.1532$ ).

La presencia de **plasmocitoma** ocurrió en 29 pacientes del total de la cohorte y de éstos, el 44.8% falleció. En contraposición, de los 132 pacientes en donde no se presentó la aparición de plasmocitoma, el 52.3% falleció. No se presentó asociación significativa entre la aparición de plasmocitoma y la muerte de los pacientes incluidos en el presente estudio (valor  $p= 0.6023$ ). Del total de la cohorte de 165 pacientes, 10 pacientes se presentaron con **amiloidosis**, de los cuales 7 (70%) murieron. De los 154 pacientes que no manifestaron esta patología, 76, es decir el 49.9% falleció. No se evidenció asociación significativa entre la aparición de amiloidosis y la mortalidad de la cohorte.

Con respecto a la variable **albúmina** el valor  $> 3.5$  se presentó en 78 pacientes del total de la cohorte evaluada. De éstos, 35 pacientes, es decir el 44.9% murió en el seguimiento del estudio. Por el contrario, 85 pacientes no presentaron la característica mencionada y de éstos, el 57.6% falleció. No se estableció una asociación significativa entre las variables albúmina y muerte (valor  $p= 0.1406$ ). La mediana de albúmina fue de 3.6 (RIQ: 2.99-4.26) en los pacientes que sobrevivieron, mientras que fue de 3.31 (RIQ:2.9-4.08) en los que fallecieron. No se presentaron significancias estadísticas entre estas dos variables (valor  $p= 0.21$ ).

Al medirse los niveles de **B2 microglobulina**, un total de 71 pacientes presentaron la característica y de éstos, el 53.5% sobrevivió al seguimiento del estudio. De los 90 pacientes que no presentaron la elevación de este biomarcador, el 45.6% sobrevivió. No se encontraron asociaciones significativas entre las variables (valor  $p = 0.3981$ ). Por otro lado, 63 pacientes presentaron niveles de B2 microglobulina mayores a 5500 pg/ml, de estos 22 (34.9%) sobrevivieron y 41 (65.1%) fallecieron. 98 pacientes presentaron valores menores a 5500 pg/ml, de estos 57 (58.2%) sobrevivieron y 41 (41.8%) fallecieron. Con un valor  $p < 0.05$ , se estima una relación estadísticamente significativa entre niveles de B2 microglobulina mayores a 550 pg/ml y mortalidad. Sin embargo no se descarta una asociación marginal entre ambas variables, que podría ser explorada en futuros estudios. La mediana de B2 microglobulina dentro de los pacientes que fallecieron fue de 5350 pg/ml (RIQ: 3050-14120) mientras que la mediana de aquellos que no fallecieron fue de 3653 pg/ml (RIQ: 2520-6040) por lo que se asoció de forma significativa con la muerte de la cohorte (valor  $p < 0.05$ ).

Los niveles de **LDH** se tomaron como otra variable, 31 pacientes presentaron niveles mayores a 212 U/L, de estos 15 (48.4%) sobrevivieron y 16 (51.6%) fallecieron, 122 presentaron valores menores a 212 U/L, 63 (51.6%) sobrevivieron y 59 (48.4%) fallecieron. No se estimó asociación estadísticamente significativa entre los niveles de LDH y la probabilidad de muerte de los pacientes incluidos en el estudio (valor  $p = 0.9027$ ) sin embargo es importante resaltar que estos resultados pueden verse afectados por la falta de registros completos en un alto porcentaje de pacientes.

Otra de las variables estudiadas es el **ISS** (sistema de estadificación internacional) utilizado para evaluar el pronóstico en pacientes con MM. De los 37 pacientes con ISS I, 24 (64.9%) sobrevivieron y 13 (35.1%) fallecieron, 51 pacientes fueron clasificados con un ISS II de los cuales 28 (54.9%) sobrevivieron y 23 (45.1%) fallecieron, finalmente de los 71 pacientes que fueron clasificados con un ISS III 25 (35.2%) sobrevivieron y 46 (64.8%) fallecieron. Se estimó asociación significativa entre la peores puntajes de ISS y la probabilidad de muerte (valor  $p < 0.05$ ). Cuando se evalúa por separado la clasificación ISS II, encontramos que de los 165 pacientes, 51 pacientes entraron dentro de esta categoría, de los cuales el 54.9% sobrevivieron y el restante 45.1% fallecieron. Por el contrario, el resto de la cohorte que no se clasificó ISS II, el 45.4% sobrevivió y el 54.6% falleció. No se encontró significancia estadística entre las variables (valor

$p=0.3408$ ). En el caso de los pacientes clasificados como ISS III, que en total fueron 68, el 66.2% fallecieron durante el seguimiento del estudio. Los pacientes no clasificados como ISS III fallecieron en un 40.7% observando una asociación significativa entre esta clasificación y la mortalidad de la cohorte evaluada (valor  $p < 0.05$ ).

Al evaluar la variable **delección del cromosoma 17p**, podemos observar que en total se presentó en 19 casos, de los cuales el 57.9% murió y el 42.1% restante sobrevivió. De los 74 pacientes que no presentaron esta alteración cromosómica, el 60.8% sobrevivió y el restante 39.2% falleció. No se encontró evidencia significativa de la asociación de estas dos variables (valor  $p=0.22$ ).

La presencia de la **traslocación 4;14** se encontró en 16 pacientes, de los cuales 6 (37.5%) sobrevivieron y 10 (62.5%) fallecieron, de los 76 que no presentaron la t4;14, 47 (61.8%) sobrevivieron y 29 (38.2%) fallecieron. La variable evaluada no tiene asociación significativa con la mortalidad de los pacientes (valor  $p=0.13$ ).

En el caso de la **traslocación 14;16**, se encontró presente en 2 pacientes, uno de los cuales sobrevivió y uno falleció, por otro lado 90 no la presentaron, de los cuales 52 (57.8%) sobrevivieron y 38 (42.2%) fallecieron. En este caso, la prueba de hipótesis (chi cuadrado) no demostró asociación significativa con el desenlace mortalidad (valor  $p=1$ ).

Se evaluó la presencia de **alteraciones citogenéticas**, se clasificó como alta o no alta por la dificultad de determinar los grupo intermedios y estándar. 61 pacientes no presentaron alteraciones citogenéticas clasificadas como altas, de los cuales 40 (65.6%) sobrevivieron y 21 (34.4%) fallecieron. De los 32 pacientes con presencia de alteraciones citogenéticas clasificadas como altas, 13 (40.6%) sobrevivieron y 19 (59.4%) fallecieron. Esta variable tuvo significancia estadística con mortalidad (valor  $p < 0.05$ ), por lo que podemos efectivamente interpretar que las diferencias entre el grupo de supervivencia y los fallecidos se deben efectivamente a la presencia de alteraciones citogenéticas que modifican el curso de la enfermedad y nos ayudan a predecir pronóstico. Es importante resaltar que en un alto porcentaje de pacientes no contamos con los datos completos, por lo cual podrían verse afectadas las conclusiones del estudio.

Se analizó la mortalidad y su relación con el **tratamiento de primera línea** recibido por los pacientes. De los 165 pacientes, 84 (50.9%) fallecieron y 81 (49.1%) no fallecieron durante el

periodo del estudio. Al analizar diferentes tratamientos, se observa que el tratamiento más utilizado fue VTD, seguido de VRD y CYBORD. Con un porcentaje de mortalidad menor con 20 fallecimientos (32.8%) en el casos de VTD, seguida por VRD con 14 fallecimientos (45.2%), mientras que CYBORD tuvo 17 fallecimientos (65.4%). También podemos observar que la mortalidad más alta se produjo en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento alguno (80%). Del total de la cohorte, 61 pacientes recibieron VTD, de los cuales el 32.8% falleció y el restante 67.2% sobrevivió. De los 104 pacientes que no recibieron VTD, el 61.5% falleció y el restante 38.5% sobrevivió (valor  $p < 0.05$ ).

En cuanto a la **radioterapia**, de los 84 pacientes que fallecieron, 54(46.6%) no recibieron radioterapia y 30 (61.2%) si recibieron el tratamiento, de los 81 pacientes que sobrevivieron 62 (53.4%) no recibieron radioterapia, mientras que 19 (38.8%) si la recibieron. Al realizar un análisis de chi-cuadrado no se encuentra una asociación significativa entre la presencia de radioterapia y la mortalidad (valor  $p = 0.12$ ).

En cuanto a la **terapia de mantenimiento**, se observa que 107 pacientes no la recibieron, de los cuales 60 (56.1%) fallecieron y 47 (43.9%) sobrevivieron, 55 pacientes recibieron terapia de mantenimiento, de estos 21 (38.2%) fallecieron y 34 (61.8%) sobrevivieron, con valor  $p < 0.05$ . En cuanto a la mortalidad y la administración de **bortezomib** podemos ver que 98 no recibieron el tratamiento y 57 si lo recibieron. Se observa que en porcentaje de fallecimientos es similar tanto para el grupo que recibió el fármaco, como para el que no lo recibió, 47.4% y 50% respectivamente, lo que sugiere que la administración de dicho fármaco no tuvo impacto significativo sobre la mortalidad de los pacientes (valor  $p = 0.88$ ). Con relación al uso de **lenalidomida** y mortalidad, podemos observar que de los 100 pacientes que recibieron el medicamento, 41 (41%) fallecieron y 59 (59%) sobrevivieron, mientras que de los 54 que no recibieron el medicamentos 34 (63%) fallecieron y 20 (37%) sobrevivieron (valor  $p < 0.05$ ).

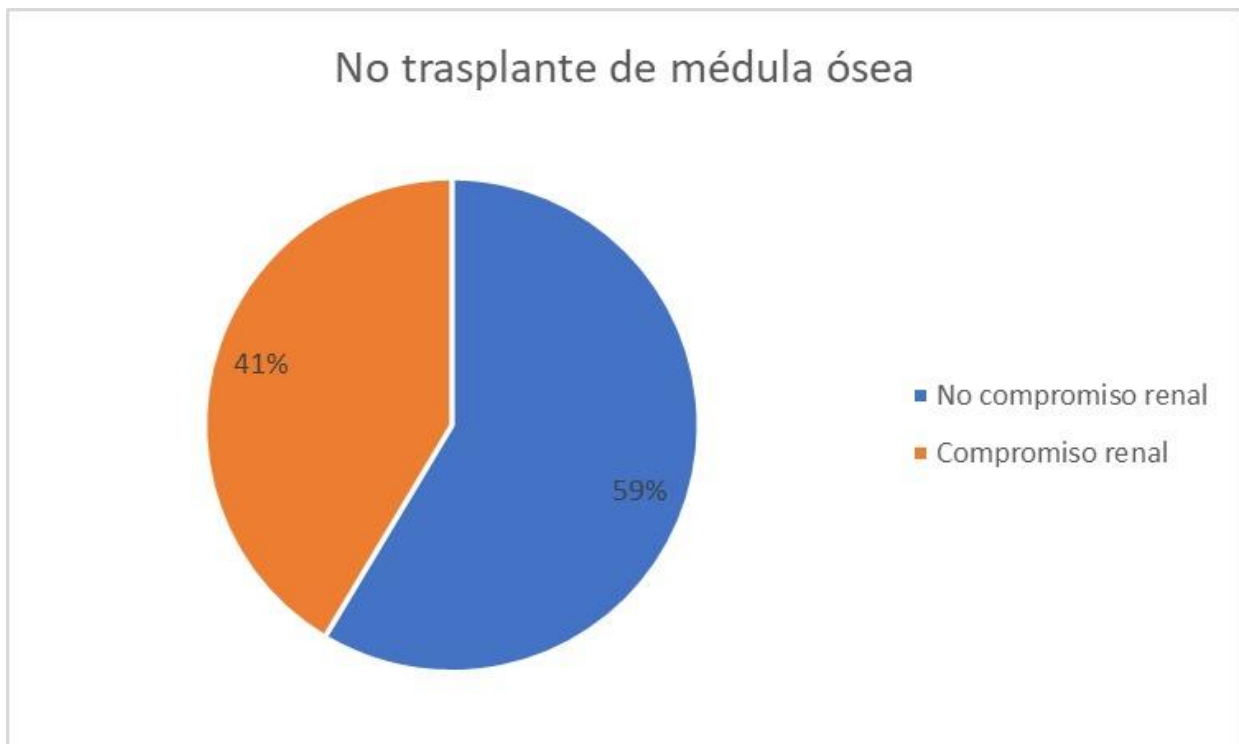
En el caso de las **complicaciones infecciosas**, podemos observar que 44 pacientes del estudio presentaron estas complicaciones, de las cuales 27 (61.4%) fallecieron y 17 (38.6%) sobrevivieron, mientras que de los 109 pacientes que no presentaron complicaciones infecciosas, 47 (43.1%) fallecieron y 62 (56.9%) sobrevivieron. La presencia de complicaciones infecciosas no se asoció significativamente con la mortalidad de la cohorte evaluada (valor  $p = 0.06$ ).

En el caso de pacientes con **recaída o progresión** de la enfermedad y mortalidad, podemos observar que 89 pacientes presentaron recaída o progresión de la enfermedad, mientras que 76 no tuvieron recaída o progresión de la enfermedad. La tasa de mortalidad en el grupo de pacientes sin recaída o progresión fue del 34.2%, mientras que la tasa de mortalidad en el grupo de paciente con recaída o progresión fue del 65.2%. El análisis de chi-cuadrado muestra una asociación significativa entre la recaída o progresión de la enfermedad y la tasa de mortalidad, con un valor  $p < 0.001$ . Por lo cual podemos afirmar que los pacientes con recaída o progresión tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que no la presentan.

En el caso de los pacientes con **trasplante de medula ósea** y mortalidad, se observa que de los 165 pacientes en la cohorte, 76 recibieron trasplante de medula ósea autólogo y 87 no recibieron trasplante. De los pacientes que no recibieron trasplante 61 (70.1%) fallecieron, mientras que de los que sí recibieron trasplante 22 (28.9%) fallecieron, con un valor  $p < 0.05$  para la prueba chi-cuadrado. Por lo cual podemos afirmar que el trasplante autólogo de medula ósea se relaciona con una disminución en la mortalidad de estos pacientes. Es importante tener en cuenta que para acceder al trasplante uno de los criterios principales es el mantenimiento de la función renal, por lo cual es importante el diagnóstico e intervenciones tempranas para su mantenimiento y recuperación.

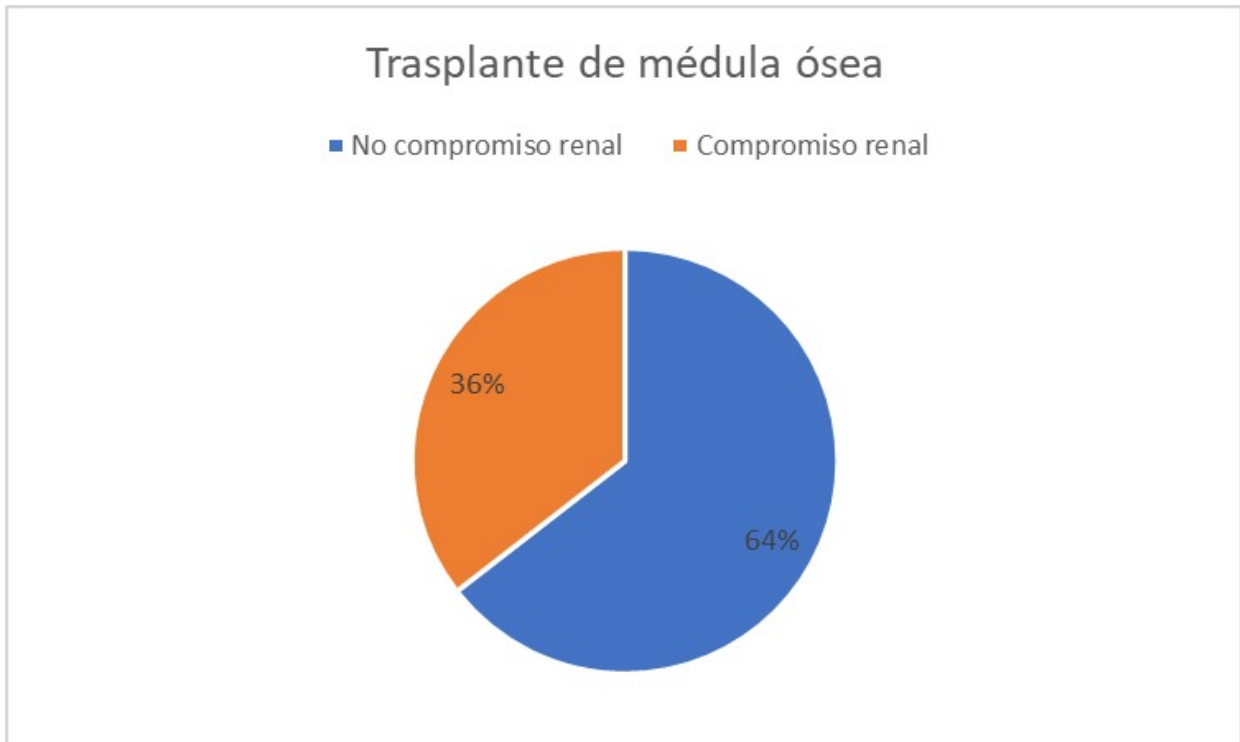
En la Figura 2 y 3 se ilustra la distribución de pacientes con y sin compromiso renal de acuerdo a si recibieron o no el trasplante autólogo de médula ósea.

**Figura 2.** Gráfica Pacientes sin trasplante de medula ósea



Nota. Porcentaje de pacientes con MM sin trasplante de médula ósea con y sin compromiso renal.

**Figura 3.** Gráfica Pacientes con trasplante de médula ósea



Nota. Porcentaje de pacientes con MM con trasplante de médula ósea con y sin compromiso renal.

Tabla No. 2 Asociación entre el compromiso renal y otros factores con la mortalidad

Característica	Mortalidad Si	Mortalidad No	RR(IC95%)	valor p
	<b>84(50.9%)</b>	<b>81(49.1%)</b>		
<b>Edad en años</b>				
<b>Media (DE)</b>	67.26(10.84)	62.25 (9.55)	5.01 (1.86-8.15)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Sexo</b>				
<b>Femenino</b>	35(41.7)	40(49.4)	1.17(0.86-1.60)	0.4016
<b>Masculino</b>	49(58.3)	41(50.6)		
<b>Comorbilidades</b>				
<b>No</b>	48(62.3)	40(50.6)		
<b>Si</b>	29(37.7)	39(49.4)	0.79(0.58-1.08)	0.1894
<b>Hipercalcemia</b>				
<b>No</b>	50(59.5)	60(74.1)		
<b>Si</b>	34(40.5)	21(25.9)	1.43(0.98-2.08)	0.0692
<b>Compromiso Renal</b>				
<b>No</b>	43(51.2)	58(71.6)		
<b>Si</b>	41(48.8)	23(28.4)	1.6(1.11-2.31)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Díálisis al dx</b>				
<b>No</b>	66(81.5)	80(100)	2.21(1.85-2.64)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Si</b>	15(18.5)	0(0)		
<b>Lesiones óseas</b>				
<b>No</b>	8(9.6)	10(12.5)	1.15(0.74-1.80)	0.7393
<b>Si</b>	75(90.4)	70(87.5)		
<b>Fractura</b>				
<b>No</b>	50(61.7)	52(65.8)	1.10(0.78-1.53)	0.7083
<b>Si</b>	31(38.3)	27(34.2)		
<b>Anemia</b>				
<b>No</b>	13(15.7)	21(25.9)	1.34(0.97-1.85)	0.1532
<b>Si</b>	70(84.3)	60(74.1)		
<b>Plasmocitoma</b>				
<b>No</b>	69(84.1)	63(79.7)	0.87(0.6-1.26)	0.6023
<b>Si</b>	13(15.9)	16(20.3)		
<b>Amiloidosis</b>				

Característica	Mortalidad Si	Mortalidad No	RR(IC95%)	valor p
	<b>84(50.9%)</b>	<b>81(49.1%)</b>		
<b>No</b>	76(19.3)	78(96.3)	1.69(0.65-4.41)	0.3476
<b>Si</b>	7(80.7)	3(3.7)		
<b>Albúmina</b>				
<b>Mediana (RIQ)</b>	3.31(RIQ:2.9-4.08)	3.6(RIQ: 2.99-4.26)	-0.29(-0.402-0.102)	0.2185
<b>Albúmina &gt;3.5</b>				
<b>No</b>	49(58.3)	36(45.6)	0.77(0.56-1.06)	0.1406
<b>Si</b>	35(41.7)	43(54.4)		
<b>β2 microglobulina</b>				
<b>Mediana (RIQ)</b>	5350(RIQ: 3050-14120)	3653 (RIQ: 2520-6040)		<b>&lt;0.05</b>
<b>β2 microglobulina (3,5-5,4)</b>				
<b>No</b>	49(59.8)	41(51.9)	0.85(0.62-1.16)	0.3981
<b>Si</b>	33(40.2)	38(48.1)		
<b>β2 microglobulina (&gt; 5.500)</b>				
<b>No</b>	41(50)	57(72.2)	1.67(1.14-2.43)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Si</b>	41(50)	22(27.8)		
<b>LDH elevada</b>				
<b>No</b>	59(78.7)	63(80.8)	1.07(0.71-1.60)	0.9027
<b>Si</b>	16(21.3)	15(19.2)		
<b>ISS</b>				
<b>I</b>	13(15.9)	24(31.2)	NA	<b>&lt;0.05</b>
<b>II</b>	23(28)	28(36.4)		
<b>III</b>	46(56.1)	25(32.4)		
<b>ISS II</b>				
<b>No</b>	59(72)	49(63.6)	0.83(0.6-1.14)	0.3408
<b>Si</b>	23(28)	28(36.4)		
<b>ISS III</b>				
<b>No</b>	37(45.1)	54(70.1)	1.75(1.21-2.55)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Si</b>	45(54.9)	23(29.9)		
<b>D17 p</b>				
<b>No</b>	29(47.5)	45(84.9)	1.44(0.83-2.52)	0.2265

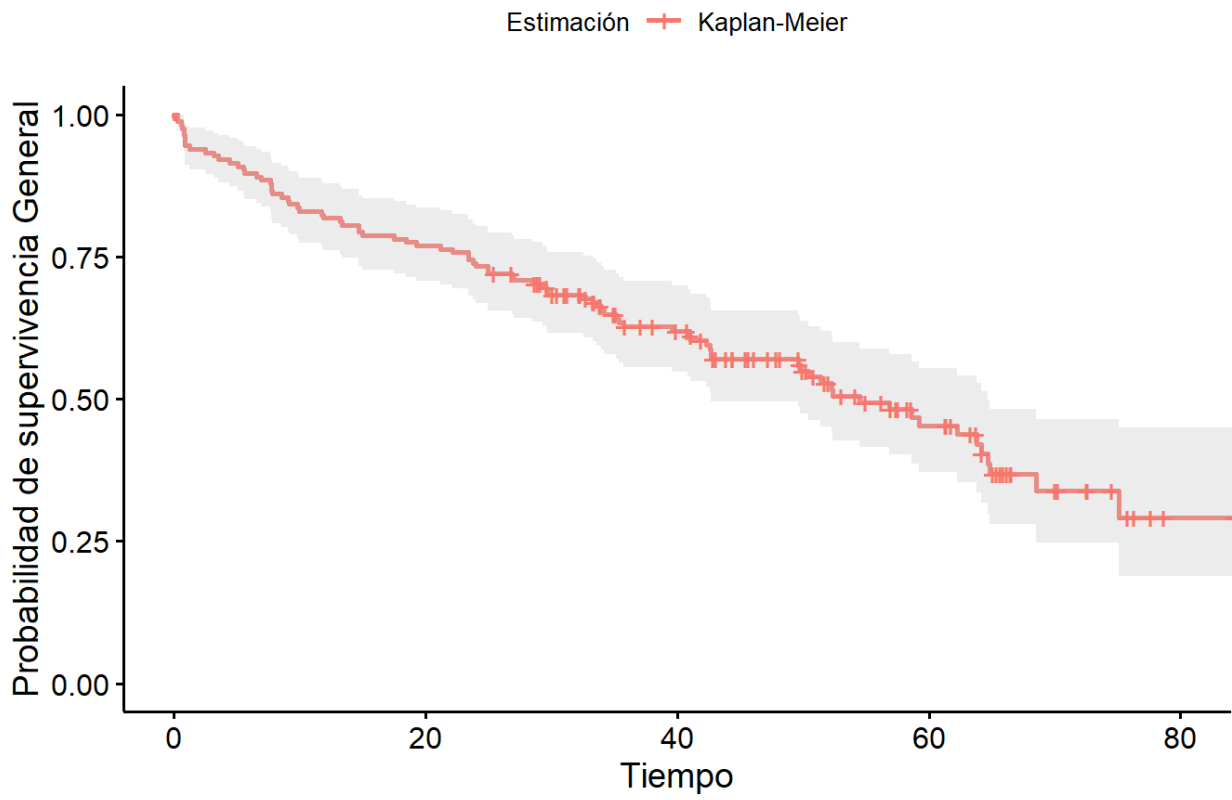
Característica	Mortalidad Si	Mortalidad No	RR(IC95%)	valor p
	<b>84(50.9%)</b>	<b>81(49.1%)</b>		
Si	11(52.5)	8(15.1)		
<b>T 4.14</b>				
No	29(73.4)	47(88.7)	1.65(0.86-3.18)	0.1304
Si	10(26.6)	6(11.3)		
<b>T 14.16</b>				
No	38(97.4)	52(98.1)	1.368(0.083-22.575)	1
Si	1(2.6)	1(1.9)		
<b>Alteración Citogenética</b>				
No	21(52.5)	40(75.5)	1.61(1.02-2.55)	<b>0.0368</b>
Si	19(47.5)	13(24.5)		
<b>Radioterapia</b>				
No	54(64.3)	62(76.5)	1.38(0.93-2.04)	0.1206
Si	30(35.7)	19(23.5)		
<b>Mantenimiento</b>				
No	60(74.1)	47(58)	0.71(0.53-0.96)	<b>&lt;0.05</b>
Si	21(25.9)	34(42)		
<b>Bortezomib</b>				
No	49(64.5)	49(62)	0.95(0.69-1.30)	0.8812
Si	27(35.5)	30(38)		
<b>Lenalidomida</b>				
No	34(45.3)	20(25.3)	0.63(0.43-0.92)	<b>&lt;0.05</b>
Si	41(54.7)	59(74.7)		
<b>Complicaciones Infecciosas</b>				
No	47(63.5)	62(78.5)	1.47(0.98-2.21)	0.0621
Si	27(36.5)	17(21.5)		
<b>Recaída o Progresión</b>				
No	26(31)	50(61.7)	1.89(1.36-2.62)	<b>&lt;0.05</b>
Si	58(69)	31(38.3)		
<b>Trasplante</b>				
No	61(73.5)	26(32.5)	0.42(0.3-0.6)	<b>&lt;0.05</b>
Si	22(26.5)	54(67.5)		

Característica	Mortalidad Si	Mortalidad No	RR(IC95%)	valor p
	<b>84(50.9%)</b>	<b>81(49.1%)</b>		
<b>VTD</b>				
<b>No</b>	64(76.2)	40(49.4)	0.57(0.42-0.77)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Si</b>	20(23.8)	41(50.6)		

### 7.3 Análisis de supervivencia

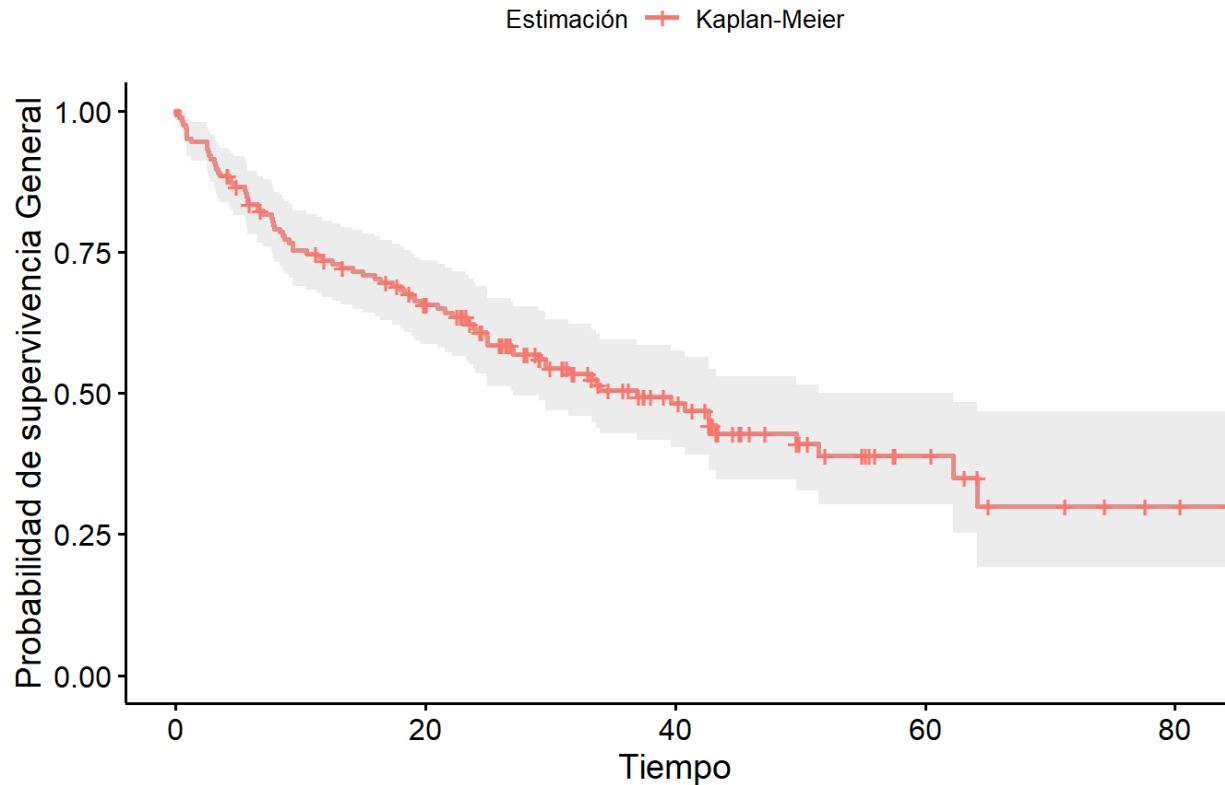
De las estimaciones de Kaplan-Meier para **supervivencia global**, se observa que la tasa de supervivencia disminuye significativamente a medida que aumenta el tiempo desde el momento del diagnóstico de mieloma múltiple. Cuenta con 165 casos, con 84 fallecimientos durante el tiempo de seguimiento, con una mediana de supervivencia de 54.5 meses, un IC al 95% que va desde 42.7 meses hasta 64.7 meses. Es importante destacar que algunos pacientes con tiempos de supervivencia mayores no fueron tenidos en cuenta en este estudio debido a los criterios de inclusión, y que tampoco se tuvo en cuenta el seguimiento posterior a la finalización de este estudio, lo que resultaría en tiempos de supervivencia mayores. Ver Figura 4.

**Figura 4.** Gráfica Kaplan- Meier de Supervivencia Global



Nota. Se muestra la supervivencia global en pacientes con MM medido en meses.

**Figura 5.** Gráfica Kaplan-Meier Supervivencia libre de progresión



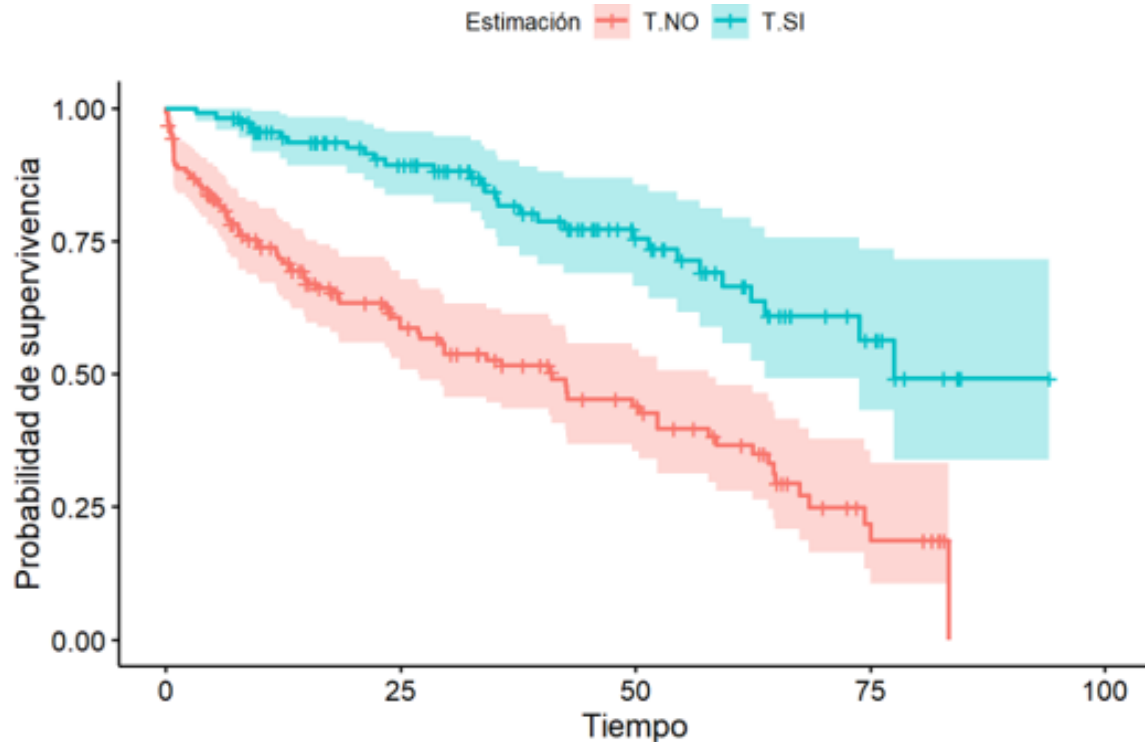
Nota. Se muestra supervivencia libre de progresión libre de enfermedad en pacientes con MM medida en meses.

En el caso de la **supervivencia libre de progresión de enfermedad**, se incluyeron un total de 165 pacientes, de los cuales 84 presentaron progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 36.9 meses, con un IC del 95% que osciló entre 27 meses y 62.3 meses. La representación gráfica mediante el método Kaplan-Meier mostró una disminución significativa en la tasa de supervivencia durante los primeros 30 a 40 meses, seguida de una estabilización posterior y una disminución en la frecuencia de eventos de progresión de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la mayoría de los eventos de progresión de la enfermedad ocurren en las etapas iniciales.

Al comparar la curva de supervivencia global con la curva de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, se observó que la progresión de la enfermedad tuvo un impacto significativo en la reducción de la supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple. Esto resalta la

importancia de controlar y retrasar la progresión de la enfermedad como parte fundamental en el manejo de esta patología. Ver Figura 5.

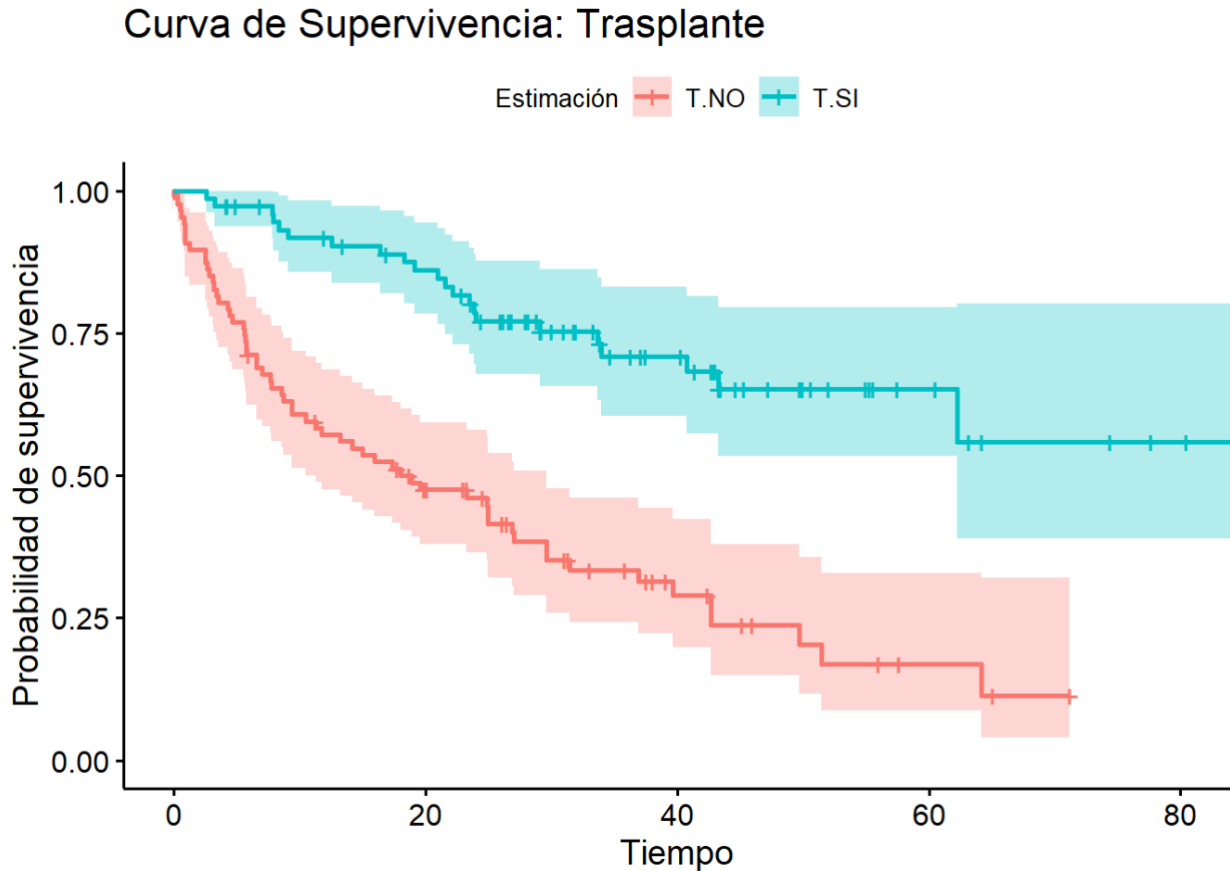
**Figura 6.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global en pacientes con y sin trasplante de médula ósea



Nota. Se muestra la supervivencia global en pacientes con MM que reciben trasplante de médula ósea (color azul) y pacientes sin trasplante de médula ósea (color rojo) medido en meses.

Se realiza análisis en pacientes de acuerdo a si recibieron o no trasplante de medula ósea. Se observa que de los 87 pacientes sin trasplante, se presentaron 61 fallecimientos durante el seguimiento, con una mediana de supervivencia de 29.7 meses, un IC del 95% un límite inferior de 23.8 meses y límites superior de 49.6 meses. En el grupo de trasplante de medula ósea, 76 pacientes, de los cuales 22 fallecen durante el seguimiento, con una mediana de supervivencia no determinable. En las gráficas de Kaplan-Meyer, se observa claramente que los pacientes que recibieron trasplante autólogo de médula ósea tuvieron una supervivencia significativamente mayor en comparación con los pacientes que no lo recibieron. Ver Figura 6.

**Figura 7.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin trasplante de médula ósea

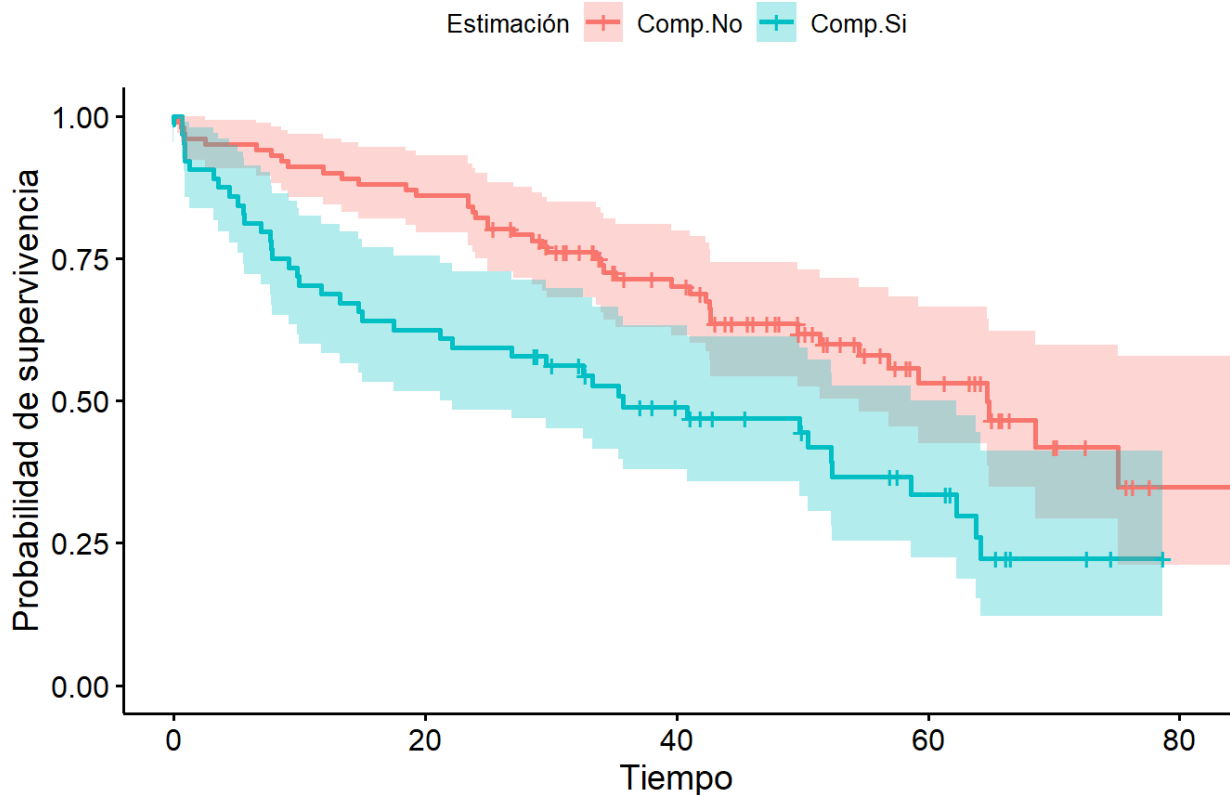


Nota. Se muestra la supervivencia libre de progresión en pacientes con MM que reciben trasplante de médula ósea (color azul) y pacientes sin trasplante de médula ósea (color rojo) medido en meses.

En el caso de la **supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin trasplante de médula ósea**, encontramos 163 pacientes en el análisis. Durante el seguimiento se registraron 87 eventos relacionados con la progresión de la enfermedad en los pacientes sin trasplante de médula ósea, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 18.9 meses (IC 95%; 11.3-29.6). Se presentaron 76 eventos relacionados con la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes con trasplante, con una mediana de supervivencia de no determinable.

La gráfica de Kaplan-Meier muestra una clara diferencia en las tasas de supervivencia entre los dos grupos. El grupo de pacientes con trasplante muestra una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con el grupo sin trasplante. La curva correspondiente al grupo de trasplante muestra un declive más gradual, sugiriendo una mayor eficacia del trasplante en retrasar la progresión de la enfermedad. Al comparar las curvas de supervivencia general y supervivencia libre de progresión, podemos concluir que el trasplante de médula ósea está asociado con una mayor supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia general en pacientes con MM. Ver Figura 7.

**Figura 8.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global en pacientes con y sin compromiso renal



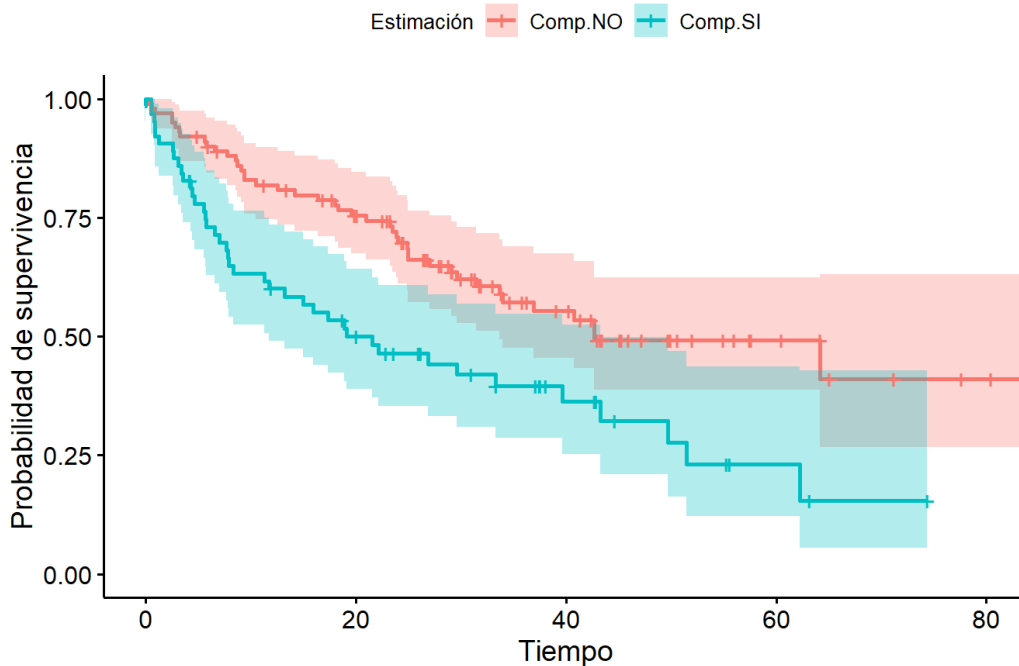
Nota. Se muestra la supervivencia global en pacientes con MM con compromiso renal al momento del diagnóstico (color azul) y pacientes sin compromiso renal al momento del diagnóstico (color rojo) medido en meses.

Se realiza un análisis con seguimiento a 80 meses, observando 101 pacientes sin compromiso renal al momento del diagnóstico de MM, durante el periodo de seguimiento 43 fallecen, con una mediana de supervivencia de 64.7 meses, un IC al 95% con límite inferior de 54.5 meses, no es posible calcular el límite superior ya que la mayoría de los pacientes seguían con vida al final de este tiempo de seguimiento. Adicionalmente tenemos 64 pacientes con compromiso renal al momento del diagnóstico de MM, de los cuales 41 fallecen durante el periodo de seguimiento, con una mediana de supervivencia de 35.7 meses, con IC del 95% con límite inferior de 22.1 meses, límite superior de 62.3 meses. Esto indica que, en promedio, los pacientes sin

compromiso renal tuvieron una supervivencia más larga en comparación con aquellos paciente con compromiso renal. Ver Figura 8.

En las gráficas de Kaplan-Meier, podemos observar que los pacientes sin compromiso renal al momento del diagnóstico de MM presentan una supervivencia mayor. En el grupo de pacientes con compromiso renal, la supervivencia comienza a disminuir a un ritmo contante durante el periodo de seguimiento, enlenteciéndose únicamente hasta el final, mientras que los pacientes sin compromiso renal, la curva de supervivencia disminuye rápidamente a un ritmo contante en los primeros 20 meses, haciéndose más lenta y estable durante el resto del periodo de seguimiento. Ver Figura 8.

**Figura 9.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión en pacientes con y sin compromiso renal

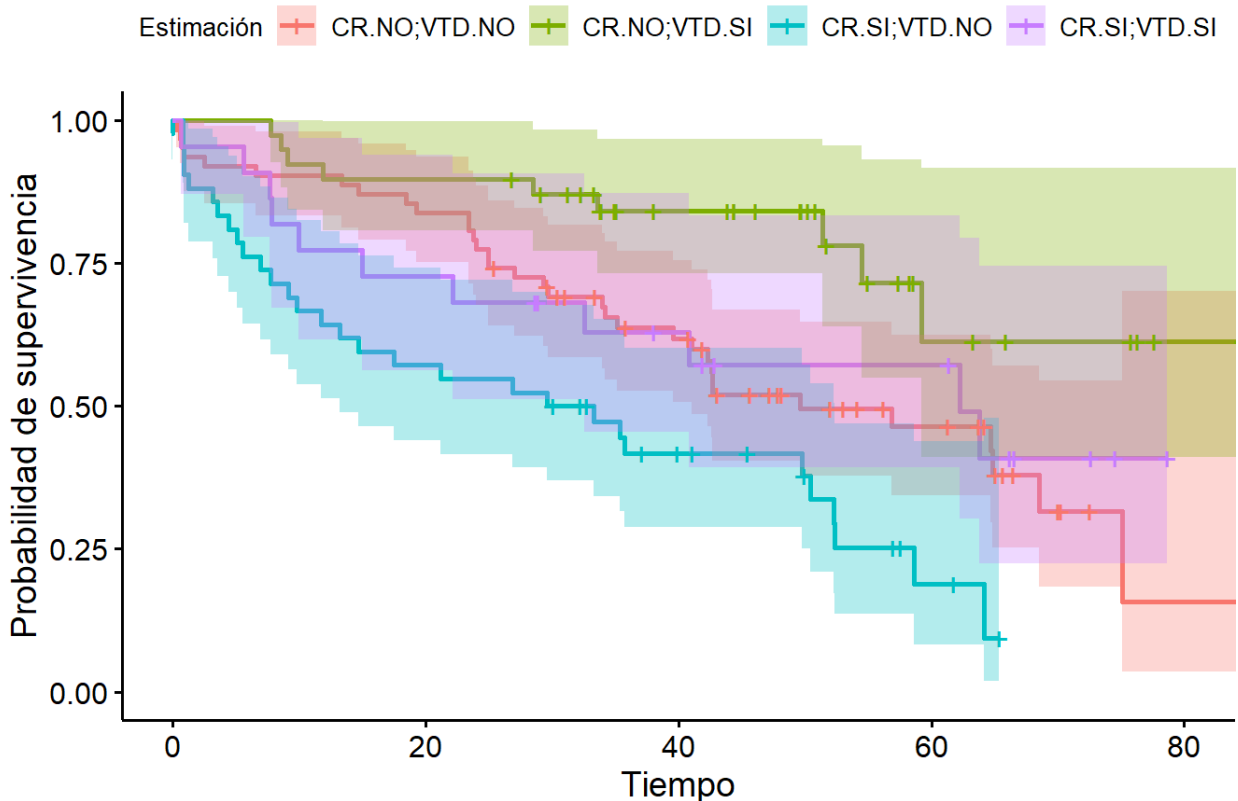


Nota. Se muestra la supervivencia libre de progresión en pacientes con MM con compromiso renal al momento del diagnóstico (color azul) y pacientes sin compromiso renal al momento del diagnóstico (color rojo) medido en meses.

En el caso de la **supervivencia libre de progresión, en pacientes con y sin compromiso renal al momento del diagnóstico**, encontramos 165 pacientes en el análisis durante el seguimiento se observaron 101 eventos relacionados con progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes sin compromiso renal, con una mediana de supervivencia de 42.7 meses, un IC del 95% con límite inferior de 33.7 meses, no es posible calcular el límite superior ya que la mayoría de los pacientes seguían con vida al final de este tiempo de seguimiento, 64 eventos relacionados con progresión de la enfermedad en pacientes con compromiso renal, con una mediana de supervivencia de 19.1 meses, un IC del 95% con límite inferior de 11.7 meses y límite superior de 43.3 meses, indicando que los pacientes con compromiso renal al momento del diagnóstico de MM tienen una menor mediana de supervivencia libre de progresión en comparación de aquellos sin compromiso renal. Esto se observa claramente en la curva de Kaplan-Meier, en donde se evidencia una disminución más rápida de la supervivencia en el grupo de pacientes con compromiso renal. Ver Figura 9.

Al comparar las curvas de supervivencia general y supervivencia libre de progresión, podemos concluir que la presencia de compromiso renal al momento del diagnóstico se asocia a peores resultados en términos de supervivencia. Es importante considerar el compromiso renal como un factor pronóstico relevante en el manejo y seguimiento de los pacientes con MM.

**Figura 10.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia global de pacientes de acuerdo a compromiso renal y a los tratamientos recibidos

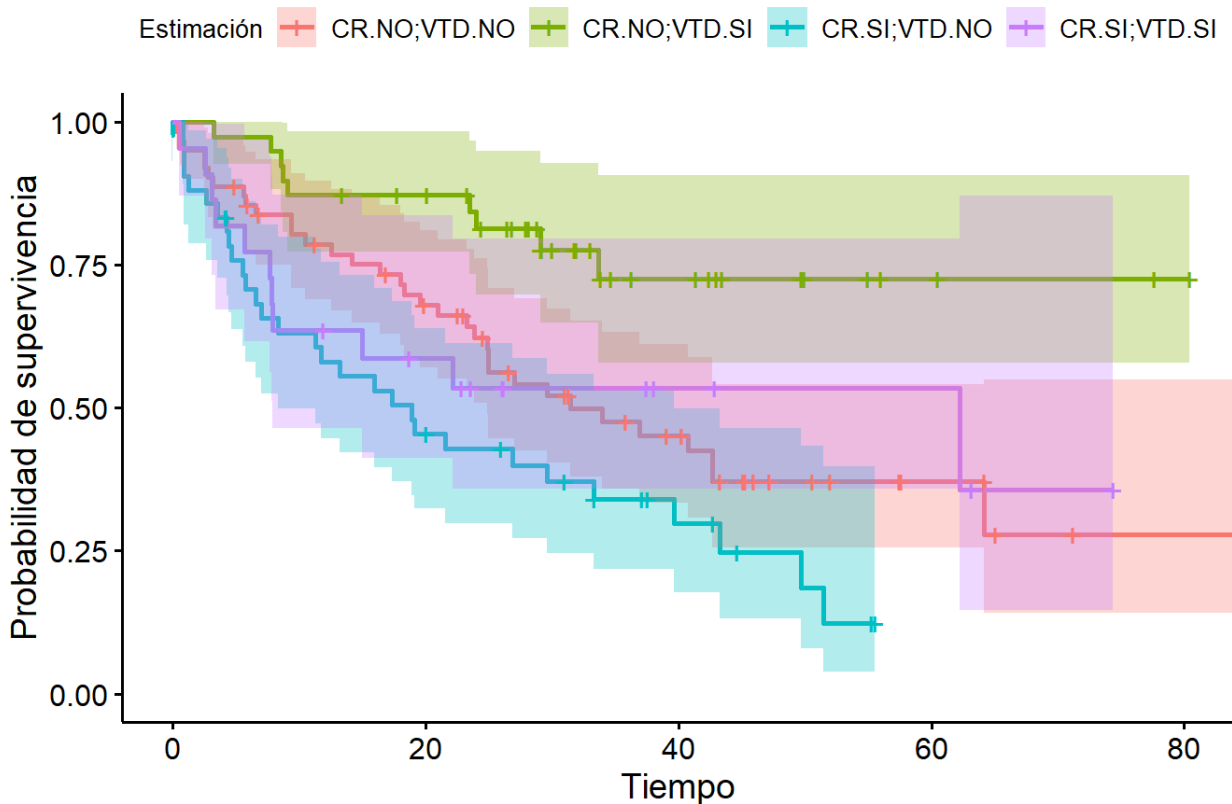


Nota. Se muestra la supervivencia global de pacientes con MM de acuerdo a compromiso renal y tratamiento recibido; sin compromiso renal y sin VTD (rojo), sin compromiso renal y con VTD (verde), compromiso renal sin VTD (azul) y compromiso renal con VTD (morado) medido en meses.

En la Figura 10 se ilustra la **supervivencia global de pacientes con diagnóstico de MM de acuerdo a su compromiso renal y el tratamiento recibido**. Se presentaron 62 fallecimientos en pacientes sin compromiso renal y que no fueron tratados con VTD. La mediana de supervivencia fue de 49,6 meses (IC 95%; 41.1- NA). En el caso de pacientes sin compromiso renal pero tratados con VTD, se presentaron 39 fallecimientos con una mediana de supervivencia no determinable. En el caso de pacientes con compromiso renal, sin tratamiento de VTD se

presentaron 42 casos con una mediana de supervivencia de 31.5 meses (IC 95%; 13.2-52.4). Finalmente, se presentaron 22 casos en pacientes con compromiso renal y tratados con VTD con una mediana de supervivencia de 62.3 meses (IC 95%; 32.5-NA). La supervivencia global fue mayor en los pacientes tratados con VTD.

**Figura 11.** Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión de pacientes de acuerdo a compromiso renal y a los tratamientos recibidos



Nota. Se muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes con MM de acuerdo a compromiso renal y tratamiento recibido; sin compromiso renal y sin VTD (rojo), sin compromiso renal y con VTD (verde), compromiso renal sin VTD (azul) y compromiso renal con VTD (morado) medido en meses.

En la Figura 11 se ilustra la **supervivencia libre de progresión de pacientes con diagnóstico de MM de acuerdo a su compromiso renal y el tratamiento recibido**. Se presentaron 62 fallecimientos en pacientes sin compromiso renal y que no fueron tratados con VTD. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 31,4 meses (IC 95%; 24,87- NA). En el caso de pacientes sin compromiso renal pero tratados con VTD, se presentaron 39 casos con una mediana de supervivencia libre de progresión no determinable. En el caso de pacientes con compromiso renal, sin tratamiento de VTD se presentaron 42 fallecimientos con una mediana de supervivencia libre de progresión de 18.9 meses (IC 95%; 8.33-39.7). Finalmente, se presentaron 22 casos en pacientes con compromiso renal y tratados con VTD con una mediana de supervivencia libre de progresión de 62.3 meses (IC 95%; 7.93-NA). La supervivencia libre de progresión, como en el caso anterior fue mayor en los pacientes tratados con VTD.

## 8.DISCUSIÓN.

El mieloma múltiple (MM) es la segunda neoplasia maligna hematológica más frecuente, en donde la lesión renal es una complicación usual, que llega a presentarse en algún momento durante el desarrollo de la enfermedad, entre el 20% al 40% de todos los pacientes, incrementado tanto la morbilidad como la mortalidad, llevando a requerir diálisis hasta en un 10 % de todos los casos. Es así, que previamente ha sido descrito que el compromiso renal confiere un peor pronóstico a los pacientes con MM, además de llevar a la enfermedad renal crónica de forma progresiva en el 25 % de ellos (1–3).

En la literatura médica se ha reportado una asociación negativa entre el compromiso de la función renal al momento del diagnóstico de MM y la presentación de desenlaces adversos, así establecido que el riesgo relativo (RR) de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes con compromiso renal al diagnóstico de MM, fue mayor que en los que no la tenían, RR de 1,07 (1,001-1,046)(25).

Este estudio pretendía determinar la asociación entre el compromiso renal en pacientes con mieloma múltiple de novo y otros factores con la mortalidad, además, de las diferencias entre los desenlaces como la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, en los primeros dos años posteriores al diagnóstico, comparado pacientes con y sin compromiso renal presente. Se ha determinado la importancia del análisis de esto, dado en una revisión sistemática de un total de 123 ensayos clínicos aleatorizados de MM de 2005 a 2019, sólo en el 30% de los estudios se informó claramente sobre la proporción de pacientes que tenían compromiso renal (25).

Se tomaron diferentes variables de seguimiento y se evaluó su pronóstico en cuanto a mortalidad, sin embargo el análisis para algunas variables fue limitado ya que se encontraban datos faltantes en mayor o menor medida, que dificultó llegar a conclusiones específicas.

Dentro de los factores encontrados en el estudio relacionados con la mortalidad en las cohortes fueron: peores puntajes en el ISS (principalmente el ISS III), la presencia de una alteración citogenética, la recaída o progresión, la mayor edad y la B2 microglobulina >5500 pg/ml. En los pacientes con compromiso renal, la diálisis incrementó el riesgo de muerte en 2.21 veces. Se evidenció como un factor protector de la mortalidad ser llevado a trasplante.

La frecuencia de compromiso renal fue alta en nuestro estudio (38.8%), con respecto a previas publicaciones colombianas que fue reportada en el 25,1% de los casos (14) y al de una de las cohortes más grande publicada, que incluye 1135 pacientes de la Clínica Mayo, presentándose en el 20% de los pacientes (8), sin embargo, fué similar a una publicación de 216 pacientes en dónde el compromiso renal se observó en el 42.2% de ellos (26). Esto puede deberse al diagnóstico tardío de mieloma múltiple en nuestra población, siendo remitido al servicio de hematología cuando ya presentan compromiso de órgano.

La cohorte del estudio con compromiso renal, tuvo un requerimiento de diálisis en el 24.2%, similar a publicaciones previas que van desde el 10.3% hasta el 39.5%(13,14,26).

Por otra parte, la cohorte de pacientes presentó una mediana de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión de 59.5 meses y de 36.9 meses, respectivamente, similar en cuanto a la supervivencia global ya publicada en una cohorte colombiana, con una mediana de supervivencia global de 56.5 meses, sin embargo, una supervivencia libre de progresión menor en nuestro estudio, dado que en la cohorte previa publicada fue de 46 meses (14), pero fue mucho mayor que para otra cohorte de China, dónde la supervivencia global fue de 44 meses y la supervivencia libre de progresión fue de solo 26 meses (27).

Dentro de la cohorte sin compromiso renal presentó una mediana de supervivencia global de 64.7 meses y los pacientes con compromiso renal de 35.7 meses, ésta última es mucho mayor a la reportada en otra cohorte que fue de 19.5 meses (9), que podría estar relacionada al inicio temprano del tratamiento cuando se identifica el compromiso renal, dado la reversibilidad de éste, mostró ser el factor pronóstico más importante de la respuesta a la quimioterapia, mejorando la supervivencia de estos pacientes(6).

Dentro de los hallazgos más relevantes, encontramos que al comparar la presencia de compromiso renal al momento del diagnóstico de MM y su posible relación con un aumento en la mortalidad, en nuestro estudio se demuestra que la presencia de compromiso renal aumentó la mortalidad en 1.6 veces (1.11-2.31;p=<0.05). Esta relación se ha informado estar presente en otros estudios en pacientes con diagnóstico de MM, en dónde se ha reportado una asociación

negativa entre el compromiso de la función renal al momento del diagnóstico de MM y la presentación de desenlaces adversos (6,7), como muerte temprana entre otros(9).

Adicionalmente, si bien sería importante registrar el grado de compromiso renal al momento del diagnóstico, ya que también se ha observado en la literatura que dependiendo de éste existe una mayor o menor probabilidad de recuperar la función renal y de ésta forma se modifican los posibles desenlaces adversos (6,8), evaluando las diferentes causas que llevan a lesión renal aguda, como el uso de medicamentos, la hipercalcemia, anemia severa, proteinuria de bencejones(11).

Por lo que, la estratificación de la severidad de la eTFG en los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de novo y compromiso renal, no es posible de efectuar, dado no se contó con la totalidad de las variables requeridas para el cálculo de la misma, por tal razón los resultados del presente estudio, definen el compromiso renal por los criterios que clásicamente se han llegado a reconocer por el IMWG (valor de creatinina mayor a 2 mg/dl o eTFG < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y bajo estos preceptos es que nuestros resultados deben trasladarse a la práctica clínica.

En el caso de la necesidad de realización de diálisis y mortalidad, encontramos una diferencia significativa con respecto a los pacientes que por el compromiso de la función renal requirieron terapia de reemplazo, con aumento de la mortalidad en 2.21 veces (1.85-2.64;p=<0.05), respecto a los que no requirieron diálisis. En otros estudios se ha observado que los pacientes que requirieron realización de diálisis tuvieron una baja supervivencia en los siguientes 6 meses (11). Un estudio retrospectivo de 334 pacientes (27), el grupo de pacientes con dependencia de diálisis presentó una mayor mortalidad temprana dentro de los 24 meses con respecto a los que no requirieron diálisis del 50% vs. 26.3%, p=0.006, en el análisis multivariado con un OR de 2.408 (1.198-4.839) con un valor de p de 0.014. Así, como en cuanto al aspecto de la supervivencia global, los pacientes con dependencia de diálisis fué de solo 25 meses(27), así mismo, está reportado en 45 pacientes con compromiso renal severo requiriendo hemodiálisis, quienes tuvieron una mediana de supervivencia global de 13 meses (IC 95% 4.326-21.674)(28).

Ya ha sido publicado acerca del ISS en una cohorte de 216 pacientes en la india, en dónde el compromiso renal se observó en el 42.2% de ellos(26), estando la mayoría de los pacientes en la etapa avanzada de ISS. (ISS III = 85.7%), mayor que lo reportado en nuestro estudio del 67.2%.

En cuanto a la presencia de anemia y mortalidad, no encontramos una diferencia significativa al comparar los pacientes que presentaron anemia en algún momento del seguimiento, con un aumento de la mortalidad. Tenemos evidencia en la literatura que apoya el desarrollo de compromiso renal asociado a la presencia de anemia severa y por lo tanto el aumento de desenlaces adversos(11), en este caso no se determinó específicamente el grado de anemia presente en los pacientes.

En el caso de la asociación de mortalidad y niveles de albumina menores a 3.5 g/dl, no se encontró una asociación estadística con el aumento de la mortalidad, en Singhai et al (18) niveles de albumina y B2 microglobulina en rangos normales, se asocian a mejor pronóstico de la enfermedad. La  $\beta_2$  microglobulina, se cree que refleja la función renal y la carga de células tumorales, se considera el factor pronóstico más importante en el MM(28).

Nuestros resultados demuestran que el trasplante autólogo de médula ósea puede ser beneficioso para pacientes con MM en términos de supervivencia, sin embargo es muy importante resaltar que los pacientes deben recuperar y mantener la función renal adecuada para ser candidatos a este tipo de tratamiento, entre otros factores, por esto podríamos decir que de forma indirecta la función renal afecta el pronóstico de estos pacientes, sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y determinar el mejor momento para realizar el trasplante.

En cuanto a los pacientes sin recaída de la enfermedad, la supervivencia es mucho mayor que los pacientes con recaídas, diferencia que se acentúa a medida que se aumenta el tiempo de seguimiento, sin embargo dado que la mayoría de los pacientes sin recaídas no fallecieron durante el tiempo de seguimiento, se considera importante ampliar estudios futuros con mayores tiempos de seguimiento para confirmar estas observaciones.

Dentro de las fortalezas del estudio, es que se trata de la primera publicación de una cohorte colombiana comparando los desenlaces como supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con compromiso renal y sin él.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran que el diagnóstico de compromiso renal se realizó solamente con los criterios diagnósticos del International Myeloma Working Group (IMWG)(3) y no se tiene la disponibilidad de reportes de biopsias renales para tener el diagnóstico histológico, dado ya ha sido publicado previamente, que la nefropatía por cilindros (definida o

probable) se ha identificado como predictor independiente de mala recuperación renal en el análisis multivariado (HR = 1,859; IC 95 % (1,087-3,180))(26). Además, el hecho de tampoco contar con el reporte de la proteinuria, ni el tipo de inmunoglobulina, dado está reportado que en los pacientes con mieloma múltiple con predominio de cadenas livianas, tuvieron una tasa de mortalidad y de requerimiento de diálisis significativamente más alta(29).

Además, se trata de un estudio de tipo retrospectivo, que podría tener sesgo de selección dado fue realizado un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Este estudio invita a realizar nuevas publicaciones en pacientes con compromiso renal, dado pese al desarrollo y actualmente contar con nuevas terapias farmacológicas, se ha visto que la supervivencia en éste grupo de pacientes es menor ya demostrado en éste y en otros estudios, para determinar si podrían realmente beneficiarse de intervenciones como el trasplante autólogo de células madre.

## 9.CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los pacientes con diagnóstico de MM de Novo, que presentan compromiso renal al momento de su diagnóstico, pueden presentar una mortalidad más alta en comparación a los pacientes sin éste, ya que más frecuentemente requieren diálisis, desarrollan infecciones concomitantes, se ven limitados en sus opciones terapéuticas, tales como el trasplante de médula ósea, favoreciendo más frecuentemente desenlaces adversos.

En nuestra cohorte de pacientes pudimos observar que los pacientes que no presentan recaídas de la enfermedad, que mantienen una adecuada función renal sin requerimiento de terapia renal sustitutiva y menores niveles de B2 microglobulina, presentan una mayor supervivencia.

Los pacientes con acceso a trasplante de medula ósea parecen tener una supervivencia más alta libre de progresión de la enfermedad, disminución en la presentación de complicaciones asociadas, sin embargo, se considera importante la realización de estudios futuros para confirmar estas observaciones y poder ampliar la información en nuestra población

## 10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2533–45.
2. Haynes R, Leung N, Kyle R, Winearls CG. Myeloma Kidney : Improving Clinical Outcomes ? *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;19(5):342–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.03.001>
3. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544–57.
4. Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney : Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Elsevier Inc; 2019;74(6):822–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.029>
5. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;1–14.
6. Knudsen L, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma : reversibility and impact on the prognosis. *Eur J Haematol*. 2000;65:175–81.
7. Gorsane I, Barbouch S, Mayara M, Abdelghani K Ben, Goucha R. of Kidney Diseases and Transplantation Original Article Renal Impairment in Multiple Myeloma : A Single Center Experience. *Saudi J Kidney DisTranspl*. 2016;27(3):480–5.
8. Gonsalves WI, Leung N, Rajkumar S V, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2015;5:1–6.
9. Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, Michali E, et al. Renal failure in multiple myeloma : Incidence , correlations , and prognostic significance. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(2):337–41.
10. Liu X, Xu J, Guan X, Liu L. Clinical Features of Renal Insufficiency due to Multiple Myeloma and Related Risk Factors. *Chin-Ger J Clin Oncol*. 2005;4(1):47-9.
11. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail*. 2009;22(4):465–77.
12. Royal V, Leung N, Leblanc R, Adam BA, Angioi A, Nasr SH, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy : a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020;135(21):1833–46.
13. Peña C, Valladares X, Gajardo C, Russo M, Morales Á. Prognostic impact of renal failure

- recovery in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Rev Med Chile*. 2019;147:1374–81.
14. Sossa C, Abello V, Idrobo H, Galvez K, Saavedra J, Quintero G, et al. overall survival of multiple myeloma (mm) patients in colombia: report of the colombian registry for hemato-oncological diseases (renehoc) asociación Colombiana de hematología y oncología (ACHO). *HemaSphere*. 2019;3:956–7.
  15. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. Original article Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma , Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia , Observational Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. Elsevier Inc.; 2022;22(6):e405–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.12.009>
  16. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int* [Internet]. Elsevier Inc; 2021;99:570–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.010>
  17. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. In-Depth Review Kidney Disease and Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2007–17.
  18. Singhal S, Mehta J. Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1322–30.
  19. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;15:e538–48. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
  20. Jaffer I, Maria S, Drosou E, Leung N. Myeloma light chain cast nephropathy , a review. *J Nephrol* [Internet]. Springer International Publishing; 2019;32(2):189–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.647/s40620-018-0492-4>
  21. Kdigo. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
  22. 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 Transpl*. 2010;25:419–26.
  23. Viertel A, Weidmann E, Ditting T, Geiger H. Management of Renal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma. *Leuk and Lymphoma*. 2000;38(5–6):513–9.
  24. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 2014. 1-589 p.
  25. Mohyuddin GR, Koehn K, Shune L, Aziz M, Abdallah O, McClune B, et al. Renal

- insufficiency in multiple myeloma : a systematic review and meta-analysis of all randomized trials from 2005 – 2019. *Leuk Lymphoma* [Internet]. Taylor & Francis; 2021;62(6):1386–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1867725>
26. Sharma R, Jain A, Jandial A, Lad D, Khadwal A, Prakash G, et al. Lack of Renal Recovery Predicts Poor Survival in Patients of Multiple Myeloma With Renal Impairment. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. Elsevier Inc.; 2022;22(8):626–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.04.013>
  27. Jian Y, Zhou H, Xie W, Ren Y, Zhang Z, Yang G, et al. Impact of dialysis dependence on survival for multiple myeloma with renal impairment : a multicenter study in China. *Am J Cancer Res*. 2023;13(4):1571–81.
  28. Song J, Jiang F, Liu H, Ding K, Ren Y, Li L, et al. Effect factors related to a high probability of hemodialysis independence in newly diagnosed multiple myeloma patients requiring hemodialysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:1–8.
  29. Yan G, Li H, Zhang Y, Xia C. Renal insufficiency predicts worse prognosis in newly diagnosed IgD multiple myeloma patients. *Front Oncol*. 2022;1–9.

## 11.ANEXOS

## Anexo 1

Tabla de variables

<b>Nombre</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Orientación Descriptiva</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Sexo</b>	Género fenotípico anotado en la HC	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos anotado en el momento del diagnóstico.	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Años
<b>Fecha de nacimiento</b>	Fecha de nacimiento del paciente registrado en la historia clínica (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Fecha de nacimiento
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de patologías concomitantes al MM, como DM2, HTA,	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

	falla cardiaca, Obesidad.					
<b>Anemia</b>	Presencia de anemia definida como Hb < 10 g/dL	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Hipercalcemia</b>	Presencia de hipercalcemia definida como calcio corregido >11 mg/dL	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Diálisis al diagnóstico</b>	Requerimiento de diálisis	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Compromiso renal al diagnóstico</b>	Presencia de falla renal definida como Cr > 2 mg/dL o depuración de creatinina < 40 ml/min x 1,73 m <sup>2</sup>	Dependiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
<b>Enfermedad ósea</b>	Presencia de lesiones osteolíticas documentadas en TAC,	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

	PET, RM, o serie ósea					
<b>Albúmina</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en g/L	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Niveles de Albumina
<b>Beta 2 microglobulina</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en g/dL	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Niveles de Beta 2 microglobulina
<b>LDH elevada</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en U/L mayor a 212 U/L	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1.Si 0.No

<b>Componente monoclonal</b>	Tipo de inmunoglobulina documentada en inmunofijación de suero, dosificación de Igs.	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	Cadenas ligeras IgA Kappa IgA Lambda IgG Kappa IgG Lambda No secretor
<b>Fractura</b>	Presencia de fractura	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Plasmocitoma</b>	Presencia de hallazgos radiográficos y de medicina nuclear localizado en tejidos óseos y extraóseos que sugieren acúmulo de neoplasia de células plasmáticas	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>ISSII</b>	Clasificación reportada en la historia clínica y/o calculado.	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>ISSIII</b>	Clasificación reportada en	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

	la historia clínica y/o calculado.					
<b>Amiloidosis AL</b>	Diagnóstico orientado por patología. Tinción de rojo Congo positivo en biopsia: órgano, grasa periumbilical o médula ósea.	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Albúmina &gt;3.5</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en g/L >3.5	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Beta 2 microglobulina (3.5 a 4.5)</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No

	g/dL entre 3.5 a 4.5					
<b>Beta 2 microglobulina &gt;5500</b>	Valor reportado por laboratorio de la primera medición (durante la hospitalización índice) en g/dL >5500	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Muerte al año</b>	Murió en el seguimiento al año.	Dependiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento</b>	Días transcurridos entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Tiempo en días
<b>Relación de cadenas livianas</b>	Valor calculado de la relación cadena involucrada/cadena no involucrada	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Relación sérica de cadena involucrada/no involucrada
<b>Porcentaje de plasmocitos</b>	Valor porcentual reportado por el estudio	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Porcentaje de plasmocito reportado en

en médula ósea	(biopsia de médula ósea)					biopsia de médula ósea
<b>Cariotipo y FISH</b>	Resultado reportado por laboratorio de patología	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No crecimiento</li> <li>- Negativa (XX o XY)</li> <li>- Complejo (más de 3 alteraciones citogenéticas)</li> <li>- T4;14</li> <li>- T14;16</li> <li>- Deleción 17P o P53</li> <li>- Combinaciones</li> <li>- Desconocida</li> </ul>
<b>Translocación 4;14</b>	Valor positivo cuando se encuentre más del 10 % de la mutación.	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>0. No</li> </ul>
<b>Translocación 14;16</b>	Valor positivo cuando se encuentre más del 10 % de la mutación.	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>0. No</li> </ul>

<b>Delección 17p</b>	Valor positivo cuando se encuentre más del 20 % de la mutación.	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Alguna alteración citogenética</b>	Solamente se define como alto o no alto, no se pueden determinar los grupos intermedio y estándar.	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. No alto 2. Alto
<b>ISS</b>	Clasificación reportada en la historia clínica y/o calculado.	Independiente	Ordinal	Cualitativa	Cualitativa Ordinal	1. I 2. II 3. III
<b>R-ISS</b>	Calculada, integrando valor de ISS con LDH y citogenética	Independiente	Ordinal	Cualitativa	Cualitativa Ordinal	1. I 2. II 3. III
<b>Fecha de diagnóstico</b>	Momento en el cuál se hizo el diagnóstico (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Fecha del diagnóstico
<b>Tratamiento de inducción/primer línea</b>	Tipo de tratamiento recibido en la inducción	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	- VTD - VCD/CYBOR RD

						-VRD - Otro - RD - MPT -No tratamiento - Desconocido
<b>Fecha de inicio tratamiento</b>	Momento en el cuál se inició inducción (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Fecha del tratamiento
<b>Respuesta a la inducción</b>	Tipo de respuesta (criterios IMWG) alcanzado en la inducción	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Progresión 2. Estable 3. Mínima respuesta 4. Respuesta parcial 5. Muy buena respuesta parcial 6. Respuesta completa 7. Respuesta completa estricta

<b>Consolidación con TAPH</b>	Recibió TAPH	Independiente	Nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Fecha de TAPH</b>	Momento en el cuál se recibió TAPH (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Fecha del TAPH
<b>Tratamiento de mantenimiento</b>	Recibió mantenimiento	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Tipo de mantenimiento</b>	Tipo de mantenimiento recibido	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Lenalidomida 2. Bortezomib
<b>Recaída o progresión</b>	Presentó progresión o recaída	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Radioterapia</b>	Si el paciente recibió radioterapia durante el tratamiento del mieloma	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si
<b>Fecha de recaída o progresión</b>	Momento en el cuál se documentó (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	0. No
<b>Tratamiento de segunda línea</b>	Tipo de tratamiento recibido en la recaída o en	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	Nombre del protocolo de quimioterapia

	la progresión de la enfermedad					
<b>Fecha de último contacto</b>	Momento en el cuál se tuvo el último contacto con el paciente (dd/mm/aa)	Independiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa discreta	Fecha de último contacto con el paciente
<b>Complicaciones infecciosas</b>	Presentar una complicación infecciosa	Independiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si
<b>Muerte</b>	Murió en el seguimiento. Fecha de muerte	Dependiente	nominal	Cualitativa	Cualitativa nominal	1. Si 0. No
<b>Supervivencia global</b>	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio del tratamiento hasta que se documentó muerte o última visita	Dependiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	Tiempo en meses transcurrido desde el inicio del tratamiento	Dependiente	De razón	Cuantitativa	Cuantitativa continua	Tiempo en meses

	hasta que se documente una progresión de la enfermedad					
--	---	--	--	--	--	--

## Anexo 2.

Criterios de respuesta a terapia en MM (IMWG)

### Criterios de respuesta estándar

Enfermedad progresiva se define por cualquiera de los siguientes:

Cualquiera de los siguientes hallazgos de imágenes diagnósticas:

- Lesión ósea nueva
- Aumento  $\geq 50\%$  en el diámetro más largo de una lesión que previamente medía  $>1$  cm en el eje corto
- $\geq 50\%$  de aumento desde el nadir en la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares más largos (SPD) de más de una lesión

$\geq 25\%$  de aumento desde el nadir en cualquiera de los siguientes:

- Proteína M sérica (con aumento absoluto  $\geq 0,5$  g/dL)
- Proteína M en orina (con aumento absoluto  $\geq 200$  mg/24 h)
- Diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres (CLL) séricas involucradas y no involucradas (con  $>10$  mg/dl de aumento absoluto) si la proteína M en suero y orina no se puede medir
- Porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea (con  $\geq 10\%$  de aumento absoluto) si la proteína M en suero y orina no se puede medir y la cadena ligera libre involucrada no se puede medir

Aumento absoluto de  $\geq 1$  g/dL en la proteína M sérica si el nadir fue  $\geq 5$  g/dL

Aumento de  $\geq 50$  % en las células plasmáticas circulantes (con un mínimo de 200 células/ $\mu$ l) si esta es la única medida de la enfermedad

La enfermedad estable es una categoría de exclusión, es decir, el paciente no cumple los criterios de enfermedad progresiva, respuesta mínima, respuesta parcial, respuesta parcial muy buena o respuesta completa.

La respuesta mínima requiere todo lo siguiente:

- Disminución  $\geq 50$  % en la suma de productos de dos diámetros perpendiculares más largos (SPD) de plasmocitoma(s) de tejido blando si está presente al inicio
- Disminución del 25-49% en la proteína M sérica
- 50-89% de disminución de la proteína M en la orina

La respuesta parcial requiere todo lo siguiente:

- Disminución  $\geq 50$  % en la suma de productos de dos diámetros perpendiculares más largos (SPD) de plasmocitoma(s) de tejido blando si está presente al inicio
- $\geq 50$  % de disminución de la proteína M sérica
- $\geq 90$ % de proteína M en orina o  $< 200$  mg/24 h
- $\geq 50$  % de disminución en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre (FLC) sérica involucrada y no involucrada si la proteína M en suero y orina no se puede medir
- Disminución de  $\geq 50$  % en las células plasmáticas de la médula ósea (si el porcentaje era  $\geq 30$  % al inicio) si la proteína M en suero y orina no se puede medir y la cadena ligera libre involucrada no se puede medir

Muy buena respuesta parcial requiere cualquiera de los siguientes:

- Proteína M en suero y los dos siguientes:
- Disminución  $\geq 90$ % de la proteína M sérica
- Proteína M en orina  $< 64$  mg/24 h
- $\geq 90$  % de disminución en la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre (FLC) sérica involucrada y no involucrada si la proteína M en suero y orina no se puede medir

La respuesta completa requiere todo lo siguiente:

- Desaparición de cualquier plasmocitoma de tejidos blandos
- Proteína M en suero y orina no detectada por inmunofijación
- Relación normal de cadenas ligeras libres (FLC) (0.26-1.65) si la proteína M en suero y orina no se puede medir

- Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea <5%

la respuesta completa estricta requiere una respuesta completa como la anterior más lo siguiente:

- Proporción normal
- Inmunohistoquímica de células plasmáticas de médula ósea relación kappa: lambda sin evidencia de células clonales ( $\leq 4:1$  si paciente kappa o  $\geq 1:2$  si paciente lambda)