

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea



**INSUFICIENCIA RENAL EN EL MIELOMA MULTIPLE.  
ANALISIS DE FACTORES PRONOSTICOS.**

**“Estudio de una serie con 307 pacientes tratados en un  
Servicio de Medicina Interna”**

**UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO/EUSKAL HERRIKO  
UNIBERTSITATEA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Tesis presentada por  
Guillermo Barreiro García  
para optar al grado de Doctor en Medicina**

**Director: Prof. Dr. Guillermo Ruiz Irastorza**

**Leioa 2017**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Escribir esta Tesis Doctoral tardía a los 57 años, ha sido para mí todo un reto. Culmino así mi tercer Ciclo Universitario, muchos años después de abandonar la Facultad de Leioa y el Hospital Universitario de Basurto. Este largo proceso me ha hecho reflexionar de forma serena sobre mi trayectoria vital; desde los recuerdos de mi infancia, donde surge una inquietud que finalmente me lleva a estudiar Medicina, hasta el presente, al lugar a donde me ha conducido el río de la vida. Afortunadamente este camino no lo he hecho sólo, he contado con el apoyo, la compañía y el cariño de muchas personas a las que no olvido.

Deseo expresar mi agradecimiento más sincero al Dr. Guillermo Ruiz Irastorza, Profesor Titular de Patología Médica de la UPV/EHV y Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Cruces (HUC), mi Director de Tesis. Investigador en el ámbito de la excelencia, clínico sagaz, docente comprometido y con una enorme capacidad de trabajo. Su firme apoyo, sus sabios consejos y su metodología me han sido muy útiles.

Así mismo, mi reconocimiento al Prof. Dr. Ciriaco Aguirre Errasti, Catedrático de Patología Médica de la UPV/EHV, nuestro antiguo Jefe de Servicio. Fue el impulsor de la Medicina Interna en el HUC desde sus orígenes. Su autoridad, inteligencia, capacidad de estudio y dotes de clínico magistral nos dejaron una huella imborrable. Me otorgó su confianza en un momento profesional decisivo, algo que agradezco profundamente y nunca olvidaré. Fue él quien me propuso el tema de mi Tesis.

Un afectuoso recuerdo al Dr. Juan José Alonso Alonso, mi adjunto durante tres años inolvidables y fecundos de mi periodo MIR, aquello sí que fue toda una inmersión en la Medicina Interna- También para su esposa, la Dra. Araceli Cánovas Fernández. Ambos constituyeron los pilares de la línea Onco-Hematológica de nuestro Servicio durante décadas. Me brindaron apoyo, rigor científico, ingente capacidad de trabajo y su experiencia clínica única, todo ello necesario para abordar esta compleja disciplina en la que le tuve el honor de acompañarlos durante más de 15 años muy intensos.

No puedo olvidar tampoco al Dr. Pedro González de Zárate, Profesor Titular de Patología Médica de la UPV/EHV y Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna del HUC, mi primer tutor. Admirables son su sabiduría y bonhomía. Aún recuerdo la larga conversación que mantuvo conmigo mi primer día de residencia, yo estaba despistado y temeroso en un Hospital desconocido, me explico lo que era ser un Internista, y me infundió confianza.

A mis compañeros de Servicio de M Interna del HUC, y al Dr Gabriel Inclán nuestro Jefe de Servicio y Profesor de la UPV/EHV. Mi gratitud por su confianza y apoyo en el día a día.

Para Ana y Margot, nuestras Secretarias, que son todo un lujo. Su profesionalidad y experiencia las han hecho indispensables en nuestro Servicio.

Reconocer también el excelente trabajo su la gran implicación con nuestros pacientes que han tenido las Enfermeras y Auxiliares, tanto del Hospital de Día como de nuestra Planta de Hospitalización, los escenarios donde se ha desarrollado este trabajo.

Mi agradecimiento a la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Cruces: al Dr. José Ignacio Pijoan y a las estadísticas Arantza Urkaregui y Lorea Martínez, por su gran profesionalidad y el haber tenido hacia mi persona en todo momento dedicación e infinita paciencia.

Al Dr. Juan Carlos Sanz Prieto y a su familia; amigo y compañero de MIR, me brindó su generosa ayuda en este proyecto así como en otros avatares de mi vida.

Un emocionado recuerdo para el Dr. Jorge Cobeaga, mi Pediatra. Me trató con gran profesionalidad cuando a los 4 años padecí una larga enfermedad; creo que su admirable ejemplo fue la semilla de mi vocación.

A D. José Manuel Ellacuría Berrio, Ilustre Abogado de Bilbao, que lamentablemente ya no está entre nosotros. Todo un Señor. Su desinteresada ayuda y sus consejos fueron decisivos para poder seguir estudiando en la Universidad en un periodo personal muy complicado, cuando todo era incierto.

A la Fundación Benéfico-Docente Jesús de Gangoiti Barrena por su beca de investigación que puso los cimientos de todo esto.

A mis queridos padres, Elsa y Gumer, que con su amor incondicional y ejemplo diario me inculcaron sus virtudes: honestidad, sencillez y sentido del deber. No olvidaré nunca su esfuerzo titánico para que yo pudiese estudiar, algo que a ellos la vida les negó. Les debo todo lo que soy.

A Elena y a Nora, mi mujer y mi hija, mis dos amores. Con su dulzura, cariño y apoyo han conseguido alejar de mí los momentos de flaqueza durante este largo periplo. ¡Que me perdonen todo el tiempo que les he robado!

Y, como no, un emocionado recuerdo a los 307 pacientes y a sus familiares, los protagonistas de esta Tesis. ¡Aprendí tantas cosas de ellos! Me hicieron madurar y crecer como persona y como médico. Mi más sincero agradecimiento.

# INDICE

<b>1.- INTRODUCCION Y JUSTIFICACION</b>	<b>10</b>
<b>2.- GAMMAPATIAS MONOCLONALES Y MIELOMA MULTIPLE</b>	<b>13</b>
<b>2.1.- Concepto</b>	<b>14</b>
<b>2.2.- Historia del Mieloma multiple</b>	<b>17</b>
<b>2.3.- Patobiología de la célula plasmática</b>	<b>21</b>
<b>2.4.- Etiopatogenia de la GAMSI/MM</b>	<b>25</b>
<b>2.5.- Espectro clínico de las discrasias de células plasmáticas</b>	<b>27</b>
<b>2.5.1.-Gammapatia monoclonal de significado incierto (GMSI)</b>	<b>27</b>
<b>2.5.2.-Plasmocitoma óseo y extraóseo</b>	<b>30</b>
<b>2.5.3.-Mieloma Múltiple Indolente</b>	<b>31</b>
<b>2.5.4.-Síndrome de POEMS</b>	<b>33</b>
<b>2.5.5.- Amiloidosis AL</b>	<b>34</b>
<b>2-5-6.- Enfermedad de las Cadenas Pesadas</b>	<b>35</b>
<b>2.5-7.-Mieloma Múltiple (MM)</b>	<b>36</b>
<b>A) Epidemiología</b>	<b>36</b>
<b>B) Patocronia-Fases clínicas</b>	<b>37</b>
<b>C) Clínica</b>	<b>39</b>
<b>D) Laboratorio</b>	<b>43</b>
<b>E) Técnicas de Imagen el el MM</b>	<b>49</b>
<b>F) Diagnóstico del MM</b>	<b>51</b>
<b>G) Tratamiento</b>	<b>53</b>
<b>a) Tratamiento citostático clásico inicial</b>	<b>54</b>
<b>b) Tratamiento de las recaídas</b>	<b>58</b>
<b>c) Tratamiento del MM primariamente resistente</b>	<b>58</b>
<b>d) Trasplante de progenitores hematopoyéticos</b>	<b>59</b>

e) Nuevos fármacos	63
g) Mantenimiento	68
h) Bifosfonatos	69
i) Valoración de respuesta	70
j) Pronóstico	72
k) Factores pronósticos	72
l) Escalas Pronósticas	78
m) Formas especiales de MM	80
<b>3.- FUNCION RENAL</b>	<b>82</b>
3.1.- Insuficiencia renal aguda	83
3.2.- Insuficiencia renal crónica	84
<b>4.- INSUFICIENCIA RENAL (IR) Y MIELOMA MULTIPLE (MM).</b>	<b>91</b>
4.1.- Introducción	92
4.2.- Patogenia	95
4.3.- Anatomía Patológica	98
4.3.1.- Riñon del mieloma	99
4.3.2.- Amiloidosis AL	99
4.3.3.- Enfermedad por deposito de Igs	100
4.3.4.- Disfunción tubular	101
4-4.- Diagnóstico	102
4.5.- Tratamiento	103
4.6.- Respuesta renal	116
4.7.- Pronóstico	117
4.8.- Series de pacientes con MM e IR	119

<b>5.- ESTUDIO</b>	<b>126</b>
5.1.- Objetivos primarios	127
5.2.- Objetivos secundarios	127
<b>6.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>128</b>
6.1.- Datos recogidos	130
6.1.1.- Datos generales	130
6.1.2.- Tipificación del MM	130
6.1.3.- Bioquímica	131
6.1.4.- Serie ósea	131
6.1.5.- Tratamiento	131
6.1.6.- Tipo de respuesta	131
6.1.7.- Tiempos de observación	133
6.1.8.- Situación final de los pacientes	133
6.2.- Procesamiento de los datos	134
<b>7.- RESULTADOS</b>	<b>136</b>
7.1.- Definiendo IR como creatinina plasmática $\geq 2\text{mg/dL}$	141
7.2.- Definiendo IR como FGe $< 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$	160
7.3.- Subgrupo FGe $< 60\text{ mL/min/1,73m}^2$ : CrP $\geq 2\text{ mg/dL}$ y CrP $< 2\text{ mg/dL}$ .	165
<b>8.- DISCUSION</b>	<b>169</b>
<b>9.- CONCLUSIONES</b>	<b>180</b>
<b>10.- FIGURAS</b>	<b>182</b>
<b>11.- TABLAS</b>	<b>189</b>
<b>12.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>200</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AH	Amiloidosis de cadenas pesadas
AKI	Acute Kidney Injury
AL	Amiloidosis de cadenas ligeras
ALO	Trasplante medular alogénico
β2MG	Beta-2-microglobulina
BJ	Proteína de Bence Jones
CD	Cluster Design
CG	Formula de Crockoft Gaul
CH	Cadenas pesadas
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> (fórmula para estimar FGe)
CL	Cadenas ligeras
CLL	" <i>Free light chain</i> "; cadenas ligeras libres
ClCr	Aclaramiento de creatinina
CM	Componente monoclonal
CP	Célula plasmática
Cr	Creatinina
CrP	Creatinina plasmática
CRAB	<i>hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions</i>
DEX	Dexametasona
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FGe	Filtrado glomerular estimado
FOD	Fiebre de origen desconocido
FR	Función renal
GM	Gammapatía monoclonal
GP	Gammapatía policlonal
GMSI	Gammapatía monoclonal de significado incierto
FISH	Hibridación in situ fluorescente
Ig	Inmunoglobulina (isotipos G, A, M, D y E)
IgH	Gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas
IgL	Gen de la cadena ligera de las inmunoglobulinas
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de masa corporal
IMDD	Enfermedad por depósito renal de inmunoglobulinas
IMiDs	Fármacos inmunomoduladores
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IPI	Índice pronóstico internacional (o ISS)
IR	Insuficiencia renal
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LDH	Lactato deshidrogenasa



<b>LEN</b>	Lenalidomida
<b>LI</b>	Labeling index
<b>LLC</b>	Leucemia linfoide crónica
<b>NCI</b>	Nefropatía por contraste iodado
<b>MDRD</b>	Ecuación <i>Modification Diet Renal Disease</i>
<b>MDRD-IDMS</b>	Ecuación <i>Modification Diet Renal Disease Isotopic Dilution Mass Spectrophotometry</i>
<b>MM</b>	Mieloma múltiple
<b>MMQ</b>	Mieloma quiescente
<b>MO</b>	Médula ósea
<b>MP</b>	Melfalan-Prednisona
<b>MW</b>	Macroglobulinemia de Waldenström
<b>NC</b>	Nefropatía por cilindros
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de positrones
<b>PETHEMA</b>	Programa para el Estudio de la Terapéutica de las Hemopatías Malignas
<b>pH</b>	Logaritmo opuesto en base 10 de la actividad de H <sup>+</sup>
<b>pl</b>	Punto isoeléctrico
<b>POEMS</b>	Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, monoclonal, alteración cutánea (skin)
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>IPI</b>	Índice pronóstico internacional
<b>R-IPI</b>	Índice pronóstico internacional revisado
<b>RC</b>	Respuesta completa
<b>RIFLE</b>	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End</i>
<b>RM</b>	Riñón del mieloma múltiple
<b>RMN</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>RP</b>	Respuesta parcial
<b>RO</b>	Respuesta objetiva
<b>RTP</b>	Radioterapia
<b>TAL</b>	Talidomina
<b>TASPE</b>	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>TR</b>	Trasplante renal
<b>VAD</b>	Vincristina, Adriamicina, Dexametasona
<b>VBAD</b>	Vincristina, BCNU, adriamicina, dexametasona
<b>VBMCP</b>	Vincristina, BCNU, melfalán, ciclofosfamida, prednisona
<b>VEL</b>	Velcade®, Bortezomib

## **1.-INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

Inicie mi residencia en Medicina Interna (MI) en el año 1985 en el Hospital Universitario de Cruces (HUC). Es una especialidad de médico generalista Hospitalario, donde el paciente es un todo y uno tenía que aplicar sus conocimientos médicos de forma global sin centrarse en un órgano o sistema de forma prioritaria. Por eso me gustaba.

Pero cada Servicio de MI tiene sus peculiaridades y en el mío existía una línea de trabajo en Oncohematología perfectamente consolidada desde hacía años que trabajaba en el Mieloma Múltiple (MM) y en los Linfomas. Nuestro Jefe de Servicio y Catedrático de Patología Médica, el Prof Ciriaco Aguirre Errasti, tenía un interés muy especial en este campo y contaba con dos adjuntos de brillantísimo expediente y con una gran formación, la Dra Cánovas y el Dr Alonso (los tres provenían de la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, que era un Centro en el ámbito de excelencia). Allí los Internistas también trataban tumores en aquellos años.

Los pacientes ingresaban desde la Urgencia a nuestro Servicio por anemia, dolor óseo, deterioro de función renal, hipercalcemia, adenopatías, cuadro constitucional... Eramos el Servicio de diagnóstico del HUC, algo que permanece en la actualidad, pero algunos pacientes padecían finalmente un MM o un Linfoma. La diferencia con otros Servicios de Medicina Interna es que también los tratábamos. Eso fue para mí toda una sorpresa. Me formé durante 3 años con el Dr Alonso, un excelente internista y fui aprendiendo e interesándome por esta patología. Descubrí que era un campo apasionante. Al terminar mi residencia tuve la fortuna de quedarme en el Servicio que me formó, primero como Interino y posteriormente como FEA, y me incorporé a esta disciplina junto a ellos, mis maestros. Fueron unos años muy intensos. El Prof C Aguirre me propuso, el tema del fracaso renal en el MM para mi tesis. Y no era una cuestión baladí ya que junto con las infecciones representa la mayor causa de mortalidad en estos pacientes.

Pero el tiempo pasa, el Prof C Aguirre, el Dr Alonso y la Dra Cánovas se jubilaron y el Prof Guillermo Ruiz Irastorza, Jefe Clínico de EAS, cogió gentilmente el testigo de

ser mi Director de Tesis. El Hospital también cambió y el Servicio de Hematología reclamó, como es lógico, estas patologías para sí. Pero el ingente trabajo realizado ahí esta. Esos años me permitieron tener una experiencia clínica única en un Internista y disponer de una serie amplia de pacientes con MM para poder realizar una Tesis (307 nada menos), todos ellos diagnosticados y tratados por el mismo Servicio de MI. Algo que indudablemente ha generado una gran homogeneidad en todo el proceso diagnóstico y terapéutico. Nuestra formación como Internistas también nos fue muy útil para diagnosticar y tratar las múltiples complicaciones que presentaron estos pacientes a lo largo de su proceso.

El MM es una enfermedad incurable. Poder conseguir en nuestros pacientes respuestas clínicas, mejoría en su calidad de vida y en la supervivencia fue toda una satisfacción profesional y personal. Lo duro fueron las despedidas. Con la llegada del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TASPE) primero y de los nuevos fármacos antimielomatosos en primera línea después, se consiguió dar un giro copernicano a su pronóstico. Creo que este trabajo puede ser útil para poder comparar sus resultados con los obtenidos en otros estudios con los nuevos tratamientos y poner así en valor los avances conseguidos.

## **2.- GAMMAPATIAS MONOCLONALES Y MIELOMA MULTIPLE**

## **1.1.- CONCEPTO**

Las gammapatías monoclonales (GM) engloban a un conjunto de trastornos caracterizados por la proliferación de un clon de células B en sus últimos estadios madurativos, las células plasmáticas (CP) y los linfoplasmocitos[1-3]. Conviene diferenciar dos conceptos dentro de las GM, el de proliferación clonal, como sucede en la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que puede desarrollarse durante muchos años sin requerir ningún tratamiento, únicamente observación, y el de proliferación neoplásica maligna, siendo el mieloma múltiple (MM) su ejemplo más paradigmático[4].

En condiciones fisiológicas las CP son las responsables de la inmunidad humoral; ya que producen y secretan las inmunoglobulinas o anticuerpos cuya función es unirse a un antígeno para desactivar o eliminar toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas y nocivas para el organismo[5]. La clona celular anómala produce una inmunoglobulina, o bien un fragmento de ella, de forma idéntica y homogénea, que se manifiesta en el proteinograma electroforético como una banda densa, estrecha y picuda, llamada componente monoclonal (CM)[6, 7]. El antiguo término de “paraproteína” ya no es adecuado por presuponer, de forma errónea, que la inmunoglobulina monoclonal es anómala a nivel funcional o estructural; se prefiere denominarla proteína monoclonal[8]. El CM es un marcador tumoral natural, de forma que sus variaciones en un mismo paciente reflejan con bastante exactitud la magnitud de la masa clonal proliferante[9]; no obstante en las fases finales del MM puede perderse esta correlación por desdiferenciación celular[10]. La incidencia de las GM ha aumentado en los últimos años, ya que se realizan con frecuencia analíticas a sujetos sanos que incluyen un estudio electroforético sérico y, por otra parte, al aumento en la esperanza de vida[11].

Las gammapatías policlonales (GP) fueron descritas en 1961 por Waldenström[12]. Representan un concepto completamente diferente, ya que son el reflejo bioquímico de situaciones clínicas muy diversas como enfermedades hepáticas,

conectivopatías, infecciones y neoplasias, pero nunca representan un trastorno plasmoproliferativo clonal[13]. En las GP el proteinograma es muy diferente al de las GM, en él aparece una banda ancha, difusa y heterogénea en la zona catódica[14] (FIGURA 1).

En el año 2009 se ha celebrado el cincuentenario del descubrimiento de la estructura bioquímica de las inmunoglobulinas (Ig)[15]. Cada molécula de Ig consta de cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (CH) idénticas (H, de *heavy*) con un peso molecular de 50.000 Dalton (Da) y dos cadenas ligeras (CL) idénticas (L, de *light*) con un peso molecular de 25.000 Da; ambas están unidas entre sí por puentes disulfuro[16]. Los isotipos de las cadenas pesadas son cinco, y se representan con letras mayúsculas según el tipo de cadena pesada, designándose mediante las correspondientes letras griegas:  $\gamma$  en la IgG (con 4 subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4),  $\alpha$  en la IgA (con 2 subclases IgA1, IgA2),  $\mu$  en la IgM,  $\delta$  en la IgD y  $\epsilon$  en la IgE; existen dos isotipos de CL:  $\kappa$  (kappa) y  $\lambda$  (lambda)[17, 18]. En una misma molécula de inmunoglobulina sólo puede estar presente un único tipo de CL, o bien  $\kappa$  o bien  $\lambda$ [1, 5, 19]. Las inmunoglobulinas adoptan una configuración espacial en forma de Y (FIGURA 2): los brazos corresponden a la mitad aminoterminal de cada cadena H unida a una cadena L, y su base a la mitad carboxiterminal de las 2 cadenas H; mediante su digestión proteolítica con papaína se excinden por la región bisagra y se generan dos fragmentos: el Fab ("*fragment antigen binding*", en inglés) y el Fc (fragmento cristizable); las cadenas H y L se organizan en módulos o dominios estructurales homólogos (dominio inmunoglobulínico), cada uno cuenta con 105-115 aminoácidos que adoptan una configuración tridimensional en barril, también llamada beta porque se forma con dos hojas antiparalelas unidas entre sí por puentes disulfuro internos; las cadenas L tienen dos dominios que se corresponden con la región  $V_L$  y  $C_L$ , las cadenas H ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ) tienen cuatro dominios y las cadenas H ( $\mu$  y  $\epsilon$ ) cinco: el primero corresponde a la región  $V_H$  y los restantes a la región constante (dominios  $C_H$ ); dentro de las regiones

$V_H$  y  $V_L$ ; en el extremo aminoterminal de cada brazo de la Y, se hallan tres regiones hipervariables, que conforman el lugar donde encaja el antígeno[20]. La diversidad de las Ig se origina tras una serie de reordenamientos genéticos; para las cadenas pesadas se produce en primer lugar un reordenamiento de los segmentos D respecto de los J, seguido del segmento V respecto de la secuencia DJ y finalmente el segmento C se alinea al complejo V-D-J para dar lugar al gen funcional (V-D-J-C), y en éste último estadio es cuando se genera un reordenamiento de las CL  $\kappa$  o  $\lambda$ , que tras fusionarse con las cadenas pesadas dan lugar, finalmente, a una inmunoglobulina intacta; todo ello está delicadamente regulado para poder generar una especificidad de anticuerpo único[16, 21].

Existen diferentes entidades que conforman el amplio abanico de las GM[2, 22]: la GMSI, el MM indolente, quiescente o “smoldering” (MMQ), el MM sintomático secretor y no secretor, el plasmocitoma solitario o múltiple (óseo y extraóseo), el síndrome de POEMS, la leucemia de células plasmáticas, la amiloidosis AL (antiguamente denominada primaria) y la enfermedad por depósito de las cadenas pesadas[17, 23]. En el año 2008 la OMS publica su clasificación de las discrasias de células plasmáticas[24], que se ha actualizado en el año 2016[25]. La GMSI es el trastorno detectado con más frecuencia por el clínico, ya que representa, en una gran serie de GM publicada por la Clínica Mayo, el 60% de los casos de discrasias plasmáticas (n=1056 pacientes); el resto se distribuye así: MM 16%, leucemia linfocítica crónica B (LLC-B) 2%, plasmocitoma 2% y macroglobulinemia de Waldenström (MW) 2% [26]. El MM, mielomatosis o enfermedad de Kähler constituye el paradigma de una GM maligna[27]. La clínica se debe a la proliferación tumoral plasmática (lesiones esqueléticas, anemia, hipercalcemia e infiltración de diversos órganos y tejidos), al propio CM (insuficiencia renal, predisposición a las infecciones y síndrome de hiperviscosidad) y a la producción de citocinas bien por las propias CP o por las células del estroma (lesiones óseas e hipercalcemia)[11, 28].



## **1.2.- HISTORIA DEL MM**

Su historia es una apasionante odisea de descubrimientos donde muchas personas, trabajando en diferentes disciplinas científicas, han efectuado sucesivas aportaciones que han permitido su conocimiento[29-33] (FIGURA 3). El primer caso de MM fue documentado en 1844 y corresponde a Sarah Newbury de 39 años de edad (FIGURA 4), paciente del Dr Solly, aquejada de astenia, dolores óseos insoportables y fracturas múltiples (ambos fémures, clavículas, radio y cúbito derecho, con grandes deformidades costales y de la columna vertebral); falleció 5 días después de su ingreso en el Hospital Saint Thomas[34]. Fue la segunda paciente de una serie publicada en 1844 por dicho médico afecta de una patología denominada “mollities ossium” u “osteomalacia fragilis rubra”, que se caracteriza por presentar huesos rojizos y frágiles[35]. El 30 de octubre de 1845 otros dos galenos, Thomas Watson y William Macintyre, remitieron una muestra de orina al Dr Henry Bence Jones de un paciente llamado Thomas Alexander McBean, “un charcutero respetable de hábitos moderados y conducta ejemplar”, que pasó a la historia como el primer MM genuino; tras un traumatismo casual notó un chasquido en el pecho con un dolor muy intenso, siendo tratado con un corsé, sangrías y sanguijuelas; y posteriormente, al no mejorar, con citrato, quinina, hierro y opiáceos; durante su proceso presentó astenia, diarreas y orinas opacas[36]. El Dr Bence-Jones (BJ), que con 31 años era el mejor bioquímico londinense de la época (FIGURA 5), fue el encargado de analizar su orina; tras añadir ácido nítrico identificó 67 g de un precipitado proteico que tenía una curiosa propiedad: si se calentaba a 71-72°C se disolvía (es el punto de coagulación de la albúmina) y precipitaba otra vez al enfriarse[37]. Aquello fue todo un hito histórico, fue el primer examen bioquímico que permitió la detección de un cáncer[38]. Este hallazgo significó el inicio del descubrimiento de muchos datos fundamentales del MM: aspectos clínicos, propiedades de la proteína urinaria y sus características anatomopatológicas[39]. El señor McBean falleció el 1 de enero de 1846 en posesión de todas sus facultades mentales por “atrofia por albuminuria” según indicaba su certificado de defunción, y en

su necropsia el Dr John Dalrymple, un cirujano del Royal Ophthalmic Hospital, observó una forma de “mollities ossium”, muy similar a la encontrada en Sara Newbury: el hueso normal quedaba reemplazado por una sustancia gelatinosa de tacto untuoso y color rojizo, que al ser observada al microscopio mostraba “unas células extrañas”, redondeadas u ovaladas, 1-2 veces mayores que los hematies, con dos o más núcleos y nucleolos prominentes (que a juzgar por sus ilustraciones corresponden a CP)[36, 40]. Su informe final fue todo un acierto, se trataba de una enfermedad de naturaleza maligna con génesis los huesos[41]. En 1867 Herman Weber, un médico alemán afincado en Londres, describe otro caso, el de un varón de 40 años que presentaba un dolor incapacitante esternal y lumbar; en su necropsia también detectó la presencia de “mollities ossium” junto con una sustancia amiloide depositada en los riñones y el bazo, fue la primera descripción de un MM con amiloidosis[42]. En 1873 von Rustizky un médico ruso (en su país se conoce al MM como enfermedad de von Rustizky) que trabajaba en Salzburgo con el ínclito Dr. von Recklinghausen introdujo el término MM, destacando la presencia de tumores medulares múltiples (encontró hasta ocho en la autopsia de un varón de 47 años)[43]. En 1889 Otto Kahler describe en un colega enfermo, el Dr. Loos de 46 años de edad, cuatro de los rasgos fundamentales del MM: dolores óseos, lesiones líticas, proteinuria idéntica a la descrita por el Dr. Bence-Jones y caquexia; su acertada descripción hizo que se denominase durante muchos años al MM como “enfermedad de Kahler”[44]. En 1894 los Drs. Herrik y Hektoen, del Rush Medical College de Chicago, publicaron el primer caso de MM diagnosticado en los EEUU[45]. En 1898 Weber describió que la presencia de proteinuria BJ en estos pacientes era un dato de mal pronóstico[46].

El término “célula plasmática” (CP) fue introducido en 1875 por Waldeyer, aunque probablemente lo que describió fuesen mastocitos[47]. El premio Nobel español Santiago Ramón y Cajal fue quien, inequívocamente y por primera vez, describe a la CP en 1890 en su estudio sobre los condilomas sífilíticos[48]. Marschalko en 1895 definió sus características morfológicas: cromatina condensada, posición excéntrica del

núcleo, área pálida perinuclear y citoplasma esférico o irregular[49]. Wright publicó en 1890 que el MM proviene de la CP[50]. Arinkin en 1929 propuso la necesidad de realizar como técnica exploratoria básica y rutinaria un examen medular obtenido mediante punción-aspiración a todos los MM[51].

La primera gran serie de MM (n= 425 pacientes) fue publicada en 1928 por Geschickter y Copeland, definiendo seis rasgos fundamentales: tumores óseos múltiples, fracturas patológicas, proteinuria de BJ, dolor dorsolumbar, anemia e insuficiencia renal (IR); curiosamente no mencionaron ni el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) ni la elevación de las proteínas séricas[52].

El término “proteinuria de Bence-Jones” (BJ) fue utilizado por primera vez en 1880 por Fleischer en honor a su descubridor, el insigne bioquímico londinense[53]. En 1898 Bradshaw describe que su eliminación urinaria es constante durante las 24 horas del día, sin variación nocturna, a diferencia de otros tipos de proteinuria[54]. En 1909 Decastello publica la presencia de un depósito amorfo en los túbulos renales; fue la primera descripción del “riñón del mieloma”(RM)[55]. En 1945 Oliver acuñó el término “nefropatía por cilindros” (NC)[56].

La hiperproteinemia fue descrita en 1928 por Perlzweig en un paciente afecto de MM (tenía entre 9-11 g/dL de globulinas séricas)[57]. En 1937 Tiselius, premio Nobel de Química en 1948, introdujo una nueva técnica de laboratorio, la electroforesis, pudiendo diferenciar a las globulinas en 3 grupos: alfa, beta y gamma[58]. Tiselius y Kabat en 1939, sometiendo a electroforesis el suero de conejos inmunizados con albúmina de huevo, demostraron que la actividad de anticuerpo se encuentra en el tercer pico del desplazamiento electroforético, el pico gamma; y denominaron a los anticuerpos “gammaglobulinas”[59]. Posteriormente se vió que no todas las globulinas situadas en dicho pico eran anticuerpos, por lo que se introdujo el término “inmunoglobulina”[15]. El pico electroforético del CM tan característico, que remeda a un “capitel de iglesia”, fue descrito en 1939 por Longsworth en el Instituto Rockefeller[60].

En 1951 Kunkel demostró que la elevación de las proteínas, observadas en el suero de los pacientes afectos de un MM, estaba íntimamente relacionada con las inmunoglobulinas[61]. Este hallazgo brindó a los inmunoquímicos la posibilidad de tener a su disposición una gran cantidad de moléculas homogéneas para poder trabajar; y con ello quedó sentado el camino para la correcta identificación de las diferentes clases de anticuerpos, de las cadenas de inmunoglobulinas, de sus genes y de las regiones constantes y variables[15]. La técnica de la inmunoelectroforesis fue descrita en 1953 por Grabar y Williams[62]. Wilson desarrolló la inmunofijación once años más tarde[63]. La electroforesis capilar, desarrollada a partir de la década de los sesenta del siglo XX, ha demostrado ser una técnica más sensible y es la utilizada en la actualidad[64, 65]. En 1931 Magnus-Levy postula que la proteinuria de BJ es el precursor de la sustancia amiloide y que existía una correlación entre la proteinuria de BJ, la amiloidosis AL y el MM[66]. En 1933 Wintrobe y Buell describen que las proteínas en las discrasias de células plasmáticas se diferencian mediante crio-precipitación de las normales[67]. Bayne-Jones y Wilson en 1922 identificaron dos subclases de proteína de BJ[68]. En 1956 Korngold y Lipari, del Sloan Kettering and Cornell de Nueva York, demostraron la relación existente entre la proteína de BJ y las proteínas séricas del MM, sugiriendo que eran gammaglobulinas alteradas; además señalaron que la orina de los pacientes con MM tenía dos proteínas antigénicas diferentes[69]. En su honor se han denominado a las CL “kappa” y “lambda”, tomando la primera letra de sus apellidos[70]. Porter en 1959, hidrolizando con papaína a inmunoglobulinas de conejo, observó que se dividían en tres fragmentos: I y II, posteriormente llamados Fab (del inglés “fragment antigen binding”) y III, llamado Fc o “fragmento cristalino”[71]. Edelman en 1962 describe que las CL de las inmunoglobulinas y la proteína de BJ son idénticas en peso, secuencia de aminoácidos, cromatografía y solubilidad térmica (precipitan entre 40-60° y se disuelven a mayor temperatura)[72]. Ambos autores fueron galardonados con el premio Nobel de Medicina en 1972.

En 1961 Waldenström describió en las discrasias de CP dos conceptos que todavía perduran; por una parte diferenció a las GM, un trastorno neoplásico, de las GP reactivas a diferentes situaciones clínicas benignas pero que nunca son clonales; y por otra describió a la “hipergammaglobulinemia esencial”: como existencia de un CM no asociado a un MM, que lo que actualmente denominamos GMSI[12].

La historia de la afectación renal por una discrasia de CP se completa así. En 1957 Kobernick y Whiteside de la Universidad McGill de Montreal documentan diferentes alteraciones glomerulares en el MM, incluyendo la glomeruloesclerosis nodular, muy similar a la encontrada en la diabetes mellitus[73]. La primera serie (n=14) de MM con una insuficiencia renal (IR) asociada se publicó en 1960[74]. En 1963 se describe el primer caso de tubulopatía de Fanconi adquirida por un MM[75]. Carbone en 1967 describe los factores pronósticos desfavorables del MM: IR al debut (definida por un nivel de urea plasmática > 30 mg/dL), anemia, hipercalcemia y una situación funcional pobre[76]. En 1976 Randall, de la Universidad St Andrews de Escocia, publica la enfermedad renal por depósito de CL no amiloidóticas (tipo Randall)[77]. En 1993 Aucouturier en Poitiers describe otra patología infrecuente originada en este caso por el depósito de cadenas pesadas[78]. En 1984 Meyrier publica la coexistencia de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (con formación de semilunas) con un MM[79] y en 2005 una glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a una discrasia plasmática[80].

### **1.3.- PATOBIOLOGÍA DE LA CELULA PLASMÁTICA**

Las CP secretoras de la médula ósea son el estadio final de la diferenciación y transformación antigénica del pequeño linfocito B; expresando a las inmunoglobulinas en su citoplasma en lugar de la membrana citoplásmica[14]. Su desarrollo puede dividirse en dos fases: desarrollo independiente del antígeno y desarrollo dependiente del mismo; el primero se produce en los órganos linfoides primarios, como son el hígado fetal y la médula ósea, comprendiendo todos los estadios de la célula B hasta su

madurez[21]. Los precursores de los linfocitos B que contienen IgM en su citoplasma (células pre-B) ya pueden detectarse en el embrión a las 7 semanas; las células B que expresan inmunoglobulinas de superficie (slgM y slgG) aparecen 2 semanas más tarde, y las células B fetales, con slgD y slgA, se detectan a las 12 semanas[81]. La mayoría de estos precursores migran del centro post-germinal linfático a la médula ósea y tan sólo una proporción muy escasa permanece en él[82].

Las CP tienen un tamaño entre 12 a 15  $\mu$ , con forma ovalada y un núcleo casi siempre excéntrico, su cromatina está condensada en cúmulos con disposición “en rueda de carro”, cuyo eje mayor forma un ángulo recto con el eje de la célula, dato éste muy característico; tienen un citoplasma abundante e intensamente basófilo, excepto la zona centrosómica que presenta una tonalidad blanquecina y pueden contener algunas vacuolas (de 2-3  $\mu$ ) de naturaleza inmunoglobulínica denominados cuerpos de Roussel[83]. La célula de Mott es una célula plasmática con gran una cantidad de éstas inclusiones, lo que le confiere aspecto de mórula[84]. Una célula mielomatosa, puede ser indistinguible de una CP madura, pero puede adoptar también formas bizarras: hendida, multilobulada, monocitoide, pleomórfica, blástica, en anillo de sello, histiocitoide, clara, espinosa y oncocítica[85].

La célula mielomatosa clonigénica proviene de una célula relativamente madura, que ya se encuentra diferenciada hacia la producción de inmunoglobulinas y circula por sangre periférica[86, 87]. La citometría de flujo es una herramienta indispensable para el diagnóstico, monitorización y clasificación de la GM[88]. Ha permitido describir varias subpoblaciones: primitivas (CD45++ CD38 ++ CD19 + CD10+ CD56+ VLA5+), inmaduras (CD45 + CD38 ++) y maduras (CD45 - CD38 ++ CD19 -), siendo el primer grupo el origen de la clona plasmática proliferante[89]. La célula mielomatosa expresa CD38 y CD138, pero suele carecer de antígenos pan-B como el CD19, a diferencia de las células plasmáticas normales que son mayoritariamente CD19 +; otros antígenos que suelen perderse son CD45 y los antígenos de activación y memoria linfocitaria CD81 y CD27; el CD56 habitualmente asociado células NK esta presenta en la gran mayoría

de las células mielomatosas y es negativo en la mayoría de los plasmocitos normales; el CD117 o c-kit es un receptor de factores de crecimiento, presente en mastocitos y células madre, y está presente en el 25% de los plasmocitos aberrantes[28, 90]. Los avances obtenidos en los últimos años gracias a la citometría de flujo permiten hacer un diagnóstico diferencial entre el MM y otros desórdenes clonales plasmáticos, identificar correctamente a una GMSI y al MMQ de alto riesgo, detectar la enfermedad mínima residual tras el tratamiento, definir nuevos factores pronósticos e identificar nuevas dianas terapéuticas[91].

Las células mielomatosas asientan fundamentalmente en la médula ósea, por lo que su cuantificación porcentual, tras realizar un aspirado o una biopsia medular, constituye el pilar diagnóstico[92]. La cuantificación de las CP en mm<sup>3</sup> en lugar de porcentaje también puede ser de utilidad[93]. La detección de células mielomatosas en sangre periférica (por microscopía óptica o citometría de flujo) se ha relacionado con una mayor actividad del MM[94].

La interleukina 6 (IL-6), es el factor proliferativo fundamental de la célula mielomatosa tanto “in vivo” como “in vitro”; se produce en los fibroblastos, monocitos, células endoteliales y linfocitos T[95, 96]. Los anticuerpos anti IL-6 bloquean el crecimiento de las células plasmáticas “in vitro” y con ello su proliferación tumoral, tanto en líneas celulares mielomatosas de laboratorio como en las de los pacientes[97]. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) también se encuentra involucrado[98]. Ambos pueden actuar sinérgicamente[99]. El TNF junto con la IL-1  $\beta$  y el TNF  $\beta$  producidos por la célula mielomatosa activan a los osteoclastos, que son los responsables de la reabsorción ósea tan característica del MM[100, 101].

El MM tiene una capacidad de proliferación baja y una cinética de crecimiento gompertziano, ya que su fracción de crecimiento o “labeling index” (LI) es pequeña (1-35%) y lenta (cada 1-3 días), con un tiempo medio de duplicación del CM en los pacientes no tratados de 4 a 6 meses[102]. La fase preclínica de proliferación oscila entre 1-3 años, cursando como una forma crónica entre 1-10 años y presentando una

fase de final de aceleramiento y mayor agresividad[103]. Los MM que tienen un porcentaje elevado de CP en fase S cursan con mayor incidencia de afectación del sistema nervioso central (SNC), mayor proteinuria de BJ, elevada carga tumoral y peor pronóstico[104].

La inestabilidad cariotípica y las anomalías genómicas pueden detectarse ya durante la fase de GMSI[105]. Se cree que el MM no se asocia con la adquisición de nuevas anomalías cromosómicas, sino más bien con la expansión de un clon de CP genéticamente anormales que ya estaban presentes desde el principio[36]. En el MM estas se sitúan en cifras similares a las de otros tumores sólidos[106]. Estas alteraciones se han conocido mejor tras la llegada de nuevas técnicas de laboratorio como la hibridación fluorescente "in situ" (FISH)[107]. El evento inicial clonigénico consiste en translocaciones del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) situado en 14q32, por errores durante el proceso de recombinación del IgH ("switch") o durante la fase de hipermutación somática en el centro germinal del folículo linfóide[108, 109]. La incidencia de translocaciones en las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (IgH) es alta y avanza pareja a los estadios tumorales: 50% en la GMSI, 60-65% en el MM intramedular, 70-80% en el MM extramedular y > 90% en líneas celulares mielomatosas[108]. Pueden producir de forma directa (11q13:ciclina D1; 6p21: ciclina D3) o bien de una forma indirecta (4p16, 16q23, otras ciclina D2) una desregulación de los genes de las ciclinas D, fenómeno oncogénico universal, con lo que la célula plasmática se vuelve más sensible a diferentes estímulos proliferativos, favoreciendo con ello su expansión clonal[110]. Se han propuesto 5 subtipos de MM, definidos según las translocaciones IgH y/o la expresión de ciclina D, presentando diferencias biológicas (como la interacción con las células estromales), pronósticas y de respuesta a los diferentes tratamientos[111]. Las deleciones que afectan al cromosoma 13q son las más frecuentes y se asocian a un peor pronóstico[112]; su ausencia es un dato pronóstico favorable, ya que en este subgrupo aumenta la duración de la respuesta completa (RC) y la supervivencia global (SG) tras una terapia de intensificación con



autotransplante autólogo de progenitores periféricos (TASPE) como recoge en un amplio estudio (n= 1000 pacientes)[113]. El 40% de los MM tiene trisomias en la clona neoplásica mientras que otra gran parte tienen una traslocación que afecta a las IgH localizada en el cromosoma 14q32; y una pequeña parte tienen ambas; se denominan anomalías citogenéticas primarias y ya aparecen en la fase de GMSI; las anomalías secundarias suceden a lo largo del curso de la enfermedad: ganancia 1q, delección 1p, delección 17p, delección 13, mutación RAS y traslocaciones que afectan a MYC[114]. Ambos trastornos influyen en el curso de la enfermedad, respuesta al tratamiento y su pronóstico[115]. La publicación en 2011 de la secuenciación preliminar del genoma de la célula mielomatosa nos abre las puertas al conocimiento de nuevos mecanismos oncogénicos[116].

La Clínica Mayo publicó en el año 2007 una guía terapéutica para el MM basada en factores pronósticos moleculares y genéticos (algo que todavía está fuera del alcance de muchos Hospitales): el 25% de los pacientes presentan un riesgo alto, definido por la presencia de cualquiera de los siguientes datos: delección de 17p por FISH, traslocación 4;14 por FISH, traslocación 14,16 por FISH, delección de 13q, hipodiploidia y  $LI \geq 3\%$ ; el 75% restante presenta un riesgo estándar: hiperdiploidía, traslocación 11;14 y 6;14 por FISH[117]. En actualizaciones de años posteriores se describen tres grupos pronósticos: riesgo alto (15%), riesgo intermedio (10%) y riesgo estándar (75%)[118, 119]. El Índice Pronóstico internacional revisado (R-IPI) en 2015 valora la carga tumoral, la enfermedad biológica (anomalías citogenéticas del alto riesgo  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$  o del (17p) y la elevación de la LDH)[120].

#### **1.4.-ETIOPATOGENIA DE LA GMSI Y EL MM**

Aún no está establecida. Se ha referido una mayor incidencia de GMSI en los supervivientes a las explosiones de la bomba atómica, radiólogos y agricultores expuestos a diferentes insecticidas o pesticidas[121, 122]. Su causalidad tras una exposición al benceno es una cuestión en debate, mientras que para algunos autores

no existe[123] para otros sí, como refrenda un metaanálisis sobre una cohorte de estudios que encuentra una clara asociación entre dicha exposición y el ulterior desarrollo de diferentes neoplasias hematológicas como el MM, la leucemia aguda linfoide y la leucemia linfoide crónica (LLC)[124]. La existencia de un índice de masa corporal (IMC) elevado también se ha identificado como factor de riesgo para diferentes tumores, entre ellos el MM; así se recoge en un metaanálisis de estudios prospectivos publicado en 2011[125]. Algunos casos de GMSI y de MM presentan agrupamiento familiar al existir factores genéticos hereditarios[126-128]. Tal vez los cuadros inflamatorios crónicos, como las infecciones o la patología hepatobiliar, puedan jugar un papel al producir un estímulo antigénico prolongado[121]. Un estudio retrospectivo en una cohorte de 4.000.000 de varones veteranos del ejército de USA detecta un aumento en el riesgo de presentar una GMSI o un MM tras padecer diferentes patologías autoinmunes, infecciosas e inflamatorias, pero no alérgicas[129]. Una revisión de 22 metaanálisis nos describe los múltiples factores de riesgo que se pueden asociar al MM[130].

La proliferación clonal de las CP puede tomar tres caminos:

- a) Permanecer sin cambios significativos a lo largo del tiempo, la llamada GMSI[131]
- b) Involucionar, la denominada gammapatía monoclonal transitoria, que puede observarse en relación a infecciones o tras transplantes de órgano sólido (riñón o hígado) o hematológicos[14, 132]
- c) Transformarse en una clona maligna, MM y otras enfermedades relacionadas[133].

Aunque la génesis del MM y de las otras discrasias plasmáticas está por dilucidar, hoy sabemos que a casi todos los MM les precede una fase de GMSI, pero desconocemos el motivo por el que la mayoría de los pacientes con una GMSI no terminan desarrollando una neoplasia[134]. Una revisión epidemiológica publicada en 2007 identifica cuatro factores para que esta transformación suceda: edad elevada, sexo

masculino, raza negra e historia familiar positiva[135]. Otra revisión sistemática de 2010 concluye que la prevalencia de una GMSI aumenta con la edad y está relacionada con la raza negra, el sexo varón, la historia familiar positiva, la inmunosupresión y una exposición previa a pesticidas[136].

### **1.5.- ESPECTRO CLINICO DE LAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMATICAS**

La OMS en 2008[24] clasificó a las gammapatías monoclonales en 5 grupos:

- 1- GMSI (gammapatía monoclonal de significado incierto)
- 2- Mieloma múltiple (MM): asintomático, sintomático, no secretor y la leucemia de células plasmáticas.
- 3- Plasmocitoma: solitario, óseo y extraóseo.
- 4- Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas: amiloidosis AL, enfermedad por depósito de las cadenas ligeras y pesadas.
- 5- MM osteoesclerótico (POEMS)

En 2016 la OMS ha publicado una actualización (TABLA 1): mantiene al MM como tal, separa las GMSI IgM de las que no lo son (IgG e IgA), diferencia a las tres enfermedades por cadenas pesadas  $\mu$ ,  $\gamma$  y  $\alpha$ , discrimina entre plasmocitoma solitario óseo y extraóseo y enumera las diversas enfermedades por depósito de inmunoglobulinas monoclonales[25].

#### **1.5.1- GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)**

Tiene una prevalencia del 3,2% en los mayores de 50 años, del 5,3% en los mayores de 70 años y del 7,5% en los mayores de 85 años, con una relación varón/mujer de 4/2,7; en el 63,5% de los casos los niveles de CM que presenta son menores a 1 g/dL [137, 138]. Constituye el 60% de todas las GM, es benigna con un riesgo de transformación anual del 0,5-1%[3].

Los criterios de GMSI definidos en el año 2003 por el IMWG son la presencia de CM sérico < 3 g/dL con una proporción < 10% de infiltración plasmocitaria en un

aspirado/biopsia de médula ósea, y no debe existir hipercalcemia, IR, anemia o lesiones óseas, todo ello denominado con el acrónimo inglés CRAB (*hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions*)[139].

Existen 4 tipos de GMSI[140]:

1.- GMSI IgM: un 1-5% pueden evolucionar a una macroglobulinemia de Waldeström o a una amiloidosis de cadenas ligeras (AL), de cadenas pesadas (AH) o mixta. Con menos frecuencia puede evolucionar a un MM secretor de IgM.

2.- GMSI no IgM. Un 1% de los casos evoluciona anualmente a MM. Puede evolucionar también a plasmocitoma óseo solitario o amiloidosis.

3.- GMSI de cadenas ligeras. Se define por un incremento de los niveles de CL libre involucrada, una ratio de CLL anormal y ausencia de daño orgánico. El riesgo de progresión a MM secretor de CL (tipo BJ) puede llegar a ser del 3% anual. También puede progresar a una amiloidosis AL.

4.- GMSI secundaria. Se refiere al desarrollo de una nueva proteína monoclonal en el curso de un MM, en el 6.6% de los casos, con un isotipo (de cadena pesada y/o ligera) distinto del clon original. Es más frecuente en los pacientes que han sido tratados con un TASPE y se asocia a una mayor supervivencia[141].

La historia natural de los pacientes con una GMSI ha sido cuidadosamente analizada y periódicamente actualizada gracias a la serie original de la Clínica Mayo[142-145]. En ella se incluyeron 241 pacientes (140 varones y 101 mujeres, con una mediana de edad de 64 años) diagnosticados de una GMSI entre los años 1956 y 1970 con una mediana de seguimiento de 13,7 años (rango 0-39 años)[142]. En la actualización de 2004 todos los pacientes, excepto 16, habían fallecido y la probabilidad de una transformación maligna fue del 17%, 34% y 39% a los 10, 20 y 25 años de seguimiento respectivamente; el 27% del grupo evolucionó a malignidad durante su seguimiento: así el 69% lo hicieron a un MM, el 12% a una amiloidosis AL, el 11% a una macroglobulinemia de Waldenström (MW) y el 8% a un síndrome linfoproliferativo[144].

En otro amplio estudio llevado a cabo por la Clínica Mayo con 1.384 pacientes del sudoeste de Minnesota durante los años 1960-1994 (mediana de seguimiento de 15 años) se observó que el riesgo de transformación maligna de una GMSI fue del 10% a los 10 años, del 21% a los 20 años y del 26% a los 30 años[137]. Globalmente podemos decir que el 1% de los pacientes con una GMSI se transforman cada año, persistiendo dicho riesgo incluso tras más de 30 años de seguimiento[137], con una mediana de transformación de 10,4 años[144].

El riesgo de progresión de una GMSI a los 10 años es también proporcional a la cuantía inicial del CM; así es del 6% si el valor inicial es de  $\leq 0,5$  g/dL, del 7% con un valor de hasta 1 g/dL, del 11% con un valor de 1,5 g/dL, del 20% con un valor de 2 g/dL, del 24% con un valor del 2,5 g/dL y del 30% con cifras superiores a 3 g/dL[137]. Por ello se aconseja efectuar un seguimiento indefinido a todos los portadores de una GMSI, que deberá ser más estrecho cuanto mayor sea la cuantía del CM inicial[145]. El seguimiento óptimo de una GMSI es útil para poder diagnosticar de forma precoz su transformación a MM y poder prevenir así las graves complicaciones que se derivan de su diagnóstico tardío[146]. Hace años se pensaba que tan sólo el 58% de los pacientes con MM presentaban previamente una GMSI conocida[147], pero estudios recientes concluyen que la GMSI precede al MM en la mayor parte de los casos[148, 149]. Estudios retrospectivos serológicos han encontrado que ya existía una GMSI, mediana superior a 10 años, antes de su conocimiento clínico[150].

El tipo de inmunoglobulina de la GMSI se ha implicado en su riesgo de transformación, así los tipos IgA y el IgM tienen mayor riesgo en un estudio[137], el tipo IgA en otro[151], mientras que en otro no hallan diferencias significativas[144].

En el año 2007 el grupo de Bladé describió que el patrón evolutivo durante los primeros años de una GMSI (“evolving vs non-evolving”) es el factor que mejor predice su transformación a MM, con un riesgo relativo (odds ratio, OR) mucho mayor que la cuantía del CM o el subtipo de la inmunoglobulina[152].

Un documento de consenso de 2010[153] recoge que la presencia de una GMSI también se asocia con una disminución de la masa ósea, con el consiguiente aumento del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, con la neuropatía periférica (hasta en el 5%) y con eventos tromboembólicos[154]. La asociación de una GMSI con una polineuropatía periférica, sin presentar una enfermedad sistémica, está mediada por la interacción del CM con ciertos antígenos neuronales como el “myelin-associated glycoprotein” (MAG) y los gangliósidos del tipo GM1[155]; habitualmente sucede por el isotipo IgM, pero también se ha descrito con IgG e IgA[156]

La detección de una GMSI también puede acontecer en otros contextos, así el 3-5% de los linfomas B difusos y el 5% de las Leucemias Linfáticas Crónicas (LLC) la presentan; también se observa en diversas enfermedades de estirpe mieloide como la leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia neutrofílica crónica, pero es excepcional en el linfoma de Hodgkin; algunas enfermedades cutáneas también se asocian con una GMSI: el liquen mixedematoso (IgG  $\lambda$ ), el xantogranuloma necrobiótico y el pioderma gangrenoso[8].

### **1.5.2.- PLASMOCITOMA OSEO Y EXTRAÓSEO**

Representa menos del 5% de todos los tumores de células plasmáticas[157]. Afecta a pacientes más jóvenes (media 52,1 años) con un predominio en varones (60,5%)[158]. El plasmocitoma óseo se localiza sobre todo a nivel de la columna torácica (en el 40% de los casos puede debutar con una paraparesia) o en los huesos largos[159]. También puede presentar una localización extraósea, el llamado plasmocitoma extramedular, en la vía respiratoria superior[160], el aparato digestivo[161] o en la cavidad oral[157, 162]. En esta última localización el 20% de los casos presentan diseminación a los ganglios linfáticos cervicales, lo que a veces constituye su manifestación clínica inicial[28]. El diagnóstico patológico se efectúa por la presencia de un infiltrado plasmocelular clonal en la lesión (confirmado por inmunohistoquímica), mientras que su localización anatómica se realiza mediante

técnicas habituales de imagen (radiología simple, PET/TAC o RMN); la ausencia de un CM en el proteinograma electroforético o de una plasmocitosis medular significativa son hallazgos habituales[163]. Se tratan con cirugía[164], radioterapia a dosis tumorocidas con megavoltaje[165] y diversas pautas de QT que incluyan bortezomib[166]. La supervivencia en el plasmocitoma solitario óseo es superior a los 10 años; sin embargo la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años oscila entre el 15% y el 42% según las distintas series; el resto sufre una recidiva local (12%), otra nueva lesión solitaria a distancia (15%) o bien evoluciona a un MM franco (58%), sobre todo aquellos que presentaban más de una lesión en el PET/TAC junto con un cociente anómalo de CLL[28].

En el MM los plasmocitomas extramedulares son frecuentes como recoge una revisión, aparecen hasta en el 70% de los casos en series de necropsias y representan un factor de mal pronóstico que obliga a utilizar una QT basada en bortezomib, ya que la talidomida no ha demostrado ser efectiva en estos casos[167].

### **1.5.3.- MIELOMA MULTIPLE INDOLENTE, QUIESCENTE (MMQ) o “SMOLDERING”**

Este término se aplica a los pacientes que, cumpliendo los criterios diagnósticos de un MM según el IMWG( CM  $\geq$  3 g/dL y/o  $\geq$  10% de CP en la médula ósea), no presentan anemia, hipercalcemia, IR, lesiones osteolíticas (CRAB)[139] ni otros marcadores de malignidad como un porcentaje de plasmocitosis medular  $\geq$  60%, una relación del cociente  $\kappa/\lambda$  de cadenas ligeras libres (CLL) involucrada/no involucrada  $>$  100 o CLL involucrada  $\geq$  0,1 g/L o más de una lesión focal ósea detectada por una RMN, de al menos 5 mm[168]. el MMQ es el equivalente al estadio I-A del MM en la clasificación de Durie-Salmon[169]. Fue descrito por primera vez por Kyle y Greipp en el año 1980 en una serie de seis pacientes que permanecieron estables y asintomáticos durante más de 5 años sin precisar ningún tratamiento[170].

Antes se pensaba que el MMQ era una entidad con un comportamiento más cercano a una GMSI que a un MM[171]. Pero hoy conocemos que la mayor parte de los pacientes con un MMQ se acaban transformando en un MM sintomático, a diferencia de lo que ocurre en una GMSI, por lo que se aconseja un seguimiento estrecho, cada 3 ó 6 meses, en función del riesgo de transformación estimado[172]. Kyle et al en un trabajo con 276 pacientes portadores de un MMQ y reclutados durante 25 años (1970-1995), describen que dicho riesgo de progresión viene marcado por la cuantía del CM, el isotipo IgA, la presencia de una proteinuria de BJ, el nivel de plasmocitosis medular ( $\geq 20\%$ ), la disminución de las inmunoglobulinas policlonales, el tipo de patrón de infiltración medular y el tiempo de observación; de forma que su riesgo de transformación es de un 10% anual durante los primeros 5 años, un 3% anual los siguientes 5 años y un 1% anual posteriormente[173]. Si estratificamos a los pacientes en tres grupos, según su nivel de plasmocitosis y la cuantía del CM, se observan diferencias significativas en su progresión a MM sintomático tras 15 años de observación, quedando así tres grupos con diferente riesgo:

- Grupo 1 (n=106):  $\geq 10\%$  de plasmáticas y  $\geq 3$  g/dL de CM, el 87%
- Grupo 2 (n=142):  $\geq 10\%$  de plasmáticas y  $< 3$  g/dL de CM el 70%
- Grupo 3 (n=27):  $< 10\%$  de plasmáticas y  $\geq 3$  g/dL de CM el 39%

Rosiñol y Bladé describen dos tipos de MMQ, el “progresivo” caracterizado por: un aumento continuado del CM, precedido de un estadio de GMSI en la mayor parte de los casos, con mayor frecuencia del isotipo IgA, hasta la aparición de un MM sintomático; y el “no progresivo o clásico”, caracterizado por un CM estable hasta el momento de su transformación con un rápido aumento, ausencia de una fase previa de GMSI y con progresión tardía a MM sintomático[174]. En ambos casos el patrón clínico de progresión consiste en anemia y/o osteolisis en ausencia de insuficiencia renal, de hipercalcemia o de plasmocitomas extramedulares; presentando una respuesta al tratamiento relativamente escasa, en particular en el MMQ de tipo “no progresivo”[172, 174]. El estudio citogenético de ambos tipos de MMQ muestra diferencias significativas:



el tipo “progresivo” posee un patrón citogenético caracterizado por múltiples pérdidas cromosómicas y ganancias de 1q, hallazgos propios de un MM sintomático, y el tipo clásico o “no progresivo” presenta pérdidas cromosómicas infrecuentes y no se observan ganancias de 1q[175, 176]. El diferente patrón citogenético detectado en ambos subtipos de MMQ, sugiere que ambos tipos, “progresivo” y “no progresivo”, presentan una historia natural bien distinta con un mecanismo patogénico diferente[177].

El MMQ con alto riesgo de transformación a MM (> 50% en los dos primeros años) se caracteriza por la coexistencia de > 10% de CP y > de 3 g/dL de CM; práctica ausencia de CP policlonales (> 95% son clonales) junto con inmunoparesia; aumento progresivo del CM (evolving), y presencia de t(4;14) o del (17q)[28]. Si usamos los valores de riesgo de transformación del MMQ de la Clínica Mayo obtenemos 3 grupos: bajo riesgo sin ningún factor y con una transformación del 8% en 5 años, intermedio, que probablemente representa al MMQ verdadero, con un riesgo a los 5 años del 42% y alto riesgo con un riesgo del 50% a los dos años[178]. La existencia en un MMQ de una plasmocitosis  $\geq$  60%, una relación de CLL  $\geq$  100 o > 1 lesión focal por RMN (biomarcadores de malignidad) tiene un riesgo de transformación a MM sintomático del 80% en 2 años, por lo que actualmente ya se considera que representan un MM con indicación de tratar[179].

#### **1.5.4.- SINDROME DE POEMS**

Es un cuadro clínico raro y multisistémico que puede tardar varios años en desarrollarse por completo[180]. Fue descrito inicialmente por Crow con dos casos en 1956[181]. Es un síndrome paraneoplásico asociado a una neoplasia clonal de CP que se caracteriza por la presencia de **p**olineuropatía, **o**rganomegalia, **e**ndocrinopatía, componente **m**onoclonal y alteraciones cutáneas (“skin”) que conforman el acrónimo POEMS[182]. La polineuropatía periférica es de predominio motor; las lesiones osteoscleróticas pueden ser únicas o múltiples; la proporción de células plasmáticas en

MO es < 5%, el CM es de tipo IgA y la CL suele ser de tipo  $\lambda$ [28]. La edad media de presentación es de 51 años, con un predominio en varones (63%)[183]. Una revisión en el año 2011 define su diagnóstico en base a unos criterios mayores (lesiones osteoescleróticas, enfermedad de Castleman y aumento de la VGEF) y menores (poliglobulia, hiperplaquetosis, lesiones cutáneas, endocrinopatía distinta a diabetes mellitus o alteración tiroidea, retención hídrica, edema de papila y acropaquia); la presencia de CM y polineuropatía es obligatoria junto al menos un criterio mayor y uno menor[184]. El tratamiento consiste en radioterapia (RTP) sobre las lesiones óseas (habitualmente esclerosas) y, a veces, QT[183]. En las formas agresivas está indicado un TASPE[185].

#### **1.5.6.- AMILOIDOSIS AL**

Las amiloidosis (denominadas antaño  $\beta$ -fibrilosis) constituyen un trastorno, hereditario o adquirido, caracterizado por el depósito extracelular, en diferentes órganos y sistemas, de un material proteico amorfo e insoluble, de aspecto fibrilar y con una conformación molecular de plegamiento beta-antiparalelo, ocasionando una disfunción orgánica progresiva[186-189]. El diagnóstico se establece mediante la tinción del órgano afecto con una anilina, el rojo congo, y observar a microscopía de luz polarizada la aparición de una birrefringencia de color verde manzana[190]. El aspirado de grasa subcutánea (AGSC) es una prueba diagnóstica inicial (en Hospitales con Citólogos expertos) ante toda sospecha de amiloidosis[191]. Una biopsia rectal y un AGSC proporcionan el diagnóstico en el 80% de los casos[192]. Un AGSC junto a una biopsia medular lo obtienen en el 85%[193].

Existen muchos tipos de proteínas que pueden originar las diferentes formas de amiloidosis lo que nos sirve para su clasificación[186]. La amiloidosis AL se encuadra dentro de las discrasias de células plasmáticas y está causada por el depósito de fragmentos de CLL (ocasionalmente pueden ser cadenas pesadas)[194]. Tiene una incidencia de 1/100.000 habitantes en los países occidentales[195]. Una clona de

células plasmáticas, habitualmente pequeña, es la responsable de la producción de esta inmunoglobulina amiloidogénica[196]. Por ello es indispensable verificar que la composición del amiloide esté constituido por CL mediante inmunohistoquímica[193]. La amiloidosis AL afecta al 0,6-0,7% de la población hospitalaria, y se asocia a un MM en el 6-15% de los casos[197]. Otros autores indican una mayor prevalencia de MM concomitante en las AL, así en un publicación 36/46 pacientes la presentaban (27 asintomaticos y 9 sintomaticos)[198]. También podemos encontrar una amiloidosis AL asintomática, como hallazgo casual durante el proceso diagnóstico de un MM en un 2% de los casos (detectar amiloide en una biopsia de médula ósea rutinaria)[199].

La clínica viene determinada por el órgano o sistema afecto: síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, macroglosia, hipotensión ortostática por disautonomía, síndrome del túnel carpiano y/o neuropatía periférica[200].

La finalidad del tratamiento es impedir de forma precoz la síntesis anómala de las CL amiloidogénicas antes de que produzcan lesiones orgánicas irreversibles; junto a medidas de soporte, se ha utilizado dexametasona, QT e incluso el TASPE[201]. Recientes revisiones nos ponen al día su diagnóstico, tratamiento y criterios de respuesta[202, 203]. Su pronóstico es malo, con una supervivencia media de 1-2 años, tan sólo el 5% de los pacientes sobrevive más de 10 años[204]. La afectación cardíaca es el principal factor de mal pronóstico[205].

### **1.5.7-ENFERMEDAD DE LAS CADENAS PESADAS**

Son infrecuentes, ya que representan tan sólo el 1% de las discrasias plasmocelulares[206]. Se caracterizan por la producción clonal de una inmunoglobulina truncada, es decir, compuesta únicamente por cadenas pesadas incompletas[207]. La enfermedad de cadenas pesadas  $\alpha$ , la más común, 4 veces más frecuente que la enfermedad de cadenas pesadas  $\gamma$ ; ésta a su vez es 10 veces más prevalente que la

enfermedad de las cadenas pesadas  $\mu$ ; aunque posiblemente todas ellas se encuentren infradiagnosticadas[192].

1- **Enfermedad de cadenas pesadas  $\alpha$** , también llamada enfermedad de Seligman, enfermedad linfoproliferativa del intestino delgado o linfoma Mediterráneo: Fue descrita en 1968[208]. Es la más frecuente de todas, y afecta al sistema secretor de la IgA, con una clínica predominante a nivel gastrointestinal: malabsorción, diarrea crónica, pérdida ponderal y dolor abdominal; manifestándose en zonas de alta prevalencia en parasitosis intestinales; menos veces se produce afectación respiratoria, linfadenopática o tiroidea[209]. Sin tratamiento su curso clínico es fatal; debe erradicarse cualquier infección intestinal, y si con ello no hay respuesta se utilizará QT y, en casos seleccionados cirugía[206].

2- **Enfermedad de cadenas pesadas  $\gamma$**  o enfermedad de Franklin: Fue descrita en 1964[210]. Su espectro clínico es variable, desde una GMSI hasta un proceso linfoproliferativo agresivo como recoge una serie de 23 casos[211].

3- **Enfermedad de las cadenas pesadas  $\mu$**  o enfermedad de Forte, descrita en 1970[212]. La mayor parte, como recoge una serie de 28 casos, presentan un síndrome linfoproliferativo asociado, LLC, con escasas adenopatías periféricas, presencia de hepato-esplenomegalia casi universal y eliminación de cantidades ingentes de CLL $\kappa$  por orina en el 66% de los casos[213].

### **1.5.8- MIELOMA MULTIPLE**

#### **A) EPIDEMIOLOGIA**

El MM es el veintitresavo cáncer mas común en el mundo[214]. Representa el 1% de las neoplasias en los pacientes caucásicos y el 2% en los afroamericanos[215]; esta diferencia se explica por tener estos últimos una mayor prevalencia de GMSI[216].

Ocupa el segundo puesto en las hemopatías malignas tras los linfomas[217]. Su incidencia es de 4-5 casos/100.000 habitantes/año; y en España se diagnostican cada año 2000-2500 nuevos casos[36, 218]. En los últimos años hemos asistido a un aparente aumento de casos, pero se debe al mejor conocimiento de la enfermedad como señala en un estudio prolongado longitudinal (46 años)[147]. La supervivencia estimada a los 5 años es del 34%[219]. Posee el índice de mortalidad más elevado de todos los cánceres[220]. Es responsable del 2% de todos los fallecimientos por una neoplasia y del 20% de los exitus que suceden en el ámbito Onco-Hematológico[221]. En la población afroamericana representa la causa más frecuente de defunción por un tumor hematológico, por delante incluso de las leucemias y los linfomas[222]. En el año 2010 se diagnosticaron en EEUU 20.180 nuevos casos de MM y fallecieron 10.650 personas por su causa[18]. Las causas de muerte difieren según las series de autopsias, así en una serie de 62 casos de 1980[223] fue la infección (52%) seguida de la IR (21%) y la infiltración tumoral (10%); en otra serie de 51 casos de 2001 fueron la hemorragia digestiva y pulmonar (32,7%), la infección (19,2%) y la IR (15,4%)[224]. La edad media al diagnóstico es de 65 años; un 15% de los pacientes tiene menos de 60 años, otro 15% tiene entre 60-65 años y el resto acontece en mayores de 65 años; únicamente el 2% son menores de 40 años [225]. En menores de 30 años la enfermedad suele ser atípica, con afectación esquelética politópica, a veces con extensión extraósea, poca infiltración medular y escaso CM; la progresión de la enfermedad es lenta y su supervivencia prolongada[28].

## **B) PATOCRONIA-FASES CLINICAS**

Una clasificación define 3 periodos evolutivos en el MM en función del sitio de proliferación, acumulación de las células mielomatosas, fracción de crecimiento, eventos genéticos, cambios citológicos y el número de las células mielomatosas circulantes[226]:

**1-Fase inicial:** se localiza en la médula ósea, con un índice proliferativo <1%, se desregula el c-myc, las células expresan CD19 bajo y CD56 alto, se detecta un

componente plasmablástico en las mismas en el 15% y circulan en sangre periférica < 1%.

**2-Fase medular:** se localiza en la médula ósea, con un índice proliferativo > 1% (1-95%), se detectan mutaciones en N-ras y K-ras, se sobreexpresa CD28, el LFA-1 y VLA-1 son bajos, aumenta el componente plasmablástico y el número de células mielomatosas circulantes.

**3-Fase extramedular:** se localizan células mielomatosas circulantes en sangre, y en otros órganos y tejidos, con un índice proliferativo > 1% (1-95%), mutaciones puntuales en p53, sobreexpresión de CD28 con CD 56 bajo y un claro predominio plasmablástico.

Otra clasificación describe a la evolución del MM en seis fases[227]:

**1-Preclínica:** el MM se presenta tras un periodo asintomático, que dura generalmente menos de 2 años, durante el cual una única célula mielomatosa evoluciona hacia una población clonal entre  $0,5-1,5 \times 10^{12}$  células.

**2-Latencia:** el paciente, aunque reúne criterios de un MM, tiene poca masa tumoral y está asintomático. Un tercio de ellos desarrollará un MM activo en el plazo de 1 año, pero la mayoría continuará sin evolucionar durante 4 años o más.

**3-Fase activa precoz:** El paciente ya desarrolla síntomas debido a su enfermedad: dolor óseo, astenia e infecciones recurrentes.

**4-Fase de tratamiento inicial:** durante los primeros meses, tras el inicio del tratamiento sistémico con QT, existe un elevado riesgo de infecciones. Se produce un alivio en los síntomas, pero la reducción de la masa tumoral es lenta.

**5-Fase de respuesta:** los pacientes que responden al tratamiento con QT se dividen en dos grupos:

**a) Meseta:** tras una fase inicial de regresión tumoral, un 50% entran en una fase estable en la que la masa tumoral prácticamente no se modifica. Se define como una fluctuación del CM inferior al 20% durante un periodo  $\geq 6$  meses. Las células mielomatosas tienen un índice de proliferación  $\leq 1\%$

**b) Inestable:** sus células tienen un índice de proliferación > 1% durante un periodo superior a 6 meses.

**6-Fase de enfermedad refractaria:** una cuarta parte de los pacientes que no responden al tratamiento permanecen relativamente estables durante unos meses. Finalmente el MM progresa, con un cuadro clínico semejante a la fase activa precoz pero con citopenias graves que reflejan el efecto acumulativo de la QT previa recibida. Se pueden observar tumores extramedulares que aumentan de tamaño rápidamente con una histología anaplásica. Los niveles del CM pueden incluso disminuir, a pesar de la progresión tumoral, debido a una desdiferenciación celular. Las causas finales de muerte son múltiples: infección, insuficiencia renal, hipercalcemia, compresión medular, leucemia y otras.

### **C) CLINICA**

En la siguiente tabla se recogen los datos clínicos iniciales proporcionados por una serie de 914 mielomas procedente del grupo cooperativo PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología)[14] (TABLA 2)

**1.-Manifestaciones Óseas:** aunque se trata de un tumor óseo, con origen en las CP de la médula ósea, produce múltiples manifestaciones sistémicas[228]. Es el cáncer con mayor afectación ósea[229]. El 80% de los pacientes con MM presentan alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, osteólisis o fracturas patológicas en el momento del diagnóstico; en el 70% de los casos son lesiones osteolíticas[28]. La incidencia de fracturas patológicas es mayor que en cualquier otra neoplasia: el 53% en el MM frente a un 35% en el cáncer de mama, un 19% en el adenocarcinoma próstata o un 17% en la neoplasia pulmonar; tras ocurrir dicho evento el riesgo de muerte aumenta en un 20%[230]. La afectación ósea constituye también la principal causa de morbilidad del MM[231]. El dolor es un síntoma casi constante y constituye la manifestación clínica inicial en el 60-80% de los casos; tiene predominio nocturno, es resistente a los analgésicos habituales, se localiza sobre todo en la columna vertebral y en parrilla costal, presenta características mecánicas y se exacerba con la tos y los

movimientos[232]. El dolor puede ser de inicio súbito, habitualmente tras una fractura patológica o, por el contrario, presentarse de forma solapada y seguir un curso prolongado[10]. En ocasiones se trata de dolores óseos o radiculares, localizados y persistentes, que se agudizan tras traumatismos mínimos[19]. Las fracturas vertebrales ocurren en más del 50% de los casos[233]. La talla del paciente puede disminuir en varios centímetros debido a la cifosis y a los sucesivos aplastamientos vertebrales[234, 235]. La presencia de una fractura patológica en el esternón se considera prácticamente patognomónica de un MM[234].

**2.-Síndrome Anémico:** en una serie de 1027 pacientes fue la manifestación clínica más prevalente[236]. Es excepcional que un MM evolucionado curse sin anemia, pero hasta un 25% de los casos no se detecta al momento del diagnóstico[234]. Se ha relacionado con el grado de infiltración medular mielomatosa, con la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ), con una deficiencia relativa de eritropoyetina o la existencia de una IR[100]. Recientemente se ha implicado en su génesis la destrucción de la matriz eritroide mediada por citotoxicidad, tras una disregulación positiva de los receptores apoptóticos Fas-L y TRAIL[237]. Se han descrito también diversos tipos de anemia específica asociada al MM: megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 o de folato[238], hemolítica autoinmune[239] y sideroblástica[240].

**3.-Afectación del estado general:** sucede entre el 15-46% de los pacientes, al inicio del proceso y a lo largo de su evolución[11].

**4.-Fiebre:** es un síntoma inicial infrecuente que sucede en menos de 1% de los casos; de forma excepcional se ha descrito que un MM sea causa de una fiebre de origen desconocido (FOD)[241, 242]. Su presencia nos debe obligar a descartar siempre una infección subyacente[243].

**5.-Infecciones de repetición:** Se debe considerar la existencia de MM ante todo paciente de mediana edad que debute con una infección bacteriana aguda grave sin un aparente factor predisponente[244]. Las infecciones bacterianas constituyen la principal causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente/año,



entre 7 y 15 veces mayor que la observada en pacientes hospitalizados por otro motivo[245]. Las localizaciones más habituales ocurren en el pulmón, en la esfera ORL[246] y en el tracto urinario[247]. Junto con la IR representan las dos causas directas de muerte precoz[248]. En una serie necrópsica (n= 62 casos) publicada en 1980, en el 85% de los MM se evidenciaba una infección bacteriana o fúngica[223]. La incidencia de infección durante el periodo inicial de tratamiento es alta, 4,68 pacientes/año y desciende a 0,44-0,49 pacientes/año durante la fase de “plateau” o meseta[249]. El neumococo es el agente etiológico más comunmente detectado en los procesos respiratorios, algunos pacientes pueden presentar neumonías neumocócicas de repetición, mientras que los gram negativos predominan en los procesos urinarios[238]. Existe un patrón clínico bifásico: las infecciones por gérmenes capsulados (neumococo y *H. Influenzae*) ocurren al inicio del tratamiento y en los pacientes respondedores a la QT, mientras que los episodios producidos por gérmenes gram negativos tienen relación con la hospitalización, la inmovilización, los citostáticos, la neutropenia postquimioterapia y la IR[250]. La inmunodeficiencia humoral secundaria del MM se debe a la proliferación de la clona tumoral[251]. La inhibición celular producida por las citocinas secretadas por los monocitos/macrófagos junto con la disminución de IL-4 (responsable de la activación inicial de los linfocitos B) son los factores causales más importantes en las infecciones por gérmenes capsulados y puede ser necesario administrar inmunoglobulinas periódicamente como terapia sustitutiva[252, 253]. Existe una marcada disminución de las células CD4, y también una alteración cuantitativa y cualitativa de las células NK que contribuyen a aumentar la inmunosupresión[14]. El herpes zoster ocurre durante la evolución del MM en el 10% de los casos[19].

Los nuevos tratamientos del MM, incluyendo el TASPE, han ampliado el espectro de los cuadros infecciosos, lo que implica un cambio en la estrategia diagnóstica y terapéutica, tanto a nivel de la prevención como del tratamiento antimicrobiano[243]. El uso de bortezomib aumenta el riesgo de reactivaciones de herpes simple y herpes

zoster, mientras que el TASPE provoca la aparición de infecciones oportunistas por *Clostridium difficile* y por citomegalovirus, entre otras[254].

**6.-Diátesis hemorrágica:** puede manifestarse como epistaxis, hematuria o equimosis, y se observa entre el 7 y 14% de los casos, está causada por una disfunción plaquetaria o por interacción del propio CM con diferentes factores de coagulación: I, II, V, VII o VIII[238].

**7.-Tumores de reciente aparición:** se localizan al explorar al paciente en cráneo, clavículas, costillas o esternón[234].

**8.-Afectación neurológica:** la compresiones, a nivel medular o radicular, son las complicaciones neurológicas más frecuentes; la radiculopatía es más habitual y suele ser de localización lumbosacra; por otra parte, la paraparesia por compresión medular o de la cola del caballo sucede en otro 5-10% de los casos[234, 255]. El manejo de un MM con afectación espinal es complejo y requiere de un enfoque multidisciplinar[256]. Con menos frecuencia se producen otras complicaciones como polineuropatía sensitivo-motora, afección intradural, leucoencefalopatía multifocal progresiva y mielomatosis meníngea[257-259].

**9.-Hipercalcemia tumoral:** ocurre en el 20-30% de los casos, manifestándose con anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión mental; y puede ser la forma clínica de presentación de un MM[260].

**10.-Amiloidosis AL:** se presenta, asociada al MM, entre el 7-10% de los casos y provoca insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, macroglosia, artralgias, equimosis (ojos de mapache), síndrome del túnel carpiano y/o malabsorción intestinal[261].

**11-Síndrome de hiperviscosidad:** Es mucho más común en la MW (10-30%)[262], que en el MM (2-7%)[236]. Ocurre principalmente con los subtipos IgA e IgG3[92]. Existe un aumento de la hiperviscosidad plasmática (medida en *centipoiseuille*) de 1,4-1,8 cp (valor fisiológico) a 4 ó 5 cp, lo que se correspondería con unos niveles teóricos de IgM > 3 g/dL, de IgG > 4 g/dL o de IgA > 6 g/dL[263]. Las

manifestaciones clínicas son variadas, diátesis hemorrágica, trastornos visuales por hemorragias o trombosis retinianas, disfunción neurológica e insuficiencia cardiaca[264, 265].

**12-Trombosis:** los pacientes con un MM tienen mayor riesgo de trombosis venosa y arterial de etiología multifactorial mediada por la activación de los factores procoagulantes, por una resistencia adquirida en la activación de la proteína C o por la propia inflamación, que se añaden la edad avanzada o la inmovilización; este riesgo trombotico aumenta tras el uso de una QT basada en Talidomida/dexametasona (TAL-DEX) o Lenalidomida/dexametasona (LEN-DEX)[266]. Los portadores de una GMSI también presentan un mayor riesgo de eventos tromboembólicos respecto a la población general[267]. Se debe de considerar la existencia de un MM ante todo paciente joven que presente trombosis en la vena central de la retina sin factores de riesgo vascular[268].

#### D) LABORATORIO

En la siguiente tabla se reseñan los principales parámetros hematológicos y bioquímicos procedentes de la serie de MM del grupo cooperativo PETHEMA (n= 914 pacientes)[14] (TABLA 3). Describimos los principales:

**1.-VSG elevada:** se observa en el 90% de los pacientes y es, por lo general, mayor de 100 mm en la primera hora[19]. Una VSG inferior a 25 mm ocurre en un 10-15% de casos (por ejemplo en el MM tipo BJ con escaso CM)[28].

**2.-Anemia:** ocurre en el 80% de los casos, la hemoglobina media está en torno a 10 g/dL, el 35% de los pacientes con un MM de reciente diagnóstico tienen una Hb < 9 g/dL[84]. La granulocitopenia y la trombocitopenia son infrecuentes al momento del diagnóstico; si observamos el desarrollo de una pancitopenia inexplicada en un MM tratado, sobre todo si ha recibido alquilantes, debemos pensar en la existencia de una mielodisplasia[269].

**3.-Síndrome leucoeritroblástico:** sucede al inicio en el 20% de los casos, con presencia de elementos inmaduros en sangre periférica, sobre todo en los MM de tipo BJ que cursan con mayor infiltración mielomatosa de la médula ósea[234].

**4.-Expresión periférica:** se detecta una pequeña cuantía de células plasmáticas circulantes en el 15% de los casos[192]. Si su cifra absoluta en sangre periférica es  $> 2 \times 10^9/L$  o existen en una proporción en la fórmula leucocitaria superior al 20% nos encontraríamos ante una leucemia de células plasmáticas, bien primaria (al debut) o bien secundaria en un MM evolucionado[270].

**5.-Hematíes en pilas de monedas o "rouleaux":** en un frotis periférico, se producen por la hiperviscosidad generada por el propio CM[234].

**6.-Hipercalcemia:** ocurre al momento del diagnóstico en el 20-30% de los MM, otro 30% se suman en el transcurso de la enfermedad[255]. Puede producir un cuadro clínico grave con disfunción del sistema nervioso central (confusión, coma), debilidad muscular, pancreatitis, estreñimiento, sed, poliuria, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma e IR[92]. En las últimas décadas se ha observado una menor incidencia de la misma ya que el MM se diagnostica antes y tiene menor ocasión de desarrollarse[236].

**7.- Marcadores de remodelamiento óseo:** el IMWG ha publicado un documento sobre los diferentes marcadores de remodelamiento óseo presentes en el MM y su utilidad para valorar la extensión de la enfermedad, el riesgo de eventos óseos y la respuesta a la terapia antirreabsortiva[271]. El telopéptido C terminal tipo 1 juega un papel en la monitorización del tratamiento del MM y tiene valor predictivo en la recaída ósea incluso en los pacientes tratados con bifosfonatos[272].

**8.- Insuficiencia renal (IR):** de la que hablaremos más adelante con detalle.

**9.-Aspirado/biopsia de médula ósea:** Es la prueba diagnóstica más importante[192]. Se observa un infiltrado plasmocitario que oscila entre un 40-60%[273]. Existen tres patrones de infiltración medular: intersticial, focal y difuso; en los dos primeros la hematopoyesis suele estar preservada y aparece en los MM tempranos; en

la infiltración difusa quedan suprimidas amplias zonas y es propia de un MM avanzado[192, 274]. Se ha propuesto un estadiaje, en función del grado de infiltración medular: estadio I < 20%, estadio II 20-50% y estadio III > 50%; existiendo una buena correlación entre dichos estadios, la clínica y el pronóstico final[275]. Las células mielomatosas pueden ser de morfología atípica o incluso normal[85]. En la actualidad se recomienda que la biopsia de médula ósea conste de un cilindro de al menos 20 mm de longitud, ya que proporciona una mejor información sobre el tipo y grado de infiltración plasmocitaria que un aspirado tradicional[276, 277].

**10.-Proteinograma:** nos muestra una banda monoclonal, estrecha y picuda, el llamado CM en el 85% de los casos[19, 234]. En una gran serie de MM (n = 1027) se presentan los siguientes isotipos: IgG 52%, IgA 21%, IgD 2%, BJ (CL) 16%, no secretor 3%, e IgM < 1%[278]. Los MM IgE son excepcionales[279].

La determinación correcta del CM requiere de una electroforesis de alta resolución de tipo capilar, que desde 2007 es el método mayoritariamente empleado entre los participantes en el Programa de Garantía de la Calidad de los Laboratorios Clínicos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular[220]. Este hallazgo deberá confirmarse mediante una técnica de inmunofijación o inmunosustracción[280, 281]. Las guías de práctica clínica de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomiendan que el método de identificación de los CM en suero presente un límite de detección 0,2 g/L, que es el alcanzado por una inmunofijación (negro amido-azul brillante de Coomassie o violeta ácido)[282].

Como describe el Dr. Besses, en un excelente libro de Hematología Clínica, hay que tener en cuenta varios aspectos de índole práctica para interpretar correctamente un proteinograma[8]:

- 1- La electroforesis sérica no puede detectar concentraciones de CM < 0,2 g/dL
- 2- El CM se observa en la región gamma del proteinograma (IgG, IgM), pero en ocasiones se sitúa en la región beta, a donde suele migrar la IgA. Excepcionalmente un CM tipo IgG puede llegar incluso hasta la región alfa-2.

3- Se puede simular un CM en varias circunstancias: el aumento de la transferrina en una ferropenia puede mostrarse como una discreta banda en la zona beta; el fibrinógeno elevado puede generar una banda entre las zonas beta y gamma; y en el síndrome nefrótico el aumento de la alfa-2 y las beta globulinas junto con la disminución de las gamma globulinas y la hipoalbuminemia puede interpretarse erróneamente como si fuera un CM; también algunas hiperlipoproteinemias pueden simular un CM en la región alfa-1.

4- Puede existir un CM aún cuando todos los valores del proteinograma se encuentren en los límites normales (proteínas totales, alfa, beta y gamma e inmunoglobulinas cuantitativas); y en estos casos sólo lo detectaría una inmunofijación.

5- No siempre se observa un CM en una gammapatía maligna. La proteinemia de CLL de un MM tipo BJ puede ser demasiado baja para que sea visible en un gel de agarosa por su rápida eliminación por la orina. También en el MM isotipo IgD el CM es pequeño y puede pasar desapercibido. Tampoco se detecta un CM en la enfermedad de las cadenas pesadas: en la  $\alpha$  por su tendencia a polimerizar, en la  $\mu$  por existir hipogammaglobulinemia (sólo se detecta un CM en el 40% de los casos) y en la  $\gamma$  por tener el CM una apariencia policlona.

6- El CM se puede polimerizar, tras formarse agregados con IgG, IgA o en forma pentamérica con IgM, y dar una falsa imagen de policlona.

7- Hay que distinguir la concentración del CM medida por electroforesis y la cuantificación de inmunoglobulinas. La nefelometría sólo es más precisa en el caso de que el CM sea de isotipo IgA. La nefelometría mide las concentraciones de IgG, IgA, IgM y de las CL no libres  $\kappa/\lambda$ . No es una buena técnica cuando el CM no se detecta con electroforesis sérica.

8- La inmunofijación es la técnica de elección para confirmar e identificar un CM. Es muy útil cuando el CM es de escasa cuantía, depende de una proteinemia de BJ, es del isotipo IgD, está disimulado en un fondo policlona (hiperglobulinemia por una

hepatopatía crónica por ejemplo) o en los raros casos de biclonalidad. Debe de efectuarse siempre que se sospeche una gammapatía maligna aunque no se detecte el CM en la electroforesis sérica. Con esta técnica se detecta un CM con unas concentraciones en suero > 0,02 g/dL y en orina > 0,004 g/dL. Su realización es obligada para descartar la presencia de un MM tipo IgD o IgE, cuando se detecta una CL monoclonal siendo las IgG, IgA e IgM negativas. Se debe de efectuar siempre una electroforesis sérica antes de la inmunofijación y según la cuantía del CM efectuar la dilución apropiada para evitar el fenómeno de exceso de antígeno que formaría inmunocomplejos que pueden eliminarse al lavar la tira del gel y dar lugar a un falso negativo.

9- La inmunolectroforesis es una técnica en progresivo desuso.

10- Se debe de estudiar una orina de 24 horas en todos los pacientes con un CM mediante electroforesis e inmunofijación[283]. Se determina la cantidad de proteínas eliminadas en 24 horas, el tipo y la cuantía de la proteinuria monoclonal en una orina concentrada entre 150 a 200 veces[284]. La proteinuria de BJ está presente hasta en la mitad de los casos[14]. Desde su descubrimiento por BJ en el siglo XIX se conoce su propiedad peculiar de precipitar cuando se calienta la orina a 50-60º y disolverse de nuevo tras calentarla hasta los 90-100ºC[283].

#### **11.- Cadenas ligeras libres (CLL):**

Desde el año 2001 se ha introducido en la práctica clínica una prueba altamente sensible para determinar las CL libres (CLL) kappa y lambda en suero "*free light chain assay*" (FLC en inglés), que cuantifica las CLL que no están unidas a una inmunoglobulina intacta en suero[285]. Este ensayo permite determinar por separado a las CLL $\kappa$  y CLL $\lambda$  mediante anticuerpos policlonales producidos por ovejas capaces de reconocer específicamente a epitopos de la región constante de las CL que se encuentran ocultos en las inmunoglobulinas intactas pero que quedan expuestos en las CLL[286].

Las CP producen un exceso de CL (40%) sobre las pesadas; la vida media de las CLL séricas es corta, 2-4 horas en comparación con los 17-21 días que tienen las cadenas pesadas, y son excretadas posteriormente por la orina en forma de CLL; las CLL $\kappa$  lo hacen como monómero y las CLL $\lambda$  como dímero; el mayor tamaño de las CLL $\lambda$  ralentiza su aclaramiento renal, de forma que su concentración en el suero es mayor que el de las CLL $\kappa$ [287].

El rango normal de las CLL $\kappa$  es de 3,3 a 19,4 mg/L y el de las CLL $\lambda$  es de 5,7 a 26,3 mg/L con un intervalo normal para el cociente  $\kappa/\lambda$  de CLL entre 0,26 – 1,65 a diferencia de la relación  $\kappa/\lambda$  en las inmunoglobulinas completas que es de 2; la existencia de cociente  $\kappa/\lambda$  anormal indica el exceso de una CLL frente a otra y permite establecer la presencia de una clonalidad: así los pacientes con cociente  $\kappa/\lambda < 0,26$  tienen una clonalidad  $\lambda$ , mientras que una relación  $\kappa/\lambda > 1,65$  indica una clonalidad  $\kappa$ [288]. Un estudio concluye que con el uso de la electroforesis, la inmunofijación y la determinación de las CLL se podría incluso obviar la necesidad de medir la proteinuria de Bence-Jones[289]. Pero otro documento de consenso no refrenda todavía dicho proceder[290].

El “ratio” de las CLL es un factor pronóstico independiente de transformación de un MMQ a un MM sintomático[291]. Las CLL pueden ser también un importante factor pronóstico en los pacientes diagnosticados de un MM de “novo”, por ello algunos autores señalan que su determinación rutinaria debería de incorporarse al índice pronóstico internacional (IPI)[292].

En caso de existir una IR cambia el ratio normal de CLL  $\kappa/\lambda$  de 0,31-3,1 mg/L a 0,26-1,65 mg/L; la determinación de las CLL también nos sirve para diagnosticar a aquellos pacientes que debuten con una insuficiencia IR grave por un MM no conocido, ya que presentan unos niveles de CLL  $> 500$  mg/dL[293].

La determinación de las CLL se aplica en múltiples situaciones: estudio de las diversas discrasias de células plasmáticas: GMSI, MMQ, MM, amiloidosis AL,



plasmocitoma y la macroglobulinemia de Waldeström, y también se debería efectuar en todos los casos de MM no secretor y de amiloidosis AL[287].

Rajkumar et al determinaron en la Clínica Mayo entre los años 1960 y 1994 el cociente de CLL  $\kappa/\lambda$  en 1148 pacientes diagnosticados de una GMSI, con una mediana de seguimiento de 15 años, que presentaron finalmente una transformación maligna en el 7,6%; el riesgo relativo de progresión con una relación  $\kappa/\lambda$  anormal era 3,5 veces mayor comparado con un cociente normal (estadísticamente significativa), a los 10 años el riesgo con una relación  $\kappa/\lambda$  anormal fue de 17% frente al 5%, a los 20 años el riesgo fue de 35% frente al 13%, siendo un factor independiente al tipo y cuantía del CM; se ha podido establecer un “score” pronóstico, de forma que el subgrupo con tres factores adversos: cociente  $\kappa/\lambda$  anormal, inmunoglobulina de tipo no IgG y CM sérico > de 1,5 g/dL presenta un riesgo de transformación del 58% a los 20 años, si no cursa con ningún factor adverso este riesgo baja al 5%, con un factor adverso es del 21% y con dos factores adversos sería ya del 37%[294].

Si tras el inicio de un tratamiento con QT observamos una rápida reducción en los niveles de CLL hay que pensar que nos encontramos ante un MM agresivo y con peor pronóstico[295].

## **E) TECNICAS DE IMAGEN EN EL MM**

Una radiología ósea convencional debe efectuarse de forma sistemática en la valoración inicial de todo MM, tiene buena especificidad pero baja sensibilidad[296]. En una gran serie con 1027 pacientes se observaron lesiones líticas (66%), fracturas patológicas (26%), fracturas compresivas (22%) y osteoporosis (23%)[278]. La osteopenia generalizada puede ser la única manifestación radiológica en un 15% de los casos[297]. El cráneo es la zona más afectada, le siguen la columna vertebral, las costillas, el esternón, la pelvis y los huesos largos proximales; pero ninguna zona está libre de riesgo[234]. Las lesiones son puramente osteolíticas y circunscritas,

denominadas lesiones en “sacabocados”, con escasa o nula reacción esclerosa acompañante[227]. El objetivar lesiones líticas no implica necesariamente la existencia de un MM, como constata un trabajo con 100 biopsias óseas: la primera causa fue el carcinoma metastásico con un 25% (riñón, mama y pulmón); siendo el MM la tercera causa, tras el tumor de células gigantes, representando únicamente un 10%[298]. Con frecuencia existe en la columna vertebral una osteoporosis intensa que da lugar a vértebras en forma de cuña o de lente bicóncava; los hundimientos vertebrales son a menudo múltiples y pueden afectar a vértebras distantes, conduciendo todo ello a una disminución progresiva de la talla del paciente[296]. Las lesiones osteoescleróticas sólo se registran en el 1-2% de los casos, se observan en el infrecuente síndrome de POEMS, y nos obligan a plantear un diagnóstico diferencial con las metástasis óseas de algunas neoplasias sólidas como el adenocarcinoma prostático[183, 299].

El rendimiento de una gammagrafía ósea es muy inferior al de la radiología convencional, ya que las lesiones son puramente osteolíticas y no captan al isótopo marcador[232]. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son eficaces en la detección precoz de las lesiones líticas focales, en la valoración de la destrucción ósea y en la extensión tumoral a los tejidos blandos circundantes, siendo especialmente útiles en los casos con afectación craneal o raquídea, ya que pueden detectar precozmente complicaciones neurológicas[300]. La RMN es mucho más sensible que una serie ósea[301]. Es la técnica de imagen más sensible para detectar enfermedad espinal.[302] Las nuevas técnicas de imagen juegan un importante papel en el diagnóstico, estadiaje y pronóstico del MM, ya que, por ejemplo, un estadio III de Durie-Salmon con una RMN espinal normal tiene mejor respuesta al tratamiento y mayor supervivencia que otro caso similar con una RMN patológica[303]. La combinación TAC-PET puede convertirse en el nuevo “gold estándar”[304]. El PET tiene particular interés en el MM no secretor, el plasmocitoma solitario y en la recaída ósea focal tras un TASPE[305]. Objetivar la existencia de una RC tras un TASPE por un PET es un dato de buen pronóstico[306]. Se han desarrollado

pruebas de imagen corporal total muy útiles para el conocimiento de la enfermedad ósea y extramedular del MM[307]. En el año 2003 el IMWG introduce el sistema pronóstico Durie-Salmon PLUS, que modifica la clasificación de la afectación ósea del MM del año 1975 al albur de nuevas técnicas como la RMN de cuerpo entero y el PET/TAC, manteniendo dos subgrupos según su función renal: A (CrP < 2 mg/dL) y B (CrP ≥ 2 mg/dL)[308]. Si comparamos ambos sistemas, Durie-Salmon y Durie-Salmon PLUS, vemos que existe un 45% de discordancia y que la predicción sobre la supervivencia global no ha mejorado con la introducción de la nueva escala, lo que obligará a realizar nuevos estudios para redefinir su valor[309]. El uso racional de las técnicas emergentes de imagen está en permanente discusión[310]. La densitometría ósea también se ha postulado como una técnica de imagen útil para el seguimiento y control de la respuesta a la terapéutica en el MM[311]; en un MM estadio I de Durie-Salmon, con serie ósea normal, la RMN ha demostrado tener mayor valor que una densitometría ósea[312]. La detección de una lesión focal por una RMN en un paciente con un MMQ implica mal pronóstico[313]; desde la revisión del IMWG en 2014 se considera como criterio de malignidad en el MM la existencia de más de una lesión focal (≥ 5 mm) e implica el inicio de tratamiento[168]. Se han publicado guías sobre el uso de las diferentes técnicas imagen en el MM, con recomendaciones específicas a las diversas situaciones clínicas que se presentan en estos pacientes[314].

## **F) DIAGNOSTICO DEL MM**

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular junto a la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia han publicado en el año 2009 un documento de consenso sobre las “Recomendaciones para el estudio de las gammopatías monoclonales” de gran ayuda para efectuar el diagnóstico correcto a nivel de laboratorio dentro de la amplia patología de las discrasias de células plasmáticas[220]. Una revisión reciente, en 2016, del grupo de Inmunoquímica de la Sociedad Española de Inmunología la actualiza[3].

Estos pacientes a veces presentan síntomas inespecíficos como lumbalgia, astenia y anemia que pueden ser minusvalorados y retrasar su diagnóstico[315]. Un retraso diagnóstico en un MM puede tener graves consecuencias sobre su supervivencia[316]. En general la gran mayoría de los casos presentan síntomas o alteraciones analíticas propias de su enfermedad, junto con la tríada de un CM sérico y/o urinario, infiltración medular por células plasmáticas monoclonales y evidencia radiológica de lesiones osteolíticas[317].

Se debe de efectuar un estudio reglado a todo paciente con sospecha de un MM: historia clínica y exploración física completas, analítica general, frotis periférico, proteinograma electroforético e inmunofijación, cuantificación de inmunoglobulinas, determinación de las CLL, recogida de orina de 24 horas para la detección de la proteinuria de BJ, estudios de imagen para valorar afectación ósea (serie ósea, TAC, RMN o PET) y un aspirado-biopsia de médula ósea unilateral, que es el elemento diagnóstico más importante, con realización de un examen citopatológico, citogenético, inmunofenotípico y del “labeling index” en el mismo[192, 318].

La citometría de flujo, en el aspirado de médula ósea o en sangre periférica, se ha convertido en una importante arma diagnóstica, ya que permite efectuar el diagnóstico diferencial entre el MM y otras discrasias de células plasmáticas, diferenciar el MM del linfoma linfoplasmacítico y de otros LNH, diagnosticar casos de MM inusuales como el MM isotipo IgM, determinar el riesgo de transformación de una GMSI o de un MMQ, ser un marcador pronóstico en el MM y detectar enfermedad mínima residual tras un tratamiento de intensificación[91].

A lo largo del tiempo se han elaborado diferentes criterios diagnósticos para el MM: los propuestos y publicados en 1972 por el comité de la “Chronic Leukemia-Myeloma Task Force”[319], los del “Southwest Oncology Study Group” en 1977 (TABLA 4)[320], los de Kyle-Greipp en 1992[321], los del IMWG en 2003[139], que revisados en el año 2014 incluyen: 1) la presencia de > 10% de CP clonales en MO o un plasmocitoma óseo o extramedular confirmado por biopsia más 2) al menos uno de los siguientes

criterios: a) hipercalcemia (>11 mg/dL); b) insuficiencia renal (filtrado glomerular < 40 mL/min o CrP > 2 mg/dL); c) anemia (Hb < 10 g/dL o > 2 g por debajo del límite normal), y d) lesiones óseas osteolíticas demostradas por radiología simple o por TAC; en ausencia de estos criterios también se consideran mielomas activos candidatos a recibir tratamiento aquellos con > 60% de CP en MO, un cociente de CLL > 100 o más de una lesión focal ( $\geq 5$  mm) en la RMN[168].

Los límites entre un MM con amiloidosis AL asociada y la amiloidosis AL primaria son también arbitrarios, ya que ambos procesos se encuadran dentro del espectro de las discrasias plasmáticas; la amiloidosis AL cursa con una infiltración medular menor del 30%, no presenta lesiones osteolíticas y la proteinuria de Bence-Jones no es masiva[234].

Hay que recelar del diagnóstico de MM si no se detecta un CM, ni en sangre ni en orina; si se sospecha un MM no secretor es importante el efectuar una determinación de las CLL para detectar clonalidad[234, 322, 323]. Así por ejemplo en un paciente con dolores óseos y lesiones osteolíticas sin presencia de CM y en el que la sospecha diagnóstica reside en el examen biopsico, hay que pensar primero en una neoplasia metastásica (por ejemplo un hipernefroma) que en el raro MM no secretor; por otra parte ante un paciente con sintomatología general y lesiones osteolíticas, con un CM sérico pequeño y escasa plasmocitosis medular, debemos sospechar la existencia de una neoplasia sólida metastásica con una GMSI asociada antes que establecer el diagnóstico de MM[28].

## **G) TRATAMIENTO**

Se han publicado excelentes guías de consenso para el diagnóstico y el tratamiento del MM por diferentes grupos de trabajo con autores de reconocido prestigio que intentan optimizar los tratamientos existentes, adecuarlos a cada tipo de paciente y poder obtener así unos resultados homogéneos que permitan su comparación y conseguir con ello nuevos avances[22, 92, 118, 225, 231, 324-337]. En 2011 se ha

publicado una revision de revisiones sistemáticas de la terapia aplicada al MM[338]. En 2016 ha visto la luz la primera guia NICE sobre el MM[339]. Existe un gran interés en identificar aquellos pacientes en los que los nuevos tratamientos puedan suponer una relación riesgo/beneficio más favorable, sin olvidar tampoco el punto de vista económico[340]. Existen multiples pros y contras en el tratamiento de novo de un MM que debemos tener en cuenta[341]. El objetivo final es conseguir un mejor control del MM, la llamada “cura operativa”, y obtener una RC mantenida durante un largo periodo de tiempo[342].

### **1-TRATAMIENTO CITOSTATICO CLÁSICO INICIAL**

Solo deben recibir un tratamiento con QT los pacientes que tengan un MM sintomático o cuando se presente una disfunción orgánica atribuible a él, grado A de evidencia y nivel Ib según indica guía publicada en el año 2011[92]. Los datos cardinales de actividad del MM son cuatro: anemia (hemoglobina menor de 10 g/dL o 2 g/dL por debajo del valor normal), insuficiencia renal (creatinina plasmática  $\geq$  2 mg/dL), hipercalcemia (aumento del calcio sérico 1 mg/dL por encima del valor normal o tener cifra absoluta  $>$  11 mg/dL), y lesiones líticas/osteoporosis con fracturas no atribuidas a otra causa, que se denominan mediante el acrónimo inglés CRAB (*hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions*); otros criterios menos frecuentes serían la hiperviscosidad sintomática, la presencia concomitante de una amiloidosis AL y las infecciones de repetición (dos o más episodios graves en un año que requieran ingreso hospitalario)[139]. La presencia de síntomas CRAB sucede en el 74% de una serie con 170 pacientes y conducen a una menor supervivencia[343]. En 2014 una revisión del IMWG añade otros marcadores de malignidad que también implican el inicio de un tratamiento como son un porcentaje de plasmocitosis medular  $\geq$  60%, una relación del cociente  $\kappa/\lambda$  de cadenas ligeras libres (CLL) involucrada/no involucrada  $>$  100 o CLL involucrada  $\geq$  0,1 g/L o presentar más de una lesion focal ósea por una RMN, de al menos 5 mm; mientras que los criterios no-CRAB han desaparecido[168].

No está indicado el tratamiento de una GMSI ni de un MMQ, aunque en un futuro próximo pueden existir abordajes terapéuticos en aquellos que presenten un alto riesgo de transformación[344]. Los MMQ permanecieron en observación estrecha, cada 3 meses[345, 346]. A este proceder se ha otorgado también un grado de recomendación A y un nivel de evidencia Ib según la Guía de 2011[92]. La mediana de progresión de un MMQ a MM sintomático es de 26 meses[347]. Rajkumar et al describen, como excepción, un subgrupo de MMQ con una infiltración plasmática medular > 60% que tiene un curso clínico desfavorable, ya que progresa rápidamente a MM sintomático en el 95% de los casos durante los 2 primeros años de observación; por lo que aconsejan que sean tratados con QT de forma precoz[348]. En la revisión de 2014 del IMWG este dato es un criterio de malignidad del MM e implica inicio de tratamiento[168]. Una revisión Cochrane de 2003 indicaba que el tratamiento precoz de un MM con un estadio bajo inhibe claramente la progresión de la enfermedad, y obtiene resultados dudosos sobre una disminución de los aplastamientos vertebrales y un aumento en riesgo de leucemias[349]. El Grupo Español del Mieloma ha publicado que el tratamiento precoz del MMQ de alto riesgo con LEN-DEX vs observación en una serie de 120 pacientes redujo significativamente el riesgo de progresión a MM sintomático y aumentó la supervivencia global a 5 años, con buena tolerancia[350].

Antes de disponer de los agentes alquilantes la mediana de supervivencia en los pacientes con un MM sintomático, una enfermedad progresiva e incurable, era de unos 6 meses y a partir de 1947 se pensó en la necesidad de un tratamiento sistémico, obteniéndose algunos resultados con la estilbamina y el uretano; esta fue la terapia estándar del MM durante unos 15 años[351]. Posteriormente se ensayaron otros fármacos como la mostaza nitrogenada, la 6-mercaptopurina y el 5-fluoruracilo sin resultados[352]. En 1966 Holland publica un ensayo terapéutico a doble ciego (n = 83 pacientes), uretano versus placebo, sin encontrar diferencias significativas por lo que pasó a la historia por ineficaz[353].

En 1958, en Moscú, Blokhin utilizó la sarcolisina[354], una mostaza de fenilalanina que demostró tener cierto valor terapéutico en el MM; más tarde se probaron por separado sus dos isómeros y se observó que la forma “L” era la molécula activa, denominándose melfalán (MEL). Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1959, y ya se describen, durante los años 1962-1963 las primeras series norteamericanas de MM tratados con MEL por Bergsagel y Osserman[355, 356]. Hoogstraten describe a finales de la década de los años 60 del siglo XX que MEL en dosis intermitente semanal produce respuestas en el 78% de los casos (n = 67 pacientes), tanto en los MM de “novo” como en los previamente tratados[357, 358]. En nuestro país se publicó el primer caso tratado con MEL en 1961, “eficaz ensayo de un nuevo citostático (Melphalán) a propósito de un caso de MM”[359, 360].

Los corticoides fueron utilizados por Maas en 1962, en un estudio controlado y a doble ciego contra placebo, concluyendo que la prednisona como monoterapia disminuye las globulinas y aumenta el hematocrito, pero no la supervivencia [361].

El tratamiento clásico con melfalán-prednisona (MP) se estableció por Alexanian, mediante un estudio randomizado con 183 pacientes, obteniendo una supervivencia 6 meses mayor que la del grupo tratado con MEL en monoterapia[362]. La terapia con MP se convirtió así en el estándar de tratamiento del MM durante décadas, sobre todo en los pacientes mayores de 70 años[363].

Más tarde se observó que otros alquilantes, como la ciclofosfamida (CFM), también tenían actividad, y a partir de 1967 se estudió el beneficio de la prednisona asociada a melfalán y otros a agentes como BCNU y adriamicina[364]. En 1974 Lee et al trataron a 36 pacientes con el protocolo M-2 (carmustina, CFM, MEL, vincristina y prednisona) obteniendo un 60% de excelentes respuestas[365]. Case et al reportan en 1977 en un serie con 73 pacientes tratados mediante M-2 un 87% de respuestas [366]. Un estudio del ECOG publicado en 1997 concluye que la QT M-2 tenía una mayor tasa de respuestas objetivas que la pauta MP (72% vs 51%), con una mayor duración de las mismas (24 meses de mediana con M-2 vs 18 meses con MP) y una ventaja marginal



en la supervivencia[367]. El tratamiento ciclos intermitentes de MP obtenía un 50-60% de respuestas y una mediana de supervivencia de 2-3 años[368]. Otras pautas de poliquimioterapia (PQ) que se ensayaron fueron: VBAP (vincristina, BCNU, doxorubicina y prednisona) y VMCP (vincristina, ciclofosfamida, MEL y prednisona)[369, 370]. La comparación de MP con estas pautas (M-2, ABCM, VCMP/VBAP) indicaba que con la PQ se alcanza un mayor número de respuestas objetivas[371]; con un claro aumento en la supervivencia en dos estudios[372, 373], pero que en otros dos estudios no encuentra: un meta análisis realizado en 1998 con 6.633 pacientes provenientes de 27 estudios que refiere una mayor tasa de respuestas con PQ que con MP sin que por ello se traduzca una mayor supervivencia[374] y por otra parte un estudio del Grupo Nórdico, tras 20 años de seguimiento, publicado en el año 2000[375].

La QT tipo VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona a dosis altas) se administra en infusión en lugar de “bolus” y se preconizaba como primera línea en el MM con una IR acompañante[376]. La reducción del CM del 50% tras el primer ciclo era un dato pronóstico positivo[377]. Hoy se sabe que la actividad del VAD se debe sobre todo a su componente de dexametasona (DEX) a altas dosis, y que la adriamicina y vincristina juegan un papel menor[378]. En 2005 se publicó el “exitus” del VAD como terapia de primera línea del MM tras la aparición de los nuevos fármacos[379]. Cavo demostró, en un estudio caso-control con 200 pacientes, la inferioridad en la respuesta del VAD frente a talidomida-dexametasona (TAL-DEX) (52% vs 76%)[380] y Harousseau, en otro estudio con 400 pacientes, obtienen una mejor respuesta y supervivencia con bortezomib-dexametasona (VEL-DEX) que con VAD[381]. .

El tratamiento con QT convencional (TABLA 4) se debe mantener hasta conseguir la llamada fase de meseta (“plateau”) o bien durante un año[382]. Un estudio con 1.027 pacientes concluye que con este tratamiento la mediana de supervivencia era de 33 meses, y que este dato no se ha modificado durante el periodo comprendido entre los años 1985-1998[278].

## **2-TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS**

En los pacientes que recaen tras la suspensión de la QT, la tasa de respuestas cuando se vuelve a administrar el mismo tratamiento inicial se sitúa entre el 50-70%[383]. Sin embargo la duración de la respuesta disminuye en las sucesivas recaídas, así en la serie de Paccagnela las medianas de duración de las primeras, segundas y terceras respuestas fueron de 22, 11 y 6 meses respectivamente, y la supervivencia global desde la recaída fue de un año[383]. En los pacientes con un MM en recaída sensible a QT, la intensificación con un TASPE constituye la mejor opción terapéutica siempre que la edad y las condiciones del paciente lo permitan, pero si se trata de una recaída quimiorresistente sus resultados también son malos[384].

## **3-TRATAMIENTO DEL MM PRIMARIAMENTE RESISTENTE**

La mediana de supervivencia de los pacientes con un MM primariamente resistente a la QT es de 15 meses[385]. Se ha sugerido que en esta situación el tratamiento de rescate más eficaz sería un TASPE[386, 387]. Sin embargo, para interpretar correctamente estos datos deben analizarse por separado los dos grupos de pacientes considerados como primariamente refractarios: los pacientes refractarios con enfermedad estable y los pacientes refractarios con enfermedad progresiva, y así los resultados preliminares del grupo español PETHEMA/GEM con 49 pacientes refractarios a la quimioterapia inicial y que posteriormente fueron intensificados con TASPE muestran que los 20 pacientes refractarios con enfermedad progresiva presentan una supervivencia significativamente más corta que los 29 pacientes refractarios estables, de hecho este último subgrupo tienen una supervivencia global similar a la de los pacientes quimiosensibles[388]. Cuando el TASPE no es factible, el tratamiento con VAD o con dosis elevadas de dexametasona produce una tasa de respuestas de alrededor del 25%[389]. Los nuevos fármacos resultan prometedores para el tratamiento del MM refractario y en recaída[390].

#### **4-TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS (TASPE)**

McElwain y Powles describieron por primera vez en 1983 en una serie pequeña (n = 9) que el MEL a altas dosis induce una RC en el 33% de los pacientes[391]. Posteriormente Barlogie, en 1986, describe que la mielosupresión prolongada tras una QT con MEL a dosis altas se puede acortar sensiblemente con una infusión autóloga de células progenitoras (“stem cell”) obtenidas de la médula ósea del propio paciente[392]. El procedimiento actual obtiene las “stem cell” a partir de sangre periférica, tras administrar un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o citostáticos, con lo que se consigue una recuperación hematológica más rápida y con una tasa de mortalidad relacionada al proceder del 2-3%, similar a la observada durante los 6 primeros meses del tratamiento con una QT estandar[393]. El primer TASPE se efectuó en 1982 a partir de un donante gemelo univitelino (singénico)[394]. Los resultados de un grupo (n = 25) con estas características mostraron una mortalidad muy baja con una supervivencia media libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) superiores a los 5 años[395]. Por ello a todo paciente con un MM que disponga de un gemelo univitelino debe proponerse para un TASPE singénico, siempre que su edad y situación clínica lo permitan[84].

El TASPE se puede aplicar a un gran número de pacientes, dado que no precisa donante y su límite de edad está en torno a los 65-70 años[396-398]. En los pacientes añosos se debe tener en consideración que su reserva fisiológica y comorbilidades, la denominada “edad biológica”, que es más importante que la “edad cronológica”, y por otra parte los nuevos fármacos (VEL, TAL y LEN) ofrecen importantes perspectivas terapéuticas en este grupo etario[399]. El TASPE se considera actualmente como el tratamiento estándar si el paciente es candidato[364]. No obstante el TASPE sigue siendo un procedimiento no curativo, y la mayoría de los pacientes recaen en un plazo entre 1,5-3 años[400]. La cuestión fundamental es saber si se benefician todos los pacientes o tan sólo un subgrupo de ellos, pregunta que hasta el momento actual no tiene respuesta[401]. El MM es la indicación más frecuente del TASPE en Europa y

EEUU[402]. En USA se efectúan por dicho motivo más de 4000 TASPES/año[399]. Este procedimiento consigue vencer la quimiorresistencia al tratamiento convencional, obteniéndose una remisión en los pacientes previamente refractarios[403]. Los mejores resultados se obtienen cuando el MM es quimiosensible; este hecho es factor determinante para obtener un RC post-TASPE[404]. El TASPE en el MM es un procedimiento único ya que se efectúa, en la mayor parte de los casos, antes de alcanzar una RC de la enfermedad con QT consiguiendo tras dicho proceder una RC[399]. Existen diversos protocolos de acondicionamiento para el TASPE, siendo el MEL a dosis elevadas (MEL 200 mg/m<sup>2</sup>) el estándar[405]. Con MEL 140 mg/m<sup>2</sup> algunos centros han obtenido una supervivencia similar, a pesar de realizarse en pacientes más añosos y con comorbiliades[406]. Sin embargo para otros las dosis elevadas de MEL se asocian con un aumento de la supervivencia con una aceptable toxicidad[407]. Otros acondicionamientos como MEL 140 mg/m<sup>2</sup> con irradiación corporal total (MEL/ICT) o MEL 140 mg/m<sup>2</sup> junto con busulfán 12 mg/kg (BUMEL) no mejoran la eficacia y son más tóxicos[408].

La tasa de respuestas globales del TASPE es superior al 80% y se obtiene una RC en torno al 50%[409]. El conseguir una RC constituye el evento crucial que determinará la SLE y la SG tras el mismo[410-412]. Existe una mejor calidad en la respuesta obtenida si se efectúa el TASPE en una remisión tras terminar el primer tratamiento con QT que si se efectúa en recaída[413].

Las tasas de respuesta, SLE y SG han sido significativamente superiores con un TASPE que con una QT convencional, como así lo demuestran estudios randomizados del intergrupo francés (IFM)[414] y del "*Medical Research Council*" (MRC) del Reino Unido[415]. Sin embargo otros tres estudios randomizados: el del grupo español "PETHEMA"[416], del francés "MAG"[417] y del "Intergrupo Americano"[418] no encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre ambos. Una revisión sistemática publicada en 2007, con un meta-análisis de estudios randomizados y controlados, encuentra una diferencia favorable al TASPE en la SLE, pero no en la

SG[402]. Se ha descrito que, en los pacientes quimiosensibles y candidatos a un TASPE pero que por diferentes motivos no se llegó a realizar, presentan una supervivencia que no difiere de la del grupo a los que sí se efectuó dicho TASPE, lo que puede indicar que también existe un sesgo en la selección en los pacientes de los estudios publicados[419].

El concepto de Terapia Total (TT) en el MM fue descrito por el grupo de Barlogie en Arkansas; inspirado en un protocolo de leucemias del Hospital Infantil St Jude comprende la aplicación secuencial de una inducción con una QT sin resistencias cruzadas, un doble TASPE en “tandem” y un mantenimiento posterior con interferon- $\alpha$ , con lo que se obtiene una mejor RC y supervivencia[420]. Publicaron en 2006 sus resultados en TT a 15 años: la supervivencia era del 17% y el 7% continuaba libre de enfermedad[421]. Otros estudios como el francés[422] y el italiano[423] indican que el beneficio de un segundo TASPE se restringe únicamente a los pacientes que no alcanzaron una muy buena respuesta parcial (> 90% de reducción de CM) o una RC con el primero. La recomendación actual propone recoger suficientes “stem cell” para poder efectuar dos TASPE en aquellos pacientes elegibles: los que se obtiene una RC o una muy buena respuesta parcial tras el primero permanecerán en observación y el segundo TASPE quedaría para tratar una recaída, y en el caso de no obtener la respuesta deseada tras el primero se efectuaría el segundo TASPE en tandem[318]. Una revisión Cochrane de 2012 no se pronuncia sobre el papel del TASPE en tandem en primera línea[424].

Los factores de mal pronóstico implicados en el TASPE son niveles de  $\beta$ 2MG elevada (>2,5 $\mu$ g/mL), existencia de 2 ó más regímenes de QT previa, que el TASPE se efectúe a los 3 años del diagnóstico del MM y el uso de radioterapia (RTP) previa[425]. Una serie con 127 pacientes con MM y un TASPE, tras 12 años de seguimiento, muestra una supervivencia global del 24,9% y una supervivencia libre de enfermedad del 3,1%; la supervivencia se relaciona con la edad ( $\leq$  55 años), un nivel de  $\beta$ 2-MG al diagnóstico

< 3 mg/L y de la realización de un TASPE en tandem[426]. Los recientes avances en el tratamiento del MM están cambiando la estrategia del TASPE en los últimos años, y actualmente debe incluirse en una estrategia global de inducción, consolidación y mantenimiento[427].

El trasplante alogénico (ALO) en el MM es aplicable tan solo a un pequeño grupo de pacientes dada la dificultad de encontrar una compatibilidad HLA y por la elevada edad que presentan los pacientes con un MM[428]. Es la única aproximación terapéutica con intención curativa que tenemos[269]. Puede conseguir una RC entre el 40-60%, y unas respuestas muy prolongadas con más de 10 años de seguimiento[429]. Esta eficacia se debe en gran parte al efecto injerto contra tumor[430]. El principal problema es, junto a la escasez de donantes compatibles, su elevada mortalidad entre un 20-40% en el primer año por el rechazo[425, 431, 432]. Se ha descrito que, tras un primer TASPE convencional, el realizar un segundo ALO ofrece mejores resultados que los obtenidos con un segundo TASPE en tándem[433]. De todas formas en 2010 el IMWG aconseja indicar un ALO en el MM únicamente en el contexto de ensayos clínicos y en Centros experimentados[434].

El trasplante alogénico no mieloablativo, “mini-alotrasplante” (mini-ALO) o trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida (TIR) es otra alternativa terapéutica con una menor morbimortalidad[435]. El régimen de acondicionamiento habitual consiste en fludarabina y MEL, con una tasa de respuestas completas entre el 22-44% y una mortalidad asociada al procedimiento, del 20%[436-438]. Una estrategia utilizada por algunos grupos consiste en reducir la carga tumoral mielomatosa con un TASPE y posteriormente realizar un TIR, con lo que se obtiene una elevada tasa de remisiones completas (73%) y una mortalidad asociada al procedimiento en torno al 20%[439]. Ambos procedimientos, ALO y mini-ALO, deben encuadrarse en una estrategia global en la terapia del MM, ya que todavía no se consideran procedimientos estandar[440]. Una guía publicada en 2015 por la Sociedad Americana de Trasplantes de Sangre y Médula ósea actualiza el estado actual del TASPE[441].

## 5-NUEVOS FÁRMACOS

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos para tratamiento del MM, gracias a un mejor conocimiento de su patogenia e interacciones del microambiente medular con la célula mielomatosa [442], lo que ha representado un enorme avance[326]. Sus efectos adversos son múltiples, sobre todo en pacientes añosos, pero son predecibles y manejables mediante una monitorización adecuada y con el ajuste de dosis pertinente[443, 444]. Estas nuevas estrategias terapéuticas, más onerosas, requieren de estudios adecuados que evalúen su relación coste-efectividad[340, 445]. Con los nuevos fármacos se obtienen unas tasas de RC similares a las de un TASPE, lo que de confirmarse en nuevos estudios cambiaría todo el protocolo terapéutico del MM[446]. Comentaremos brevemente los IMiDs del inglés (“*immunomodulatory drugs*”): la talidomida (TAL) y la lenalidomida (LEN), y el primer inhibidor de los proteosomas, bortezomib (Velcade®, VEL).

### A-FARMACOS INMUNOMODULADORES (IMiDs).

**1.- TALIDOMIDA (TAL):** fue introducida por el laboratorio alemán Grünenthal en 1957 para tratar la ansiedad y el insomnio y, en mujeres embarazadas, para la prevención de las náuseas matutinas; se comercializó en Europa, Japón, Australia y Canadá; en el año 1961 se encendió la alarma tras relacionarla directamente con graves efectos teratógenos, sobre todo focomelia, detectados en miles de bebés, quedando proscrita[447]. La TAL se utilizó posteriormente, de forma muy restringida y controlada, en la lepra (eritema nodoso), en la enfermedad de Behçet, en la enfermedad injerto contra huésped y en la infección por VIH (úlceras orales y síndrome consuntivo)[447, 448]. En 1994 D’Amato, en estudios sobre córnea de conejo, describió que TAL tiene propiedades antiangiogénicas[449]. La angiogenia se sabe que es un proceso clave en la patogenia de las varias hemopatías malignas[450]. La esposa de un paciente médico afecto de un MM se rebeló contra el curso fatal de su marido e investigó posibles alternativas terapéuticas, entre ellas la posibilidad de un tratamiento antiangiogénico; asesorada por el Dr Folkman planteó al Dr Barlogie la posibilidad de emplear la TAL en

su caso[36]. Se realizó primero un estudio piloto con 5 pacientes y posteriormente se puso en marcha un estudio (n = 84 pacientes), publicado en 1999, con TAL en enfermedad refractaria, obteniendo un 32% de respuestas[451]. Por fin existía un nuevo fármaco con actividad antimielomatosa tras más de 3 décadas de sequía[452]. Si se asocia TAL con dexametasona (TAL-DEX) las respuestas ascienden al 50%[453], y mejoran hasta un 65% si se asocia TAL con esteroides y ciclofosfamida[454, 455]. No es eficaz en los plasmocitomas extramedulares, de hecho ninguno de los 11 pacientes de una serie respondieron a TAL frente a un 60% de respuestas en los 27 pacientes restantes que no los presentaban[456]. La combinación de TAL-DEX como tratamiento de primera línea ha proporcionado resultados muy esperanzadores con una tasa de respuestas de entre el 64%[457] y el 72% incluyendo un 16% de RC[458]. Con la combinación de melfalán, prednisona y TAL se obtiene un 90% de respuestas con un 22% de RC[459]. Los efectos secundarios más frecuentes de la TAL son sedación, constipación y astenia que se presentan en el 60% de los pacientes, y hasta en el 30% se presenta una neuropatía periférica que puede ser irreversible, por lo que se debe efectuar un riguroso control clínico y suspenderla al presentarse los primeros síntomas[460]. Los pacientes con MM tratados con TAL asociada a dexametasona, adriamicina o melfalán presentan una elevada frecuencia de trombosis venosa profunda (TVP)(10-28%), lo que obliga a instaurar una anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular[457, 461]. Otra ventaja es que la TAL se excreta mínimamente por el riñón y sus metabolitos no se acumulan si existe una IR[462].

**2.- LENALIDOMIDA (LEN):** Es un derivado de la TAL, la segunda generación de IMiDs, con una mayor potencia pero con menos efectos secundarios en cuanto a sedación, estreñimiento y neuropatía; sin embargo provoca toxicidad hematológica (neutropenia en grado moderado o grave) y también TVP[463, 464]. Con lenalidomida/dexametasona (LENDEX) la neutropenia grado 3/4 se detecta en el 31% de los casos lo que obliga a reducir dosis de LEN y a utilizar de forma intermitente factores estimuladores de granulocitos (G-CSF)[465]. Fue introducida en el año



2004[466]. En estudios fase I/II en pacientes con MM avanzado se ha obtenido una tasa de respuestas del 38% con un 6% de RC con lenalidomida[467]. La asociación LENDEX es superior a dexametasona en pacientes con un MM refractario o en recaída[468]. Se han publicado consensos para el uso correcto de la lenalidomida tanto en el MM[469] como en otras neoplasias hematológicas[470]. LEN se excreta por riñón por lo que no se utilizó en estudios pivotaes en los pacientes con IR (CrP > 2,5 mg/dL)[471].

Se han publicado en 2013 que el empleo de IMiDs de tercera generación, como la pomalidomida, obtiene resultados muy prometedores en el MM resistente y recidivante, por lo que ha recibido una aprobación acelerada para esta indicación por parte de la FDA y la EMEA[472].

#### **B- INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS. BORTEZOMIB (VELCADE™, VEL):**

En el año 2004 los Drs. Ciechanover, Hershko y Rosen reciben el premio Nobel por el descubrimiento de la vía ubiquitina-proteasoma para la degradación de proteínas; ubiquitina daba el beso de la muerte a las proteínas mal plegadas para así ser reconocidas y degradadas por el proteasoma, poco después se sintetizaba una molécula el *dipeptidyl boronic acid* que inhibía de forma irreversible la actividad catalítica de la subunidad del proteasoma, con lo que las proteínas mal plegadas no se degradan y se acumulan convirtiéndose en tóxicas para la célula, acarreado su apoptosis[36].

El bortezomib se presenta como un éster bórico de manitol e inhibe reversiblemente el proteosoma 26S, obteniendo un efecto anti proliferativo y antiapoptótico[473]. Fue sintetizado en el año 1995 y se utilizó por primera vez en humanos en 1999[466]. Fue aprobado en los años 2003 y 2004, por la FDA y por la EMEA respectivamente, como una QT de segunda línea para el MM[474]. Los pacientes tratados con bortezomib obtenían una supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente superior a los tratados con DEX[475]. Nuestro Servicio publicó en 2008 su experiencia favorable con bortezomib (n= 39 pacientes), en el MM en recidiva o refractario[476]. Estos excelentes resultados propiciaron la puesta en marcha

de numerosos ensayos clínicos en los que se investigó la eficacia del bortezomib y pasó a ser un tratamiento de primera línea, bien sólo o en combinación con otros fármacos[477, 478]. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarreas y astenia (40-50%), trombocitopenia (35%), fiebre (35%) y neuropatía periférica o dolor neuropático (36%) que, a diferencia de la que produce con TAL, es reversible en el 70% de los casos[479-481]. En un metanálisis de Cochrane de 2016 se encuentra que los MM tratados con VEL obtiene beneficios en la respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en comparación con los que no lo reciben[482].

Las pautas habituales usadas actualmente en el tratamiento del MM son Lenalidomida y Dexametasona, Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona, Bortezomib, Talidomida y Dexametasona y Bortezomib, Ciclofosfamida y Dexametasona[114]. En un estudio reciente del Southwest Oncology Group (SWOG) la segunda pauta obtuvo una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global que la primera[483]. Otro estudio randomizado reciente nos indica que la tercera pauta es superior a la cuarta[484].

Nuevos fármacos como el carfilzomib[485] (un nuevo inhibidor del proteosoma), la pomalidomida (otro IMiD)[486], la bendamustina[487] y diferentes anticuerpos monoclonales[488, 489] están intentando encontrar su lugar en la estrategia terapéutica del MM[490].

La inmunoterapia en el MM, a pesar de sus múltiples enfoques, no ha conseguido todavía ningún impacto significativo[491].

## **RESUMEN DEL TRATAMIENTO**

En la actualidad el tratamiento de un MM se planifica en función de si el paciente es candidato o no a un TASPE, bien sea por su edad o comorbilidades asociadas[492]. La adecuación y cuantificación de los resultados en los diferentes tratamientos, que están en continua evolución, pueden generar hasta conflictos filosóficos como acertadamente publica un grupo de expertos[493]. En pacientes frágiles mayores de 75

años la elección del tratamiento puede ser complicada dado el riesgo beneficio-toxicidad[494].

a) Candidato a TASPE: El regimen de inducción más eficaz en la actualidad es bortezomib, talidomida y dexametasona (BTD) o bortezomib, lenalidomida dexametasona (BLD); la agencia Europea del Medicamento acaba de aprobar el régimen BTD como induccion pretrasplante[28]. Esta QT triple con un inhibidor de proteosoma y dexametasona, junto con talidomida o lenalidomida, obtiene 1/3 de respuestas completas tras 4-6 ciclos de inducción; una respuesta parcial es la minima considerada óptima para realizar un TASPE; la recogida de las celulas madre debe efectuarse despues del tercer o cuarto ciclo[495].

b) No candidato a TASPE: se intentará administrar el tratamiento que con la menor toxicidad induzca la mayor tasa de remisiones[496]. Personalizamos el tratamiento según la vulnerabilidad del paciente: edad, fragilidad y comorbilidades asociadas[497]. Podemos escoger entre pautas con o sin alquilantes[495]. Seis estudios aleatorizados, cuyos resultados se agrupan en un metaanálisis con 1685 pacientes, han comparado la combinación de talidomida + MP (MPT) frente a clásico MP; en todos ellos aumento la tasa de respuestas parciales (64% frente a 37%) y la supervivencia libre de progresión (mediana: 20 frente a 15 meses); si bien sólo en tres se obtuvo una prolongación significativa de la supervivencia global (con una ventaja de 6 meses de mediana)[498]. La lenalidomida también se ha comparado con MP (MPL); los resultados de un estudio aleatorizado muestran que MPL seguido de lenalidomida de mantenimiento es superior a MPL sin mantenimiento y a MP con supervivencia libre de progresión de 31 frente a 14 y frente a 13 meses para MPL+L, MPL y MP respectivamente si bien no hay diferencias en la supervivencia global[499]. Otra alternativa con lenalidomida consiste en utilizarla sin agente alquilante, combinada sólo con dexametasona en dosis de 40 mg/semanales[500]; este esquema hasta progresión se ha comparado con LD (18 ciclos) y con MPT en un estudio con mas de 1600 pacientes; los resultados muestran una ventaja significativa para LD continuo tanto en

supervivencia libre de progresión (25,5 frente a 20,7 frente a 21,2 meses respectivamente) como en supervivencia global (59,4%, 55,7% 51,4% a los 4 años, respectivamente)[495]. El grupo español fue el primero en investigar la eficacia de bortezomib en combinación con MP (MPB) a través de un estudio piloto que propició un importante estudio aleatorizado internacional en el que se confirmó la superioridad de MBP frente a MP tanto en respuestas (71% frente a 35%, con 30% frente a 4% de respuestas completas) como en tiempo hasta progresión (24 frente a 16 meses) y supervivencia global (13 meses de diferencia: 56 frente a 443 meses)[501]. El grupo español e italiano han constatado que el empleo de dosis semanales de bortezomib seguida de mantenimiento con bortezomib + talidomida o prednisona reduce la toxicidad y prolonga la supervivencia libre de progresión a cifras cercanas a los 3 años[502].

Existe riesgo de segundas neoplasias en los MM tratados, tanto con las pautas de QT convencionales como con nuevos fármacos como la LEN, por ello es necesario adecuar los diferentes tratamientos disponibles e individualizarlos en función del riesgo, alto o bajo, para intentar minimizar esta grave complicación[503]. También se ha descrito un aumento de eventos cardíacos respecto a la población general en los MM tratados con  $\geq 3$  fármacos[504].

## **6-MANTENIMIENTO**

La mayoría de los pacientes con un MM que responden al tratamiento inicial entran en la llamada fase de meseta o de "plateau", que se caracteriza por un periodo de estabilidad clínica y biológica, en el que la masa tumoral permanece estable a pesar de la persistencia del CM y de las células mielomatosas en la médula ósea[505]. Al llegar a esta fase la QT no es útil, y el prolongar innecesariamente un tratamiento alquilante puede dar lugar a la aparición de un síndrome mielodisplásico o a una leucemia aguda secundaria[506]. El preocupante problema de las segundas neoplasias tras el tratamiento del MM ha sido objeto de una revisión en 2012[503]. Esta fase de meseta remeda, clínica y biológicamente, al estado de una GMSI, pero con una diferencia fundamental, y es que todos los pacientes que se encuentran en la fase de

“plateau” acaban recayendo[505]. El interferón  $\alpha$ , se utilizó con resultados discordantes, y del que existe un metaanálisis de 1.543 pacientes incluidos en 12 estudios aleatorizados que lo compara frente a la abstención terapéutica, observando un leve incremento en la duración de la respuesta y en la supervivencia global[507]. La dosis habitual es de 3 millones de unidades por vía subcutánea 3 días por semana, dosis que deben ajustarse en caso aparición de toxicidad hematológica o clínica (en un 30% de los casos se debe disminuir y en otro 20% se tiene que suspender)[508, 509]. También se ha descrito que el uso de corticoides a días alternos produce un aumento en la duración de la respuesta[510], pero en la actualidad no se indica, con un nivel de evidencia II y grado de recomendación B[509]. El grupo francófono del mieloma (IFM) publicó en 2006 que el uso de TAL y pamidronato como mantenimiento tras un TASPE en tandem fue superior a no utilizar ninguna terapia o al pamidronato en monoterapia, con una supervivencia libre de evento a 3 años del 52%, 36% y 37% respectivamente y una supervivencia global del 87% vs el 77% y el 74% a los 4 años; concluyendo que la TAL es una terapia efectiva en el mantenimiento[511]. También se ha propuesto el uso de LEN con un aumento de las segundas neoplasias[512]; es útil únicamente si se empleó como inducción[513]. El VEL administrado cada 2 semanas se ha utilizado en los MM de riesgo intermedio y alto como mantenimiento en ensayos en fase III[514]. Un documento de consenso del IMWG en 2012 indica que la terapia de mantenimiento en el MM aún no está establecida, y que debe individualizarse en cada caso mediante una valoración cuidadosa de su potencial beneficio frente al riesgo[515]. El UK Myeloma Forum publicó en 2014 sus recomendaciones sobre la consolidación y el mantenimiento en el MM[516].

## **BIFOSFONATOS**

Los bifosfonatos son útiles en el manejo de los eventos óseos del MM[517, 518]. Previenen el aumento de las lesiones óseas y sus complicaciones, disminuyen las fracturas patológicas, la necesidad de radioterapia o de cirugía traumatológica, los episodios de hipercalcemia tumoral y el dolor óseo[519]. Proporcionando por todo ello

un aumento en la calidad de vida[520]. El ácido zoledrónico es el bifosfonato de elección para el tratamiento de la hipercalcemia del MM, ya que tiene una repuesta más rápida y un tiempo hasta recurrencia mayor que con pamidronato[92]. Hay controversia acerca de su posible efecto antitumoral, unas publicaciones lo afirman[521, 522], mientras otras lo niegan[523]. Existen recomendaciones de grupos de expertos para su uso[524, 525]. Se utiliza en infusión mensual durante 2 años y posteriormente se ajusta a la situación del paciente: en aquellos que no reciben QT activa se suspende y en caso contrario se continua con una infusión cada 3 meses[318]. Una revisión publicada describe sus efectos adversos[526]. Se han descrito nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad ósea del MM que son prometedoras para el desarrollo de nuevos fármacos[527].

Una guía de consenso publicada 2011 describe detalladamente el manejo del soporte en diferentes problemas asociados al MM: anemia, coagulopatía, infecciones, dolor, neuropatía periférica, vómitos, estreñimiento/diarrea, mucositis, astenia y cuidados paliativos al final de la enfermedad[528]. La vacunación en el MM es un tema controvertido por su menor efectividad en estos pacientes[529].

## **H) VALORACION DE LA RESPUESTA**

La valoración de la respuesta al tratamiento en el MM es difícil ya que con una QT convencional casi nunca se conseguían respuestas completas, sino diversos grados de remisión parcial[530]. Por lo que se describieron diferentes patrones de respuesta basados en datos clínicos y de laboratorio[531]:

**1-Respuesta objetiva estable:** se da entre el 40-50% de los casos y consiste en una disminución del CM mantenida al menos 4-6 meses.

**2-Respuesta objetiva de corta duración:** aquí se sigue de una recaída muy rápida, se da en el 10-20% de los casos.

**3-Respuesta mínima:** el CM disminuye <50% , y se acompaña de una mejoría de las manifestaciones clínico-biológicas de la enfermedad.

**4-Enfermedad estable:** en pacientes con una gran cantidad de CM, pero sin otras manifestaciones clínicas salvo el síndrome de hiperviscosidad o las infecciones de

repetición, aquí el CM permanece estable a pesar que se les administre la QT y su pronóstico es similar a aquellos que alcanzan una respuesta objetiva estable.

**5-Fracaso terapéutico:** progresión de la enfermedad, se da en el 30-40% de los casos, y constituye junto con los que muestran una respuesta rápida y de breve duración, el grupo de peor pronóstico, con una mediana de supervivencia inferior a un año.

Los criterios de respuesta fueron inicialmente desarrollados por el “*Chronic Leukemia-Myeloma Task Force*” (CLMTF) en el año 1968 y exigían un umbral de disminución del CM sérico/urinario  $\geq 50\%$  del valor inicial, sin embargo los criterios del “*Southwest Oncology Group*” (SWOG) propuestos en el año 1972 eran más rigurosos, y exigían una disminución  $\geq 75\%$  en el CMS y/o un descenso  $\geq 90\%$  en la proteinuria de Bence-Jones[269].

Tras el advenimiento del TASPE, el ALO y el mini-ALO, así como los nuevos fármacos antimielomatosos, se ha mejorado mucho la calidad de las respuestas por lo que han aparecido nuevos criterios. Hasta hace poco se usaban los del “*European Blood and Marrow Transplant*” (EBMT) conocidos como criterios de Bladé (1998)[532]. En la actualidad, y ya que existen nuevos métodos como la citometría de flujo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la determinación de las CLL, se utilizan los Criterios de Respuesta Internacionales Uniformes[533] que contemplan la categoría de RC estricta y la de muy buena respuesta parcial o RC casi completa, y que fueron revisados en el año 2011 por el IMWG[333]. En 2016 el IMWG ha publicado unos nuevos criterios de respuesta y de enfermedad mínima residual dado el avance en la detección de células tumorales residuales mediante citometría de flujo o secuenciación genética, y las nuevas técnicas de imagen como el PET que permiten una mejor detección de la enfermedad residual extramedular[534].

## **I) PRONOSTICO**

A pesar de los tratamientos actuales el MM se sigue considerando como enfermedad incurable, salvo en casos anecdóticos[535]. Algunos pacientes fallecen a los pocos meses del diagnóstico y otros gozan de una supervivencia superior a los 10 años[28]. En la última década gracias a un mejor diagnóstico, a un soporte adecuado y a los nuevos tratamientos se ha mejorado su mediana de supervivencia (24 meses en los años 80, 36-42 meses de la actualidad)[408, 536-538]. En EEUU se ha observado un aumento de la supervivencia del MM a los 5 años estadísticamente significativo, del 26% en los años 1975-77 al 37% en el periodo 1999-2005[539]. Se ha duplicado la mediana de supervivencia de la década de los 90, que era de alrededor de 3 años, gracias a la introducción de los nuevos fármacos con mecanismo de acción distinto al de la quimioterapia convencional, especialmente los inhibidores de proteosoma (bortezomib) y los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida)[28]. También se ha implicado al tipo de Hospital donde se trata a un paciente con MM en su supervivencia; pero una publicación reciente no encuentra diferencias significativas entre un Hospital Universitario y un Comarcal[540]. En 2016 se ha publicado una revisión sobre los avances en el conocimiento del pronóstico en el MM que actualiza el estado de la cuestión[541].

## **J) FACTORES PRONOSTICOS**

Carbone en el año 1967 publica el primer trabajo sobre factores pronósticos en el MM en una serie de 112 pacientes; describe que la hemoglobina, la calcemia, la función renal y la capacidad funcional influyen en su supervivencia[76]. En la práctica clínica tienen un valor pronóstico real tanto los factores intrínsecos al propio paciente como son la edad y su capacidad funcional (“performance status”) que reflejan la capacidad de tolerancia a la QT y el riesgo de complicaciones, así como las características propias de la clona mielomatosa, su citogenética y actividad proliferativa, y un marcador que refleja la carga tumoral la  $\beta$ 2MG[269].



Los estudios a partir de factores pronósticos son beneficiosos para conocer mejor las características del MM, su grado de agresividad y repercusión sobre la supervivencia, incluir a los pacientes para estudios clínicos de forma más homogénea y poder compararlos, escoger cual es el tratamiento más adecuado y poder identificar nuevas dianas terapéuticas[542].

En una serie de 1027 pacientes con MM de la Clínica Mayo, entre 1985 y 1998, y tras un análisis univariante se obtuvieron los siguientes factores pronósticos: estado funcional 3 o 4, albumina sérica < 3g/dL, edad  $\geq$  70 años, CrP  $\geq$  2 mg/dL, plaquetopenia (< 150.000/mm<sup>3</sup>),  $\beta$ 2MG (> 4 mg/L), índice de replicación plasmática  $\geq$  1%, hipercalcemia ( $\geq$  11 mg/dL), anemia (Hb < 10 g/dL) y plasmocitosis medular ( $\geq$  50%)[278]. Describimos a continuación estos y otros factores pronósticos recogidos en la literatura:

#### **1-Factores clínicos:**

a) **Estado funcional clínico o *performance status***, un intento de cuantificar la capacidad del paciente de valerse por sí mismo, es el que más valor tiene por su probada influencia sobre la supervivencia[543]. La escala más utilizada es la diseñada por el "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) publicada en el año 1982[544] (TABLA).

b) **Edad** se asocia con un IPI alto y es un factor importante de mortalidad, la pérdida de años de vida en el MM es mayor que en otras muchas neoplasias, siendo de > 30 años en los menores de 40 años, disminuyendo a 5 años en los mayores de 80 años[329]. El MM en pacientes jóvenes (menores de 50 años) tiene una mayor supervivencia ya que se comporta de manera más indolente[545, 546]. También la edad es importante para determinar si el paciente puede ser candidato a un TASPE, lo que repercute sobre el control del MM y su supervivencia[547]. Sin embargo tras la realización del TASPE los menores de 40 años no tienen mayor supervivencia que el grupo comprendido entre 41-65 años[548].

c) **Sexo**: en algún trabajo se ha destacado un peor pronóstico para el sexo femenino[549]. Sin embargo en MM

d) **Raza** no ha demostrado ser un factor pronóstico “per se”, pero sí lo es el status económico que muchas veces conlleva[550].

e) **Pérdida ponderal** superior al 10% implica un peor pronóstico[551].

f) **La fiebre** no infecciosa, secundaria al propio MM, se relaciona con una supervivencia media de 3 meses[552].

g) El **debut con una infección** también se ha relacionado con un peor pronóstico[553].

h) La **afectación extraósea** en el MM comporta un mal pronóstico, y puede afectar virtualmente a cualquier órgano o sistema; las imágenes por TAC, RMN o TAC-PET son inespecíficas[554].

**2-Parámetros hematológicos**: son factores desfavorables la anemia[555], la leucopenia y trombopenia al diagnóstico[556], la VSG elevada[557], el grado[558] y el tipo de infiltración medular[559, 560]. Las variantes morfológicas de la célula plasmática: madura, intermedia, inmadura y plasmoblástica tienen diferente valor pronóstico[561], lo que ha permitido crear incluso un sistema de estadiaje basado en la morfología de la CP[562]. El MM plasmablástico tiene una supervivencia muy inferior, cursa con mayor incidencia de IR, hipercalcemia, proteinuria de Bence-Jones y presenta un índice mayor de proliferación celular[563].

**3-Insuficiencia renal (IR)**: La IR es un factor adverso reconocido[564]. Fue descrito por Carbone en 1967 (la definió por unos niveles de urea > 30 mg/dL): en el grupo con IR la mediana de supervivencia fue de 9,5 meses frente a los 17 meses de los que tenía una función renal conservada[76]. En el primer “*MRC myelomatosis trial*” (1975) la IR fue el factor pronóstico más importante de supervivencia[565]: los que presentaban cifras de urea de 13 mmol/L tuvieron una supervivencia de 2 meses frente a los 37 meses del grupo con urea de 6,5 mmol/L; en el segundo[566] y tercer MRC la IR permaneció como factor pronóstico[567]; sin embargo en el cuarto congreso

celebrado en 1984 la IR ya no fue un factor pronóstico independiente, quedando la B2MG como el más importante[568]. Un estudio multicentrico con 198 MM concluye que tener un FGe < 30 mL/min fue el factor pronóstico más relevante para la supervivencia[564].

**4-Hiperuricemia:** Se ha descrito como factor predictivo negativo de supervivencia[558].

**5-Hipercalcemia:** Disminuye la supervivencia, así con un valor > 12 mg/dL se obtiene una mediana de supervivencia de 8-12 meses[569, 570]. Sin embargo en otras series este dato no se confirma[571]. También se describe como un factor pronóstico favorable para la recuperación renal en los MM que precisan hemodiálisis[572]. En pacientes ≥ 65 años se ha descrito como un factor pronóstico independiente[573].

**6-LDH (lactato deshidrogenasa sérica) elevada:** La LDH cataliza la transformación reversible de piruvato a lactato en la glucólisis y es un importante marcador en las neoplasias hematológicas[574]. Una LDH elevada se asocia al MM agresivo con un comportamiento pseudolinfomatoso, ya que este parámetro refleja su actividad proliferativa[575, 576]. También se ha descrito como factor pronóstico complementario al ISS (en los subgrupos bajo e intermedio)[577]. El R-IPI ya la incluye[120].

**7-Albúmina:** La albúmina se sintetiza por el hígado y constituye casi el 70% de las proteínas plasmáticas, teniendo un papel fundamental en el transporte molecular y en el mantenimiento de la presión oncótica; la presencia de hipoalbuminemia es indicativa de un MM muy activo[578], al catabolizarse más rápidamente y/o inhibirse su síntesis[579]. En el año 2005 se ha incluido en el IPI junto a la B2MG[580].

**8-Afectación esquelética:** Los pacientes con lesiones líticas tienen peor pronóstico que aquellos que presentan una radiología ósea normal o una osteoporosis generalizada[581]. Durie y Salmon observaron que el grado de afectación esquelética era el parámetro que mejor se correlacionaba con la masa tumoral y establecieron una escala[169]:

- 0: radiología normal o lesión lítica única
- 1: osteoporosis generalizada
- 2: lesiones osteolíticas múltiples
- 3: destrucción esquelética extensa y/o fracturas mayores.

Así en una serie las lesiones óseas grado 0-1 tuvieron una mediana de supervivencia de 32 meses, frente a 20 meses cuando la afectación era más extensa[582]. Su actualización, la escala Durie-Salmon PLUS, incluye nuevas técnicas de imagen como son la RMN de cuerpo entero y el PET-TAC[308].

**9-Tipo de inmunoglobulina monoclonal:** Varios trabajos describen que los pacientes con un MM isotipo IgG tienen mejor pronóstico que aquellos que con un MM IgA[549, 555], así la mediana de supervivencia en los primeros oscila entre 25-48 meses y en los IgA entre los 11-21 meses. Sin embargo otras publicaciones refieren una supervivencia similar[583, 584]. Un estudio internacional (2005) concluye que la supervivencia en los MM IgG es de 49 meses, en los MM IgA es de 40 meses y en el MM de Bence-Jones es de 35 meses[580], y es peor si es por CL $\lambda$ [585]. El MM IgD presenta peor pronóstico, con una mediana de supervivencia en torno a un año[586]. El MM no secretor puede tener mayor supervivencia que el secretor[587].

**10-Respuesta al tratamiento:** Una buena respuesta al tratamiento es el factor individual de mejor pronóstico[553]. Obtener una RC implica mayor supervivencia que si se trata de una RP (5,1 vs 3,3 años)[588]. Una larga fase de “plateau” tras la primera respuesta y el responder a una QT de rescate son también factores pronósticos favorables[589]. Una respuesta muy rápida a la QT comporta peor pronóstico[104, 581]. Pero hoy en día debemos matizar este aserto, si tiene un índice de proliferación tumoral bajo una respuesta rápida se debe a una buena sensibilidad de la clona a los citostáticos, pero si la respuesta es rápida con una clona de proliferación celular alta la recaída temprana es la norma[590]. .

**11-Beta 2 Microglobulina ( $\beta$ 2MG):** La  $\beta$ 2MG es una proteína de bajo peso molecular (11.000 Da) que se encuentra en la membrana de todas las células nucleadas

constituyendo la cadena ligera del complejo de histocompatibilidad (HLA); la  $\beta$ 2MG pasa al torrente circulatorio como resultado del recambio celular; sus niveles aumentan con la edad y el deterioro del filtrado glomerular y tiene valor pronóstico en los síndromes linfoproliferativos[591]. Es uno de los factores pronósticos fundamentales[592-594]. Su influencia en la supervivencia se ha confirmado en estudios univariantes[571] y multivariantes[595]. Utilizar la  $\beta$ 2MG sin corregir con el filtrado glomerular aporta información como marcador tumoral[596]. Se ha incluido en el año 2005 en la escala IPI junto a la albuminemia[580]. Un trabajo reciente concluye que la  $\beta$ 2MG es un predictor independiente de progresión en el MMQ[597]. También es un factor pronóstico de recuperación de función renal en aquellos pacientes que precisan hemodiálisis[572]. La identificación de  $\beta$ 2MG sérica libre (cadenas pesadas HLA libres de clase I) se correlaciona bien con la masa tumoral sin estar influenciada por la función renal[598]. En el año 2009 se ha elaborado un sistema de estadiaje basado en sus niveles[599].

**12- Proteína C reactiva:** Es otra variable de riesgo para la supervivencia[557]. Es un reactante de fase aguda que se produce por los hepatocitos en respuesta a las citocinas pro-inflamatorias, en particular a la interleukina 6 (IL-6), y de forma indirecta refleja a la IL-6, un factor de crecimiento tumoral reconocido en el MM[600].

**13- Cadenas ligeras libres en suero (CLL)[601].** Predicen la respuesta al tratamiento[602]. Un rápido descenso tras la terapia inicial puede indicar un MM agresivo y de peor pronóstico[295].

**14- Índice de proliferación celular o “Labeling Index”(LI):** Proporciona una valiosa información para predecir el curso de la enfermedad y permite distinguir a las formas agresivas de los estados quiescentes[9, 603]. Se utiliza habitualmente el índice de marcado con timidina tritiada, que si es  $\geq$  del 3% indica mal pronóstico, y si es  $<$  del 1% es favorable[604]. También permite identificar a los pacientes en fase de “plateau” con mayor riesgo de progresión si su LI está elevado[605].

**15- Contenido de ADN celular:** Por citometría de flujo se observa que el 30-80% de las células mielomatosas presentan aneuploidía y se ha relacionado con una supervivencia menor[606]. El 80% de las aneuploidías son hiperdiploides y el 20% hipodiploides, esta última se observa con frecuencia en el MM de CL y en los MM resistentes al tratamiento[607, 608], indican peor pronóstico[609], aunque otros autores no lo confirman[610].

**16-Enfermedad biológica:** Inicialmente se creía que solo el 30% de los MM presentaban alteraciones citogenéticas, pero gracias a la hibridación in situ y a las técnicas moleculares hoy se sabe que este porcentaje es mucho mayor[611]. Las anomalías más frecuentes son las traslocaciones del cromosoma 14q32 (en torno al 40%) que provocan yuxtaposición del gen de la cadena pesada de las Igs frente a diversos genes, la segunda anomalía más frecuente es la ganancia del brazo largo del cromosoma 1, que se observa hasta en el 50% de los casos y se asocia a otra anomalía que es la delección del cromosoma 13 (dato de mal pronóstico) y la delección de p53[612]. Con FISH podemos detectar delección de t(11;14), t(6;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del 17p13, 1q+, y diversas trisomías; con citogenética convencional (cariotipo) detectamos la delección de 13, monosomía del 13 o hipodiploidia, y nos permite estratificar al MM en riesgo alto y estandar[117]. Otra clasificación define al MM en tres grupos: riesgo alto (del 17p13, t(14;16), t(14;20). LDH  $\geq$  2 veces el valor normal, leucemia de plasmáticas y expresión genética de alto riesgo), riesgo intermedio (t(4;14), del13 o hipodiploidia por cariotipo convencional y ganancia de 1q) y riesgo estandar (trisomías, t(11;14) y t(6;14))[613]. La expresión de ciclina D1 junto con su patrón de traslocación se han utilizado para crear una escala pronóstica con 8 grupos[614].

## **K) ESCALAS PRONOSTICAS**

Inicialmente se identificaban parámetros relacionados con la masa tumoral[555]. En 1975 Durie y Salmon (TABLA 6) propusieron un sistema de clasificación del MM por estadios (I, II y III) con una mediana de supervivencia aproximada de 6.5, 5 y 2 años

respectivamente[615]. Correlacionaron criterios analíticos (hemoglobina, calcemia corregida con la albúmina, cuantía del CM en sangre/orina, creatinina sérica) y radiográficos (escala de afectación ósea) con la masa tumoral, pero esta escala quedaba limitada por una categorización inadecuada de las lesiones óseas[616].

Posteriormente Greipp et al[580] desarrollaron en el año 2005 el “*International Staging System*” (ISS/IPI) (TABLA 6) basado en los datos obtenidos sobre 11.171 pacientes, que utilizando 2 parámetros bioquímicos sencillos: la albúmina y la beta-2-microglobulina ( $\beta$ 2MG) definen 3 grupos pronósticos:

1- riesgo bajo con valores de  $\beta$ 2MG  $\leq$  3,5 mg/L y albúmina  $\geq$  3,5 mg/dL, mediana de supervivencia de 62 meses

2- riesgo intermedio con  $\beta$ 2MG  $\leq$  3,5 mg/L y albúmina  $<$  3,5 mg/dL o  $\beta$ 2MG de 3,5-5,5 mg/L, mediana de supervivencia de 44 meses

3- riesgo alto, con  $\beta$ 2MG  $>$  5,5 mg/L, mediana de supervivencia de 29 meses

El IPI es una herramienta pronóstica robusta, incluso en el contexto de una IR, ya que en el estadio 3 el grado de IR no tiene un impacto pronóstico, a pesar de su fuerte asociación con niveles elevados de  $\beta$ 2MG[617]. El tener una IRC estadio 5 de la clasificación de K/DOQI es un factor de mal pronóstico complementario a tener un IPI 3[618]. La clasificación de Durie-Salmon se correlaciona mejor con la masa tumoral mielomatosa mientras que el IPI lo hace mejor con su pronóstico[619]. Se han comparado ambos sistemas pronósticos, concluyendo que los dos son predictivos para el tiempo de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, siendo el de Durie y Salmon superior en una comparación estadística formal usando el “score” Brier[620].

Los avances recientes en el conocimiento aplicado a la biología molecular del MM, han permitido a la Clínica Mayo en 2007 elaborar una escala pronóstica: riesgo alto (15%), riesgo intermedio (10%) y riesgo estandar (75%), con varias actualizaciones en años sucesivos, y que esta orientada a emplear correctamente el

arsenal terapeutico disponible y poder óptimizar así los resultados[117-119]. En 2016 la Clínica Mayo ha publicado su ultima revisión sobre diagnóstico y tratamiento del MM, incidiendo en su clasificación molecular, ya que el MM es en realidad un grupo de diferentes neoplasias de células plasmáticas con citogenéticas muy diversas[337].

En 2015 se publica el IPI revisado (R-IPI) por el IMWG que combina los elementos del IPI y otros biológicos como la presencia de anormalidades citogenéticas de alto riesgo o niveles elevados de LDH; se desarrolló a partir de 11 estudios con 3060 pacientes afectos de un MM de reciente diagnóstico con datos de su IPI, FISH y LDH, con tres grupos pronosticos definidos: estadio I (n=871) ( $\beta 2\text{MG} \leq 3,5 \text{ mg/L}$  y albúmina  $\geq 3,5 \text{ mg/dL}$ ), LDH normal y si delección del(17p), t(4;14) o t(14,16) por FISH; sin tener datos de su supervivencia media; II (n=1894) no cumple criterios ni de estadio I ni III; con una mediana de supervivencia de 83 meses y estadio III (n=295) con un IPI III ( $\beta 2\text{MG} > 5,5 \text{ mg/L}$ ) y elevación de LDH y/o detección por FISH de del(17p), t(4;14) o t(14,16) con una supervivencia media de 43 meses[120].

## **FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA**

**1-MIELOMA NO SECRETOR:** El MM no secretor representa del 1-3% de los casos[621]. No se detecta el CM, ni en sangre ni en la orina, mediante electroforesis, inmunolectroforesis o inmunofijación; pero en la mayor parte de los casos sí que se puede demostrar, mediante métodos inmunohistoquímicos o por inmunofluorescencia, la presencia de una proteína monoclonal en el citoplasma de las células plasmáticas, los llamados mielomas “no excretores”; en caso de no detectarse sería el llamado MM “no productor o no secretor auténtico[28]. Este tipo de MM presenta mejor supervivencia y menor incidencia de IR[622, 623].

**2-MIELOMA IgD:** Fue descrito por primera vez en 1965 por Rowe y Fahey[624]. Representa el 2% de todos los MM[625]. La electroforesis sérica pone de manifiesto un CM en el 60% de los casos, el resto presenta una hipogammaglobulinemia o un proteinograma aparentemente normal[84]. Se observa en pacientes más jóvenes y tiene



un curso clínico más agresivo con menor supervivencia[586, 626]. Es muy parecido al MM tipo BJ desde el punto de vista clínico-biológico, así en una serie de 53 casos se observó IR en el 33% de los casos, plasmocitomas extramedulares y amiloidosis asociada en el 19%, con una supervivencia media de 21 meses[625].

**3-MIELOMA IgM:** El MM tipo IgM es excepcional ya que representa menos del 0,5% de todos los MM[627]. Es una entidad diferente a una MW que con frecuencia se presenta con lesiones osteolíticas, anemia, hipercalcemia e IR[628]. Es obligado hacer un diagnóstico diferencial además de la MW con otras patologías que también pueden cursar ocasionalmente con un CM tipo IgM, tanto del ámbito onco-hematológico: linfomas no Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica crónica (LLC), amiloidosis AL, como de la esfera autoinmune (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, anemia hemolítica)[629]. En 2010 se ha publicado una serie grande (n = 21 casos) con una supervivencia media de 30 meses, similar a la de otros tipos de MM, pero menor que la descrita en la MW[630].

**4-LEUCEMIA DE CELULAS PLASMATICAS:** Fue descrita por Kyle en 1974 con una serie de 17 casos[631]. Queda definida por la presencia en sangre periférica de  $> 2 \times 10^9/L$  de células plasmáticas en la fórmula leucocitaria o bien una proporción superior al 20%; puede ser primaria, al momento del diagnóstico (60%), o bien secundaria en las fases finales de un MM (40%), con una incidencia global del 2%[632]. En comparación con los enfermos de MM aquí se presentan más alteraciones citogenéticas (del 13q, del 17p, t[11-14]) y suelen tener un contenido de DNA diploide o hipodiploide y fenotipo más inmaduro[28]. Su curso clínico es más agresivo que el de un MM clásico, presentando mayor afectación extramedular, anemia, trombocitopenia, hipercalcemia e IR[633]. El pronóstico es muy malo, con una supervivencia media de 7-11 meses, que todavía es menor (2-7 meses) si trata de una leucemia plasmática secundaria a un MM en recurrencia o refractario[634].

### **3.- FUNCIÓN RENAL**

El riñón es primordial para mantener la estabilidad del medio interno “*milieu intérieur*” mediante la eliminación o retención selectiva de agua, electrolitos y otros solutos; esto se consigue mediante tres procesos a) filtración de la sangre circulante a través del glomérulo para generar un ultrafiltrado en el espacio de Bowman, b) reabsorción selectiva del fluido tubular hacia la sangre a través de las células epiteliales del túbulo renal y c) secreción selectiva desde la sangre pericapilar al fluido tubular[635]. El deterioro de la función renal (FR) conduce, según su patocronia, a dos situaciones clínicas:

1.- **Insuficiencia renal aguda (IRA)**. Se caracteriza por una rápida pérdida de función que genera un acúmulo de productos derivados del metabolismo del nitrógeno (urea y creatinina), una disminución de la diuresis o ambos, antiguamente se llamaba “fracaso renal agudo” (“*acute renal failure*”) pero hoy en día se prefiere la denominación de “injuria o daño renal agudo” (“*acute kidney injury*”)[636]. Su incidencia es de más de 5.000 casos/millón de habitantes/año, de los que 295 casos/millón de habitantes/año requieren de diálisis[637]. Tiene una prevalencia del 1-9% en los ingresados en planta, aumentando hasta el 40% en los pacientes con sepsis en una UCI[638].

Se han empleado múltiples parámetros para definirla (elevación de urea/creatinina séricas, disminución del filtrado glomerular, disminución de la diuresis, necesidad de tratamiento sustitutivo); en una revisión reciente encontramos dieciséis fórmulas[639]. El grupo ADQI intentó determinar la intensidad de la IRA mediante la utilización del sistema **RIFLE**, acrónimo de las palabras inglesas: **Risk**, **Injury**, **Failure**, **Loss** y **End**, desarrollado durante la segunda conferencia de consenso “*Adequate Dialysis Quality Initiative*” (ADQI) celebrada en Vincenza en el año 2002, que utiliza los siguientes parámetros: descenso del filtrado glomerular basal, aumento de la CrP y/o disminución de la diuresis, que conforman los tres primeros elementos del acrónimo (**RIF**), siendo sus dos últimos la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución (**LE**)[640]. La clasificación **SIRE** es otra propuesta que se basa en cuatro pilares: factores predisponentes (**Susceptibility**), naturaleza y momento de actuación de la causa

etiológica (*Insult*), respuesta del riñón a la agresión sufrida (*Response*)(siguiendo los mismos criterios de la clasificación RIFLE) y sus consecuencias finales sobre otros órganos (*End organ consequences*)[641]. La clasificación **AKIN** (*Acute Kidney Injury Network*) fue creada por un nuevo grupo de trabajo, formado por la mayoría de los autores que constituyeron la ADQI y/o que sugirieron el sistema SIRE, y auspiciada por las Sociedades Internacionales de Nefrología y Medicina Intensiva[642]. En 2012 la Kidney Disease Improving Global Outcomes (**KDIGO**) publicó otra clasificación con tres estadios de gravedad, pero contemplando dos tiempos para definir a la IRA: incremento de 0,3 mg/dL de la concentración de CrP en 48 horas o un aumento igual o superior al 50% del valor basal de la misma en 7 días[643].

2.- **Insuficiencia renal crónica (IRC)**, es un trastorno heterogéneo que afecta estructural y/o funcionalmente al riñón, definido por un FGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o una lesión renal que debe mantenerse durante al menos 3 meses[644]. La IRC representa un grave problema de salud pública, ya que en muchos casos se encuentra infradiagnósticada[645, 646]. Supone una elevada morbimortalidad, así como un importante consumo de recursos al Sistema Nacional de Salud[647]. El coste anual en España asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de la IRC se estima en más de 800 millones de euros[648]. Su prevalencia en la población general del país es del 9,17% según datos publicados en 2010 por el estudio EPIRCE[649], pero en los ancianos supera el 20%[650].

El filtrado glomerular (FG) es el mejor índice para evaluar la función renal[651]. Un aclaramiento se puede definir como el volumen de plasma que se depura completamente de una sustancia en relación al tiempo, de forma que tras determinar la concentración de una sustancia en plasma y en orina durante un periodo de tiempo establecido puede efectuarse un cálculo estimado del mismo[652]. En personas jóvenes ( $\leq 30$  años) el FG se encuentra en torno a 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para varones y 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en mujeres; estos valores de normalidad del FG se ven influidos por la edad, el sexo y la superficie corporal; así con la edad, y de forma fisiológica, el FG

desciende unos 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por cada década a partir de los 40 años hasta llegar a un 50% del valor inicial a los 80 años[653]. Es muy importante diferenciar en los ancianos dos conceptos bien distintos, el de filtrado glomerular disminuido acorde a su edad (algo fisiológico) y el de IRC, que ya implica tener una enfermedad, es decir una mayor probabilidad estadística de morbimortalidad del individuo afecto no relacionada con la edad[654].

El FG no puede medirse directamente, pero puede ser estimado a través de la medición del aclaramiento urinario de diferentes sustancias tanto exógenas como la inulina (considerada el "gold estándar"), 99-Tm-DTPA, Cr-EDTA, iohexol o iotalamato, todas ellas de elevado coste y no aptas para la práctica clínica, como endógenas[651]. Las características ideales de una sustancia endógena para el cálculo del FG serían tener una producción y concentración constantes en plasma, estar libre de unión a proteínas plasmáticas, presentar una baja variación biológica intraindividual y que su filtrado sea libre a nivel glomerular, es decir que no haya reabsorción ni secreción tubular ni tampoco aclaramiento extrarrenal[655]. La creatinina (Cr) es el principal marcador endógeno del FG[636]. La cistatina-C, una proteína producida por todas las células nucleadas del organismo, también se ha propuesto más recientemente, ya que la medida de su concentración sérica proporciona una estimación al menos tan exacta como la de la Cr ajustada por edad, sexo y raza en la población con IRC, pero no se utiliza todavía en la práctica clínica[656]. El peso molecular de la Cr es de 113 Da, deriva del metabolismo de la creatina y de la fosfocreatina, se encuentra casi de forma exclusiva en tejido muscular y se filtra libremente por el glomérulo[653]. Se ha utilizado durante muchos años como un marcador rápido y sencillo para determinar la función renal, pero tiene el inconveniente de que su producción es proporcional a la masa muscular, y que sus valores se ven influidos por la edad, el sexo, la raza (los negros tienen mayor masa muscular en relación a su peso), la dieta y diferentes fármacos[652]. Se precisan de grandes pérdidas en el aclaramiento de creatinina (ClCr), mayores del 50%, para poder detectar unos mínimos incrementos en sus valores plasmáticos[657].

Un pequeño aumento de la creatinina plasmática (CrP) por encima de los valores considerados normales se corresponde con descensos importantes del funcionalismo renal al tener una relación hiperbólica, sobre todo en mujeres de edad avanzada y en individuos con una masa muscular exigua[658]. En la IRC, estadio 4, el cálculo del CICr produce una sobrestimación del FG al estar aumentada la secreción tubular de creatinina[653]. Por ello la valoración de la función renal no debe de hacerse utilizando únicamente los niveles de CrP[659]. Esta limitación podría aminorarse si usamos una determinación del aclaramiento de creatinina (CICr) en una orina de 24 horas, aunque con este método se sobreestima el FG auténtico; una correcta recogida de la orina durante todo un día es engorroso, se producen errores con facilidad, sobre todo en ancianos y niños y representa una importante carga laboral, lo que dificulta su uso a nivel ambulatorio[653].

Clásicamente se ha utilizado la fórmula de Cockcroft-Gault (CG):  $CICr = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 72 \times CrP$ , tiene en cuenta el incremento de la CrP que tiene lugar con el aumento de peso y el sexo (factor de corrección  $\times 0,85$  para el sexo femenino) así como la disminución de la CrP que se produce con la edad; fue publicada en el año 1976 en Canadá en un estudio con 236 pacientes de raza blanca, con edades comprendidas entre 18 y 92 años, mayoritariamente de sexo masculino (209 varones) con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7mL/min mediante un análisis de regresión[660].

En el año 1999 en EEUU, en un estudio con 1070 pacientes (adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y con una IRC) Levine et al publicaron una ecuación resultado de un análisis retrospectivo del estudio "Modification of Diet in Renal Disease" capaz de estimar el FG (FGe) que no el CICr, denominada MDRD-7, mediante un análisis de regresión múltiple con 6 variables: CrP, urea, albúmina séricas, edad, sexo y raza utilizando como medida del FG el aclaramiento con  $^{125}I$ -iotalamato que presento un valor medio de 40 mL/min[661]. Sin embargo esta ecuación predictiva del FG no es adecuada en varias circunstancias: peso corporal extremo (IMC mayor de

35 kg/m<sup>2</sup> o inferior a 19 kg/m<sup>2</sup>), grandes alteraciones en la masa muscular (amputaciones, pérdida de la masa muscular, enfermedades musculares o parálisis), insuficiencia renal aguda, embarazo, hepatopatía grave, edema generalizado y ascitis[662]. El mismo grupo de Levine publicó al año siguiente una versión simplificada, la MDRD-4, tras eliminar dos variables, la urea y la albúmina, pero manteniendo la misma eficacia que la fórmula original y siendo más operativa:  $FG = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$ ; con esta fórmula calculamos un FGe, no el CICr como en la fórmula de CG, y no precisamos conocer el peso del paciente; sus resultados se expresan en mL/min/1,73m<sup>2</sup>[663]. Hasta la llegada de la CDK-EPI, promovida por el mismo grupo y que la ha sustituido, esta fórmula abreviada se aplicaba de forma automática a todos los resultados del autoanalizador emitidos por los laboratorios de Bioquímica[664]. Ambas ecuaciones, CG y MDRD-4, fueron evaluadas en numerosos grupos de población distintos a los originales, revelando una concordancia moderada entre ambas fórmulas, con un diferente perfil según se opte por una u otra[665, 666]. Así la ecuación MDRD-4 infraestima el FG en personas sanas, ya que inicialmente fue diseñada para pacientes con IRC[665]. Otro problema se da en los mayores de 75 años, observándose que aquí la fórmula de CG infraestima el cálculo respecto a la MDRD-4 [667]. Los estudios de evaluación de ambas fórmulas en amplios grupos de población concluyeron que MDRD-4 era más precisa que la fórmula de CG[668].

Otra causa de error en la estimación del FG es la gran variabilidad en los valores de la CrP obtenidos según los diferentes métodos de laboratorio empleados para medirla; por ello y para reducir este sesgo “The National Kidney Disease Education Program Laboratory Group” propuso en 2006 que todos los laboratorios determinasen la CrP mediante el método de Jaffé con trazabilidad al método de referencia de espectrometría de masas-dilución isotópica (“*Isotopic Dilution Mass Spectrophotometry*” o IDMS)[669]. En general, el valor obtenido es menor que con los métodos antiguos, y no debemos olvidar que tanto la fórmula de CG como la MDRD-4 fueron publicadas en

los años 1976 y 1999 respectivamente, es decir antes de que se determinase la CrP de forma estandarizada, por lo que se obtienen con ellas unos valores falsamente elevados del FG[670]. Para corregir este error en el año 2006 se modificó la ecuación MDRD-4 y pasó a llamarse MDRD-IDMS para poder aplicar los valores de la CrP obtenidos con el nuevo método[671]. El método de CG no se ha modificado, y con una CrP estandarizada tiene mayor sesgo y dispersión, y menor exactitud y precisión; algunos autores opinan por ello que no debería utilizarse hasta que se adapte su fórmula y sea nuevamente validado[670].

En 2006 se elaboró un documento de consenso auspiciado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular y la Sociedad Española de Nefrología sobre el uso de estas ecuaciones en adultos que recomienda la utilización de la ecuación MDRD-4, o MDRD-IDMS, si el método utilizado para la creatinina tiene trazabilidad respecto a IDMS, y plasmar sus resultados en todos los informes emitidos por los laboratorios de Bioquímica cada vez que se realice una determinación de CrP en una rutina, indicando el valor resultante si fuese  $\leq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (la ecuación MRDR no fue testada para valores  $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ )[672]. El punto de corte FGe  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  fue definido por representar, aproximadamente, la pérdida de la mitad del funcionalismo renal normal en un adulto[673]. El Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital adoptó estas recomendaciones, mediante la ecuación MDRD-IDMS con fecha 16-6-2008. Actualmente ha sido sustituida por CDK-EPI tras un periodo de transición en el que se emitían los resultados del FGe obtenidos por ambas ecuaciones.

En el año 2002 se publican los criterios que definen y estratifican a la IRC por la KDOQI (*"Kidney Disease Outcomes Quality Initiative"*) de la *"National Kidney Foundation"*[674]: a) presencia de un FG  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses; b) presencia de una lesión renal (alteraciones histológicas en la biopsia renal, presencia de albuminuria, proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario, o mediante técnicas de imagen) con o sin descenso del FG durante idéntico periodo de tiempo, y estratificándose a la IRC en 5 estadios.



Posteriormente en 2008 las guías NICE recomendaron subdividir al estadio 3 de la KDOQI en dos subgrupos: el 3A definido por un FG entre 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y el 3B definido por un FG entre 30-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y utilizar el sufijo “p” para los casos con albuminuria (cociente albúmina/creatinina en orina simple > 30 mg/g) para poder identificar mejor aquellos casos con mayor riesgo vascular y que cursan con una progresión más rápida de la IRC[675]. En 2008 se elaboró un documento de consenso por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) basado en la KDOQI que propone nuevas recomendaciones para el seguimiento y tratamiento óptimo de los pacientes con IRC, aportando criterios unificados y concisos, e indicando cuando es el momento más oportuno para derivar al Nefrólogo que son asumibles por todo el personal sanitario[662]. Se había observado, que al emitir de forma rutinaria el cálculo del FGe en todos los resultados bioquímicos se habían incrementado notablemente las consultas con el Nefrólogo, fue la llamada “epidemia de la IRC”[676]. En 2014 se ha publicado un nuevo consenso para la detección y manejo de la IRC avalado por 10 sociedades médicas españolas[677]. Está basado en las guías KDIGO de 2012[678]. Mantiene los mismos grupos que definen a la IRC y los asocia con el cociente albuminuria/creatinina en orina (< 30 mg/g, 30-300 mg/g y >300 mg/g)(TABLA 4); indica cuando debe controlarse al paciente por Atención Primaria de forma más o menos estrecha, y cuando debe remitirse al Nefrólogo, propone el número de visitas anuales según su riesgo, valora los factores predictivos de la IRC, se indican pautas para la prevención del daño cardiovascular y la actitud a seguir en las múltiples situaciones clínicas que plantean estos pacientes, así como el uso apropiado de fármacos y contrastes radiológicos, el manejo del tratamiento renal sustitutivo y la paliación en la fase de uremia terminal.

En 2009 Levey et al publicaron una nueva ecuación, que se obtuvo a partir de una regresión lineal para estimar el logaritmo del FG que se denominó CKD-EPI; fue desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos participantes en 10 estudios clínicos, con distintas características clínicas, con y sin enfermedad renal, y con un

amplio rango de valores de FG medido mediante aclaramiento de iotamalato (media 68 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, DE 40 mL/min/m<sup>2</sup>); se utilizaron los mismos parámetros que la fórmula MDRD (creatinina sérica, sexo, raza y edad) con diferentes versiones de la fórmula en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina[679]. Presenta mayor exactitud y mejora la capacidad predictiva del FG (especialmente entre valores de 60 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), del riesgo de mortalidad global y cardiovascular, y de presentar una IRC terminal[680]. La CDK-EPI reclasifica hacia estadios con un valor de FGe superior a un importante número de individuos, en especial a las mujeres con edad inferior a 70 años y a las personas de raza blanca, que eran catalogadas previamente como IRC grado 3 por la fórmula MDRD-IDMS[681]. Esta nueva fórmula la ha sustituido, teniendo en cuenta la obligación por parte de todos los laboratorios de utilizar una determinación de CrP estandarizada mediante trazabilidad al método de referencia, ya que en caso contrario no puede aplicarse[682]. Una revisión metodológica concluye que la fórmula CDK-EPI es más exacta que la MDRD-IDMS[683], pero no aporta una ventaja manifiesta para los estadios 4 y 5 de la KDOQI[670].

En ancianos (población mayor de 70 años) se han desarrollado nuevas ecuaciones tanto para estimar el FGe ("*Berlin Initiative Study*", BIS)[684] como para discriminar si el descenso del FGe (< 60 mL/min) es debido a un proceso fisiológico asociado al envejecimiento o por el contrario se trata de una verdadera IRC (fórmula de hematocrito, urea y género, HUGE)[685].

## **4.-INSUFICIENCIA RENAL Y MIELOMA MULTIPLE.**

## INTRODUCCION

La insuficiencia renal (IR) es un hallazgo frecuente en el MM, así en un estudio demográfico efectuado en los Países Nórdicos (n=1.353 pacientes), se detectó una IR al momento del diagnóstico (definida por una CrP > 1,5 mg/dL) en el 31% de los casos; se estimó un aclaramiento de creatinina (CICr) mediante la fórmula de CG a un subgrupo de 1.206 pacientes observándose que la incidencia de IR fue aún mayor, hasta el 49%[686]. En otra gran serie de MM publicada (n=1027 pacientes) casi la mitad de ellos presenta unos niveles de CrP  $\geq$  1,3 mg/dL al diagnóstico[278]. Un nivel de CrP > 1,5 mg/dL también se detecta en el 29% de los casos de otro estudio con 775 pacientes[687]. Otra publicación con 494 pacientes describe que entre un 20-25% de los casos de MM se presentan con una IR al diagnóstico, con niveles de CrP  $\geq$  2mg/dL[688]. El Greek Myeloma Study Group con una cohorte de 756 pacientes reporta un 21% de IR utilizando también el criterio CRAB para IR[689]. Estas cifras tan variables se deben a las características del Hospital donde se recogen los casos (terciario, monográfico...) y, por otra parte, a los criterios no uniformes utilizados para definir que es una IR en estos casos[690].

La IR puede no deberse exclusivamente al MM, ya que la mayoría de los pacientes tienen más de 60 años, en muchos casos incluso más, por lo que pueden presentar cierto grado de IR por causas muy prevalentes en su grupo etario como son la HTA o la diabetes mellitus[691]. Por otra parte la detección de un CM en añosos puede ser algo incidental sin guardar relación alguna con la afectación renal dada su alta prevalencia[692].

Durie y Salmon en el año 1975 publicaron una clasificación pronóstica para el MM (n=71 pacientes) relacionando la carga tumoral mielomatosa por estadios (I, II, III) con la función renal: subgrupo A sin IR (niveles de CrP < 2 mg/dL), y subgrupo B, con IR (niveles de CrP  $\geq$  2 mg/dL); concluyendo que para cada estadio, con una carga tumoral baja, intermedia o alta, la IR es el mayor predictor de respuesta y supervivencia, con una mediana menor de 1 año (12 meses para el estadio II-B y 6 meses para el III-

B)[169]. En el año 2003 se publican los criterios de clasificación de las GM por el “*Internacional Myeloma Working Group*” (IMWG), en los que se define al MM como sintomático si existe un daño visceral nominado mediante el acrónimo inglés CRAB (*hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions*) y definen la IR como tener una CrP  $\geq 2$  mg/dL[139]. En 2010 en un artículo del IMWG sobre MM e IR se recomendó que el filtrado glomerular estimado (FGe) mediante la ecuación MDRD-4 (“*Modification of Diet in Renal Disease*”) sea el parámetro definitorio de la función renal en el MM y debe clasificarse en 5 estadios de acuerdo con la KDIGO[693]. Se deben determinar a todos los pacientes con un MM los siguientes items CrP, urea, iones y calcular el FGe mediante la fórmula MDRD-4 (o MDRD-IDMS si la CrP está estandarizada mediante trazabilidad al método de referencia) tanto al momento del diagnóstico como durante su seguimiento; las fórmulas RIFLE y AKIN pueden ser más apropiadas en caso de presentarse como una IRA pero aún no están validadas en este contexto; el FGe estratifica la función renal de acuerdo con la clasificación KDOQI, siempre y cuando los niveles de CrP estén estabilizados; también se utiliza para definir y cuantificar el grado de reversibilidad de la IR[694]. Una actualización del IMWG publicada en 2014 redefine a la IR en el MM como CrP  $\geq 2$  mg/dL o un CICr  $< 40$  mL/min estimado mediante las fórmulas MDRD-IDMS o CDK-EPI[168]. En 2016 se han publicado por el IMWG unas recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la afectación renal en el MM que aconsejan que se use la ecuación CDK-EPI de forma preferente o en su defecto MDRD para determinar la función renal cuando la CrP esté estabilizada (grado de recomendación A); los cinco estadios de de la CKD deben utilizarse para clasificar a estos pacientes (grado de recomendación A) y en caso de una IRA RIFLE y AKIN son apropiadas pero deben evaluarse de forma prospectiva (grado de recomendación C)[695]. La Cystatina-C sérica también se ha utilizado para definir a la IR en el MM ( $> 0.95$  mg/dL) en un grupo de 157 pacientes con un MM de novo, siendo más sensible que la CrP[696].

Aunque el grado de insuficiencia renal en el MM es habitualmente moderado, con niveles de CrP < 4 mg/dL, hasta en un 10% de los casos debuta con una IR grave que requiere diálisis[697]. En una revisión publicada en el año 2005 en EEUU (n = 375.000) sobre IR terminal se observa que el 0,88% de los casos corresponden a un MM[698]; muchos de ellos precisan terapia de sustitución renal[699]. De hecho el MM es la neoplasia que con más frecuencia se dializa[700].

Por otra parte, y en algún momento de su evolución, otro 25% de los pacientes con MM desarrollarán también una IR[701], lo que ensombrece su pronóstico[702]. Esta IR tardía es menos probable en los MM no productores de CL nefrotóxicas y en aquellos que no debutaron con una IR[703].

El riesgo de presentar una IR en el MM se ha relacionado con el isotipo de inmunoglobulina involucrada, así un estudio demográfico con 1353 pacientes se describe IR en el 25% de los MM IgG, en el 31% de los MM IgA, en el 52% de los MM de BJ (sobre todo si excretan por orina > 10g/24 horas de CLL) y en el 100% de los MM tipo IgD[686]. En la patogenia de la IR es primordial que existan CLL en orina, de forma que el grupo sin proteinuria de BJ presentó tan solo un 2% de IR, mientras que este porcentaje se incrementó hasta el 50% si la proteinuria de BJ era positiva y en cuantía elevada[704].

En un artículo titulado “gammapatia monoclonal con significado renal, cuando una GMSI no es de significado incierto ni indeterminada” se reconoce la existencia de otras lesiones renales detectadas por una biopsia que se asocian a una GMSI; otros autores las denominan “*Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease* con GMSI” o “glomerulonefritis con GMSI”[705].

Las causas principales de una IR en el MM son el riñón del mieloma (RMM) y la hipercalcemia[706]. La IR por infiltración renal[707] o por uropatía obstructiva mielomatosa[708] son excepcionales.

## PATOGENIA

Las células plasmáticas producen un exceso de CL (40%) sobre las cadenas pesadas[287]. Estas circulan en sangre como CL libres (CLL), bien como monómeros (predominio del tipo  $\kappa$  con 25 kd) o bien como dímeros (predominio del tipo  $\lambda$  con 50 kd), con una vida media muy corta, entre 2-6 horas, ya que enseguida son filtradas por el glomérulo[90]. Las CLL se reabsorben en el túbulo proximal mediante endocitosis tras unirse a un receptor de membrana glicoproteico, el complejo cubilina/megalina, responsable de la mayor parte de su absorción[709]. Posteriormente se produce su catabolismo final en el interior de los lisosomas, vía endosómica/lisosómica y ácido dependiente[703]. Una pequeña cuantía de CLL también sufre degradación tras su unión al receptor de la membrana citoplásmica[710]. Su depuración es muy eficiente ya que sólo se detectan en orina 1-10 mg de CLL policlonales cada día[711]. En una IR grave la vida media de las CLL aumenta hasta los 2-3 días, permaneciendo los riñones expuestos durante más tiempo a ellas[712]. Gran parte de las manifestaciones renales en el MM suceden por los efectos tóxicos de las CLL sobre las células del túbulo proximal, las más abundantes del riñón[710]. Las CLL se detectan en la orina (proteinuria de BJ) cuando se excede la capacidad de la nefrona para metabolizarlas[713]. Conviene recordar que un MM se pueden sintetizar más de 85 g/24 horas de CLL monoclonales en comparación con los 0,5-0,9 g/24 horas de CLL policlonales producidas por una persona sana[714]. La proteinuria de BJ está presente en el 20% de los MM “de novo” y aumenta hasta el 60-80% durante el curso de la enfermedad[713]. Se ha comprobado a nivel experimental que una infusión de CLL produce hallazgos patológicos similares a los encontrados en un RMM[715]. En un estudio demográfico con 1353 pacientes el 16% con una IR tenían una proteinuria de BJ < 1 g/24 horas frente al 47% y al 63% con unos niveles entre 1-10 g/24 horas y > 10 g/24 horas[686]. De forma sorprendente también se han descrito casos en los que a pesar de existir una proteinuria de BJ masiva la función renal se encontraba preservada[716]. La denominada “proteinuria de BJ idiopática” es una entidad similar a

la GMSI que implica la aparición de CLL en la orina en escasa cuantía sin producir daño renal; este hallazgo obliga a un seguimiento periódico para vigilar una eventual transformación, aunque tiene menor riesgo que la GMSI[717-719].

El exceso de CLL produce “in vitro” un efecto inhibitor de la endocitosis en las células del túbulo proximal (su lugar de metabolización fisiológico) con una sobrecarga lisosomal, ruptura y liberación de su carga enzimática al citosol, produciendo cristalización, vacuolización y descamación celular[90]. En los túbulos proximales las CLL también inducen la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) que desencadenan la activación del “factor nuclear de activación  $\kappa$ -B”, lo que a su vez induce la síntesis y la activación de varios mediadores inflamatorios: la proteinquinasa activadora de mitosis, la quinasa asociada a señal extracelular y la quinasa Jun N-terminal, causando inflamación y fibrosis intersticial[720]. La formación de peróxido de hidrógeno, tras la oxidación y activación del s-Src (*redox sensible no-receptor* de tirosina quinasa), también se ha implicado en la patogenia del RMM, por un alto nivel de estrés oxidativo[466]. Una endocitosis excesiva de CLL puede desencadenar también apoptosis de las células epiteliales del túbulo proximal e inducir la producción de fibroblastos[721].

Las proteínas con un pI (punto isoeléctrico) de 5,6-7,3 tienden a precipitar en el asa ascendente de Henle o al inicio del túbulo distal, mientras las que tienen un pI < 5,1 lo hacen más distalmente[722]. Las CLL tienen un rango de pI entre 3,5-9,9 debido a la diferente carga eléctrica de sus aminoácidos[712]. La proteína de Tamm-Horsfall (TH) o uromodulina es la glicoproteína epitelial renal más importante en los adultos sanos, tiene 80 kDa y un pI de 3,5, es secretada por el asa ascendente de Henle y juega un importante papel en la génesis del RMM[723]. Tras precipitar las CLL los cilindros se conforman como una sustancia gel-like al quedar atrapados por ella[724]. Las CLL se unen mediante la región CD3R a una secuencia de 9 aminoácidos de la uromodulina, el llamado dominio de la CL, y precipita de acuerdo con su pI, el pH local, la composición aniónica del fluido tubular, el flujo del mismo, y las respectivas concentraciones de CLL



y de uromodulina[725]. Existe una gran variabilidad en la región CDR3 que genera diferentes afinidades por la proteína de TH, lo que explica que puedan existir casos con niveles elevados de CLL (>500 mg/L) sin un RMM[726]. La obstrucción de la nefrona por estos cilindros produce una elevación en la presión tubular lo que a su vez disminuye el FG[712]. Algunos autores opinan que la gravedad de la IR se correlaciona con el daño tubular existente y no tanto con el grado de formación de cilindros[727]. Otros describen que sí existe una correlación clara entre la cuantía de formación de cilindros y el daño renal[269]. La nefrotoxicidad es una propiedad intrínseca a algunas CLL; se observa recurrencia de la IR tras efectuar un trasplante renal y también se observa en estudios con animales a los que les infunden CLL purificadas humanas[728].

Existen otros tipos de lesiones renales menos conocidas en el MM, la necrosis tubular aguda proximal y la inflamación intersticial tubular sin presencia de cilindros[729].

La hipercalcemia es la segunda causa de IR en el MM[245]. La presentan entre un 15-20% de los MM al diagnóstico[269]. Este trastorno metabólico interfiere con la función renal, pudiendo causar una diabetes insípida nefrogénica al disminuir la capacidad de concentración renal, generando poliuria, vasoconstricción y deshidratación; lo que agrava de la hipovolemia y la uremia prerrenal, creandose así un círculo vicioso[703].

Se han descrito varios factores precipitantes agudos en el RMM como son la deshidratación, la hipercalcemia con o sin nefrocalcinosis, la administración de furosemida, los contrastes iodados y el uso de AINEs[712]. La deshidratación produce una estasis tubular que facilita la precipitación de las CLL[730]. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) suprimen la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, que al no ejercer su acción vasodilatadora a nivel las arteriolas aferentes reduce el flujo renal y el filtrado glomerular; todo esto se agrava si concurren una hipercalcemia, la insuficiencia cardiaca congestiva y la deplección de volumen[731, 732]. Diferentes fármacos se han involucrado también en la génesis de la IR:

bifosfonatos[733], aminoglucósidos[734], inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECAS) e inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II)[598].

La nefropatía por contraste yodado (NCI) en el MM fue descrita tras la realización de una urografía intravenosa[691]. En la mayor parte de los casos coexisten tanto una deplección de volumen previa como una excreción de CLL en orina[735]. La prevalencia estimada de NCI en el MM es del 0,6-1,25% en comparación al 0,15% de la población general sana[735]. Los nuevos contrastes yodados no iónicos son más seguros con bajo riesgo de desencadenar una NCI en aquellos pacientes mielomatosos que cursen con niveles de CrP normales y de  $\beta 2\text{MG} < 2,8 \text{ mg/L}$ [736].

Es bien conocido que las inmunoglobulinas (Igs) intravenosas a altas dosis pueden desencadenar una IR[737]. En el MM ñas Igs se utilizan para prevenir infecciones, como terapia sustitutiva de la inmunodeficiencia humoral secundaria que presentan[252]. Pueden inducir una IR grave, potencialmente irreversible[738].

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una causa infrecuente de IR en el MM, como publica en el año 2010 un grupo de expertos[739]. Es una serie de 800 MM únicamente se desarrolló en 9 pacientes[740]. Los factores predictores asociados al SLT son una plasmocitosis medular importante ( $> 70\%$ ), el predominio de plasmablastos, una citogenética desfavorable, la LDH elevada y el MM de CL si se complica con un RMM[740, 741].

## **ANATOMÍA PATOLOGÍA**

La afectación histológica renal asociada a una discrasia de células plasmáticas comprende cuatro entidades[742-744]. Por orden de frecuencia son el RMM o NC (40-63%), la enfermedad por depósito inmunoglobulinas (MIDD)(19-26%), la amiloidosis AL (7-30%) y la disfunción tubular[598]. Los glomérulos están preservados excepto en la amiloidosis AL, habitualmente producida por CL lambda, y en la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas (*Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease-MIDD*) que se asocia a CL del kappa[745, 746]. Una serie de la Clínica Mayo con 190 biopsias renales refiere que los hallazgos relacionados con el CM representan el 73% de los

casos: riñón del MM un 33%, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas un 22% y amiloidosis AL un 21%; los no relacionados representan el otro 25% de los casos: necrosis tubular aguda 9%, arteriosclerosis hipertensiva 6% y nefropatía diabética 5%; también se detecta la glomerulonefritis fibrilar con depósitos de IgG $\lambda$  (1%) y la glomerulopatía inmuntactoide con depósito de IgG $\kappa$  (0,5%); todo ello nos indica que el espectro de las lesiones renales en el MM es más heterogéneo de lo que se pensaba[747].

El hallazgo simultáneo de más de un tipo de lesión es infrecuente, en una serie con 34 pacientes se observó que en 11 de ellos coexistían una MIDD junto a un RMM[748]. Se ha descrito un caso excepcional con coincidencia de 3 lesiones diferentes: NC, amiloidosis AL y MIDD[749].

**1) Riñón del mieloma (RMM) o nefropatía por cilindros (NC):** Es la causa más frecuente de afectación renal en un MM, sucede hasta en 2/3 de los casos[750]. Se debe incluir como diagnóstico diferencial ante toda IR aguda o subaguda que suceda en un paciente mayor de 40 años, aunque no se reconozca la existencia previa de una GMSI; también debemos de pensar en él si concurre una IR con una anemia desproporcionada o con dolor óseo intenso[751].

El sustrato patológico del riñón del mieloma se caracteriza por la presencia de unos cilindros grandes, céreos, laminados, eosinófilos, policromatófilos, que se tiñen con el ácido periódico de Schiff; se localizan en el túbulo distal y colector, están rodeados por células gigantes, y causan dilatación, atrofia tubular y disfunción de la nefrona[752]. Los cilindros están constituidos por CLL monoclonales, proteína de TH laminada y por pequeñas cantidades de albúmina y fibrinógeno[90]. En casos infrecuentes las CLL cristalizan a nivel intratubular, la llamada “nefropatía cristalina”, produciendo una IR de curso más agudo y con peor pronóstico[753, 754]. De hecho actualmente se encuadra al RMM dentro de las cristalopatías[755].

**2) Amiloidosis AL:** Aproximadamente el 15-35% de los pacientes con una amiloidosis AL tienen un MM y el 15% de los pacientes con un MM desarrolla una

amiloidosis AL con expresión clínica habitualmente extrarrenal (macroglosia, síndrome del tunel carpiano y afectación cardíaca)[714]. La frecuencia de asociación entre el MM y el amiloide AL depende del isotipo de inmunoglobulina monoclonal, así en una serie (n = 1705 pacientes) de la Clínica Mayo la incidencia fue del 2% en el MM IgA, del 5% en el MM IgG, del 13% en el MM tipo Bence-Jones y del 19% en el MM IgD[625]. La afectación renal cursa con una proteinuria que puede ser de rango nefrótico por afectación glomerular, con una IR en el 50% de los casos (niveles de CrP > 2mg/dL en el 20%) y un perfil de IRC[690, 756]. Un 5-10% de los pacientes con una amiloidosis AL pueden tener una afectación vascular predominante, en lugar de glomerular, lo que originaría una IR sin síndrome nefrótico[757]. Las fibrillas amiloides están conformadas por el fragmento N-terminal, que comprende la región variable y parte de la región constante de una CL producida por la clona plasmática[743]. Habitualmente están implicadas las CLL $\lambda$  (75%), menos veces las CLL $\kappa$  (25%); ocasionalmente el amiloide está conformado por cadenas pesadas (AH); también se ha descrito, de forma excepcional, la presencia de cilindros amiloides en el túbulo renal[758].

**3) Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas (*Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease* o MIDD):** Es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de CL no amiloidóticas en varios órganos, con predominio renal[759]. El 70% de las MIDD se detectan en el curso de un MM y el 30% se debe a otras causas[760]: amiloidosis AL, enfermedad por depósito de CLL $\kappa$  tipo Randall (subendotelial en la membrana basal glomerular), crioglobulinemia tipo I, GN inmunotactoide/fibrilar y la GN proliferativa con depósito glomerular de IgG, C3 con ultraestructura en forma de microtúbulos organizados[761]. También se ha descrito un depósito mixto con CL y CP o bien exclusivamente de CP[745, 746, 762]. Pueden ocasionar diversos tipos de afectación renal: glomerulopatía granular, glomerulopatía de cambios mínimos, glomerulonefritis membranoproliferativa o mesangioproliferativa o bien formación de semilunas[746]. A veces la biopsia renal remeda a una lesión de Kimmelstiel-Wilson propia de la glomerulonefritis membranoproliferativa[748]. La clínica

consiste en una IR rápidamente progresiva (> 90%), un síndrome nefrótico (45%), HTA, hematuria o bien una proteinuria aislada[763]. El patólogo debe de efectuar un diagnóstico diferencial con una amiloidosis AL, pero en la MIDD el depósito granular no se tiñe con el rojo Congo, no presenta estructura fibrilar por microscopía electrónica y carece del componente P[745]. Se han descrito, de forma excepcional y en un mismo paciente, la presencia glomerular de amiloide AL y de IMDD[764]. Ante toda GMSI que desarrolle una IR no explicada debe buscarse una IMDD, mediante la realización de una biopsia renal; en caso de ser positiva obliga a un tratamiento precoz con QT ya que la evolución a IR terminal es la norma[765]. En aquellos pacientes con una CrP < 4 mg/dL al debut se observa estabilización o mejoría de la IR tras la QT en el 60% de los casos, sin embargo la progresión de la IR acontece en el 82% de los pacientes con niveles de CrP > 4 mg/dL[766]. La presencia concomitante de una diabetes mellitus aumenta el riesgo de IR, por lo que es importante el efectuar un correcto control glucémico[767]. La mediana de supervivencia global es de 4 años, con una supervivencia a 6 meses, 1 año y 4 años del 86%, 66% y 52% respectivamente; los predictores de muerte son la edad (RR 1.06 por año), la presencia de un MM (RR 2,75) y las manifestaciones extrarrenales (RR 2,24)[768].

**4) Disfunción tubular:** en algunos pacientes con MM, el efecto nefrotóxico de las CL se limita a una disfunción del túbulo proximal con preservación del FG, pudiendo ocasionar un síndrome de Fanconi adquirido: acidosis tubular renal proximal (tipo 2), pérdidas de fosfato, ácido úrico, glucosa, aminoácidos y proteínas de bajo peso molecular ( $\beta$ 2MG, proteína transportadora de retinol y alfa-1 microglobulina)[769]. En el 90% de los casos están involucradas las CLL $\kappa$ [690]. Existe un acúmulo de depósitos cristalinos, histiocitarios e intralisosomales, en los túbulos proximales originados por la digestión incompleta de las CLL[770, 771]. También se ha descrito esta tubulopatía en el MMQ[772]. La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos, presentando alteraciones analíticas como glucosuria, hipokaliemia, hipouricemia

inexplicable o una acidosis tubular renal tipo II[773]. Su manifestación clínica consisten en osteomalacia e IR[774].

### **DIAGNOSTICO**

A todos los pacientes con un MM deben tener una determinación de CrP y electrolitos y una electroforesis en una orina de 24 horas (grado de recomendación A)[695].

En la IR asociada al MM los riñones presentan un tamaño normal con un sedimento urinario anodino; la determinación de proteinuria mediante una tira rápida puede dar un falso negativo ya que mide únicamente la albúminuria y no las CLL; pero si empleamos ácido sulfosalicílico este error queda subsanado[90, 775].

La determinación de las CLL séricas ha significado un enorme avance en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades clonales de las células plasmáticas[287]. Así, en una serie con 1.877 pacientes con discrasia de células plasmáticas, mediante una electroforesis sérica y el ensayo de las CLL los autores identifican el 100% de los MM y MW, el 99,5% de los MMQ, el 96,5% de las amiloidosis AL y el 78% los pacientes con enfermedad por depósito de inmunoglobulinas[776]. Ante toda IR inexplicada una determinación de CLL  $\geq 500$  mg/L indicaría la existencia de un muy probable RMN[293, 777]. En los pacientes con IR el rango de normalidad de las CLL es diferente; así Hutchison tras estudiar a 688 pacientes con IR pero sin CM asociado estableció que el nuevo “rango renal” de las CLL oscila entre 0,37 y 3,1, en lugar de 0,26 – 1,65[293]. El análisis conjunto de las CLL en rango renal junto a una electroforesis proteica sérica mejora la rentabilidad diagnóstica[778]. No todas las técnicas para determinar los niveles de CLL en el MM con IR tienen la misma exactitud, como recoge un estudio que compara al método “*Freelite*” con “*Siemens FCL assays*”, observándose que en este último, de más reciente introducción, no se obtienen tan buenos resultados, por lo que parece razonable efectuar mejores estudios antes de comercializar nuevos ensayos de CLL[779]. Las CLL también son predictoras de recuperación renal, ya que si sus niveles se reducen en un 60% tras el inicio de QT

la probabilidad de recuperación renal es del 80%[780]. En la última revisión del IMWG de 2016 sobre MM y afectación renal se aconseja una determinación de CLL a todos los pacientes con MM con un grado de recomendación A[695].

Una biopsia renal está indicada en toda IR grave sin causa evidente[690]. En el MM si detectamos una proteinuria no selectiva o una albuminuria significativa debe efectuarse una biopsia renal para establecer la causa de la IR (grado de recomendación B)[695]. En una serie de 259 pacientes ancianos con una IR aguda grave de causa desconocida, la biopsia renal permitió el diagnóstico de una NC en el 40% de los casos[781]. El riesgo de sangrado en los pacientes con gammopatías fue similar al de un grupo control[782]. Es importante recordar que los hallazgos histológicos obtenidos tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas, ya que definen de forma definitiva tanto el tipo de lesión presente como su grado de actividad, lo que se traduce en una terapia más acertada[710, 783].

Si se sospecha la existencia de una amiloidosis AL asociada a un MM, se debe de efectuar un aspirado de grasa subcutánea[703]. En estos pacientes el aspirado de grasa subcutánea junto con una biopsia de médula ósea puede identificar el amiloide en el 90% de los casos[775]. La rentabilidad de una biopsia renal también oscila en torno al 90%[192]. La biopsia de una glándula salivar menor tiene también una alta rentabilidad diagnóstica, por dicho motivo y por su poca agresividad debería ser la primera prueba diagnóstica a realizar en estos casos según algunos expertos[784].

## **TRATAMIENTO**

El MM es un tumor hematológico que debuta frecuentemente como una urgencia médica, así el año 2007 el 38% de los MM del Reino Unido fueron diagnosticados durante un ingreso hospitalario urgente en comparación con el 23% de otras neoplasias malignas[785]. El diagnóstico y el tratamiento de un MM con una IR asociada se considera una emergencia médica[598]. La presencia de una IR grave se asocia con un alto riesgo de muerte precoz[466]. La IR puede ser irreversible si no se diagnostica y se

trata con prontitud[786]. Por ello se aconseja iniciar una terapia antimielomatosa cuanto antes para reducir así la producción de CLL y mejorar la IR[695].

Es fundamental evitar y corregir las causas precipitantes de la IR[92]. Se debe suspender todo fármaco potencialmente nefrotóxico (AINEs, aminoglucósidos, contrastes radiológicos, IECAS, ARA II y diuréticos) grado de recomendación A[695]. Debemos tratar de forma enérgica la deshidratación y las infecciones concomitantes[726]. La deshidratación agrava la IR en el MM[787, 788]. La hidratación enérgica ( $\geq 3\text{L/d}$  o  $2\text{L/m}^2/\text{d}$ ) debe iniciarse con la terapia antimielomatosa, grado de recomendación B[695]. Se administrará sueroterapia con suero salino fisiológico a 150 mL/hora para producir una diuresis elevada ( $>3\text{ L/día}$ ) y así disminuir la concentración de CLL en el túbulo minimizando con ello su riesgo de precipitación[730]. Con una hidratación adecuada se puede revertir la IR en algunos pacientes[703, 734]. La alcalinización de la orina no parece aportar ventajas (grado de recomendación B)(TABLA5) [695].

La hipercalcemia cuando es leve (10,5-11,6 mg/dL) se trata con hidratación oral o intravenosa; si es moderada ( $\geq 11,6\text{ mg/dL}$ ) requiere una hidratación intravenosa con suero salino fisiológico para promover la excreción renal de calcio[92]. El uso de furosemida i.v. en el MM puede empeorar la IR ya que aumenta la concentración de cloruro sódico intraluminal, que precipita las CLL y promueve la formación de cilindros, por lo que debería evitarse[789]. Debemos vigilar que no se produzca una sobrecarga de volumen, sobre todo en los pacientes oligúricos, monitorizándolos con una toma de presión venosa central[92].

Los bifosfonatos son un grupo de fármacos muy efectivos para la corrección de una hipercalcemia tumoral pero aumentan el riesgo de empeorar una IR existente, pudiendo producir también hipocalcemia[790]. Cuando existe una IR debe ajustarse su dosis en relación al FG y/o aumentar su tiempo infusión[525]. Existe el riesgo de que produzcan una hipocalcemia sintomática y un deterioro de FR, por lo que debe corregirse todo déficit de vitamina D antes de su uso y monitorizar cuidadosamente la



calcemia y la FR[791]. El zoledronato es el bifosfonato de primera elección para tratar una hipercalcemia aguda asociada a un MM, tanto por su rapidez de acción como por su efecto más prolongado comparado con pamidronato[92]. El uso de bifosfonatos en estas circunstancias cuenta con un grado de recomendación A[695]. Sin embargo en la terapia de mantenimiento se prefiere el pamidronato por ser menos nefrotóxico y permitir un ajuste mejor de la dosis en relación a la función renal del paciente: así con un ClCr entre 50-70 mL/min se deben de administrar 90 mg de pamidronato cada 2 meses, cuando el ClCr esté entre 30-50 mL/min administraremos en una infusión de 4 horas 60 mg de pamidronato cada 3 meses, y cuando el ClCr sea menor de 30 ml/min se administrarán 60 mg de pamidronato en una infusión de 6 horas cada 6 meses[792]. El denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación y supervivencia de los osteoclastos, tiene un efecto antirresortivo por lo que se emplea habitualmente en la osteoporosis (60 mg sc cada 6 meses); también está indicado con mayor dosis (120 mg sc cada 4 semanas) en las metastasis óseas[793]. Es superior al zoledronato[794]. Y es capaz de controlar la hipercalcemia tumoral persistente o recidivante refractaria a bifosfonatos[795]. Puede utilizarse con seguridad en el MM con una IR asociada ya que minimiza el riesgo de ocasionar una hipocalcemia grave y prolongada que presentan los bifosfonatos[796]. El IMWG le otorga un grado de recomendación C aconsejando vigilar cuidadosamente la calcemia[695].

La nefropatía por contrastes iodados (NCI) es la tercera causa de IR intrahospitalaria tras la cirugía y la hipotensión arterial[797]. Se define por un aumento absoluto, de al menos 0,5 mg/dL, o relativo, del 25% de los niveles de CrP, con respecto a los niveles basales que ocurre en los tres días siguientes a la administración intravascular de un medio de contraste iodado (CI) en ausencia de otra etiología[798]. Su incidencia es baja en la población general, pero en la IRC y la diabetes, puede incrementarse hasta el 20%, en [799]. La mayoría de los episodios son autolimitados y transitorios, alcanzado la CrP unos niveles máximos entre el tercer y el quinto día, recuperando sus valores normales en una o dos semanas; el daño renal permanente

ocurre en muy pocos casos, y tan solo el 0,4-2% precisan diálisis[800]. El MM era un ejemplo paradigmático de NCI y algunos estudios lo incluyeron como factor de riesgo, pero se ha constatado que dicha NCI es infrecuente si el estado de hidratación del paciente es correcto[735]. Los CI han evolucionado en las últimas décadas con el desarrollo de nuevas moléculas no iónicas y de menor osmolalidad, lo que ha disminuido considerablemente la tasa de reacciones adversas[801]. Existen una serie de medidas para prevenir la NCI en los pacientes de riesgo, especialmente cuando existe un deterioro de función renal previo: a) intentar evitar el uso de CI, sobre todo si el FG está muy disminuido ( $< 30 \text{ mL/min/m}^2$ ) y, evidentemente, utilizar otras técnicas de imagen alternativas que no lo requieran si es factible; de todas formas no existe una contraindicación absoluta si la gravedad o la urgencia de la situación lo requiere, b) conseguir una hidratación intravenosa profiláctica que es la medida más efectiva, habitualmente con suero salino al 0,9% ( $1 \text{ mL/Kg/h}$ ) al menos 6 horas antes y después de la administración del CI, c) medidas farmacológicas como la administración de n-acetil cisteína a diferentes dosis y pautas de administración, obteniendo resultados contradictorios en varios metaanálisis y ensayos clínicos, pero se sigue utilizando dada su prácticamente nula toxicidad y d) profilaxis con técnicas depurativas extrarrenales como la hemodiálisis o la hemofiltración[800]. La administración de bicarbonato sódico puede ser deletérea[802]. El uso de estatinas ha demostrado tener un claro efecto beneficioso en la prevención de la NCI en adultos con diversas patologías como publica un metaanálisis reciente[803].

Existen múltiples contrastes basados en gadolinio que se utilizan para realizar una RMN[804]. En el año 2000 se describió un trastorno cutáneo “escleromixedemalike” en pacientes con diálisis, en 2005 se recoge el término “fibrosis sistémica nefrogénica” (FSN) y en el año 2006 ya se relaciona a esta entidad con el gadolinio, publicando la FDA una alerta, y en 2011 aparecen las primeras recomendaciones para la definición y diagnóstico de la FSN: se desaconseja el uso de gadolinio si nos encontramos con un  $\text{FG} < 30 \text{ mL/min}$ , entre 30 y  $60 \text{ mL/min}$  se deben de contemplar las

máximas medidas de seguridad no pudiéndose repetir otra RMN con contraste en al menos una semana[805]. En la FSN se produce, al no eliminarse correctamente por vía renal, un depósito de gadolinio a nivel vascular y extracelular, con fibrosis y calcificaciones, que genera una disfunción multiorgánica que puede llegar a ser mortal[806]. Hay que tener por ello muy en cuenta dicha toxicidad en todo paciente con un MM y deterioro de función renal.

La hiperuricemia se detecta en más del 50% de los casos y puede contribuir a la IR, por lo que debe tratarse[807].

El uso de colchicina, que disminuye la secreción de la proteína de Tamm-Horsfall en la luz tubular, puede contribuir a prevenir la formación de los cilindros[808].

También se está estudiando, a partir de un modelo en ratón, tratar al RMM sin tratar directamente al MM mediante la administración de una molécula que impide la unión de la proteína de TH a las CLL y evitar así su precipitación, lo que a todas luces parece un abordaje terapéutico novedoso y prometedor[809].

La hemodiálisis es la terapia de elección para aquellos pacientes que desarrollan una IR grave[810]. El MM representa el 2% de todas las causas de diálisis[752, 811]. Es la neoplasia que cursa con más frecuencia con una IRC terminal[700], y fue la primera en la que se recomendó la utilización de la diálisis[812]. Si se consigue sobrevivir en diálisis durante los dos primeros meses, el tratamiento del MM con QT obtiene una respuesta objetiva (RO) del 40% y una mediana de supervivencia en torno a 2 años[697]. Un estudio Europeo de 2010 muestra que la necesidad de una terapia de sustitución renal, en el MM o en la IMDD, ha aumentado en los últimos 20 años, con una supervivencia de 0,91 años en comparación con los 4,46 años que tienen los pacientes dializados por otra causas[813]. Otro estudio publicado en 2014 con 1773 MM consecutivos y no seleccionados realizado entre los años 1991 y 2011 indica que la necesidad de diálisis fue del 3,5% en los diagnosticados a partir de 2005 respecto a las cohortes de 2000-2004 (5,5%), 1995-1999 (6%) y 1990-1994 (5%)[814]. Los MM dependientes de diálisis tienen una mortalidad 2,77 veces mayor que los dializados

por otras patologías[598]. Las causas más comunes de exitus del MM con IR grave en diálisis son la propia neoplasia (36,1%), los eventos cardiovasculares (17,2%) y las infecciones (14,7%)[813].

La diálisis peritoneal ambulatoria continua también se ha empleado en la IRC asociada al MM[815]. A pesar del elevado riesgo de infección intrínseco a este proceder, la tasa de peritonitis registrada (1 episodio cada 14,4 meses) no ha sido inaceptablemente alta[816]. En algún trabajo se recoge incluso una menor tasa de infección que con la hemodiálisis[817].

Se ha propuesto el uso de plasmaféresis como terapia complementaria en la IR asociada al MM (una sesión de recambio plasmático diaria durante 5 días, con un recambio extra los días 7º y 10º si fuera necesario) así como en otras disglobulinemias[818, 819]. Un estudio randomizado, en 29 pacientes con un MM, BJ positivo e IR tratados con plasmaféresis y QT o tan sólo con QT, concluye que la plasmaféresis reduce drásticamente la proteinuria y aumenta la producción de orina, obteniéndose recuperación de la función renal en 13/15 pacientes; mientras que en el segundo grupo se obtienen significativamente peores resultados (mejoría en 2/14 pacientes)[820]. Otro estudio, no controlado ni randomizado, sugiere que los pacientes con un MM avanzado (estadio IIIB) pueden beneficiarse de un recambio plasmático cada 5 semanas durante 3 días consecutivos antes de iniciar la QT, con una supervivencia de 17 meses frente a los 2 meses que presenta el grupo tratado únicamente con QT (MP)[821]. Los pacientes con una IR grave que requieren diálisis ya no se benefician de una plasmaféresis por presentar una lesión estructural grave por cilindros ya establecida[819]. En el año 2005 un estudio, randomizado y controlado, realizado entre 1998 y 2003, concluía que la plasmaféresis no era una medida eficaz al no evidenciar beneficio ni en la supervivencia global, ni en el abandono de diálisis ni en la mejoría de la función renal, se abandonó dicho proceder; este estudio tenía limitaciones dado que no existía una biopsia renal confirmatoria y no se determinaron las CL en suero/orina[822]. Posteriormente otro trabajo con 40 pacientes (22,5% en

dialisis) confirmó la efectividad de una plasmaféresis seriada durante 7 días junto con una QT basada en bortezomib, obteniendo una respuesta renal en 45% y una reducción  $\geq 50\%$  de CLL en el 64,3%; los autores concluyen que es efectiva ante un RMM confirmado por biopsia o con alta probabilidad de tenerlo (niveles de CLL  $> 500$  mg/dL) y si se obtiene una reducción  $\geq 50\%$  de CLL[823]. En la última guía de aferesis publicada en 2016 este proceder se encuadra en la categoría II (segunda línea de tratamiento) con un grado de recomendación 2B (recomendación débil)[824]. En la última revisión de IMWG de 2016 se le otorga un grado de recomendación C[695].

La plasmaféresis elimina el 25% de las CL durante un periodo de 3 semanas, sin embargo una hemodiálisis ampliada (“*cutt-off*”), capaz de dializar a las CLL, elimina hasta el 90% durante un periodo de tiempo similar[825]. En un estudio piloto con 19 pacientes afectados de MM se dializaron diariamente durante 8-12 horas utilizando una membrana Gambro HCO 1100, consiguiendo en 13/19, que ya estaban sin QT, una reducción de las CLL sostenida; en una sesión se disminuían el 69% de las CLL $\kappa$  y el 71% de las CLL $\lambda$ , pudiendo abandonar la dialisis 14/19 pacientes (mediana de 24 días)[826]. Otro estudio multicéntrico con 67 pacientes tratados con dialisis ampliada y QT con los nuevos fármacos, observó  $\geq 50\%$  de reducción de las CLL en el 68% de los pacientes al día 12 y del 83% al día 21, pudiendo abandonar la dialisis la mayoría de ellos, excepto los que tuvieron un retraso en el inicio del tratamiento; el análisis multivariante revela que la reducción de las CLL los días 12 y 21 fueron los factores determinantes para el abandono de la dialisis[827]. Hay autores que de momento no la recomiendan hasta que exista mejor información procedente de estudios randomizados[828]. Existen dos en marcha, un estudio multicéntrico Europeo “European trial of free light chain removal by extended hemodialysis in cast nephropathy” (EuLITE) con hemodiálisis ampliada, en 90 pacientes con riñón de mieloma diagnosticados por biopsia y tratados con QT basada en Bortezomib, que compara la efectividad de los dializadores de poro grande Gambro HCO 1100 frente a la

hemodiálisis estandar[829]; y el “Studies in Patients with Multiple Myeloma and Renal Failure Due to Myeloma Cast Nephropathy” (MYRE), ambos analizan a largo plazo el papel de esta técnica para poder estandarizarla[830]. En 2015 una serie de 21 pacientes con un MM de novo en diálisis tratados con hemodiálisis ampliada (13 elegibles para un TASPE tratados con VTD y 8 que no lo eran tratados con VMP) consigue el abandono de la terapia sustitutiva en el 76%[831]. En la última revisión de IMWG de 2016 se le otorga un grado de recomendación B[695].

Los glucocorticoides ejercen su efecto citotóxico sobre las células mielomatosas por inhibición de las células NF $\kappa$ B activadas por inducción de la síntesis de CL $\kappa$  y de la IL-6[832, 833]. A altas dosis mejoran la IR en los MM de reciente diagnóstico[834]. Por ello, algunos autores aconsejan iniciar cuanto antes un tratamiento con dosis elevadas de dexametasona (DEX, 40 mg/día) mientras se decide cuál es la QT más apropiada[92]. En un estudio con 112 pacientes con un MM de novo el tratamiento primario con dexametasona en pulsos intermitentes obtuvo una reducción del 75% en del CM en el 43%, un 15% menor que la obtenida con VAD, pero con menores complicaciones graves (4% versus 27%)[378]. En un estudio con 41 pacientes con MM e IR que reciben QT con dexametasona a altas dosis, con o sin los nuevos fármacos antimielomatosos, se observa mejoría la FR en el 73% de los casos, con una mediana de 1.9 meses; obteniendo una reversibilidad de la IR en el 80% de los casos, mediana de 0,8 meses, en el grupo que recibe DEX y los nuevos fármacos[835]. El uso de DEX a altas dosis durante el primer mes de terapia cuenta con un grado de recomendación B según el IMWG[695].

Diferentes opciones de tratamiento con QT en un MM con IR asociada en los últimos 40 años se han revisado por un grupo de expertos[691].

La QT tipo MP es problemática, ya que el aclaramiento del MEL es dependiente de la función renal[836]. En un estudio en el que se administró MEL sin ajustar su dosis a la función renal, se observó una alta incidencia de toxicidad hematológica (grado 3-4) en el grupo con IR respecto al que no la tenía (36% vs 18%), pero sin encontrar

diferencias significativas en eventos hemorrágicos o en infecciones; y se adoptó la recomendación de reducir la dosis de MEL un 25% si el FG es menor de 30 mL/min[837]. Un metaanálisis de 27 estudios randomizados con un total de 6.633 pacientes tratados con MP o con PQ demostró una supervivencia media de 2,5 años, y una mediana en la respuesta de 1,5 años, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, aunque la tasa de respuestas fue mayor en el brazo de PQ; y si analizamos subgrupos estratificados según su función renal: CrP < 130  $\mu$ mol /L, CrP entre 130-200  $\mu$ mol /L y CrP > 200  $\mu$ mol /L tampoco se obtuvieron diferencias significativas[374].

El VAD, una pauta de QT introducida en 1980 no precisa ajuste de dosis cuando existe IR, y tiene menor toxicidad ya que se administra en infusión continua mediante una vía central y no en “bolus” como otras QT[838, 839]. Fue considerada en el año 2004 como la QT de elección ante todo MM que debutara con una IR grave (CrP > 4mg/dL); en los casos en los que estaba indicada esta QT: cardiopatas, ancianos y en aquellos con mal estado clínico se utilizaba como alternativa la CFM en pulsos (800-1000 mg cada 3 semanas) junto con DEX a dosis elevadas (días 1-4 cada 3 semanas)[690]. Con el VAD se obtenía una tasa de reversibilidad de la IR del 73%[835], mayor que con otras QT basadas en alquilantes junto con dosis estándar de esteroides[706]. Un estudio comparativo publicado en 2007 entre VAD, VAD-like, melfalán con altas dosis de dexametasona y altas dosis de dexametasona (grupo A) contra una QT basada en los nuevos fármacos (TAL y/o VEL) y altas dosis de DEX (grupo B), concluye que la probabilidad de revertir la IR es similar en ambos grupos, pero con una recuperación renal más rápida en el grupo B (0,8 vs 2 meses)[835].

La bendamustina un citotóxico convencional con un mecanismo dual alquilante y antimetabólico, es un fármaco potente en el MM[487]. No se acumula en casos de IR[840].

El uso de VEL ha demostrado seguridad y efectividad en el tratamiento del MM con IR asociada, como se describe en una serie reciente con 117 pacientes[841]. Se revierte la IR, de forma parcial o completa, en la mayoría de los casos, con una toxicidad

similar a la del grupo con función renal normal[842]. La respuesta es más rápida que con una QT convencional, incluidos los IMDIs, 0,69 meses vs 1,8 meses[598]. Las QT basadas en VEL con doxorubicina y ciclofosfamida o con TAL-DEX en pacientes candidatos a TASPE cuentan con un grado de recomendación A[695]. La QT con VEL, MEL y prednisona (VMP) es también efectiva en los pacientes con una IR moderada, obteniendo un 44% de reversibilidad de la IR[843]; grado de recomendación B[695]. Actualmente se considera que las terapias basadas en VEL son el tratamiento de elección para todos los pacientes con un MM de reciente diagnóstico que debuten con IR, sobre todo si ésta es grave[844]; grado de recomendación A[695]. Es un fármaco viable, bien tolerado, eficaz y seguro, que no precisa reducción de dosis en la IR y que su administración junto con DEX produce una respuesta satisfactoria y rápida[845]. También se puede administrar por vía sc, grado de recomendación A[695]. Las QT basadas en VEL obtienen una gran respuesta renal, consiguiendo hasta en el 50% el abandono de la diálisis y con ello el aumento de la supervivencia[846]. El uso de VEL con hemodialisis ampliada es altamente efectivo consiguiendo un abandono de la diálisis en el 76% de los casos (mediana 32 días) y una disminución de las CLL >90% sin registrarse ningún fallecimiento temprano[831]. VEL tiene también cierto efecto nefroprotector, al inhibir la cascada inflamatoria del microambiente renal[691].

TAL, un IMDI de primera generación, se hidroliza espontáneamente en plasma y su aclaramiento no depende de la función renal[847]. Se ha descrito con su uso en combinación con altas dosis de DEX, con o sin VEL, una reversibilidad de la IR en el 80% en los pacientes no tratados previamente[835]. En pacientes con un FGe <50 mL/min una QT TAL-DEX previa a un TASPE obtuvo una 74% de respuestas parciales con un 26% de muy buenas respuestas; a nivel renal mejoró la FR en el 82% de los que obtuvieron una RP frente al 37% de los que no la presentaron[848]. En un estudio de 20 pacientes con MM avanzado, refractario o en recaída con IR (3 de ellos en diálisis) tratados con TAL en monoterapia (mediana de respuesta a las 6 semanas) o con DEX (mediana de respuesta las 4 semanas), se obtuvo una RP en 9 pacientes con una



mejoría de la FR en 12/15 de los que respondieron a QT; la toxicidad en ambas pautas fue similar a la que presentaron los MM con una FR normal[849]. En pacientes con CrP  $\geq 3$  g/dL TAL puede producir neuropatía grave, estreñimiento, letargia, bradicardia e hiperkaliemia[850]. El IMWG le otorga un grado de recomendación B, pudiendo administrarse en casos de IR sin modificar dosis, grado recomendación A[695].

LEN, un IMDIs de segunda generación, junto con DEX fue testada en el MM con IR en un ensayo multicentrico en fase III (71%, 24% y %% tenían un FGe respectivamente de  $\geq 60$  mL/min, 30 a 59 y  $< 30$  mL/min sin observarse diferencias en las respuestas, tiempo de progresión y supervivencia libre de progresión entre los 3 grupos; sin embargo el primer grupo tuvo una supervivencia de 38,9 meses, 29 el segundo y 18,4 meses el primero; con una respuesta renal del 72%; la suspensión del tratamiento por citopenias fue mas frecuente con una IR[851]. Un estudio con 26 pacientes con MM e IR procedentes de cuatro Hospitales Alemanes, tratados con LEN-DEX, observa una tasa de respuestas del 84% con un 42% de respuestas renales (en 6 de ellos fue completa) con una mediana de 28 días hasta la primera respuesta[852]. En un estudio español retrospectivo de 15 pacientes con MM refractario o en recaída en diálisis tratados con LEN-DEX se obtuvieron un 29% de CR, un 7% de VGPR y un 29% de PR; un paciente pudo abandonar la diálisis[853]. El riñon es su principal via de eliminación, un 84% de eliminación urinaria en los pacientes con FR normal; disminuyendo progresivamente su aclaramiento renal al 69% en los pacientes con una FGe de 50-80 mL/min, al 38% en los que tienen una FGe de 30-49 mL/min y al 43% en los que presentan un FGe  $< 30$  mL/min; una sesión de 4 horas de hemodialis elimina tan solo el 31% de la dosis administrada[854]. Se debe ajustar la dosis de LEN a la FR: 25 mg/día con  $> 50$  mL/min, 10 mg/día con 30-50 mL/min, 15 mg cada 48 horas con  $< 30$  mL/min sin diálisis, y en los dializados 5 mg tres veces por semana administrados al día siguiente del proceder[855]. El IMWG le otorga un grado de recomendación B para su uso en IR leve-moderada y debe de ajustarse su dosis de acuerdo a la función renal (grado A)[695]. En casos de IR grave o en pacientes con hemodialisis ademas de ajustar

su dosis debe monitorizarse cuidadosamente una eventual toxicidad hematológica (grado B)[695].

Un estudio unicentrico con 96 pacientes con MM de novo fue randomizado en tres brazos de tratamiento: 37 recibieron QT convencional, 47 recibieron una QT con TAL o LEN y 17 recibieron una QT con VEL; se observó una respuesta sustantiva a nivel renal en el 94% de los tratados con el último régimen, 79% con el segundo y 59% con la QT convencional[844].

Pomalidomida es otro IMDIs de nueva generación más potente que sus predecesores, se ha utilizado junto con DEX para el tratamiento del MM refractario a bortezomib y lenalidomida o en recaída[856]. Tiene la ventaja de que no se elimina por riñón[490]. Están en curso ensayos en pacientes con MM y factores de riesgo como una IR grave[857]. El IMWG le otorga un grado de recomendación A a su uso con un  $\text{ClCr} \geq 40\text{mL/min}$ [695].

Carfilzomib, segunda generación de inhibidores del proteosoma, es otra opción para pacientes con un MM en IR sin precisar ajuste de dosis produciendo un efecto terapéutico similar tanto si existe IR como si no; grado de recomendación A para un  $\text{ClCr} \geq 15\text{mL/min}$  y B para un  $\text{ClCr} < 15\text{ mL/min}$ [695].

En casos seleccionados de MM con IR se utilizan tratamientos intensivos como el TASPE[858]. En pacientes en diálisis se puede efectuar la recolección de las células madre en tandem con ella de forma segura y sin comprometerla[859]. El grupo de Arkansas obtiene una reversibilidad de la IR del 43% pero con una mayor morbimortalidad (6% tras el primer TASPE y un 13% si se efectúan en tandem)[860]. El TASPE, en estas circunstancias, se debería restringir a pacientes menores de 60 años con enfermedad quimiosensible y con un buen "performance status"[694]. La mortalidad relacionada con el TASPE en un MM con una IR es alta, oscila entre el 17-29%, por lo que se aconseja efectuarlo únicamente en Hospitales terciarios con amplia experiencia[861, 862]. Un estudio recoge que la presencia de una IR no debería limitar la dosis de MEL en la inducción al TASPE, aunque el grupo con IR presentó mayor

mucositis, diarreas e infección, no hubo una diferencia significativa en las muertes por toxicidad; no obstante el grupo con FR normal obtuvo mayor supervivencia global[863]. El IMWG recomienda una dosis reducida de MEL 140 mg/m<sup>2</sup> (en lugar de los 200 mg/m<sup>2</sup> convencionales) como acondicionamiento del TASPE en todo MM con un C<sub>ICr</sub> < 60 mL/min y en aquellos que precisan de diálisis[864]. En los pacientes en diálisis con una dosis de MEL de 100 mg/m<sup>2</sup> se observa una toxicidad, mortalidad relacionada con el trasplante, respuesta u supervivencia comparable a un grupo sin IR[865]. El IMWG otorga un grado de recomendación C a la restricción de dosis de MEL a 100-140 mg/m<sup>2</sup>[695]. Otro estudio compara los pacientes en tres grupos: CrP > 2 mg/dL pero que se normalizó antes del TASPE, FR normal desde el diagnóstico y CrP > 2 mg/dL al momento del TASPE, no encontrando diferencias en la progresión de la enfermedad entre los tres grupos, aunque los que tenían una IR persistente tuvieron una menor supervivencia (a pesar de mejorar la IR en un 43% de los casos); la supervivencia en el grupo con IR reversible fue de 40 meses y es mejor que la publicada en los tratados con una QT no intensiva; los factores de mal pronóstico asociados fueron una CrP > 5 mg/dL, una hemoglobina < 9,5 g/dL y una mala capacidad funcional, por lo que los pacientes que presenten dichas características deberían ser excluidos[866]. Otro estudio recoge una supervivencia del TASPE mayor en el grupo con un nivel de CrP < 1,7 mg/dL respecto al que tenía una CrP ≥ 1,7 mg/dL[415]. 59 pacientes de un único centro con un MM en diálisis fueron sometidos a un TASPE pudiendo independizarse de esta 13/54 pacientes que sobrevivieron más de 30 días, se obtuvieron mejores resultados si el tiempo de permanencia en diálisis era menor de 6 meses[867]. Otra serie de la Clínica Mayo con 30 pacientes con MM e IR avanzada (CrP > 3 mg/dL) con un TASPE, se obtuvieron los siguientes resultados: de 15 pacientes en diálisis solo 1 recuperó función renal, en los no dializados existió una discreta mejoría de FR (de 15 a 19 mL/min); se observó un RC en 14/30 pacientes; los autores observaron que no había asociación entre la respuesta hematológica del MM y la FR final[868]. Los pacientes con un MM e IR avanzada pueden beneficiarse de un TASPE, pero presentan una mayor

morbimortalidad asociada al procedimiento, por lo que deben ser cuidadosamente seleccionados[860].

El trasplante renal (TR) sigue siendo un proceder controvertido en una enfermedad incurable como es el MM; se puede considerar en la nefropatía por cilindros y en la amiloidosis AL pero no en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras glomerular[869]. El 1,4% de los pacientes con un MM que se encuentran en diálisis reciben finalmente un TR, un tercio de ellos provenientes de un donante vivo, según recoge el registro de la Asociación Europea de Riñón y Diálisis, obteniendo una supervivencia media de 9,6 años[813]. Las guías de buena práctica Europeas para el trasplante renal indican un periodo de al menos 2 años entre la inducción de una terapia exitosa para el MM y la realización del TR[870]. Algunos autores discrepan ya que les parece un periodo excesivamente largo dada la alta morbi-mortalidad de estos pacientes durante el periodo previo de diálisis[869]. Por otra parte el TR en el contexto de una GAMSí parece seguro si la causa del daño renal no esta producida por ella, aunque se describe que durante su seguimiento post-TR existe una mayor incidencia de LNH de célula grande, un dato preocupante[871]. También se han realizado trasplantes combinados de riñón y de medula no ablativo obteniendose buena tolerancia del injerto renal y una excelente respuesta del MM[872].

### **RESPUESTA RENAL**

El consenso actual fue introducido por Ludwig et al y se basa en los cambios del FGe calculado mediante la ecuación MDRD-IDMS; una respuesta completa se define por una mejoría del FGe basal a  $<50$  a  $\geq 60$  mL/min (por lo menos durante 2 meses), una respuesta parcial de  $<$  de 15 a 30-59 mL/min; una respuesta menor de  $<15$  a 15-29 mL/min o de 15-290 a 30-50 mL/min[864]. El IMWG en 2016 otorga un grado de recomendación B al uso de sus criterios de respuesta y un grado C al uso de las ecuaciones MRDR y CKD-EPI para definirla[695].

Estos criterios fueron validados en un estudio con 46 pacientes con MM e IR tratados con QT basada en bortezomib; se obtuvo una respuesta renal en el 59% con

un 30% de RC; si utilizamos la cystatina C para medir FR con niveles > 2 mg/L existe una baja probabilidad de conseguir una respuesta completa renal[842].

### **PRONOSTICO**

Carbone describió por primera vez en 1967 que la IR era un factor de mal pronóstico en el MM[76]. A pesar de años de avances en el manejo del MM con IR su pronóstico sigue siendo pobre, así en 1972 un trabajo publicado en el Reino Unido describía una supervivencia media con una IR grave de 2 meses[873]; los datos actualizados del año 2010 muestran que la supervivencia media de una IR grave en el MM ha aumentado, pero tan sólo hasta los 10 meses[874]. Un estudio retrospectivo de 15 Hospitales suecos publicado en 2015 indica que la supervivencia media en los pacientes con MM con un FGe < 60 mL/min fue menor que los que no tuvieron IR; la supervivencia fue mejor si recibieron una QT basada en Bortezomib (60 meses) que tras una QT convencional (27 meses)[875]. La presencia de una IR en un MM produce otros múltiples efectos deletéreos, ya que dificulta por una parte administrar la dosis adecuada de fármacos antineoplásicos, aumenta la susceptibilidad a las infecciones, produce trastornos electrolíticos, aumenta la estancia hospitalaria y disminuye la calidad de vida[703].

El “riñón del mieloma” es reflejo de una enfermedad oncológica avanzada con una gran carga tumoral, lo que no sucede en la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas (MIDD) ni en la amiloidosis AL, en las que existe un infiltrado medular leve-moderado de células plasmáticas clonigénicas[751]. Se ha descrito una correlación entre supervivencia y los hallazgos histológicos de la biopsia renal en un estudio con 118 pacientes: 6 meses en la nefropatía por cilindros, 18 meses en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras y 48 meses en la amiloidosis AL; y tras efectuar un análisis multivariante se detectaron tres parámetros relacionados con la supervivencia: la edad < 70 años, la calcemia < 8,6 mg/dL y una CrP < 3,4 mg/dL[783]. Otro trabajo más reciente, publicado en el año 2012, con 190 pacientes mejora las expectativas de

supervivencia en los 3 grupos: 44 meses para el riñón del MM, 58 meses para la amiloidosis AL y 62 meses en la enfermedad por depósito de CL[747].

Una reducción de las CLL del 60% en los primeros 21 días de tratamiento consigue que el 71% de los pacientes sean independientes de la diálisis o bien mejoren su R respecto al debut; los que recuperan FR tienen una supervivencia de 42,7 meses respecto a 7,8 meses del grupo que no lo hace[876].

Las muertes tempranas en un MM (60 días) ocurren en el 10% de los casos y se atribuyen a infección (45%) e IR (28%); y la existencia de una IR grave aumenta esta mortalidad temprana hasta el 30%[248]. Un estudio publicado en 2016 con 621 pacientes indica que la IR en el MM fue el único factor presente en todos los puntos de corte de mortalidad (2, 6 y 12 meses)[877]. La mediana de supervivencia de estos pacientes era menor a 1 año tras un tratamiento con QT convencional[269]. Así, en una gran serie con 998 pacientes tratados con una QT convencional, se recoge que los que tienen una CrP < 1,5 mg/dL sobreviven el 80% el primer año, mientras que sólo lo hace el 50% de los que tienen una CrP > 2,3 mg/dL[878]. Los pacientes que recuperan la función renal tienen mejor pronóstico, e incluso pueden llegar a tener una supervivencia similar a la del grupo que no presenta IR al diagnóstico[835]. Pero en un estudio de la Clínica Mayo publicado en 2015 se observa una respuesta renal completa en una gran proporción de los pacientes tratados con los nuevos fármacos respecto a los tratados con QT convencional, pero manteniendo una supervivencia global inferior a la de los que no tuvieron una IR al diagnóstico[879]. La IR en el MM es más fácil de revertir con medidas de soporte si no está causada por un RMM[703]. Una reducción significativa en la concentración de las CLL tras la terapia instaurada es un dato predictivo positivo de recuperación renal[780]. La reversibilidad de la IR en el MM llega a ser hasta del 20-60%, según las diferentes series publicadas en función el parámetro que utilicemos para definirlo[706, 880-883]. Alexanian en 1990 describe un 51% de recuperación de la IR (CrP < 1,4 mg/dL) tras la administración de una QT basada en alquilantes, doxorubicina y esteroides, e identifica a dos factores adversos para su recuperación: el MM tipo

Bence-Jones y una CrP > 3,1 mg/dL[688]. En otro gran estudio realizado en una sola institución, con 423 pacientes portadores de un MM de los que el 22% debuta con IR (n=94), se describen los siguientes factores predictores de reversibilidad (definida como CrP < 1,5 mg/dL): CrP al debut < 4 mg/dL (reversibilidad del 50% en comparación con el 10% de los que tienen una CrP > 4 mg/dL), hipercalcemia  $\geq$  11,5 mg/dL y excreción urinaria de CLL < 1 g/24 horas; la mediana de supervivencia global fue de 9 meses, y aumentaba hasta los 28 meses si se revertía la IR en comparación con los 5 meses del grupo en que no sucede[880]. El tiempo necesario para recuperar función renal es habitualmente menor a dos meses, una minoría de pacientes necesitan hasta 4 meses, y a partir aquí la recuperación de función renal es ya muy improbable[690]. Los pacientes que no consiguen revertir la IR requieren de diálisis en un 2-12% de los casos[884]. La diálisis representa un gran impacto en la supervivencia del MM con una supervivencia media de 10,2 meses, como recoge un estudio de 20 años; el 82% de los MM requirieron diálisis en su presentación, con una mejor supervivencia en el grupo que recupera función renal (17%) respecto al que no lo hace[874]. Afortunadamente estudios más recientes muestran unas tasas de recuperación renal del 60% en dializados con una clara mejoría en la supervivencia[876].

Tras décadas de investigación con avances notorios en el conocimiento de la enfermedad y con los nuevos tratamientos se espera conseguir que la IR deje ya de ser un factor independiente de mal pronóstico[885, 886]. Pero estudios recientes que ya emplean los nuevos fármacos en el MM con IR al debut detectan que ésta sigue siendo aún un factor de mal pronóstico[887].

### **SERIES DE PACIENTES CON MM E INSUFICIENCIA RENAL**

Se han publicado numerosas series de pacientes con MM e IR[706, 888-895], con dos conclusiones fundamentales, se trata de un problema frecuente (en torno a un 25% de los pacientes al debut y otro 50% a lo largo de su evolución) que empeora el

pronóstico de los mismos. Describimos los principales trabajos, describiendo el punto de corte en CrP con el que definen a la IR y ordenados según el tamaño de la serie:

**1) Knudsen** et al[687]: (n = 775 pacientes) con un MM diagnosticados en los países nórdicos entre 1984-86 y 1990-92, de ellos **225** pacientes (29%) presentaron una IR al diagnóstico (**CrP > 1,5 mg/dL**). Se recupera la IR en el 58% de los casos durante el primer año, sobre todo en los 3 primeros meses en el grupo que presentaba IR moderada, hipercalcemia y baja excreción de proteinuria de Bence-Jones. En el análisis multivariante, los factores pronósticos independientes para la supervivencia son la presencia de IR, edad avanzada, tener un estadio III de Durie-Salmon e hipercalcemia. Los pacientes que precisaban diálisis tienen una supervivencia media de 3,5 meses. La reversibilidad de la función renal al primer año es el factor pronóstico más importante de respuesta a la quimioterapia. Concluyen que la IR en el MM es reversible en el 50% de los casos, mejorando con ello la supervivencia.

**2) Eleutherakis-Papaiakovou** et al[689]: presentan **160** pacientes (21%) con IR y MM (**CrP ≥ 2 mg/dL**) de una serie total de 756 pacientes con un MM diagnosticado “de novo”. El análisis de regresión logística muestra que la IR tiene relación con el IPI y la presencia de proteinuria de B-J. La mediana de supervivencia de los pacientes con un IR fue de 19,5 meses frente a los 40,4 meses en los que no lo presentan. El análisis multivariante señala como factores de mal pronóstico la capacidad funcional, la trombopenia, la edad avanzada, la elevación de LDH y beta-2-microglobulina, pero no así la elevación de la CrP.

**3) Haynes** et al[874] presentan **107** pacientes recogidos durante 20 años con IR grave (**CrP ≥ 5,5 mg/dL**). Los factores asociados con la supervivencia fueron la utilización de QT, la albúmina sérica > 3,5 d/dL, y la independencia de la diálisis. No se observa mejoría en la supervivencia en los pacientes recogidos en los últimos 10 años respecto a los de la primera década.



**4) Alexanian** et al[706]: (n = 494 pacientes) con MM con diagnóstico consecutivo y no tratados, **89** pacientes (18%) con IR (**CrP  $\geq$  2 mg/dL**). La hipercalcemia y la presencia de proteinuria de Bence-Jones fueron estadísticamente significativas de forma independiente en el análisis multivariante. La IR no afectó adversamente al pronóstico en los pacientes con un estadiaje similar del MM, y tras el tratamiento con hidratación y quimioterapia mejoró la función renal en el 51%. La presencia de una alta carga tumoral fue la única variable que afectó adversamente a la supervivencia.

**5) Bladé** et al[880], presentan una serie de **94** pacientes con MM e IR (**CrP  $\geq$  2 mg/dL**) tratados en una misma institución durante 26 años (n= 423). La IR se presenta al debut en el 25% de sus pacientes con un MM. Los que tiene IR reversible presentan mejor pronóstico. El 40% de los pacientes respondió a la QT. Si se excluyen los pacientes que fallecen en los 2 primeros meses, la tasa de respuestas no se ve afectada por el deterioro de función renal. Los factores que se asocian con la recuperación de la IR son: CrP < 4mg/mL, la hipercalcemia (> 11,5 mg/dL) y la cuantía de la proteinuria (< 1g/24 horas). La respuesta a la QT y la gravedad de la IR son los únicos factores independientes relacionados con la supervivencia.

**6) Liu** et al[896], presentan una serie de **91** casos de MM con IR (**CrP  $\geq$  1,5 mg/dL**) de un total de 256 pacientes. La IR sucede como presentación del MM en el 52,7%, siendo infradiagnosticada en el 62,5%. La IR genera mayor mortalidad precoz y tardía. La incidencia de hipercalcemia, hiperuricemia, anemia, CM elevado y lesiones líticas fueron significativamente mayores en el grupo con IR tras aplicar una regresión logística. En el análisis multivariante se identifican 5 factores de riesgo para presentar una IR: anemia grave, utilización de fármacos nefrotóxicos, CM elevado, sexo varón e hipercalcemia.

**7) Sakhuja** et al [751], presentan una serie de 204 casos de MM, estudiados durante un periodo de 10 años, en un Hospital del norte Indú. Se presenta IR en **55** pacientes (27% de los casos) (**CrP > 2 mg/dL**). En un 7,3% de ellos se detecta un síndrome nefrótico. El diagnóstico de MM se efectúa tras el ingreso en el 92,7% los

casos y se detecta oliguria en el 23,6% de ellos. En dos tercios de los casos precisaron hemodiálisis, con una supervivencia mayor a 6 meses en el 22% de este grupo. Se identifican factores precipitantes de la IR en el 53% de los casos: deshidratación (33%), hipercalcemia (24%), fármacos nefrotóxicos (16%), sepsis (9%), cirugía reciente (5%) y el uso de contrastes radiológicos (2%). El MM del tipo Bence-Jones está presente en el 68% de los casos que presentan una IR, y el tipo IgG en el 57% de los que la no presentan. Los pacientes con IR tienen anemia grave, hipercalcemia, proteinuria de Bence-Jones y alteraciones esqueléticas con más frecuencia que aquellos con función renal normal. Se observa una mejoría de la IR en el 33% de los casos. El grupo con IR tiene una supervivencia media de 4 meses.

**8) Ganeval** et al[897] presentan un grupo de **78** pacientes (1965-1990) con un MM e IR (**CrP > 1,4 mg/dL**). Como factores precipitantes se describe la hipercalcemia, la deshidratación y los contrastes iodados. El 95% de los casos presentaban una proteinuria de Bence-Jones. Se demostró reversibilidad de la IR en el 49% de los casos al mes del debut. La mediana de supervivencia en toda la serie fue de 20 meses, y como factores pronósticos favorables se describen la respuesta a la QT, un estadio de Durie-Salmon bajo, la recuperación del FR al mes y menor anemia. Fueron tratados con QT (todos menos 2 casos), diálisis en 25 casos y plasmaféresis en 13 casos. La mortalidad precoz (en los 3 primeros meses) guarda relación con el grado de IR al debut (8,3% con CrP < 2,2 mg/dL, 17,1% con CrP entre 2,2-9 mg/dL y 36,3% con CrP > 9 mg/dL).

**9) Irish** et al[889], presentan una serie de **56** pacientes con MM e IR grave (**CrP entre 3,4-29 mg/dL**) tratados en una misma institución durante un periodo de 15 años. La IR fue diagnóstica del MM en el 50% de los casos, y sucedió en los 2 primeros meses en el 75%. Predominaron los tipos de MM B-J e IgD (46%) y se demostró una proteinuria de Bence-Jones en el >90%. Existió un agente precipitante de la IR en el 43%, habitualmente el uso de AINEs o la hipercalcemia. El 84% de los pacientes requieren diálisis, y tan solo el 15% presentan mejoría de la función renal. La supervivencia media global fue de 8 meses, falleciendo un tercio de los pacientes en los 3 primeros meses y

teniendo una supervivencia mayor >1 año el resto. La trombopenia y la hipoalbuminemia se asociaron con disminución de la supervivencia. La quimioterapia aumentó la supervivencia, siendo la progresión del propio MM y la infección las 2 causas principales de muerte. Concluyen que el FR en el MM es un factor de mal pronóstico, mientras que la necesidad de diálisis no es determinante.

**10) Pozzi et al[898]** presentan una serie(1973-1984) multicéntrica de **50** pacientes con MM e IR (**CrP > 2,5 mg/dL**). Existió una reversibilidad en el 50% de los casos en el primer mes tras el debut. El grupo tratado con plasmaféresis y QT presenta mayor recuperación del FR (61%) que tratado únicamente con QT (27%). Los factores pronósticos fueron las proteínas totales, el valor de la CrP y el tipo de MM. El estudio histológico demuestra que tanto el número de cilindros céreos (riñón del MM) como el daño tisular (fibrosis y atrofia) son factores pronósticos desfavorables. El grupo que se recupera del FR sobrevive un año más que el que no lo hace.

**11) Pasquali et al[899]** al presentan una serie con **37** pacientes con MM e IR grave (**CrP > 5 mg/dL**). Fallecen en el primer año 27 de ellos, mientras que otros 10 sobreviven más de 36 meses. Se requiere diálisis en 28 pacientes. Se obtuvo una biopsia renal en 23 casos. Todos ellos reciben QT y en 16 casos se realiza plasmaféresis. Los factores pronósticos desfavorables encontrados son: hipercalcemia, infección, IR irreversible y lesión tubulo-intersticial grave.

**12) Magee et al[891]**, presentan un estudio retrospectivo durante un periodo de 10 años con **34** pacientes con IR (**CrP  $10 \pm 0,89$  mg/dL**), y se realizó una biopsia renal en el 62% con un predominio del riñón de MM; 91% presentaron IR grave (GFR < 20 mL/min) y el 82% requirió diálisis durante las 2 primeras semanas, pudiendo suspenderla tan sólo en un paciente. El 85% de los pacientes tenían estadios II y III de Durie-Salmon. Las principales complicaciones descritas fueron la hipercalcemia, la sepsis y las fracturas patológicas. La supervivencia media global fue de 5 meses; 19 pacientes recibieron diálisis durante > 1 mes con una supervivencia media de 8 meses, y 5 de ellos sobrevivieron > 12 meses en diálisis con un buena calidad de vida.

**13) Rota et al[900]**, describen una serie (1979-1984) de **34** pacientes con IR grave (**CrP > 3,4 mg/dL**) en un estudio clínico-patológico. La función renal se recupera totalmente en 7 pacientes, y de forma parcial en 9 (6 de los cuales precisan diálisis transitoria), presentando este grupo una mayor supervivencia. La mediana del tiempo de recuperación es de 115 días. Los factores desencadenantes de la IR son la deshidratación y la hipercalcemia, pero también juegan un papel importante el uso de AINEs y las infecciones. El análisis estadístico describe como factores de mal pronóstico el sexo femenino, pero la edad, el tipo de MM, la masa tumoral, la calcemia y los factores desencadenantes no tuvieron un valor predictivo. El estudio histológico muestra que la recuperación renal sucede solo en el grupo que no presenta atrofia tubular ni daño intersticial.

**14) Torra et al[697]**, presentan una serie de 30 pacientes con MM e IR grave que requieren hemodiálisis, tratados en una institución. **20** pacientes sobreviven más de 2 meses en hemodiálisis y son el objeto del estudio. Cuatro de ellos presentaban una IRC previa en hemodiálisis, trece presentan IR al momento del diagnóstico del MM y los otros tres desarrollan el FR durante la evolución del MM. La supervivencia media fue de 20 meses, y seis pacientes sobreviven más de 3 años. Se produce una respuesta objetiva a la quimioterapia en el 40%, con una supervivencia media de 2 años.

**15) Viertel et al[894]**, presentan un estudio retrospectivo de **17** pacientes con IR aguda o crónica y un MM. Se administró QT a todos ellos, diuresis forzada en 3 casos, hemodiálisis en 11 casos (7 de forma mantenida y 4 de forma intermitente) y plasmaféresis en 3 casos. La IR mejora en 5 pacientes y se estabiliza en otros 4 pacientes, quedando 7 de ellos en situación de IRC terminal. Las complicaciones más frecuentes fueron destrucción ósea en todos ellos, anemia en 12 casos, trombocitopenia en 11 pacientes e infecciones bacterianas en 9 casos. El 76% sobrevive un año tras su admisión en el Servicio de Nefrología. Concluyen que la QT y la diálisis mejora el curso clínico de estos pacientes con un MM e IR (**CrP > 3mg/dL** o IRC terminal).

**16) Díaz et al**[888], presentan el estudio retrospectivo de una serie de **13** pacientes con MM y una IR (**CrP > 2 mg/dL**) agudo, dentro de una serie de **112** casos de MM. Ambos procesos fueron simultáneos en el 53,8%, siendo los principales factores asociados la infección, la hipercalcemia y la deshidratación en presencia de una proteinuria de Bence-Jones. Los hallazgos de la histología renal (en los 4 casos en que practicó) fueron variables, predominando el riñón de mieloma. Concluyen que la asociación de IR y MM comporta mal pronóstico, y que la recuperación de la función renal influye favorablemente sobre la supervivencia.

## **5.- ESTUDIO**

## **OBJETIVOS**

### **Primarios:**

1- Valorar el impacto pronóstico sobre la supervivencia y el tiempo hasta el segundo tratamiento/muerte por cualquier causa en el mieloma múltiple (MM) que debuta con una insuficiencia renal (IR) respecto al que no lo hace. Hemos utilizado dos criterios para definir IR:

A- Según Durie & Salmon y el International Myeloma Working Group (IMWG): creatinina plasmática (CrP)  $\geq 2$  mg/dL, es el "gold standar".

B- Mediante la fórmula MDRD-4: FG estimado (FGe) =  $186 \times (\text{CrP en mg/dL}/88,4)^{-1.154} \times (\text{edad en años})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$  y definiendo FR como el filtrado glomerular (FG) estimado  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2- Aplicar la fórmula MDRD-4 dentro del subgrupo de pacientes con función renal no alterada al debut según el criterio A (CrP  $< 2$  mg/dL) y valorar si los que tienen un FGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> difieren en la supervivencia y el tiempo hasta el segundo tratamiento o muerte por cualquier causa respecto de los que tienen un FGe  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

La hipótesis nula sería que la presencia de una IR al momento del diagnóstico no altera ninguna de estas variables respecto al grupo con función renal normal.

### **Secundarios:**

1-Estudiar si existen diferencias significativas en las características de los pacientes con un MM e IR al diagnóstico.

2-Detectar la influencia de los diferentes factores que intervienen en el desarrollo del IR los pacientes con un MM e IR al diagnóstico y en su supervivencia.

## **6.- MATERIAL Y MÉTODOS**



El Hospital Universitario Cruces (Barakaldo-Bizkaia) (HUC) es un Centro Terciario de Referencia y pertenece a la red de Osakidetza (Servicio Vasco de Salud). Cuenta con unas 900 camas con un área de influencia teórica de más de 380.000 habitantes (Comarcas de Ezkerraldea Enkarterri y de Uribe). El Servicio de Medicina Interna dispone actualmente de 40 camas de hospitalización, Consultas Externas Polivalentes y una Consulta en el Hospital de Día; ha contado durante muchos años con un área de trabajo en Onco-Hematología: Mieloma Múltiple y Linfomas.

Presentamos un estudio retrospectivo, efectuado sobre una cohorte de 307 pacientes con un mieloma múltiple (MM) sintomático, diagnosticados y tratados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Cruces, durante el periodo 1975 hasta 2005. Todos los pacientes se han reclutado de forma consecutiva y no seleccionada. Los datos recogidos proceden de las historias clínicas (microfilmadas, escaneadas y en papel) así como del protocolo abreviado de recogida de datos (TABLA 6) que tiene cada paciente tratado con quimioterapia (QT) en nuestro Servicio.

Se ha definido el MM según los criterios del Southwest Oncology Group (SWOG)(TABLA 7).

Un MM sintomático se define siguiendo al International Myeloma Working Group (IMWG) por la presencia de: anemia (hemoglobina menor de 10 g/dL o 2 g/dL por debajo de lo normal), insuficiencia renal (creatinina plasmática  $\geq$  2 mg/dL), hipercalcemia (aumento del calcio sérico 1 mg/dL por encima del valor normal o una tener cifra absoluta  $>$  11 mg/dL), lesiones líticas/osteoporosis con fracturas compresivas no atribuidas a otra causa.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron:

- 1-Tener un MM sintomático.
- 2-Recibir un tratamiento con quimioterapia (QT).

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

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

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

Presentar un FGe  $< 60$  mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal obtenido por la fórmula MDRD es el punto de corte utilizado para definir a la insuficiencia renal crónica si tiene una duración superior a tres meses (estadio G3 de la KDOQI). En junio de 2008 el Servicio de Bioquímica de nuestro Hospital aplicó la fórmula MDRD-4 IDMS (creatinina estandarizada) a todas las analíticas de rutina emitidas por el autoanalizador, en todos ellos se indicaba si el FGE era  $\geq 60$  mL/min1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (sin especificar) o bien  $< 60$  mL/min1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal (en este caso se especificaba la cifra resultante). En nuestro trabajo hemos aplicado la fórmula MDRD-4 original ya que al ser todos los pacientes anteriores al año 2006 la CrP se determinó sin estandarización. Por idéntico motivo tampoco se puede aplicar en este estudio la fórmula CDK-EPI que es aún más exacta que MDRD-4 para determinar el FGe y que es la que actualmente utiliza el HUC.

## **I - DATOS RECOGIDOS:**

**A) Datos generales:** edad, sexo, capacidad funcional al inicio de la QT (criterios de la ECOG), fecha de diagnóstico del MM, fecha de inicio del primer tratamiento con QT, fecha de inicio de la segunda línea de QT (tras recaída o progresión del MM durante el primer tratamiento), fecha de fallecimiento y fecha de la pérdida del seguimiento.

### **B) Tipificación del MM**

1-Isotipo de cadena pesada G, A, M, D; tipo de cadena ligera kappa o lambda; presencia o no de proteinuria de Bence-Jones; cuantificación de inmunoglobulinas, identificando si las inmunoglobulinas policlonales están disminuidas o no.

2-Estadio de Durie & Salmon (I, II, III con dos subgrupos A y B en función de la creatinina plasmática, presentando el grupo B unos valores  $\geq 2$  mg/dL (TABLA 8)

3-Índice Pronóstico Internacional (IPI) en los pacientes en que puede aplicar tras disponer de la determinación de  $\beta$ -2 microglobulina ( $\beta$ 2MG) (TABLA 9)

4-Plasmocitosis porcentual obtenida en una biopsia/aspirado de médula.

**C) Bioquímica:** hemoglobina (g/dL), creatinina plasmática (mg/dL), albúmina (g/dL), calcio corregido con la albúmina (mg/dL), ácido úrico (mg/dL). Los valores normales son los proporcionados por el Servicio de Bioquímica del Hospital de Cruces.

**D) Serie ósea metastásica** (6 regiones óseas definidas: cráneo, columna, extremidades superiores, extremidades inferiores, tórax –costillas y cintura escapular- y pelvis):-grado 0: normal

-grado 1: osteoporosis

-grado 2: lesiones líticas en menos de 4 regiones

-grado 3: lesiones líticas en al menos 4 regiones y/o fractura patológica

**E) Tratamiento:** tipo de QT administrada durante el primer tratamiento (TABLA

10) desglosada con 3 grupos:

1-Melfalan-Prednisona (MP)

2-Pautas de poliquimioterapia (VMCP, VCAP, VBAP, M-2, VBAD)

3-VAD

**F) Tipo de respuesta al tratamiento**, definida por los criterios de SWOG:

1- **Respuesta completa (RC):** desaparición del componente monoclonal en sangre y orina, así como normalización de la plasmocitosis en médula ósea.

2- **Respuesta objetiva (RO):** si se satisfacen todos los criterios siguientes:

1-Desaparición en un 75% o más del componente monoclonal en sangre respecto al valor pre-tratamiento y a menos de 2,5 g/dL en al menos dos determinaciones espaciadas cuatro semanas o bien la desaparición del mismo.

2-Disminución a un 10% o menos del valor pre-tratamiento y a menos de 0,2 g en 24 horas de las cadenas ligeras en orina (proteína de Bence-Jones) en dos determinaciones separadas cuatro semanas o bien la desaparición de la misma.

3-El tamaño de las lesiones líticas y el número de las mismas no debe aumentar.

4-El calcio sérico debe ser normal y el hematocrito superior a 27% con albúmina superior a 3 g/dL si la disminución previa era debida al mieloma.

5-En caso de MM no secretor recalcificación de las lesiones en cráneo y aumento de las inmunoglobulinas normales (no clonales):

IgG en más de 400 mg/dL

IgA en más de 40 mg/dL

IgM en más de 20 mg/dL

3-**Respuesta parcial (RP):** disminución del componente monoclonal entre un 25-75% del valor inicial

4-**No respuesta (NR):** no reunir los criterios de respuesta completa, objetiva o parcial, o bien progresión del MM definido por:

1-Aumento del componente monoclonal en 1 g/dL o más del valor pre-tratamiento.

2-Un aumento del 100% o más de las cadenas ligeras en orina

3-Hipercalcemia superior a 11 mg/dL

4-Plasmocitoma que se desarrolla independiente del tratamiento

5-**No valorable (NV)**: si no se puede valorar adecuadamente la respuesta.

**G) Tiempos de observación:**

a) Tiempo de observación total, que se define por el tiempo transcurrido desde el inicio del primer tratamiento con una QT hasta el fallecimiento del paciente, la pérdida del mismo durante el seguimiento o bien el cierre del estudio (1-12-2005) en los que permanecen vivos. Hemos utilizado el tiempo a partir del primer tratamiento con QT para evitar el sesgo que se podría producir con los MM indolentes, que al no presentar síntomas no son tratados hasta que los tienen, algo que puede suceder meses o años después.

b) Tiempo hasta el inicio del segundo tratamiento con QT/fallecimiento por cualquier causa, se define por el tiempo contabilizado desde el inicio del primer tratamiento con QT hasta el inicio de un segundo tratamiento con QT, bien por recaída tras alcanzar una respuesta o bien por progresión durante el primer tratamiento, lo que implica siempre un cambio de terapia, o bien por el fallecimiento por cualquier causa. Ello permite valorar por una parte la eficacia (junto al tipo de respuesta) del primer tratamiento en una enfermedad incurable como es el MM y por otra parte detectar si la presencia de una IR influye en el mismo.

**I) Situación final del paciente:**

- a) vivo
- b) fallecido
- c) pérdida de seguimiento

## II-PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

La recogida de las variables se efectuó en una tabla de Microsoft Excel. Para calcular los tiempos de observación se ha utilizado el programa informático ClickTray Calendar 2.58h. Para calcular la calcemia corregida con la albúmina se ha utilizado el programa Calcumed + 4.2. El procesamiento estadístico se efectuó con el programa SPSS 19. Se dispuso de un fichero final con 307 pacientes y 32 variables recogidas en cada uno.

1- En primer lugar hemos comparado las características de los pacientes en función de tener o no IR al debut. Para ello hemos utilizado el test  $t$  de igualdad de medias en el caso de variables continuas y la comparación de proporciones mediante el test Ji-cuadrado en el caso de variables cualitativas.

2- En segundo lugar, hemos estudiado la influencia de diferentes factores en el hecho de tener IR mediante regresión logística.

$$\text{logit}(\Pr(Y = 1 | x)) = \log\left(\frac{\Pr(Y = 1 | x)}{1 - \Pr(Y = 1 | x)}\right) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p,$$

donde  $\Pr(Y = 1 | x) = \Pr(Y = 1 | x_1, x_2, \dots, x_p)$  es la probabilidad de tener función renal alterada condicionada a los valores de los factores  $x_1, x_2, \dots, x_p$ . Mediante la exponencial de los coeficientes podemos estimar el riesgo relativo "Odds Ratio" (O.R.) de tener IR en función de diferentes factores.

3- En tercer lugar hemos analizado la supervivencia global y el tiempo hasta la recaída (segundo tratamiento/muerte por cualquier causa), mediante el método de Kaplan-Meier. **Este método para estimar la función de supervivencia** se basa en maximizar la función de verosimilitud de la muestra. Una muestra aleatoria de tamaño  $n$ , extraída de una población, estará formada por  $k$  ( $k \leq n$ ) tiempos  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$  en los que se observan eventos. En cada tiempo  $t_i$  existen  $n_i$  "individuos en riesgo" (elementos

de la muestra para los que el evento puede ocurrir, o que  $T^3 t_i$ ) y se observan  $d_i$  eventos. Además en el intervalo  $[t_i, t_{i+1})$  se producen  $m_i$  pérdidas.

Se puede demostrar que la función de verosimilitud para toda la muestra es:

$$L = \prod_{i=1}^k h_i^{d_i} (1 - h_i)^{n_i - d_i}.$$

Para construir esta función se ha asumido que la información contenida en las pérdidas es que, para cada una de ellas, el evento ocurre en un tiempo mayor que el tiempo en que se observa la pérdida. Maximizando esta función se encuentra que el estimador de la función de riesgo es

$$\hat{h}_i = \frac{d_i}{n_i} \quad i = 1, 2, \dots, k$$

y para la función de supervivencia, el denominado estimador *producto límite* o de *Kaplan-Meier*:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j | t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

Hemos estudiado la influencia de diferentes factores en la supervivencia, comparando las funciones de supervivencia en cada nivel del factor mediante el test de Log rank. Para medir la influencia conjunta de varios factores hemos utilizado el modelo de regresión múltiple de Cox, modelizando la función de riesgo en cada individuo como un producto de dos factores:

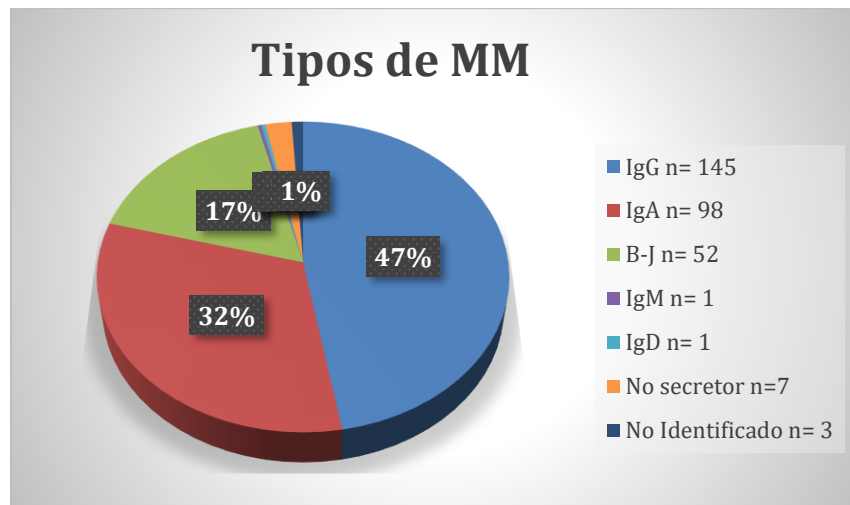
$$h(t) = h_0(t) \exp\{ a_1 x_1 + \dots + a_k x_k \}$$

El primer factor  $h_0(t)$  es una función de riesgo basal, común a todos los individuos y a la que no se le pone ninguna restricción. El segundo factor es una función de las covariables del individuo, por lo que tomará un valor distinto para cada individuo. Podemos estimar el riesgo relativo de fallecimiento según los valores de cada factor, mediante la exponencial del coeficiente correspondiente.

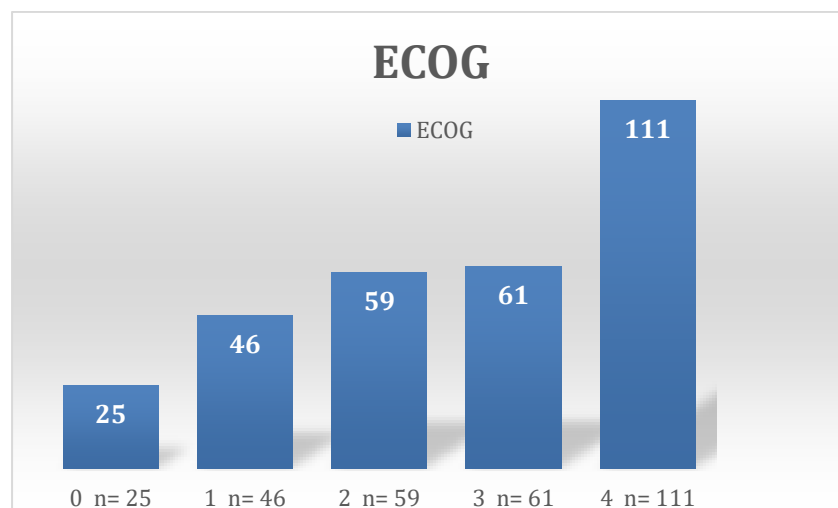
## **7.- RESULTADOS**



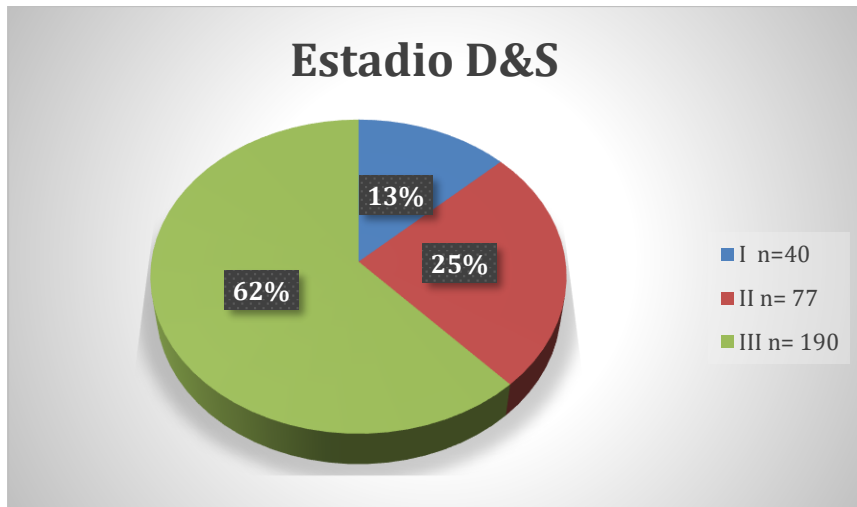
Nuestra serie consta de 307 pacientes (158 varones y 149 mujeres) con una edad media de 66,2 años (SD-desviación estándar- 10.91, rango 31-93). Los tipos de mielomas fueron IgG: n=144 (46,9%), IgA n=99 (32,2%), Bence-Jones n= 52 (16,9%), IgM: n=1 (0,3%), IgD: n=1 (0,3%), no secretor: n=7 (2,2%), no identificado n=3 (0,9%)(FIGURA 1). Las cadenas ligeras kappa n=167 (57,4%) y lambda n=124 (42,6%). Las inmunoglobulinas policlonales estaban disminuidas en 230 pacientes (86.5%). El componente monoclonal (CM) medio fue de 3.75 g/dL (SD 1.92, rango 0-10). Se detectó una proteinuria de BJ (Bence Jones) positiva en 167 pacientes (56,6%). La mediana de la plasmocitosis porcentual en medula ósea fue del 44,54% (SD 26,24, rango 3-100). La hemoglobina media fue de 10.67 g/dL (SD 2.45, rango 4-16), la albúmina media de 3.36 g/dL (SD 0.70, rango 1.4-5.8), la calcemia corregida media de 10.76 mg/dL (SD 2.1, rango 8-21), la uricemia media de 7.17 mg/dL (SD 2.71, rango 2-17), la creatinina plasmática media 1.97 mg/dL (SD 2.36, rango 0.4-18). La beta-2-microglobulina media (obtenida en 135 pacientes) fue de 5.52 mg/dL (SD 7.37, rango 0.8-70). El ECOG de la serie (FIGURA 2)se distribuye así: 0 n=25 (8,3%), 1 n=46 (15,2%), 2 n=59 (19.5%), 3 n=61 (20.2%), 4 n=111 (36.7%). La afectación ósea de la serie fue: grado 0 n=47 (15.4%), grado 1 n=65 (21.3%), grado 2 n=78 (25.6%), grado 3 n=115 (37.7%). El estadio de Durie&Salmon de la serie fue (FIGURA 3): I n=40 (13%), II n=77 (25%), III n=190 (61.8%). Se pudo realizar un índice pronóstico internacional (FIGURA 4) a 135 pacientes (cuando se dispuso de la beta-2-microglobulina) quedando así: IPI 1 n=35 (33.3%), IPI 2 n=49 (46.7%), IPI 3 n=21 (20%). Recibieron tratamiento con las siguientes quimioterapias en primera línea (FIGURA 5): melfalan-prednisona n=81 (26.4%), poliquimioterapia n=189 (61.6%), VAD n=37 (12.1%). Las respuestas al primer tratamiento fueron: no valorable n=35 (11.4%), no respuesta n=102 (33.2%), respuesta parcial n=29 (9,4%), respuesta objetiva n=141 (45.9%)(FIGURA 6). Se efectuó un autotrasplante de medula ósea (TASPE) en algún momento de su evolución a 29 pacientes (9.4%). Recibieron radioterapia paliativa 94 pacientes (30.7%). Se efectuó hemodiálisis en 14 casos y plasmaféresis en 3 casos. Se efectuó una biopsia renal en un único caso con resultado de riñón de mieloma. El tiempo de observación medio fue de 1131,7 días (SD 1257,7, rango 6-8850). La situación de los pacientes al final del estudio fue la siguiente 34 pacientes perdidos (11.1%), 220 pacientes fallecidos (71,7%) y 53 pacientes vivos (17,3%).



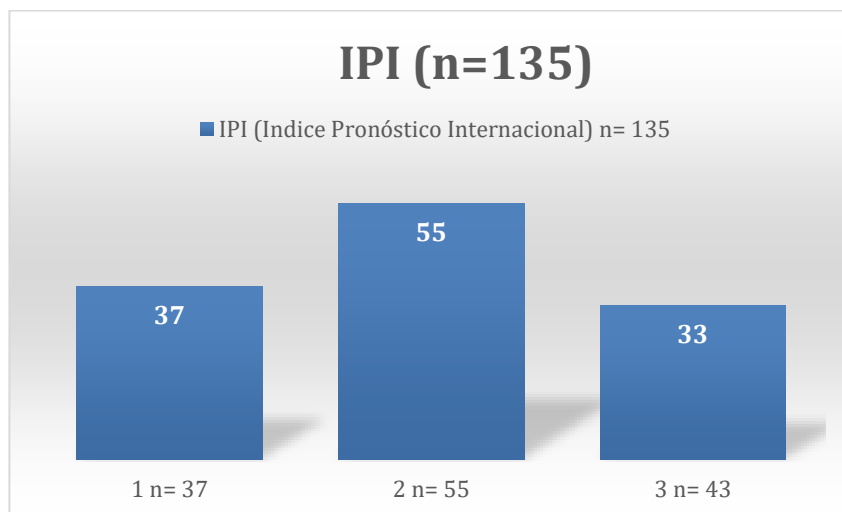
**FIGURA 1**



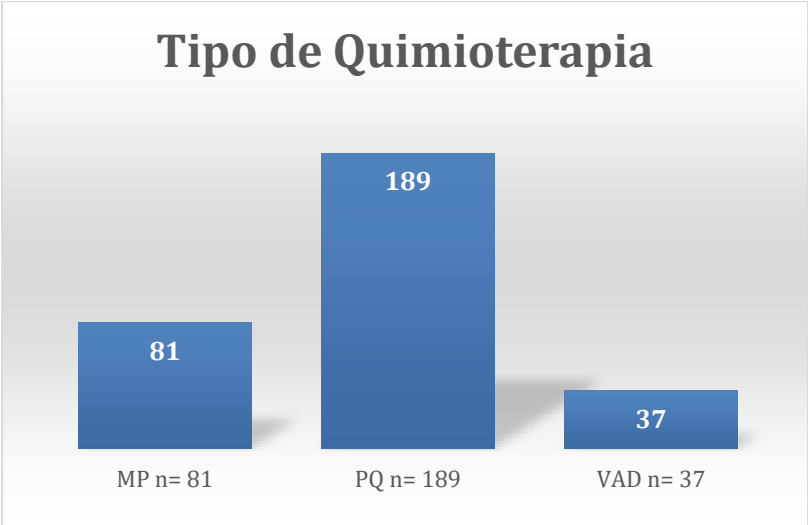
**FIGURA 2**



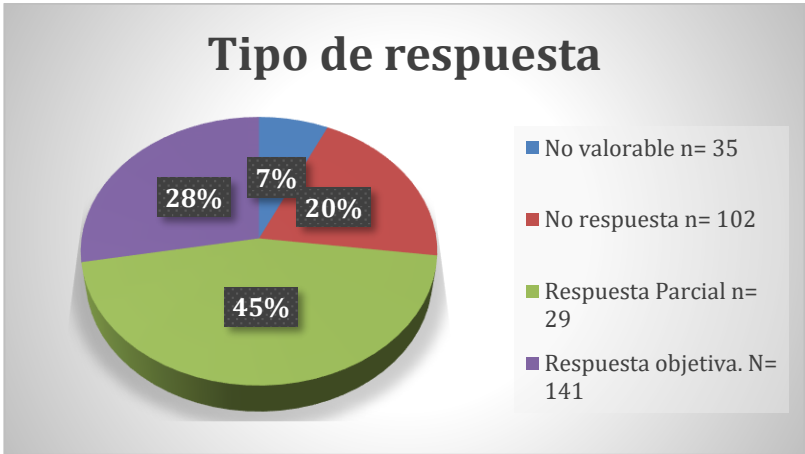
**FIGURA 3**



**FIGURA 4**



**FIGURA 5**



**FIGURA 6**

**DEFINIENDO INSUFICIENCIA RENAL COMO  
CREATININA PLASMÁTICA(CrP)  $\geq$  2 mg/dL**

**CARACTERÍSTICAS SEGÚN FUNCION RENAL (FR)**

	FR		p
	Normal (n = 236)	Alterada (n = 71)	
<b>Edad media (SD)</b>	65.41 (10.69)	68.79 (11.40)	<b>0.022</b>
<b>Sexo (varón)</b>	118/236 (50%)	40/71 (56.3%)	<b>n.s. (0.423)</b>
<b>Capacidad funcional ECOG ≥ 2</b>	162/233 (65.0%)	69/69 (100%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Anemia</b>	133/236 (56.4%)	63/71 (88.7%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Hipercalcemia</b>	60/208 (28.8%)	40/64 (62.5%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Hipoalbúminemia</b>	102/220 (46.4%)	25/65 (38.4%)	<b>n.s. (0.325)</b>
<b>Hiperuricemia</b>	62/192 (32.3%)	47/63 (74.6%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Plasmocitosis &gt; 30%</b>	127/229 (55.5%)	47/63 (74.6%)	<b>= 0.009</b>
<b>Estadio Durie&amp;Salmon (D&amp;S)</b>	<b>(n = 236)</b>	<b>(n = 71)</b>	
<b>I</b>	39 (16.5%)	1 (1.4%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>II</b>	71 (30.1%)	6 (8.5%)	
<b>III</b>	126 (53.4%)	64 (90.1%)	
<b>Isotipo de mieloma</b>	<b>(n = 227)</b>	<b>(n = 68)</b>	
<b>G</b>	119 (52.4%)	26 (38.2%)	<b>0.001*</b>
<b>A</b>	79 (34.8%)	19 (27.9%)	
<b>B-J</b>	29 (12.8%)	23 (33.8%)	
<b>Proteinuria BJ (positiva)</b>	109/228 (47.8%)	58/67 (86.6%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Tipo Cadena Ligera</b>	<b>(n = 223)</b>	<b>(n = 68)</b>	
<b>L</b>	94 (42.2%)	30 (44.1%)	<b>n.s. (0.883)</b>
<b>K</b>	129 (57.8%)	38 (55.9%)	
<b>IPI (Índice Pronóstico Internacional)</b>	<b>(n = 106)</b>	<b>(n = 29)</b>	
<b>1</b>	35 (33.0%)	2 (6.9%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>2</b>	50 (47.2%)	5 (17.2%)	
<b>3</b>	21 (19.8%)	22 (75.9%)	

	FR		p-valor
	Normal	Alterada	
<b>Serie ósea</b>	<b>(n = 236)</b>	<b>(n = 69)</b>	
<b>0</b>	38 (16.1%)	9 (13.0%)	<b>n.s. (0.468)</b>
<b>1</b>	50 (21.2%)	15 (21.7%)	
<b>2</b>	64 (27.1%)	14 (20.3%)	
<b>3</b>	84 (35.6%)	31 (44.9%)	
<b>Tratamiento</b>	<b>(n = 236)</b>	<b>(n = 71)</b>	
<b>MP (melfalan-prednisona)</b>	63 (26.7%)	18 (25.4%)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>PQ (poliquimioterapia)</b>	156 (66.1%)	33 (46.5%)	
<b>VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona)</b>	17 (7.2%)	20 (28.2%)	
<b>Respuesta al tratamiento</b>	<b>(n = 236)</b>	<b>(n = 71)</b>	
<b>nv (no valorable)</b>	24 (10.2%)	11 (15.5%)	<b>= 0.003</b>
<b>nr (no respuesta)</b>	68 (28.8%)	34 (47.9%)	
<b>rp (respuesta parcial)</b>	26 (11%)	3 (4.2%)	
<b>ro (respuesta objetiva)</b>	118 (50%)	23 (32.4%)	

Abreviaturas: FR (función renal), CrP (creatinina plasmática), BJ (proteinuria de Bence-Jones), Capacidad Funcional (ECOG), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Índice Pronóstico Internacional), Resp TTo (respuesta al tratamiento): nv (no valorable, nr (no respuesta), rp (respuesta parcial), ro (respuesta objetiva)

La comparación entre ambos grupos, sin y con insuficiencia renal (IR) definida como CrP  $\geq$  2 mg/dL muestra significación estadística para la edad ( $p < 0.022$ ), capacidad funcional (ECOG 2) ( $p < 0.001$ ), anemia ( $p < 0.001$ ), hipercalcemia ( $p < 0.001$ ), hiperuricemia ( $p < 0.001$ ) y porcentaje de plasmocitosis medular en el aspirado ( $p=0.009$ ). El grupo con IR tiene un estadio de Durie&Salmon ( $p < 0.001$ ) alto, lo que significa mayor masa tumoral, mayor prevalencia del mieloma de cadenas ligeras (Bence Jones, BJ) ( $p < 0.001$ ) y mayor presencia de proteinuria de BJ ( $p < 0.001$ ), con un IPI más desfavorable ( $p < 0.001$ ). Se ha utilizado más quimioterapia tipo VAD de forma

significativa ( $p < 0.001$ ) en el grupo con IR, obteniendo peor respuesta al tratamiento, menores tasas de respuestas parciales y objetivas, así como una mayor tasa de no respuestas ( $p = 0.003$ ).

## **INFLUENCIA DE DIFERENTES VARIABLES EN DESARROLLAR INSUFICIENCIA RENAL**

### **UNIVARIANTE**

**TABLA R-2**

	<b>p</b>	<b>O.R. (I.C. 95%)</b>
<b>Edad</b>	<b>0.023</b>	<b>1.03</b> (1.00-1.06)
<b>Edad categorizada (<math>\geq 75</math>)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>2.89</b> (1.61-5.19)
<b>Capacidad funcional (4)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>3.70</b> (2.11-6.47)
<b>Estadio Durie&amp;Salmon (D&amp;S) III</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>7.98</b> (3.51-18.14)
<b>Anemia</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>6.10</b> (2.80-13.30)
<b>Hipercalcemia</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>4.11</b> (2.28-7.40)
<b>Hiperuricemia</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>6.16</b> (3.24-11.72)
<b>Plasmocitosis &gt; 30 %</b>	<b>0.007</b>	<b>2.36</b> (1.26-4.41)
<b>Plasmocitosis <math>\leq 30</math> %</b>		
<b>30% &lt; Plasmocitosis <math>\leq 60</math> %</b>	<b>n.s.</b>	
<b>Plasmocitosis &gt; 60%</b>	<b>0.003</b>	<b>2.95</b> (1.45-6.00)
<b>Plasmocitosis (<math>\leq 30</math>%)</b>		
<b>30% &lt; Plasmocitosis <math>\leq 60</math> %</b>	<b>n.s.</b>	
<b>60% &lt; Plasmocitosis <math>\leq 90</math> %</b>	<b>0.044</b>	<b>2.22</b> (1.02-4.82)
<b>Plasmocitosis &gt; 90%</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>7.17</b> (2.42-21.30)
<b>Isotipo mieloma multiple (referencia IgG)</b>		
<b>IgA</b>	<b>n.s.</b>	
<b>B-J</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>3.63</b> (1.82-7.26)
<b>Otros</b>	<b>n.s.</b>	
<b>Proteinuria BJ (positiva)</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>7.04</b> (3.33-14.88)
<b>IPI (Indice Pronóstico Internacional)</b>		
<b>1</b>		
<b>2</b>	<b>n.s.</b>	
<b>3</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>18.33</b> (3.91-85.97)

Abreviaturas: BJ (proteinuria de Bence-Jones), Capacidad Funcional (ECOG), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Indice Pronóstico Internacional), Resp TTo (respuesta al tratamiento): nv (no valorable, nr (no respuesta), rp (respuesta parcial), ro (respuesta objetiva)

El estudio univariante muestra que en la aparición de la insuficiencia renal (IR) influyen de forma significativa: La edad ( $p = 0.023$ ); las personas con edad  $\geq 75$  años



tienen una probabilidad de insuficiencia renal 2.89 veces mayor que los pacientes con edad < 75 años. El ECOG 4 ( $p < 0.001$ ); tener un ECOG 4 supone una probabilidad de insuficiencia renal 3.70 veces mayor que quienes tienen un ECOG menor que 4. El estadio de D&S III ( $p < 0.001$ ), en el estadio III de D&S, la probabilidad de insuficiencia renal es 7.98 veces mayor que quienes tienen un estadio I o II. La anemia ( $p < 0.001$ ), tener anemia supone una probabilidad de insuficiencia renal 6.10 veces mayor que quienes no la tienen. La hipercalcemia ( $p < 0.001$ ) que multiplica por 4.11 la probabilidad de insuficiencia renal frente a quienes no la tienen. La hiperuricemia ( $p < 0.001$ ) que multiplica por 6.16 la probabilidad de insuficiencia renal, frente a quienes no la tienen. Tener más de un 30% de células plasmáticas en el aspirado de médula ósea supone una probabilidad 2.36 veces mayor de insuficiencia renal, frente a quienes tienen 30% o menos de células plasmáticas; tener un porcentaje de células plasmáticas mayor del 30% y menor o igual que el 60%, no sale significativo; pero tener un porcentaje de células plasmáticas mayor del 60% y menor o igual que el 90% ( $p < 0.044$ ) multiplica por 2.22 la probabilidad de insuficiencia renal; tener un porcentaje de células plasmáticas mayor del 90% ( $p < 0.001$ ) multiplica por 7.17 la probabilidad de insuficiencia renal, frente a quienes tienen 30% o menos. En el isotipo del mieloma sólo es significativo la categoría Bence-Jones ( $p < 0.001$ ), que supone una probabilidad 3.63 veces mayor de insuficiencia renal frente al mieloma isotipo IgG. La presencia de proteinuria de B-J positiva ( $p < 0.001$ ) multiplica por 7.04 la probabilidad de insuficiencia renal, frente a su ausencia. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) es significativo, el estadio 3 frente al 1 ( $p < 0.001$ ), (pero no lo es el 2 frente al 1). Con un IPI 3, la probabilidad de insuficiencia renal es 18.33 veces mayor que con IPI 1

## MULTIVARIANTE

**TABLA R-3**

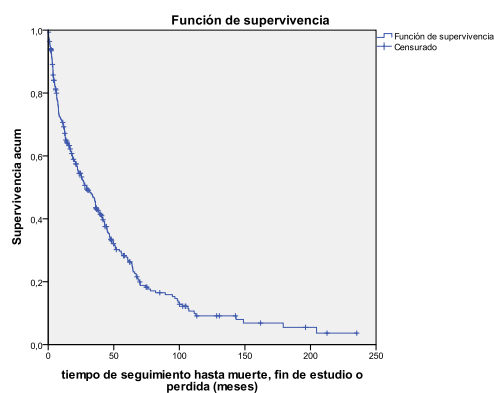
	<i>p</i>	O.R.	(I.C. 95%)
Proteinuria de BJ (positiva)	< 0.001	7.31	(2.51-21.26)
Anemia	0.002	5.15	(1.84-14.40)
Hiperuricemia	0.001	3.70	(1.68-8.12)
Estadio Durie Salmon (D&S) III	0.023	3.55	(1.20-10.53)
Hipercalcemia	0.003	3.30	(1.52-7.18)

El estudio multivariante muestra que para el desarrollo de IR influyen la presencia de proteinuria de BJ ( $p < 0.001$ ) que multiplica el riesgo por 7.31, la anemia ( $p < 0.002$ ) que multiplica el riesgo por 5,15, la hiperuricemia ( $p < 0.001$ ), aunque pensamos que en este caso se trata de una consecuencia de la propia insuficiencia renal, que multiplica el riesgo por 3.7), el estadio avanzado de D&S III ( $p = 0.023$ ) que implica una mayor masa tumoral y multiplica el riesgo por 3.5 y la hipercalcemia ( $p < 0.003$ ) que multiplica el riesgo por 3.3.

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

### A) TODA LA SERIE (METODO DE KAPLAN-MEIER)

La mediana de supervivencia global de toda la serie (307 individuos) es de 29,142 meses (IC 95%: 21,71 – 36,57)



## TABLA RESUMEN DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SUPERVIVENCIA

R-4

Mediana del tiempo de supervivencia				
	<i>n</i>	Estimación (meses)	<i>p</i>	O.R. (I.C. 95%)
FR normal	236	36,21	< 0,001	
FR alterada	71	12,62		2,18 (1.62-2.95)
CrP < 2	236	36,21	< 0,001	
2 ≤ CrP < 4	34	13,24		1,87 (1.24-2.81)
CrP ≥ 4	37	7,46		2,55 (1.74-3.74)
BJ negativa	128	33,6	0,043	
BJ positiva	167	27,30		1,32 (1.01-1.73)
Serie ósea 0	47	46,686	= 0,003	
1	65	36,107		1,62 (1.01-2.59)
2	78	36,041		n.s.
3	115	17,577		2,07 (1.36-3.15)
Cap. Func. 0	25	106,579	< 0,001	
1	46	46,982		2,20 (1.15-4.22)
2	59	43,138		2,42 (1.29-4.53)
3	61	17,774		3,20 (1.71-5.97)
4	111	12,977		4,59 (2.54-8.32)
Estadio D&S I	40	64,559	< 0,001	
II	77	43,006		n.s.
III	190	17,577		2,34 (1.50-3.67)
IPI 1	37	99,055	< 0,001	
2	55	32,789		3,62 (1.97-6.67)
3	43	18,497		4,35 (2.32-8.15)
Resp TTo <i>nv</i>	35	11,433	< 0,001	2,70 (1.64-4.43)
<i>nr</i>	102	7,786		2,92 (2.12-3.90)
<i>rp</i>	29	45,142		n.s.
<i>ro</i>	141	45,864		
Resp. Trat. NO	137	7,786	< 0,001	2,87 (2.20-3.75)
SI	170	45,142		

Abreviaturas: FR (función renal), CrP (creatinina plasmática), BJ (proteinura de Bence-Jones), Capacidad Funcional (ECOG), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Indice Pronóstico Internacional), Resp TTo (respuesta al tratamiento): *nv* (no valorable, *nr* (no respuesta), *rp* (respuesta parcial), *ro* (respuesta objetiva)

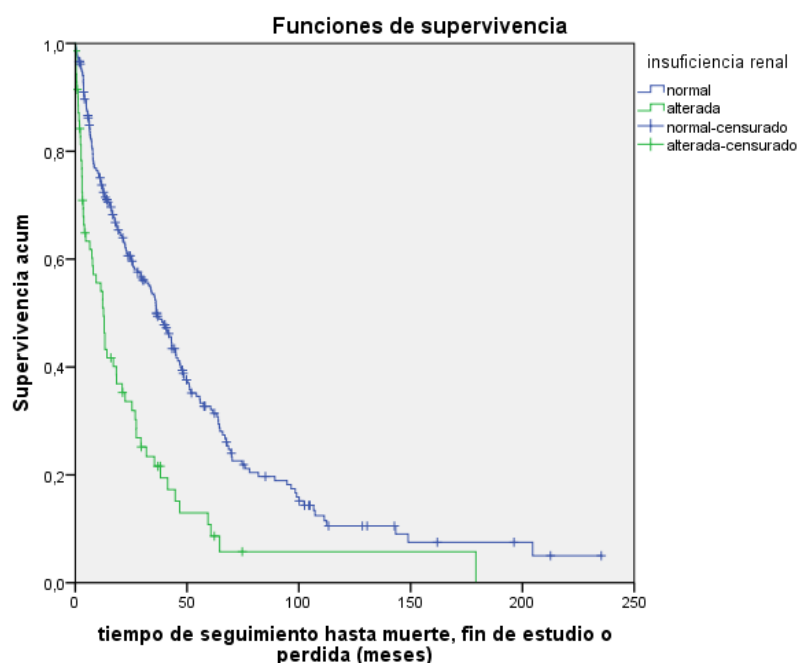
Los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de forma significativa son: la presencia de una insuficiencia renal ( $p < 0.001$ ), con una supervivencia de 36.21

meses sino existe y de 12.6 meses si está presente (multiplica el riesgo de fallecer por 2.18), mientras que en una insuficiencia renal grave ( $p < 0.001$ ), definida por una CrP  $\geq 4$  mg/dL, la mediana de supervivencia es de tan solo 7.46 meses (multiplica el riesgo de fallecer por 2.5). La presencia de una proteinuria de BJ positiva ( $p < 0.043$ ) con una supervivencia de 27.3 meses en comparación con 33.6 meses si no existe (multiplica el riesgo de fallecer por 1.32). La afectación ósea ( $p = 0.003$ ), con el grado 3 una menor supervivencia de 17.7 meses (con un riesgo de fallecer multiplicado por 2.07 respecto al grado 0). La capacidad funcional (ECOG) ( $p < 0.001$ ) con una mediana de supervivencia decreciente: 106.5 meses, 46.9 meses, 43.1 meses, 17.7 meses y 12.9 meses respectivamente en los diferentes estadios (0,1,2,3,4); aumenta el riesgo de fallecer respecto a un ECOG 0 de forma ponderada en 2.2, 2.4, 3.2 y 4.5 veces. El estadio de D&S ( $p < 0.001$ ) muestra también una excelente correlación con la supervivencia, a mayor estadio (mayor masa tumoral) menor supervivencia: con un estadio I es de 64.5 meses, con un estadio II es de 43 meses y con un estadio III es de 17.5 meses (aumentando el riesgo de fallecer por 2.3). El Índice Pronóstico Internacional (IPI) ( $p < 0.001$ ) también con una excelente correlación (en los 135 pacientes en los que se pudo aplicar): con IPI 1 la supervivencia es de 99 meses, con IPI 2 es de 32 meses y con IPI 3 es de 18.4 meses (con un aumento del riesgo de muerte de 3.6 y 4.3 respectivamente). La no respondedores al tratamiento tienen una supervivencia de 7.7 meses respecto a 45.1 meses en los que sí lo hacen (lo que aumenta el riesgo de fallecer por 2.87).

## 1- INFLUENCIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN LA SUPERVIVENCIA.

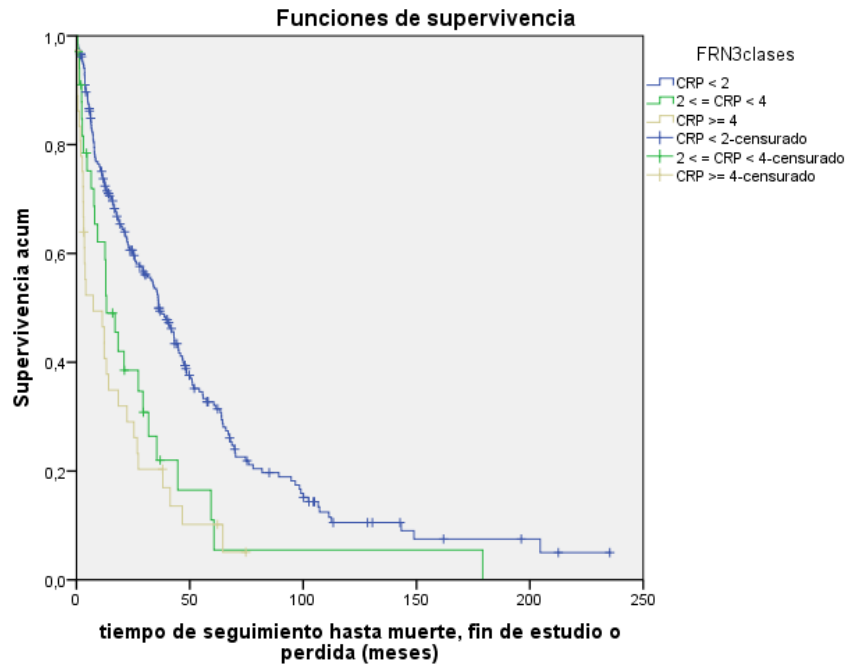
### GRAFICO - 3

**METODO DE KAPLAN-MEIER.** Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para FR normal es 36,21 meses (IC 95%: 29,70 – 42,71), mientras que la mediana de supervivencia para FR alterada es 12,62 meses (IC 95%: 8,84 – 16,39).



Si distinguimos 3 categorías según los niveles de creatinina plasmática al debut: menor de 2 mg/dL, entre 2 y 4 mg/dL y mayor de 4 mg/dL obtenemos tres grupos de pacientes.

Función renal en 3 clases según creatinina plasmática (CrP)	Nº total
CrP < 2 mg/dL	236
CrP entre 2-4 mg/dL	34
CrP ≥ 4 mg/dL	37
Global	307



Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para CrP < 2 mg/dL sigue siendo 36,21 meses, mientras que la mediana de supervivencia para una CrP entre 2 mg/dL y 4 mg/dL es 13.24 meses y la mediana de supervivencia para una CrP  $\geq 4$  mg/dL es de 7.46 meses.

El riesgo de fallecer es un 2.18 veces mayor en enfermos con función renal alterada, frente a quienes la tienen normal. El riesgo de fallecer es un 1,87 veces mayor en enfermos con CrP entre 2-4 mg/dL, frente a quienes tienen CrP < 2 mg/dL; el riesgo de fallecer es 2.55 veces mayor en enfermos CrP  $\geq 4$  mg/dL, frente a quienes tienen CrP < 2 mg/dL.

## B) FACTORES DE SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON FUNCION RENAL NORMAL

(n = 236)

Mediana del tiempo de supervivencia					
		n	Estimación (meses)	p	O.R. (I.C. 95%)
Serie ósea	0	38	47,41	0,023	
	1	50	36,73		n.s.
	2	64	43,27		n.s.
	3	84	23,03		2,07 (1.26-3.41)
Capacidad Funcional (ECOG)	0	25	106,58	< 0,001	
	1	46	46,98		2,32 (1.2-4.47)
	2	48	44,85		2,29 (1.2-4.3)
	3	45	16,49		3,57 (1.8-6.8)
	4	69	16,03		3,80 (2-7.05)
Estadio D&S	1	39	67,88	0,005	
	2	71	44,85		n.s.
	3	126	25,73		2,00 (1.2-3.21)
IPI	1	35	99,06	< 0,001	
	2	50	32,79		3,98 (2-7.65)
	3	21	23,03		4,40 (2.1-9.25)
RTTN	nv	24	6,47	< 0,001	2,20 (1.2-4.06)
	nr	68	10,48		2,85 (2.04-4.0)
	rp	26	43,01		n.s.
	ro	118	48,69		
Respuesta al tratamiento.	NO	92	10,48	< 0,001	2,72 (2-0-3.69)
SI	144	48,53			

Abreviaturas: FR (función renal), CrP (creatinina plasmática), BJ (proteinuria de Bence-Jones), Capacidad Funcional (ECOG), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Indice Pronóstico Internacional), Resp TTo (respuesta al tratamiento): nv (no valorable, nr (no respuesta), rp (respuesta parcial), ro (respuesta objetiva)

Serie ósea: Hay diferencias significativas ( $p$  0.023). La mediana de supervivencia para quienes tienen serie ósea grado 0 es 47,41 meses, mientras que la mediana para quienes tienen una serie ósea grado 1 es 36.7 meses; para quienes tienen una serie ósea grado 2 es 43.2 meses y para quienes tienen una serie ósea grado 3 es 23.03 meses. El riesgo de fallecer es 2.07 veces mayor en enfermos con serie ósea grado 3, frente a quienes tienen una serie ósea grado 0.

ECOG: Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para quienes tienen ECOG 0 es 106.5 meses, mientras que para quienes tienen un ECOG 1 es 46.98 meses; para quienes tienen un ECOG 2 es 44.85 meses; para quienes tienen un ECOG 3 es 16.49 meses y para quienes tienen un ECOG 4 es 16.03 meses. El riesgo de fallecer es 2.32 veces mayor en enfermos con ECOG 1, frente a quienes tienen ECOG 0. El riesgo de fallecer es 2.29 veces mayor en enfermos con ECOG 2, frente a quienes tienen ECOG 0. El riesgo de fallecer es 3.57 veces mayor en enfermos con ECOG 3, frente a quienes tienen ECOG 0. El riesgo de fallecer es 3.80 veces mayor en enfermos con ECOG 4, frente a quienes tienen ECOG 0.

Estadio de D&S: Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para quienes tienen estadio de D&S I es 67.88 meses, mientras que la mediana supervivencia para quienes tienen estadio de D&S II es 44.85 meses y para quienes tienen estadio de D&S III 25.73 meses. El riesgo de fallecer es 2 veces mayor en los enfermos con estadio de D&S III frente a quienes tienen un estadio I.

IPI: Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para quienes tienen IPI 1 es 99.06 meses, mientras que la mediana de supervivencia para quienes tienen un IPI 2 32.79 meses y para quienes tienen un IPI 3 es 23.03 meses. El



riesgo de fallecer es 3.98 veces mayor en enfermos con IPI 2, frente a quienes tienen IPI 1. El riesgo de fallecer es 4.40 veces mayor en enfermos con IPI 3, frente a quienes tienen IPI 1.

Respuesta al tratamiento: Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia para quienes tienen respuesta no valorable (nv) es 6.47 meses, mientras que la mediana de supervivencia para quienes no tienen respuesta (nr) es 10.48 meses, para quienes tienen respuesta parcial (rp) es 43.01 meses; y para quienes tienen respuesta objetiva (ro) es de 48.69 meses. La mediana de supervivencia para quienes no tienen respuesta al tratamiento es 10.48 meses, mientras que la mediana de supervivencia para quienes sí tienen respuesta es 48.53 meses. El riesgo de fallecer es 2.2 veces mayor en enfermos con respuesta no valorable, frente a quienes tienen respuesta objetiva. El riesgo de fallecer es 2.85 veces mayor en los enfermos sin respuesta, frente a quienes tienen respuesta objetiva. El riesgo de fallecer es 2.72 veces mayor en enfermos que no responden al tratamiento, frente a quienes responden al tratamiento.

### C) FACTORES DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON FUNCION RENAL ALTERADA

(n = 71)

Mediana del tiempo de supervivencia				
	<i>n</i>	Estimación (meses)	<i>p</i>	O.R. (I.C. 95%)
Cap Func < 4	27	21,03	0,004	
4	42	9,36		2,20 (1.2-4.04)
Resp TTo <i>nv</i>	11	11,43	0,003	n.s.
<i>nr</i>	34	4,14		2,35 (1.28-4.53)
<i>rp</i>	3	46,69		n.s.
<i>ro</i>	23	27,30		
Resp. TTo. NO	45	4,14	0,001	2,64 (1.50-4.64)
SI	26	29,37		

Abreviaturas: Capacidad Funcional (ECOG), Resp TTo (respuesta al tratamiento): *nv* (no valorable, *nr* (no respuesta), *rp* (respuesta parcial), *ro* (respuesta objetiva)

ECOG: Existen diferencias significativas (p 0.004), la mediana del tiempo de supervivencia es de 9.36 meses con un ECOG 4 respecto a 21.03 meses con un ECOG menor. El riesgo de fallecer en los que tienen un ECOG 4 es 2.2 veces mayor que con un ECOG menor.

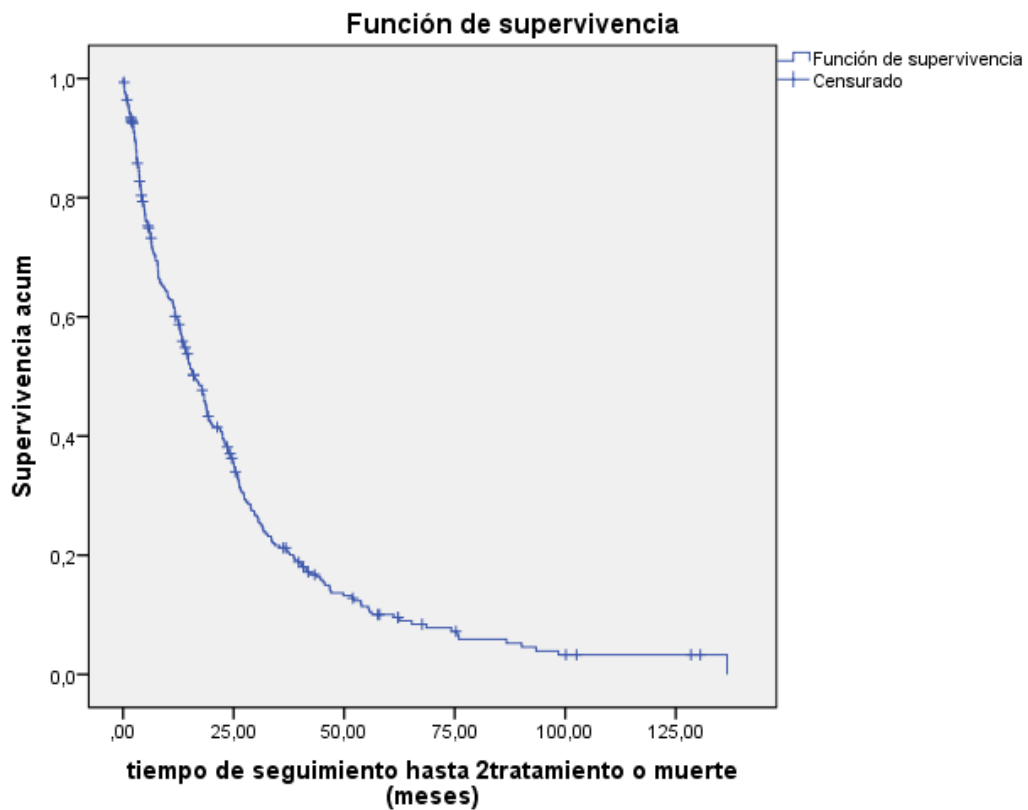
Respuesta al tratamiento: es significativa (p 0.003) con una mediana de supervivencia de 4.14 meses en los que no la tienen frente a 29.37 meses en los que sí se da (p 0.001). En los subgrupos según el tipo de respuesta sale un resultado inesperado que los que tienen una respuesta parcial tienen una supervivencia media de 46.6 meses mayor que los que tienen una repuesta objetiva. El riesgo de fallecer es 2.64 veces mayor en los que no tienen repuesta al tratamiento respecto de los que sí la tienen.

## VI - ANÁLISIS DEL TIEMPO TRANSCURRIDO HASTA EL SEGUNDO TRATAMIENTO

### A) TODA LA SERIE. METODO DE KAPLAN-MEIER

La mediana hasta segundo tratamiento de toda la serie (307 individuos) es de 15,97 meses (IC 95%: 13,08 – 18,85).

**GRAFICO 5**

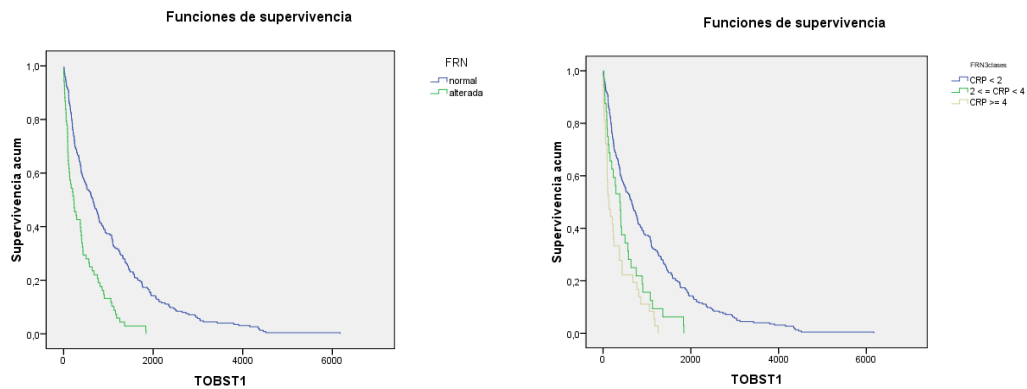


Mediana del tiempo de supervivencia				
	<i>n</i>	Estimación (meses)	<i>p</i>	O.R. (I.C. 95%)
FR normal	236	18,96	<0,001	1,81 (1.36-2.4)
FR alterada	71	7,75		
CrP < 2	236	18,96	<0,001	1,64 (1.1-2.41)
2 ≤ CrP < 4	34	12,98		
CrP ≥ 4	37	4,07		
BJ negativa	128	19,32	0,202	1,18 (0.92-1.52)
BJ positiva	167	14,19		
Serie ósea 0	47	19,48	0,012	1,22 (0.80-1.85)
1	65	18,37		
2	78	20,30		
3	115	11,73		
Cap. Func. 0	25	40,25	<0,001	1,44 (0.82-2.55)
1	46	25,10		
2	59	20,30		
3	61	11,50		
4	111	10,15		
Estadio D&S I	40	24,02	<0,001	1,21 (0.78-1.87)
II	77	25,53		
III	190	11,50		
IPI 1	37	34,37	<0,001	2,60 (1.57-4.32)
2	55	18,00		
3	43	11,14		

Abreviaturas: FR (función renal), CrP (creatinina plasmática), BJ (proteinura de Bence-Jones), Capacidad Funcional (ECOG), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Indice Pronóstico Internacional),

Hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana hasta retratamiento para el grupo con función renal normal es 18.96 meses, mientras que la mediana en el grupo con función renal alterada es 7.75 meses. Si estratificamos al grupo con insuficiencia renal (IR) en tres grupos según los niveles de creatinina plasmática (CrP) hay diferencias significativas ( $p < 0.001$ ). La mediana hasta retratamiento para CrP < 2 mg/dL sigue siendo 7.75 meses, mientras que la mediana hasta retratamiento para CrP entre 2 y 4

mg/dL es de 12.98 meses y para una CrP  $\geq 4$  mg/dL es 4.07 meses. El riesgo de retratamiento es 1.81 veces mayor en enfermos con función renal alterada, frente a quienes la tienen normal. El riesgo de retratamiento es 1.64 veces mayor en enfermos con CrP entre 2 y 4 mg/dL, frente a quienes tienen una CrP  $< 2$  mg/dL.; y es 1.99 veces mayor en enfermos CrP  $\geq 4$  mg/dL, frente a quienes tienen una CrP  $< 2$  mg/dL.



La presencia de una proteinuria de BJ positiva es significativo (p 0.202) con una mediana hasta retratamiento de 19.3 meses si es negativa frente a 14.1 meses si está presente. Multiplica el riesgo de retratamiento por 1.1.

La serie ósea es significativa (p 0.012) con una mediana hasta retratamiento de 19.4 meses en el grado 0 y de 11.7 meses en el grado 3; en este último se aumenta el riesgo 1.7 veces.

La capacidad funcional (ECOG) es significativa (p  $< 0.001$ ) con una mediana hasta retratamiento de 40.2 meses en el grado 0 y de 10.1 meses en el grado 4. El riesgo de retratamiento aumenta de forma ponderada con los grados 1, 2, 3 y 4: 1.4, 1.5, 2.09 y 2.91 respectivamente.

El estadio de D&S es significativo ( $p < 0.001$ ) con una mediana hasta retratamiento de 24.02 meses en el estadio I, 25.5 meses en el II y de 11.5 en el III. El riesgo de retratamiento respecto al estadio I se multiplica por 1.2 en el II y por 2-03 en el III.

El IPI es significativo ( $p < 0.001$ ) con una mediana hasta retratamiento de 34.3 meses en el IPI 1, de 18 meses en el IPI 2 y de 11.1 meses en el IPI 3. El riesgo sobre el IPI 1 aumenta en 2.6 veces en el IPI 2 y en 3.06 veces en el IPI 3.

## REVERSIBILIDAD DE FUNCION RENAL

La definimos, en el grupo que presenta una IR al debut ( $\text{CrP} \geq 2 \text{ mg/dL}$ ), como presentar a los 2 meses una  $\text{CrP} < 1.5 \text{ mg/dL}$  (56 pacientes, 15 no valorables). Se ha producido en el 46,4% de los casos. La reversibilidad depende del tipo de tratamiento ( $p = 0.006$ ). La mayor proporción de reversibilidad se da con el tratamiento PQ (69.2%), le sigue el VAD (27.8%) y el peor es MP (25%).

Variables	<i>p</i>	
Edad	0.127	No influye
Sexo	0.462	No influye
Cadena Pesada	0.221	No influye
Cadena Ligera	0.407	No influye
<b>CrP inicial</b>	<b>0.022</b>	<b>Influye</b>
<b>CrP en clases</b>	<b>0.009</b>	<b>Influye</b>
IPI	0.204	No influye
<b>ECOG</b>	<b>0.031</b>	<b>Influye</b>
Anemia	0.332	No influye
Albúmina	0.146	No influye
Ácido úrico	0.130	No influye
<b>Calcemia corregida</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>Influye</b>
Tipo MM	0.266	No influye
<b>Estadio (D&amp;S)</b>	<b>0.009</b>	<b>Influye</b>
<b>Plasmocitosis MO</b>	<b>0.025</b>	<b>Influye</b>

Abreviaturas: CrP (creatinina plasmática), IPI (Índice Pronóstico Internacional), Capacidad Funcional (ECOG), Tipo MM (isotipo de mieloma), D&S (Estadio Durie&Salmon), Plasmocitosis MO (porcentaje de plasmocitosis en aspirado de médula ósea)

Variables	<i>p</i>	O.R.	I.C. 95%
<b>Creatinina &lt; 4mg/dL</b>	<b>0.009</b>	<b>4,5</b>	<b>(1.46-13.89)</b>
<b>Capacidad Funcional &lt; 4</b>	<b>0.031</b>	<b>3,3</b>	<b>(1.08-10.42)</b>
<b>Hipercalcemia</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>14</b>	<b>(2.74-71.61)</b>

Creatinina plasmática: Es significativa como valor inicial ( $p$  0.022) y también codificada en clases ( $p$  0.009). Por cada unidad incrementada en el nivel inicial de creatinina, la probabilidad de no reversibilidad se incrementa en un 36% ( $1/0.735 = 1.36$ ) (I.C. 95%: 1.05 – 1.77). Según el modelo de regresión logística, esperaríamos que el tener creatinina plasmática entre 2 y 4 mg/dL frente a una CrP > 4 mg/dL suponga 4.5 (I.C. 95%: 1.46 – 13.89) veces más probabilidad de reversibilidad.

Capacidad funcional: Según el modelo de regresión logística, esperaríamos que el tener ECOG 4 frente a ECOG < 4 suponga 3.3 (I.C. 95%: 1.08 – 10.42) veces más probabilidad de no reversibilidad ( $1/0.297 = 3.37$ )

Calcemia corregida: Es significativa ( $p < 0.001$ ). Según el modelo de regresión logística, esperaríamos que el tener hipercalcemia frente a normocalcemia suponga 14 (I.C. 95%: 2.74 – 71.61) veces más probabilidad de reversibilidad.



**DEFINIENDO INSUFICIENCIA RENAL COMO  
FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO (FGe) < 60  
mL/min/1,73m<sup>2</sup>**

	FGe		p
	< 60 (n = 156)	≥ 60 (n = 151)	
Edad media (s.d.)	69.17 (10.51)	63.11 (10.53)	< 0.001
Sexo (hombres)	73/156 (46.8%)	85/151 (56.3%)	n.s. (0.121)
ECOG ≥ 2	134/153 (87.6%)	97/149 (65.1%)	< 0.001
Anemia	113/156 (72.4%)	83/151 (55.0%)	0.002
Hipercalcemia	70/135 (51.9%)	30/137 (21.9%)	< 0.001
Hipoalbuminemia	56/140 (40.0%)	71/145 (49.0%)	n.s. (0.161)
Hiperuricemia	79/126 (62.7%)	30/129 (23.3%)	< 0.001
Plasmocitosis > 30%	98/146 (67.1%)	76/146 (52.1%)	0.012
Proteinuria BJ (positiva)	99/148 (66.9%)	68/147 (46.3%)	0.001
Estadio (D-S)	(n = 156)	(n = 151)	
I	10 (6.4%)	30 (19.9%)	< 0.001
II	32 (20.5%)	45 (29.8%)	
III	114 (73.1%)	76 (50.3%)	
Isotipo de MM	(n = 151)	(n = 144)	
G	71 (45.5%)	74 (49.0%)	n.s. (0.128)
A	46 (29.5%)	52 (34.4%)	
B-J	34 (21.8%)	18 (11.9%)	
Cadena Ligera	(n = 149)	(n = 142)	
L	68 (45.6%)	56 (39.4%)	n.s. (0.342)
K	81 (54.4%)	86 (60.6%)	
IPI	(n = 71)	(n = 64)	
1	10 (14.1%)	27 (42.2%)	< 0.001
2	24 (33.8%)	31 (48.4%)	
3	37 (52.1%)	6 (9.4%)	

	FG		p
	<= 60 (n = 154)	> 60 (n = 151)	
<b>Serie Osea</b>			
0	19 (12.3%)	28 (18.5%)	<b>n.s. (0.338)</b>
1	36 (23.4%)	29 (19.2%)	
2	37 (24.0%)	41 (27.2%)	
3	62 (40.3%)	53 (35.1%)	
<b>Tratamiento</b>	<b>(n = 156)</b>	<b>(n = 151)</b>	
MP	39 (25.0%)	42 (27.8%)	
PQ	90 (57.7%)	99 (65.6%)	
VAD	27 (17.3%)	10 (6.6%)	
<b>Respuesta al tratamiento</b>	<b>(n = 156)</b>	<b>(n = 151)</b>	
nv	22 (14.1%)	13 (8.6%)	<b>n.s. (0.100)</b>
nr	58 (37.2%)	44 (29.1%)	
rp	14 (9.0%)	15 (9.9%)	
ro	62 (39.7%)	79 (52.3%)	

**Abreviaturas:** Filtrado glomerular estimado (FGe), Capacidad Funcional (ECOG), Plasmocitosis m.o. (médula ósea), BJ (proteinura de Bence-Jones), D&S (Estadio Durie&Salmon), IPI (Indice Pronóstico Internacional), Resp TTo (respuesta al tratamiento): nv (no valorable, nr (no respuesta), rp (respuesta parcial), ro (respuesta objetiva)

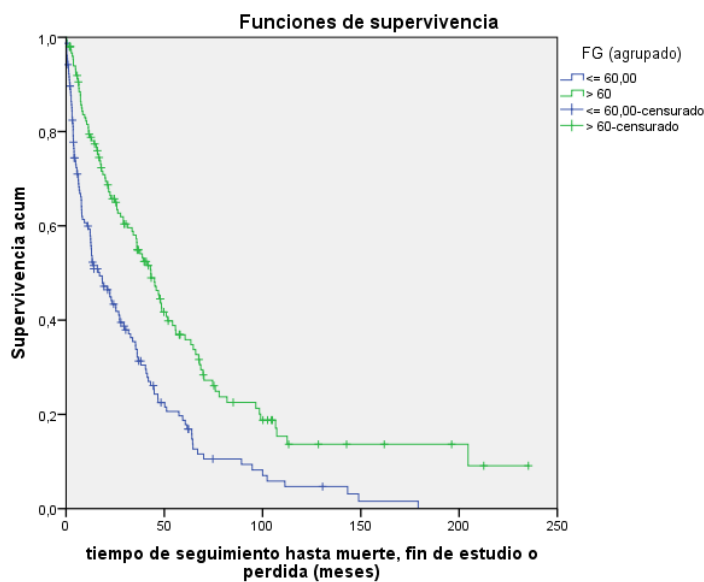
Se obtienen dos grupos casi iguales numéricamente (154 y 151 pacientes). Se obtiene significación estadística entre ellos, pero en menos ítems que con la definición de IR vigente (CrP  $\geq$  2 mg/dL): edad ( $p < 0.001$ ), ECOG  $\geq$  2 ( $p < 0.001$ ), anemia ( $p < 0.002$ ), hipercalcemia ( $p < 0.001$ ), hiperuricemia ( $p < 0.001$ ), plasmocitosis medular  $> 30\%$  ( $p < 0.012$ ), proteinuria de BJ positiva ( $p < 0.001$ ), estadio de D&S III ( $p < 0.001$ ), e IPI ( $p < 0.001$ ).

## RESUMEN MEDIANA Y REGRESIÓN DE COX (SUPERVIVENCIA EN MESES)

Mediana del tiempo de supervivencia			
FGe (agrupado)	Estimación	<i>p</i>	O.R. (I.C. 95%)
≤ 60,00	16,99	< 0,001	1,92 (1.48-2.5)
> 60	43,14		

El filtrado glomerular estimado (FGe) influye de manera significativa en el tiempo de supervivencia. Para pacientes con FGe ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> la mediana del tiempo de supervivencia es de 16,99 meses, mientras que en los que tienen FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> esta mediana es de 43,14 meses. Tener un FGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> supone un 92% más de probabilidad (I.C. 95%: 1,48 – 2,50) de fallecer que con un FGe ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

**GRAFICO 6**

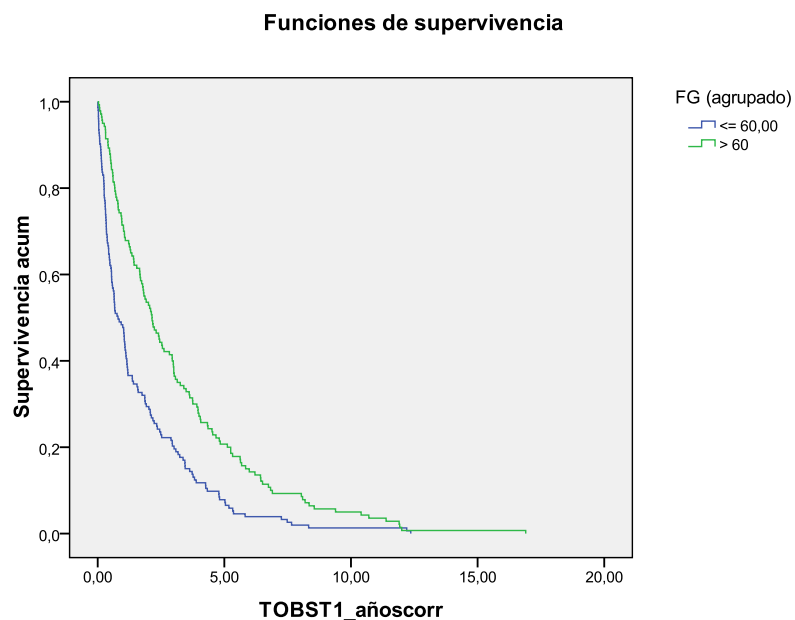


## RESUMEN MEDIANA Y REGRESIÓN DE COX (HASTA RETRATAMIENTO/MUERTE EN MESES)

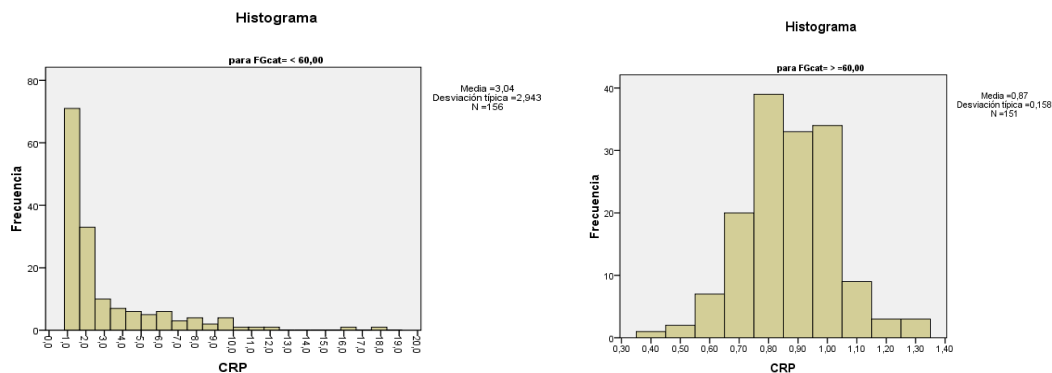
Mediana del tiempo hasta retratamiento/muerte			
FGe (agrupado)	Estimación	<i>p</i>	O.R. (I.C. 95%)
≤ 60,00	9,6	< 0,001	<b>1,74</b> (1.38-2.2)
> 60	25,6		

El FGe influye de manera significativa en el tiempo hasta retratamiento. Para enfermos con  $FG \leq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  la mediana del tiempo hasta retratamiento/muerte es de 9.6 meses, mientras que para enfermos con  $FG > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  esta mediana es de 25.6 meses. Tener un  $FGe \leq 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  supone un 74% más de probabilidad (I.C. 95%: 1,38 – 2,20) de retratamiento/muerte que con un  $FGe > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ .

### GRAFICO 7



**SUBGRUPO CON FGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: CrP  
≥ 2 mg/dL y CrP < 2 mg/dL.**



**GRAFICO 8**

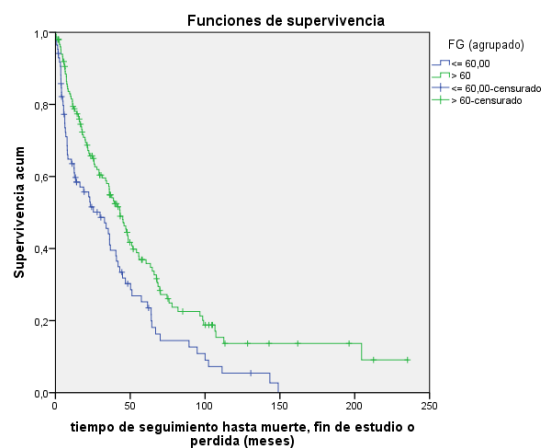
	<b>FGe &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	<b>FGe ≥ 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	<b>TOTAL</b>
<b>CrP &lt; 2 mg/dL</b>	<b>85 (27.6%)</b>	<b>151 (49.1%)</b>	<b>236 (76.8%)</b>
<b>CrP ≥ 2 mg/dL</b>	<b>71 (23.1%)</b>	<b>0</b>	<b>71 (23.1%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>156 (50.8%)</b>	<b>151 (49.1%)</b>	<b>307 (100%)</b>

Se observa que todos los pacientes con un FGe ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> tienen una CrP < 2 mg/dL, mientras que entre quienes tienen un FGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> están los 71 pacientes con una IR definida como CrP ≥ 2 mg/dL y otros 85 pacientes con CrP < 2 mg/dL.

## INFLUENCIA DEL FGe EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL GRUPO DE PACIENTES CON CrP < 2 mg/dL ( $n = 236$ )

### Kaplan-Meier

Hay diferencias significativas ( $p = 0.002$ ). La mediana de supervivencia para quienes tienen un FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> es 43,14 meses, mientras que la mediana de supervivencia para quienes tienen un FGe ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> es 29,83 meses.



### REGRESIÓN DE COX

Dentro de quienes tienen CrP < 2mg/dL el riesgo de fallecer es un 60% mayor (IC 95%: 1.18 – 2.17) en enfermos con un FGe ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, frente a quienes tienen un FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>



## INFLUENCIA DEL FG EN EL TIEMPO HASTA RETRATAMIENTO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CrP < 2 mg/dL (n = 236)

### Kaplan-Meier

Hay diferencias significativas ( $p = 0.002$ ). La mediana hasta segunda QT para quienes tienen un FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> es 25,53 meses, mientras que la mediana hasta segunda QT para quienes tienen un FGe ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> es 14,19 meses.

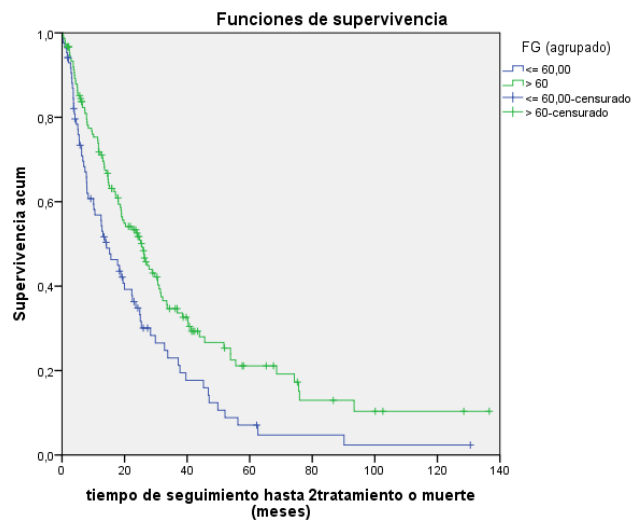


GRAFICO 7

### REGRESIÓN DE COX

Dentro de quienes tienen CrP < 2 mg/dL, el riesgo de recaída es un 61,1% mayor (IC 95%: 1.19 – 2.19) en enfermos con FGe ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, frente a quienes tienen FGe > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## **8.- DISCUSSION**

Este trabajo destaca la importancia de presentar una IR al debut de un MM, un hecho prevalente que representa una de las principales causas de mortalidad; además es un factor de mal pronóstico tanto en la supervivencia como en el tiempo libre de progresión. Analizamos también los diferentes factores implicados en la IR como en la supervivencia y su impacto en las mismas. Nuestros 307 pacientes no difieren de forma significativa respecto a lo reseñado en otras grandes series como la del PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología)(n=906)[28] o de la Clínica Mayo (n=1027)[278] en edad media, sexo, isotipo del MM, tipo de CL, presencia de proteinuria de BJ, porcentaje de plasmocitosis medular o grado de afectación ósea.

El MM es un tumor hematológico que frecuentemente debuta como una urgencia; así en el Reino Unido el 38% de los MM se diagnosticaron durante un ingreso hospitalario urgente, mientras que en otras neoplasias malignas fue menor, el 23%[785]. El diagnóstico de un MM con IR asociada se considera una emergencia médica[598]. El daño renal puede ser irreversible, lo que empeora el pronóstico, si no se actúa con prontitud[786]. La IR es la segunda causa (28%) de muerte temprana en el MM, que es de un 10% en los primeros 60 días, tras las infecciones (45%); si existe una IR grave esta mortalidad temprana aumenta hasta el 30%[248].

La prevalencia de IR al momento del diagnóstico de un MM oscila entre el 20% y el 50% según como la definamos: CrP  $\geq$  2 mg/dL o FGe  $<$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [695, 813](en nuestra serie fue del 23% con la primera definición y del 50,8% con la segunda). La definición de IR como CrP  $\geq$  2 mg/dL ya se propone en el trabajo clásico de Durie y Salmon (D&S) publicado en 1975 sobre estadiaje y pronóstico del MM[169]; y se mantiene en otra más reciente, la D&S Plus[789]. Fue también el segundo ítem del IMWG en 2003 para definir que es el daño orgánico en un MM; su acrónimo inglés es CRAB (*hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions*), lo que correspondería aproximadamente a un aumento del 40% sobre el límite superior del valor normal de la CrP[139]. En el *updated* del IMWG en 2014 se mantiene junto a otra nueva,

presentar un FGe estimado por MDRD o CKD-EPI  $< 40 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , lo que correspondería a un 40% de descenso sobre el límite inferior del valor normal del FGe[168]. En nuestro trabajo hemos probado también a definir IR como FGe  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  mediante una ecuación predictiva (MDRD-4) que representa aproximadamente la mitad del filtrado glomerular de un adulto[673]. Otros autores también han empleado este parámetro[875].

Desde el trabajo pionero de Carbone sobre factores pronosticos en el MM, publicado en 1967 (n=112 pacientes), se conoce que una IR (urea plasmática  $> 30 \text{ mg/dL}$ ) al debut es un factor de mal pronóstico, junto a otros tres: capacidad funcional disminuida, anemia ( $< 9 \text{ g/dL}$ ) e hipercalcemia ( $> 12 \text{ mg/dL}$ )[76]. Dawson en 1971 publica su serie de MM (n=166 pacientes) encontrando que el único factor pronóstico desfavorable es la presencia de una IR (urea  $> 60 \text{ mg/dL}$ )[901]. En 1975 Durie&Salmon publicaron su clasificación pronóstica del MM con tres estadios (I, II, III) calculando la masa tumoral mielomatosa a partir de cuatro items: Hb, calcemia, grado de afectación ósea y cuantía del CM, y relacionándolos con la presencia o no de afectación renal (A o B), concluyendo que el mayor predictor de respuesta y de supervivencia es la IR[169]. Un estudio reciente, publicado en 2016 (n=621 pacientes) indica que la IR en el MM fue el único factor presente en todos los puntos de corte de mortalidad (2, 6 y 12 meses). Incluso con los nuevos tratamientos[877].

En la era de la QT convencional, que es la que han recibido nuestros pacientes, una IR al debut se asociaba con una supervivencia corta, menor a 1 año[269]; en nuestro caso fue de 12,62 meses. Las diversas series de MM publicadas difieren según el modelo de Hospital (terciario, monográfico), el tipo de estudio (unicéntrico o multicéntrico) y también por la definición empleada para IR, obteniendo por ello diferentes valores en su prevalencia y supervivencia[690]. Reseñamos las series más importantes definiendo IR como CrP  $\geq 2 \text{ mg/dL}$ : Kyle[902] con 869 pacientes en 1975 observa que un tercio tienen IR pero no indica su supervivencia, posteriormente en otra

serie publicada en 2003[236] con 1027 pacientes (19% con IR) observa una supervivencia de 21 meses frente a 36 meses sin IR; [689]; Alexanian[688] en 1990 con 89/494 pacientes (18% con IR) constata una supervivencia de 17 meses frente a 24 meses sin IR; Bladé[880] en 1998 con 94/423 pacientes (22% con IR) obtiene una supervivencia de 8,6 meses frente 34,5 meses sin IR; Sakhuja[751] en el año 2000 publica una serie con 204 pacientes (27% con IR, dos tercios de los cuales precisan diálisis) con una supervivencia en el grupo con IR de 4 meses; Eleutherakis[689] en 2007 (utilizando los nuevos fármacos) con el Grupo Griego para el Estudio del MM recoge 160/756 pacientes (21% con IR) con una supervivencia de 19,5 meses frente a 40,4% sin IR. En nuestro trabajo con 71/307 pacientes (23% con IR) obtenemos una supervivencia de 12,6 meses y de 36,2 meses sin IR. Otras series que emplean otros valores para definir IR obtienen resultados distintos: Knudsen[687] en 2000 (n=225/775) (29%) con criterio CrP  $\geq 1,5$  mg/dL obtiene una supervivencia de 18 meses vs 36 meses sin IR; Liu[896] en 2005 (n=91/256) con CrP  $\geq 1,5$  mg/dL refiere una supervivencia de 5,2 meses vs 26,1 meses sin IR.

Bladé[880] define a la IR grave como CrP  $\geq 4$  mg/dL; su serie cuenta con 50/423 pacientes (11,8%) pero no indica cual fue su supervivencia. Nuestra serie con idéntico parámetro (CrP  $\geq 4$  mg/dL) tiene 37/307 pacientes (12%) con una supervivencia de 7,46 meses. Alexanian[688] define IR grave como CrP  $\geq 3$  mg/dL y cuenta con 36/494 pacientes (7%) con una supervivencia de 15 meses. Knudsen[687] define IR grave como (CrP  $\geq 2,3$  mg/dL) y obtiene 115/775 pacientes (14%) con una supervivencia de 13 meses. Rota[900] en 1987 (n=34) con criterio (CrP  $> 3,4$  mg/dL) obtiene una supervivencia de 19 meses. Y para Pozzi[898] en 1987 (n=50) con criterio de (CrP  $> 3,4$  mg/dL) es de 11 meses.

Las principales causas de IR en el MM son el riñón del mieloma y la hipercalcemia[688]. En nuestro modelo univariante aparecen los siguientes factores asociados a IR: **edad avanzada** (categorizada  $> 75$  años)(OR 2.89), **baja capacidad funcional** (categorizada 4)(OR 3,70), **estadío de D&S III** (OR 7.98), **isotipo de MM BJ**

(OR 3.6), **hipercalcemia** (OR 4.1), **anemia** (OR 6,1), **hiperuricemia** (OR 6.1), **plasmocitosis medular > 60%** (OR 2.2) y **> 90%** (OR 7.1), **proteinuria de BJ positiva** (OR 7.04) y un **IPI 3** (OR 18.3). En el modelo multivariante: **BJ positivo** (OR 7,31), **anemia** (OR 5,15), **hiperuricemia** (OR 3,7) **estadio D&S III** (OR 3,55) e **hipercalcemia** (OR 3,3). Las discutimos a continuación.

**Edad:** la IR puede no deberse exclusivamente al MM, ya que la mayoría de los pacientes tienen 60 años o más (en nuestra serie la edad media fue de 66,2 años) y pueden presentar cierto grado de afectación renal por otras causas muy prevalentes en su grupo etario como son la HTA o la diabetes mellitus[691]. Por otra parte la detección de un CM en pacientes añosos con IR puede ser algo incidental dada la alta prevalencia de GMSI en ellos[692]. Hay que considerar además que el FG desciende unos 10 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por cada década a partir de los 40 años, hasta llegar al 50% del valor inicial a los 80 años[653]. Por ello es importante diferenciar dos conceptos en los ancianos, el de FG disminuido acorde a su edad (algo fisiológico) y el de IR propiamente dicha, lo que ya implica tener una enfermedad, es decir una mayor probabilidad estadística de morbimortalidad del individuo no relacionada con la edad[654]. Por otra parte un nivel de creatinina de 2 mg/dL no indica la misma función renal en pacientes que con un mismo peso si difieran en la edad o en el sexo[168]. En los ancianos puede existir la llamada insuficiencia renal escondida, es decir que los valores normales o ligeramente elevados de CrP no reflejan con exactitud la tasa de FG, pudiendo existir una IRC no sospechada[903].

**La capacidad funcional baja**, estado clínico o *performance status*, es la capacidad del paciente de valerse por si mismo y se ha relacionado con ciertas manifestaciones del MM como la afectación ósea, la anemia o la insuficiencia renal[9]. En nuestra serie tener un ECOG 4 se relaciona además de con la IR con una supervivencia disminuida: 9,36 meses si existe una IR vs 12,9 meses sin ella.

**Estadio de D&S III:** en su trabajo original de 1975[169] relacionaban masa tumoral expresada por estadios I a III) y supervivencia, que era inversamente proporcional; en el III que se definía por anemia importante ( $< 8,5$  g/dL), hipercalcemia ( $> 12$  g/dL), afectación ósea ( $\geq 2$  lesiones líticas) y niveles elevado de CM (IgG  $> 7$  g/dL, IgA  $> 5$  g/dL, BJ en orina  $> 12$  g/24h). En el estadio IIIB (con IR) la supervivencia era de 6 meses. No hay que olvidar que el riñón del mieloma (la primera causa de IR) es un reflejo patológico de una enfermedad oncológica avanzada con una gran carga tumoral, lo que no sucede en otras gammopatías con repercusión renal como la amiloidosis AL y la MIDD[751].

Es conocido que riesgo de IR está relacionado con el **isotipo del MM**, así un estudio demográfico con 1353 pacientes[686] describe IR en el 25% de los IgG, el 31% en los IgA, el 52% de los BJ (sobre todo con excreción de CL elevada en orina) y en el 100% de los IgD; lo que coincide con nuestros resultados, tanto el el isotipo de MM (BJ) como en la presencia de proteinuria de BJ. En la patogenia de la IR es primordial la existencia CLL en orina, así un trabajo describe que el grupo sin proteinuria de BJ presentó tan solo un 2% de IR, mientras que este porcentaje se incrementó hasta el 50% si se detecta proteinuria BJ en cuantía elevada[704].

**La hipercalcemia** se detecta al diagnóstico entre 15-20%[269], en nuestro estudio este porcentaje fue claramente mayor: el 28% sin IR frente a un 62% con IR. Es la segunda causa reconocida de IR tras el riñón del mieloma[706]. En numerosos trabajos se la ha relacionado con menor supervivencia[9].

La **anemia** tiene un OR de 5,15 en el análisis multivariante, en segundo lugar tras el BJ positivo, y aunque es multifactorial, puede ser reflejo de una importante afectación medular (en nuestra serie se demuestra que la plasmocitosis  $> 60\%$  tiene un OR de 2,95 en el análisis univariante) como refieren otros trabajos[687, 689, 706, 880, 882, 896, 898, 900]. Existe una relación directa entre la intensidad de la anemia y la

masa tumoral presente en ese momento[169]. Durante muchos años se consideró que este dato junto con la IR eran las variables que más influían en la supervivencia[76, 553, 583].

**La hiperuricemia** (OR 3,3) la interpretamos más bien como secundaria a la propia IR que como causa; la lisis tumoral es muy infrecuente en el MM (1%)[740].

El **porcentaje de plasmocitosis medular** ha sido un tema controvertido, ya que puede tener un patrón focal en muchas ocasiones, lo que implica variabilidad en el resultado según el lugar donde se tome la muestra[9]. Por eso Durie y Salmon excluyeron esta variable de su sistema de clasificación, a pesar de comprobar su relación con la masa tumoral[169]. En nuestra serie sí que tiene relación con la IR, lo que se corresponde con la masa tumoral, la producción de cadenas ligeras y la hipercalcemia.

La detección de una **proteinuria de BJ** positiva es un hecho nuclear en la patogenia del riñón del mieloma, primera causa de la IR[710]. El riesgo de IR se incrementa proporcionalmente a la cuantía de la misma[704]. Además en una IR grave la vida media de las CLL aumenta hasta los 2-3 días, permaneciendo los riñones expuestos durante más tiempo a ellas, lo que agrava aún más la IR[712].

El **IPI 3** se relaciona con un mal pronóstico en la supervivencia (29 meses)[580]. Se basa en dos parámetros la albúmina y la  $\beta$ 2MG que aumenta con la edad y con la disminución del FG[591]; por ello es mayor en los pacientes añosos, la población habitual del MM. De todas formas parece que la  $\beta$ 2MG sérica libre (cadenas pesadas HLA libres de clase I) se correlaciona bien con la masa tumoral sin estar influenciada por la función renal[598]. Por otra parte el IPI es una herramienta robusta, incluso en el contexto de una IRC, ya que en el estadio 3 el grado de IR no tiene un impacto pronóstico, a pesar de su fuerte asociación con niveles elevados de  $\beta$ 2MG[617].



En el análisis de supervivencia del grupo con IR obtenemos significación en el análisis univariante en la capacidad funcional 4 (9,36 meses vs 21,03) con un OR 2,2 y en la respuesta al tratamiento (no respuesta 4,1 meses vs 29,3 meses) con un OR de 2,64. Es importante conocer el significado pronóstico que presenta una IR al debut del MM respecto al tratamiento. Un metaanálisis de 27 estudios randomizados (n=6.633 pacientes) no encuentra diferencias en la supervivencia entre los tratados con MP o con PQ (supervivencia media de 2,5 años) y tampoco si se estratificaban según función renal[904]. En nuestro trabajo tampoco encontramos diferencias entre los tres tipos de tratamiento. Nuestros pacientes con IR recibieron una QT VAD de forma significativamente mayor (28,2% vs 7,2%) en detrimento de la PQ (46,5% vs 66,1%); por aquellos años el VAD era el tratamiento quimioterápico de elección en todo MM con IR[376]. Las respuestas al tratamiento sí difieren de forma significativa en ambos grupos ya que en el grupo con IR se obtiene menor número de respuestas parciales y objetivas con un elevado porcentaje de pacientes no respondedores ( $p=0,003$ ). Los no respondedores, padecen un MM refractario y tienen 7,7 meses de supervivencia frente a los 45 meses de los que sí los hacen. No en vano diversos autores consideran que la respuesta al tratamiento es el factor pronóstico más importante en el MM[905]. Los que logran una reducción de la masa tumoral superior al 50% alcanzan una mediana de supervivencia de 3-4 años, mientras que en los que no responden es de 1 año[905].

El MM hoy por hoy es una enfermedad incurable, salvo casos anecdóticos[535] y las recaídas son la norma. Tras una primera respuesta objetiva, que se alcanza en alrededor del 50% de los casos y persiste entre uno y dos años, con desaparición de la sintomatología y descenso del CM, se suele producir una recaída y la respuesta al tratamiento en esta ocasión es menos duradera[531]. Así en un estudio la duración media de las primeras, segundas y terceras respuestas fueron de 22, 11 y 6 meses respectivamente[383]. Siguiendo las recomendaciones del panel de expertos del IMWG en 2011 para la publicación de resultados en ensayos clínicos en el MM[906-908] hemos

calculado el tiempo transcurrido hasta el segundo tratamiento con QT (por recaída, refractariedad o progresión durante el tratamiento)/muerte en ambos grupos y observamos que en el grupo con IR dicho evento sucede antes de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) siendo proporcional al grado de IR; así sin IR es de 18,9 meses, con IR ( $\text{CrP} \geq 2 \text{ mg/dL}$ ) es de 12,9 meses y con ( $\text{CrP} \geq 4 \text{ mg/dL}$ ) es de 4,07 meses. En el análisis multivariante observamos que la afectación ósea grado 3 (4,6 meses), la presencia de proteinuria de BJ (8,74 meses), la capacidad funcional elevada (categorizada 4)(6,57 meses), el estadio de D-S III (6,51 meses) y un IPI 3 (8,74 meses) acortan de forma significativa este tiempo; todos ellos son marcadores de masa tumoral elevada y agresividad en el MM. Este parámetro no se publica en las grandes series mencionadas de MM con IR, por lo que pensamos tiene un valor añadido.

Los informes del porcentaje de reversibilidad de la IR en los pacientes con MM es muy variable (20-60%)[245]. Nosotros hemos utilizado el criterio que emplea Blade ( $\text{CrP} < 1.5 \text{ mg/dL}$ ) tras dos meses del inicio del tratamiento con QT. En su serie de 94 pacientes con MM e IR obtiene tres factores predictivos de reversibilidad:  $\text{CrP} < 4 \text{ mg/dL}$ , calcemia  $\geq 11,5 \text{ mg/dL}$  y excreción urinaria de proteinuria  $< 1\text{g}/24\text{h}$  [880]. Nosotros hemos obtenido una tasa del 46,4% de reversibilidad, pero con un porcentaje de pérdida de pacientes importante (21%) lo que nos obliga a tomar los resultados con reservas. Curiosamente el tratamiento que más se relaciona con la reversibilidad es la PQ seguido del VAD; los factores predictivos positivos obtenidos son la hipercalcemia (OR 14), la  $\text{CrP} < 4\text{mg/dl}$  (OR 4,5) y una capacidad funcional  $< 4$  (OR 3.3).

Determinar el filtrado glomerular es la mejor forma de valorar la función renal [651]. La CrP es el principal marcador endógeno para definirla[636], aunque no reúne las características ideales para ello[655]. La producción de Cr es proporcional a la masa muscular y sus valores se ven influidos por la edad, el sexo, la raza (los negros tienen mayor masa muscular en relación a su peso), la dieta y diferentes fármacos[652]. Deben darse grandes pérdidas en el aclaramiento renal para detectar mínimos incrementos en

sus valores plasmáticos[657]. Un pequeño aumento de la creatinina plasmática (CrP) se corresponde con descensos importantes del funcionalismo renal, por tener una curva hiperbólica[658]. Por todo ello los niveles de CrP no son fiables para reflejar el FG real en los pacientes oncológicos[909]. Para solventar este problema se diseñaron ecuaciones predictivas del FG que se basan en la CrP y que se han utilizado para definir a la IRC y estratificarla con relevantes implicaciones clínicas[910]. Nosotros hemos aplicado la fórmula creada por el grupo de Levey “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD) publicada en 1999[661]. La fórmula original (MDRD-7) era difícil de aplicar, pero posteriormente se publicó una fórmula simplificada con 4 parámetros (MDRD-4) por el mismo grupo que es la que nosotros hemos utilizado[663]. Todas las cifras de CrP de nuestra serie fueron obtenidas antes de que fuera normalizada[669], por lo que no hemos podido aplicar ni la fórmula MDRD-IDMS ni la del *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) que son más exactas[911]. Hemos estratificado a la IR en cinco estadios siguiendo la clasificación de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)[912], recomendación que propone el IMWG en 2010[864] y también en 2016[695]. Definimos una IR si existe un FGe < 60 mL/min (MDRD-4 solo puede determinar el FGe por debajo de este corte a diferencia de la CKD-EPI que puede estimarlo hasta 90 mL/min), que es el parámetro definitorio de IRC por el KDIGO si se mantiene durante tres meses y equivale al estadio G3[674]. Estas formulas se recomiendan utilizarlas en pacientes que tienen una función renal estabilizada[913]. Pero algunos trabajos también las utilizan para definir a la IR en el MM aunque esto pueda no ser ortodoxo[914]. De hecho el update de IMWG en 2014 aporta otra definición de IR, tener un FGe < 40 mL/min además del parámetro habitual de CrP  $\geq 2$  mg/dL[168]. Si usamos esta definición de IR (FGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en nuestra serie obtenemos dos grupos prácticamente iguales en tamaño (156 con IR y 151 sin ella) observando diferencias significativas en su edad, ECOG, Estadio DS, anemia, hipercalcemia, hiperuricemia, grado de plamocitosis medular e IPI; aquí no existe significación estadística ni en el isotipo del MM, ni en la respuesta al tratamiento. La mediana de

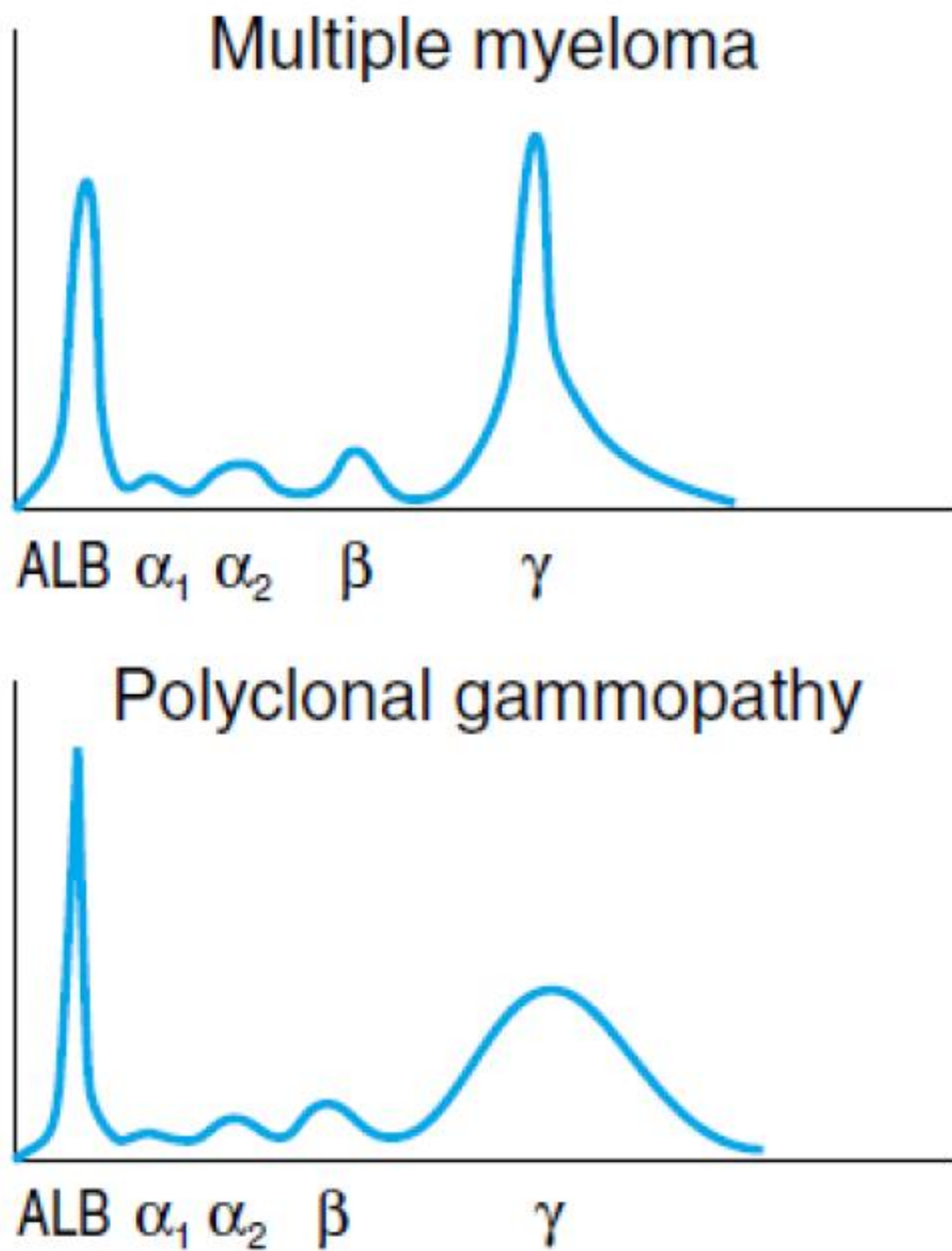
supervivencia difiere de forma significativa: 16,99 meses con IR y 43,1 meses sin IR. Y en el estudio univariante salen significativos la afectación ósea, el estadio DS, y la respuesta al tratamiento. Si agrupamos a los pacientes con CrP < 2 mg/dL (n= 236) y los subdividimos según su FGe, si es < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, obtenemos dos grupos (n=85 y n=151 pacientes) muy diferentes en su mediana de supervivencia 29.8 meses vs 43.1 meses, y lo mismo sucede con el tiempo hasta segunda QT, 14,9 meses vs 25,5 meses. Es decir que obtenemos dos grupos con un pronóstico claramente diferenciado. A la vista de ello parece que la segunda definición de IR (FGe < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) es menos discriminativa que la clásica CrP ≥ 2 mg/dL, pero nos permite diferenciar claramente dos grupos pronósticos en los pacientes con CrP < 2mg/dL, según el filtrado sea < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o ≥ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> tanto en supervivencia como en el tiempo hasta retratamiento. De todas maneras el IMWG en 2014 ha propuesto un punto de corte menor, FGe < 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup> mediante dos ecuaciones predictivas del FG más exactas que la que nosotros hemos podido utilizar en nuestro estudio: CDK-EPI y MDRD-IMDS.

## **9.- CONCLUSIONES**

- 1.- La insuficiencia renal (IR) al debut en el mieloma múltiple definida tanto por creatinina plasmática  $\geq 2$  mg/dL o por filtrado glomerular estimado  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> influye negativamente en la supervivencia. A mayor grado de IR menor supervivencia.
- 2.- La IR al debut en el mieloma múltiple definida tanto por creatinina plasmática  $\geq 2$  mg/dL como por filtrado glomerular estimado  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> acorta el tiempo hasta el segundo tratamiento con quimioterapia, siendo inversamente proporcional al grado de IR, a mayor IR menor tiempo.
- 3.- En el grupo de mielomas con una CrP  $< 2$  mg/dL al debut el tener un FGe  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> o  $\geq 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> define a dos grupos con pronósticos diferentes tanto en supervivencia como en tiempo hasta el segundo tratamiento.
- 4.- El grupo con IR presenta de forma significativa mayor edad, peor capacidad funcional, mayor anemia, hipercalcemia, mayor porcentaje de plasmocitosis medular, un estadio de Durie&Salmon grado III, isotipo de mieloma de cadenas ligeras, mayor porcentaje de proteinuria de Bence Jones, mayor Índice Pronóstico Internacional (IPI) y peor respuesta al tratamiento.
- 5.- En el estudio multivariante se observa que los factores que influyen en la aparición de la IR son la proteinuria de Bence-Jones positiva, la anemia, un estadio de Durie&Salmon III y la hipercalcemia.
- 6.- La capacidad funcional (ECOG) influye de forma inversamente proporcional en la supervivencia de ambos grupos.
- 7.- Los factores que influyen en el tiempo hasta retratamiento son el grado de insuficiencia renal, la presencia de proteinuria de BJ, el grado de afectación ósea, el ECOG, el estadio de D&S III y el IPI
- 8.- Los factores que influyen en la reversibilidad de la IR son la hipercalcemia, la CrP  $< 4$ mg/dL y el ECOG  $< 4$ .

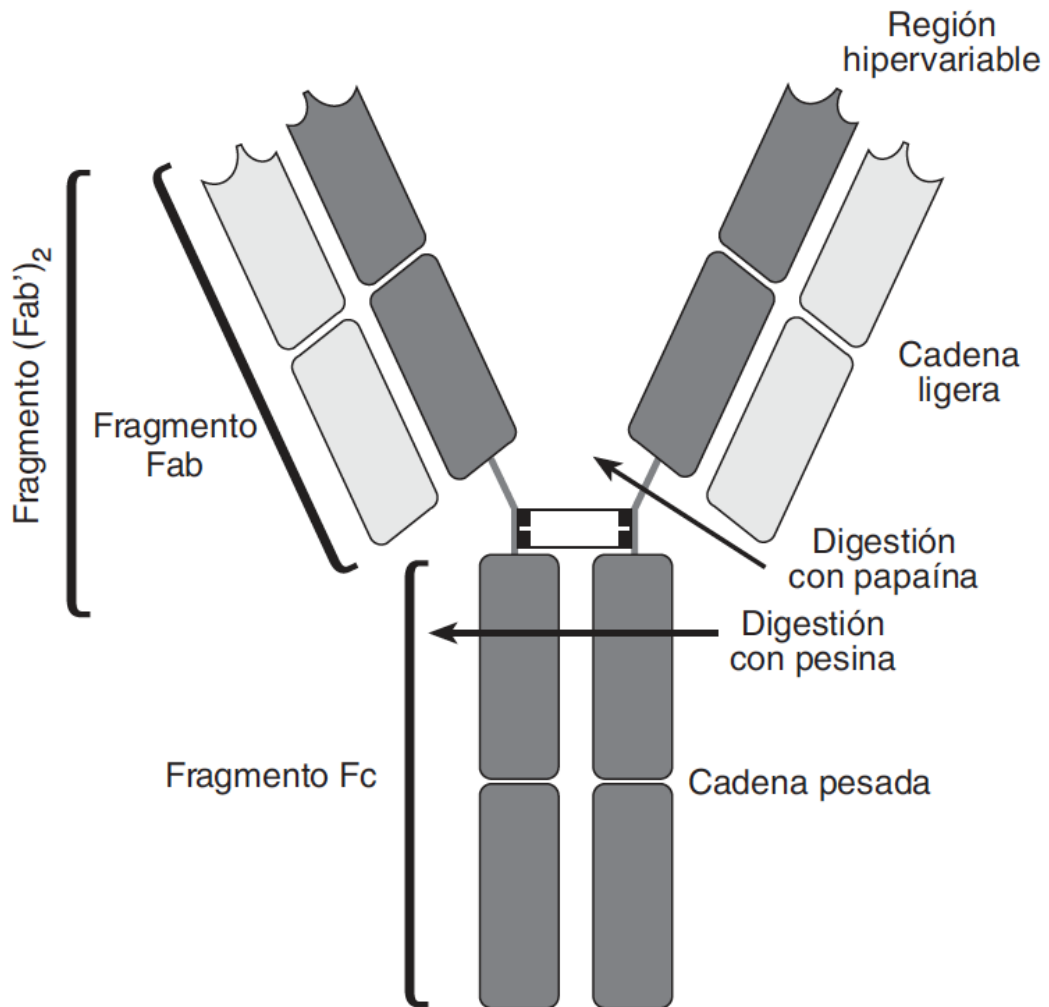
## **10.- FIGURAS**

**FIGURA 1**

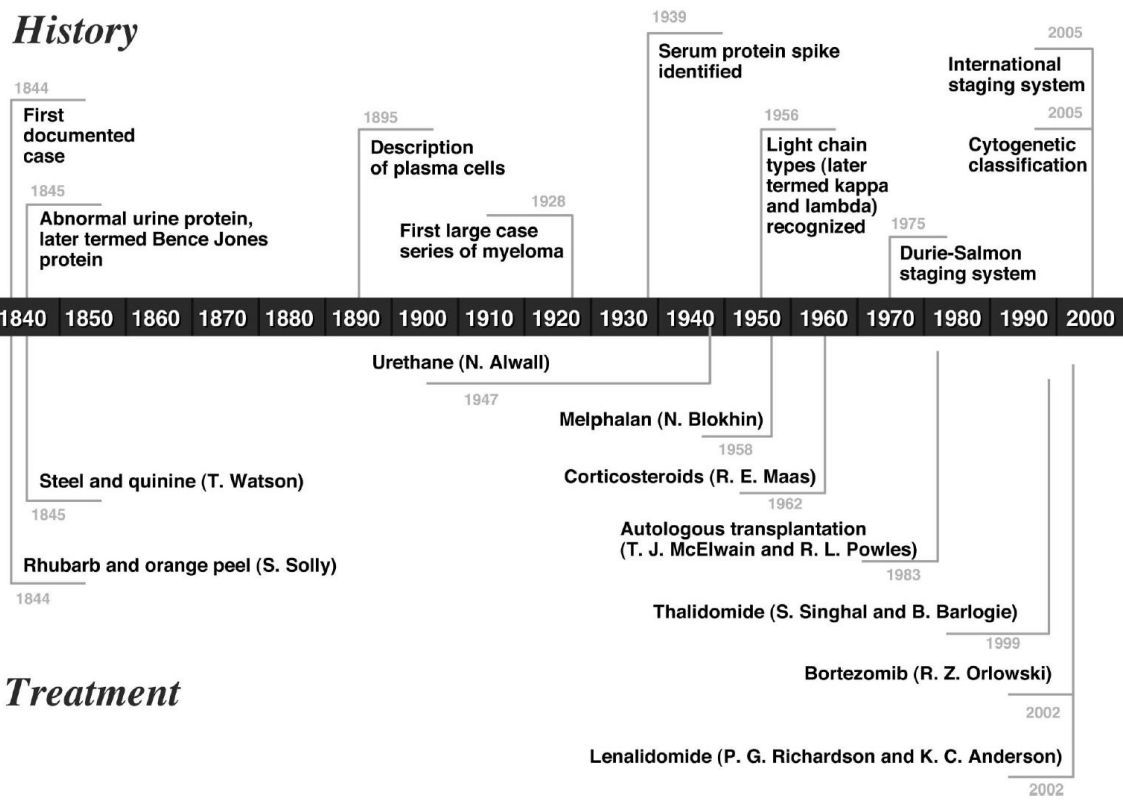




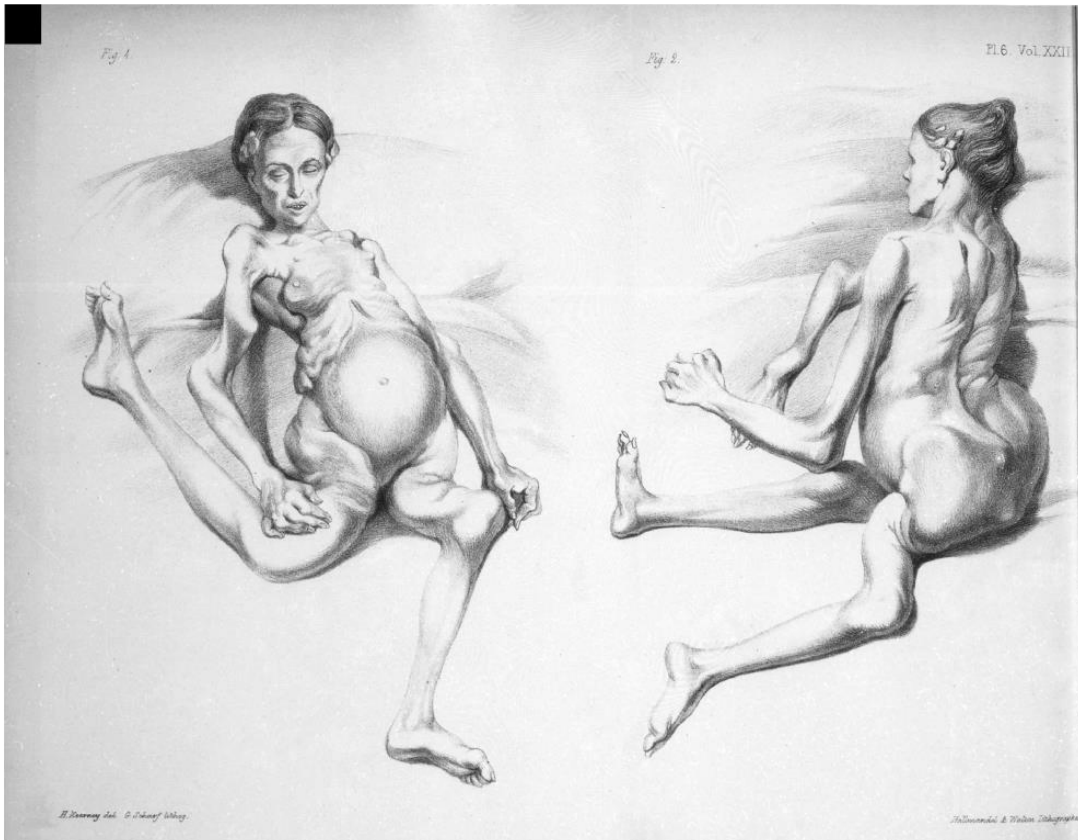
**FIGURA 2**



# FIGURA 3



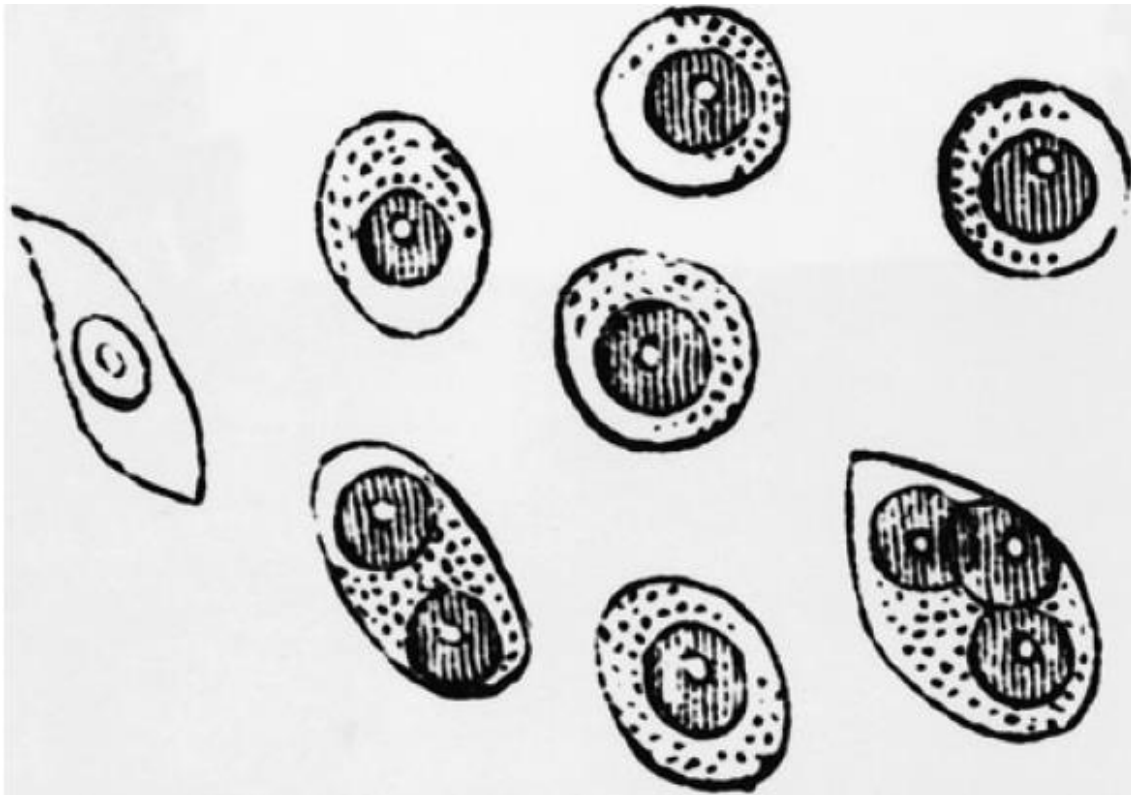
# FIGURA 4



**FIGURA 5**



**FIGURA 6**



## **11.- TABLAS**

## TABLA 1

Non-IgM (plasma cell) monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)  
Plasma cell myeloma  
Clinical variants:  
Smoldering (asymptomatic) myeloma  
Non-secretory myeloma  
Plasma cell leukemia  
Plasmacytoma  
Solitary plasmacytoma of bone  
Extraosseous (extramedullary) plasmacytoma  
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases  
Primary amyloidosis  
Systemic light chain and heavy chain deposition diseases  
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome  
POEMS syndrome  
*TEMPI syndrome (provisional)*

From Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.

**TABLA 2**

<b>HALLAZGOS</b>	<b>CASOS</b>	
	<b>N.º</b>	<b>%</b>
Dolores óseos	694	76
Síndrome anémico	186	20
Pérdida de peso	196	21
Infección	123	13
Diátesis hemorrágica	43	5
Hepatomegalia	76	8
Esplenomegalia	20	2
Plasmocitomas extramedulares	87	10



**TABLA 3**

<b>PARÁMETRO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>MEDIA</b>	<b>VALOR LÍMITE (%)</b>
Hemoglobina (g/L)	913	100	< 90 (37)
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	910	6,6	< 4 (13)
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	910	218	< 100 (7)
Células plasmáticas médula ósea (%)	892	48	> 40 (56)
Creatinina (mg/dL)	906	1,9	> 2 (23)
Calcio (mg/dL)	895	10	> 11,5 (14)

<b>TIPO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>PROPORCIÓN (%)</b>	<b>PROPORCIÓN (<math>\kappa/\lambda</math>)</b>
IgG	488	53,4	62/38
IgA	257	28,1	62/38
Bence-Jones	136	14,8	43/57
Otros*	33	3,7	—

\*IgD: no secretor; IgM: biclonal.

## TABLA 4

<b>Categorías del filtrado de glomerular</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
G1	FGe normal o elevado	≥ 90
G2	Ligero deterioro del FGe	89-60
G3a	Disminución ligera a moderada del FGe	45-59
G3b	Disminución moderada a grave del FGe	30-44
G4	Disminución grave del FGe	15-29
G5	Fallo renal	< 15 o necesidad de TRS

<b>Categorías de albuminuria</b>		
<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cociente albúmina/creatinina (mg/g)</b>
A1	Normal o ligeramente elevada	< 30
A2	Moderadamente elevada	30-300
A3	Muy elevada	> 300

FGe: filtrado glomerular estimado; TRS: terapia renal sustitutiva.

Modificada de: Levin A, et al<sup>1</sup>.

## TABLA 5

Niveles de evidencia	
Nivel Ia	Metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados
Nivel Ib	Al menos, un ensayo controlado aleatorizado
Nivel IIa	Al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar
Nivel IIb	Al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes
Nivel III	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados, como son los estudios comparativos, los estudios de correlación o los estudios de casos y controles
Nivel IV	Documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos

Grados de recomendación	
Categoría 1	La evidencia disponible es de calidad alta y existe consenso entre los expertos
Categoría 2A	La evidencia disponible es de calidad moderada y existe consenso unánime entre los expertos
Categoría 2B	La evidencia disponible es de calidad moderada y no existe consenso unánime entre los expertos
Categoría 3	La evidencia disponible es de cualquier grado, pero no existe consenso entre los expertos

## TABLA 6

<b>TABLA</b>									
<b>PROTOCOLO ABREVIADO DE DATOS</b>									
Dosis QT	Fechas								
BCNU									
Ciclofosfamida									
Vincristina									
Melfalan									
Prednisona									
Adriamicina									
Dexametasona									
Creatinina									
Albúmina									
Calcio									
PCR									
B2MG									
LDH									
IgG									
IgA									
IgM									
CMS									
CMU									
Neutrofilos									
Hemoglobina									
Plaquetas									
Complicaciones									
<b>NOMBRE</b>					<b>Nº HISTORIA</b>				
<b>EDAD</b>					<b>ECOG</b>				
<b>TIPO DE MM</b>					<b>IPI (ISS)</b>				
<b>PESO/TALLA/SUPERFICIE CORPORAL</b>									

## TABLA 7

<b>CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL MM (Southwest Oncology Group Study)</b>
<p><b>A) Criterios mayores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>I) Plasmocitoma demostrado por biopsia</li><li>II) Plasmocitosis medular &gt; 30%</li><li>III) Componente M: &gt; 35 g/L (IgG), 20 g/L (IgA), o cadenas ligeras en orina &gt; 1 g/24 horas.</li></ul>
<p><b>B) Criterios menores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Plasmocitosis medular 10-30%</li><li>b) Componente de menor cuantía que criterio III</li><li>c) Lesiones osteolíticas</li><li>d) Descenso de inmunoglobulinas policlonales:<ul style="list-style-type: none"><li>IgG &lt; 600 mg/dL,</li><li>IgA &lt; 80 mg/dL,</li><li>IgM &lt; 50 mg/dL</li></ul></li></ul>
<p><b>Diagnóstico establecido:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>1) I+b, I+c, I+d</li><li>2) II+b, II+c, II+d</li><li>3) III</li><li>4) a+b+c, a+b+d</li></ul>

## TABLA 8

Classification based on the Durie and Salmon Staging System (1975)

Stage	Definition	Median survival (years)
I	Hemoglobin > 10 g/dl Ca <sup>2+</sup> < 12 mg/dl (normal) Either none or only a single osteolytic lesion Low M-gradient (paraprotein): IgG < 5 g/dl, IgA < 3 g/dl or light chains (Bence-Jones protein) in urine < 4 g/24 h	> 5
II	Neither stage I nor stage III	2.5–4
III	Hemoglobin < 8.5 g/dl Ca <sup>2+</sup> > 12 mg/dl ≥ 2 osteolytic lesions High paraprotein synthesis: IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl or light chains (Bence-Jones protein) in urine > 12 g/24 h	1–2
A	Creatinine <sub>serum</sub> < 2 mg/dl	
B	Creatinine <sub>serum</sub> > 2 mg/dl	< 1

**TABLA 9**

Stage	Criteria	Median Survival (Months)
I	Serum $\beta_2$ -microglobulin <3.5 mg/L Serum albumin >3.5g	62
II	Not stage I or III*	44
III	Serum $\beta_2$ -microglobulin >5.5 mg/L	29

## TABLA 10

### (PAUTAS DE QUIMIOTERAPIA)

<p><b>MP (cada 6 semanas)</b></p> <p>Melfalan 0,15 mg/kg en una toma al día p.o. 7 días</p> <p>Prednisona 1 mg/Kg día durante 7 días</p>
<p><b>VCAP (cada 3 semanas)</b></p> <p>Vincristina 1 mg i.v. día 1º</p> <p>Adriamicina 25 mg/m<sup>2</sup> s. c. i.v. día 1º</p> <p>Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. p.o. días 1 a 4</p> <p>Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> s.c. p.o. días 1 a 4</p>
<p><b>VMCP (cada 3 semanas)</b></p> <p>Vincristina 1 mg i.v. día 1º</p> <p>Melfalan 5 mg/m<sup>2</sup> s.c. p.o. días 1 a 4</p> <p>Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> s.c. p.o. días 1 a 4</p> <p>Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup> s.c. p.o. días 1 a 4</p>
<p><b>VBAP (cada 3 semanas)</b></p> <p>Vincristina 1-2 mg i.v. día 1º</p> <p>Adriamicina 30 mg/m<sup>2</sup> s.c.</p> <p>BCNU 30 mg/m<sup>2</sup> s.c. i.v. día 1º</p> <p>Prednisona 20 mg/8 horas p.o. días 1 a 5</p>
<p><b>M-2 (cada 5 semanas)</b></p> <p>Vincristina 0,03 mg/kg (máximo 2 mg) i.v. día 1º</p> <p>BCNU 0,5 mg/kg i.v. día 1º</p> <p>Ciclofosfamida 10 mg/kg i.v. día 1º</p> <p>Melfalan 0,25 mg/kg p.o. días 1 a 4</p> <p>Prednisona 1 mg/kg p.o. días 1 a 7</p>
<p><b>VBAD (cada 5 semanas)</b></p> <p>Vincristina 1 mg i.v. día 1º</p> <p>BCNU 30 mg/m<sup>2</sup> s.c. i.v. día 1º</p> <p>Adriamicina 40 mg/m<sup>2</sup> s.c. i.v. día 1º</p> <p>Dexametasona 40 mg p.o. días 1 a 4, 9 a 12, 17 a 20</p>
<p><b>VAD (cada 4 semanas)</b></p> <p>Vincristina 0,4 mg i.v. día en infusión durante 4 días</p> <p>Adriamicina 9 mg/m<sup>2</sup> en perfusión durante 4 días</p> <p>Dexametasona 40 mg p.o. días 1 a 4, 9 a 12, 17 a 20</p>



## **12.- BIBLIOGRAFIA**

1. Kyle, R., *The monoclonal gammopathies*. Clin Chem, 1994. 40: p. 2154-2161.
2. Shaheen, S.P., S.S. Talwalkar, and L.J. Medeiros, *Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update*. Adv Anat Pathol, 2008. 15(4): p. 196-210.
3. Bravo García-Morato, M., Padilla-Merlano, B, Nozal, P, et al., *Guía de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con gammopatías monoclonales*. Rev Clin Esp, 2016. 216: p. 128-134.
4. San Miguel, J., Sanchez-Guijo, FM., *Hematología. Manual básico razonado*. 2009, Barcelona: Elsevier.
5. Martin, N., *The immunoglobulins: A review*. J Clin Pathol, 1969. 22: p. 117-131.
6. O'Connell, T., Horita JH, Kasravi B., *Understanding and interpreting serum protein electrophoresis*. Am Fam Physicians, 2005. 71: p. 105-112.
7. Goeken, J.K.F., *Introduction to the Report of the Consensus Conference on Monoclonal Gammopathies*. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: p. 104-105.
8. Besses, C., Sans-Sabrafen J., *Gammopatías monoclonales. Clasificación. Métodos de detección. Gammopatía monoclonal de significado incierto. Amiloidosis primaria*. Hematología Clínica., ed. B.C. Sans-Sabrafen J, Vives JL. 2006, Madrid: Elsevier.
9. Feliu, J., Zamora P, Espinosa E., *Factores pronósticos y de predicción de la respuesta y la supervivencia en el mieloma múltiple*. Factores pronósticos en oncología., ed. M. González Barón. 1994, Madrid: McGraw-Hill. Interamericana de España.
10. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, *Multiple myeloma: clinical features and indications for therapy*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. 18(4): p. 553-68.
11. Alegre, A., Martínez C, Escudero A, Aguado B., *Tratamiento del mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales*. Terapia en Oncohematología., ed. A.A. Fernández-Rañada JM. 2005, Madrid: Elsevier España.
12. Waldenström, J., *Studies on conditions associated with disturbed gamma globulin formation (gammopathies)*. Harvey Lect, 1961. 56: p. 211-31.
13. Dispenzieri, A., Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA., *Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy*. Mayo Clin Proc, 2001. 76: p. 476-487.
14. Bladé, J., San Miguel JF., *Gammopatías monoclonales*. 16 ed. Medicina Interna. , ed. P. Farreras, Rozman C. . 2008, Madrid: Elsevier.
15. Ramos-Bello, D., Llorente L., *Cincuentenario del descubrimiento de la estructura química de los anticuerpos*. Reumatol Clin, 2009. 5: p. 280-4.
16. Prieto, A., Barbarroja J, Haro S, Sanz M., *Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas*. Medicine, 2017. 12: p. 1398-407.
17. Attalmanan, M., Levinson SS., *Understanding and identifying monoclonal gammopathies*. Clin Chem, 2000. 46: p. 1230-1238.
18. Munshi, N., Longo DL, Anderson KC., *Trastornos de las células plasmáticas*. Harrison. Principios de Medicina Interna., ed. D. Longo, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Vol. 1. 2012, China: McGrawHill.
19. Bladé, J., Rozman C., *Mieloma múltiple: perfil clínico-hematológico, pronóstico y tratamiento (Parte I)*. MTA-Medicina Interna, 1991. 9: p. 7-38.
20. Gallart, M., Regueiro JR., *Moléculas que reconocen el antígeno: anticuerpos y receptor antigénico de las células T*. 16 ed. Medicina Interna. , ed. P. Farreras, Rozman C. . 2008, Madrid: Elsevier.
21. Haynes, B., Soderberg KA, Fauci AS., *Introduction to the Immune System*. 17 th ed. Harrison's Internal Medicine, ed. B.E. Fauci AS, Kasper DL; Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Vol. 2. 2008: McGraw Hill Companies.
22. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2011. 86(1): p. 57-65.
23. Alexanian, R., Weber D, Liu F., *Differential diagnosis of monoclonal gammopathies*. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: p. 108-113.
24. McKenna, R., Kyle RA, Kuehl WM, et al., *Plasma cell neoplasms*. , ed. W.c.o.t.o.h.i. tissues. Vol. 121. 2008, Lyon, France.: International Agency for Research on Cancer.
25. Swerdlow, S., Campo E, Pileri SA, et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. 127: p. 2375-90.

26. Kyle, R.A., Bladé J, Rajkumar SV. , *Monoclonal gammopathies of undetermined significance*. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, eds. *Myeloma. Biology and Management*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2004: p. 315-352.
27. Blade, J., [*Multiple myeloma and idiopathic monoclonal gammopathy. Diagnosis, prognosis and treatment*]. *Med Clin (Barc)*, 1988. 90(17): p. 704-14.
28. Bladé, J., San Miguel JF., *Gammopatias monoclonales*, in *Farreras Rozman. Medicina interna 18ª edicion.*, C. Rozman Borstnar, Cardellach López F., Editor. 2016, Elsevier: Barcelona. p. 1671-1681.
29. Kyle, R.A., *Multiple myeloma: how did it begin?* *Mayo Clin Proc*, 1994. 69(7): p. 680-3.
30. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. *Blood*, 2008. 111(6): p. 2962-72.
31. *Multiple myeloma: an odyssey of discovery*. *Br J Haematol*, 2000. 111: p. 1035-1044.
32. *Historical review. Henry Bence Jones-physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons*. *Br J Haematol*, 2001. 115: p. 13-18.
33. Kyle, R.A., *Multiple myeloma: an odyssey of discovery*. *Br J Haematol*, 2000. 111(4): p. 1035-44.
34. Ortiz Hidalgo, C., *De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica*. *Patología*, 2011. 49: p. 120-31.
35. Solly, S., *Remarks on the pathology of mollities ossium with cases*. *Med Chir Trans Lond*, 1844. 27(435-61).
36. San Miguel, J., *Lección Magistral Andrés Laguna: el tratamiento del mieloma multiple*. *Rev Clin Esp*, 2014. in press.
37. Putnam, F., *Henry Bence Jones: the best chemical doctor in London*. *Perspect Biol Med*, 1993. 36(565-79).
38. Hadju, S., *A note form History: the first biochemical test for detection of Cancer*. *Ann Clin Lab Sci*, 2006. 36: p. 222-3.
39. Macintyre, W., *Case of mollities and fragilitas ossium, acompained with urine strongly charger with animal matter*. *Med Chir Trans Lond*, 1850. 33: p. 211-32.
40. Dalrymple, J., *On the microscopical character of mollities ossium*. *Dublin Q J Med Sci*, 1846. 2: p. 85-95.
41. Clamp, J.R., *Some aspects of the first recorded case of multiple myeloma*. *Lancet*, 1967. 2(7530): p. 1354-6.
42. Weber, H., *Mollities ossium: doubtful whether carcinomatous syphilitic*. *Trans pathol Son Lond*, 1867. 18: p. 206-210.
43. Rustizky, J., *Multiple myeloma*. *Deutch Z Chir*, 1873. 3: p. 167-72.
44. Khaler, O., *Zur symptomatologic des multiple myeloma; beobachtung von albumosurie*. *Prog Med Wochuschr*, 1889. 14: p. 33-45.
45. Herrik, J., Hektoen L., *Myeloma: report of a case*. *Med News*, 1894. 65: p. 239-42.
46. Weber, F., *General lymphadenomatosis of bones, one form of "multiple myeloma"*. *J Pathol*, 1898. 5(59-64).
47. Waldeyer, W., *Ueber bindegewebszellen*. *Archiv fur Microbiologie and Anatomie*, 1875. 11: p. 176-94.
48. Ramón y Cajal, S., *Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales*. *Rev Trimest Microgr*, 1896. 1: p. 83-111.
49. Marschalkó, T., *Ueber die sogenannten Plasmazellen, ein Beitrag zur kenntniss der Herkfunt der entzündlichen Infiltrationszellen*. *Arch Dermatol Syphilis (Wien)*, 1895. 30: p. 241.
50. Wright, J.H., *A Case of Multiple Myeloma*. *J Boston Soc Med Sci*, 1900. 4(8): p. 195-204 5.
51. Arinkin, M., *Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks*. *Folia Haematol (Leipzig)*, 1929. 38: p. 233-40.
52. Geschickter, C., Copeland MM., *Multiple myeloma*. *Arch Surg*, 1928. 16: p. 807-63.
53. Fleischer, R., XXIV. *Ueber das Vorkommen des sogenannten Bence Jones' schen Eiweisskorpers im normalen Knochenmark*. *Arch Pathol Anatom Physiol Klin Med*, 1880. 80: p. 842-9.
54. Bradshaw, T., *A case of albumosuria in which the albumose was spontaneously precipitated*. *Br Med J*, 1898. 1: p. 1136.
55. Decastello, A., *Beitrage zur Kenntnis der Bence-Jonesschen Albuminurie*. *Z Klin Med*, 1909. 67: p. 319-43.
56. Sanders, P., *Pathogenesis and treatment of myeloma kidney*. *J Lab Clin Med*, 1994. 124: p. 484-8.

57. Perlzweig, W., Delrue G, Geschicter C., *Hyperproteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case.* A Am Med Assoc, 1928. 90: p. 755-7.
58. Tiselius, A., *Electrophoresis of serum globulin. II. Electrophoretic analysis of normal and immune sera.* Biochem, 1937. 31: p. 1464-77.
59. Tiselius, A., Kabat EA., *An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.* J Exp Med, 1939. 69: p. 119-31.
60. Longsworth, L., Shedlovsky T, MacInnes DA, *Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood, serum, and plasma.* J Exp Med, 1939. 70: p. 399-413.
61. Kunkel, H., Slater RJ, Good RA., *Relation between certain myeloma proteins and normal gamma globulin.* Proc Soc Exp Biol Med, 1951. 76: p. 190-3.
62. Grabar, P., Williams CA., *Methodo permettant l'etude conjuguee des proprietes electrophoretiques et immunochimiques d'un melange de proteines; application au serum sanguin.* Biochim Biophys Acta, 1953. 10: p. 193-194.
63. Wilson, A., T., *Direct immunoelectrophoresis.* J Immunol, 1964. 92: p. 431-434.
64. Magaña, J., Arenas-Sordo ML, Gómez R., *La electroforesis capilar como nueva estrategia en la medicina y el diagnóstico clínico.* Rev Med Chile, 2009. 137: p. 946-56.
65. Castagnino, J., *Electroforesis capilar.* Acta Bioquim Clin Lationoam, 1999. 33: p. 297-329.
66. Magnus-Levy, A., *Bence-Jones-Elweiss and amyloid.* Z Klin Med, 1931. 116: p. 510-531.
67. Wintrobe, M.M., Buell MV., *Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: With report of a case in which and extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease.* Bul Johns Hopkins Hosp, 1933. 52: p. 156-165.
68. Bayne-Jones, S., Wilson DW., *Immunological reactions of Bence-Jones proteins II. Differences between Bence-Jones proteins from various sources.* Bull Johns Hopkins Hosp, 1922. 33: p. 119-25.
69. Korngold, L. and R. Lipari, *Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gammaglobulin and multiple-myeloma serum proteins.* Cancer, 1956. 9(2): p. 262-72.
70. Kyle, R., *Multiple myeloma: how did it begin?* Mayo Clin Proc, 1994. 69: p. 680-683.
71. Potter, R., *The hydrolysis of rabbit  $\gamma$ -globulin and antibodies with crystalline papain.* Biochem, 1959. 73: p. 119-26.
72. Edelman, G., *The nature of Bence-Jones proteins. Chemical similarities to polypeptide chains of myeloma globulins and normal gamma-globulins.* J Exp Med, 1962. 116: p. 207-27.
73. Kobernick, S.D. and J.H. Whiteside, *Renal glomeruli in multiple myeloma.* Lab Invest, 1957. 6(5): p. 478-85.
74. DeFronzo, R., Humphrey RL, Wright JR, et al., *Acute renal failure in multiple myeloma.* Medicine (Baltimore), 1960. 54: p. 209.
75. Costanza, D., Smolleer M., *Multiple myeloma and the Fanconi syndrome.* Am J Med Sci, 1963. 34: p. 125-33.
76. Carbone, P., Kellerhouse LE, Gehan EA, *Plasmatic myeloma: a study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients.* Am J Med, 1967. 42: p. 937-948.
77. Randall, R., Williamsom WC, Mullimax F, et al., *Manifestations of systemic light chain deposition.* Am J Med, 1976. 60: p. 293-9.
78. Aucouturier, P., Khamlichi AA, Touchard H, et al., *Brief report: heavy-chain deposition disease.* N Eng J Med, 1993. 329: p. 1389-93.
79. Meyrier, A., Simon P, Mignon F, et al., *Rapidly progressive ("crescentic") glomerulonephritis and monoclonal gammopathies.* Nephron, 1984. 38: p. 156-62.
80. Dingli, D., Larson DR, Plevak MF, et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders.* Am J Kidney Dis, 2005. 46: p. 278-82.
81. Duchosal, M., *B-Cell Development and Differentiation.* Sem Hematol, 1997. 34 (suppl 1): p. 2-12.
82. Lorsbach, R., Hsi ED, Dogan A, Fend F., *Plasma Cell Myeloma and Related Neoplasms.* Am J Clin Patol, 2011. 136: p. 168-82.
83. van Marion, A., Lokhorst HM, van den Tweel JG., *Pathology of multiple myeloma.* Curr Diag Pathol, 2003. 9: p. 322-327.

84. Bladé, J., Rosiñol L., *Mieloma múltiple*. Hematología Clínica, ed. J. Sans-Sabrafen, Besses C, Vives JL. 2006, Madrid: Elsevier. 635-650.
85. Banerjee, S., Verma S, Sahnks JH., *Morphological variants of plasma cell tumours*. Histopathology, 2004. 44: p. 2-8.
86. Zubler, R., *Key differentiation steps in normal B cell and in myeloma cells*. Sem Hematol, 1997. 34 (Suppl 1): p. 13-22.
87. Ahmad, K., *Unique B cells cause multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2004. 5: p. 3.
88. Raja, K.R., L. Kovarova, and R. Hajek, *Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders*. Br J Haematol, 2010. 149(3): p. 334-51.
89. Ward, M., *The use of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of malignant hematological disorders*. Pathology, 1999. 31: p. 382-392.
90. Irish, A., *Myeloma and the Kidney*. Comprehensive Clinical Nephrology., ed. J. Floege, Johnson RJ, Feehally J. 2010, St. Louis, Missouri.: Elsevier.
91. Yuan, C., Stetler-Stevenson M., *Role of Flow Cytometry of Peripheral Blood and Bone Marrow Aspirates in Early Myeloma*. Semin Hematol, 2011. 48: p. 32-8.
92. Bird, J., Owen RG, D'Sa S, et al., *Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011*. Br J Haematol, 2011. 154: p. 32-75.
93. Markei, G., Kettle P, Morris TCM, Connolly N, Foster H., *Quantitation of monoclonal plasma cells in bone marrow biopsies in plasma cell dyscrasia*. Anal Cell Pathol, 2003. 25: p. 167-171.
94. Witzig, T., *Detection of malignant cells in the peripheral blood of patients with multiple myeloma: clinical implications and research applications*. Mayo Clin Proc, 1994. 69: p. 903-907.
95. Klein, B., et al., *Interleukin-6 in human multiple myeloma*. Blood, 1995. 85(4): p. 863-72.
96. Bataille, R., *New insights in the clinical biology of multiple myeloma*. Semin Hematol, 1997. 34(1 Suppl 1): p. 23-8.
97. Bataille, R., et al., *Biologic effects of anti-interleukin-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma*. Blood, 1995. 86(2): p. 685-91.
98. Hideshima, T., Chauhan D, Schlossmann R, Richardson P, Anderson KC., *The roloe of tumor necrosis factor a in the pathophysiology of human multiple myeloma: therapeutic applications*. Oncogene, 2001. 20: p. 4519-4527.
99. Lust, J., *Role of cytokines in the pathogenesis of monoclonal gammopathies*. Mayo Clin Proc, 1994. 69: p. 691-697.
100. Barlogie, B., Alexanian R, Jagannath S, *Plasma cell dyscrasias*. JAMA, 1992. 268: p. 2946-2951.
101. Klein, B., *Cytokine, cytokine receptors, transduction signals, and oncogenes in human multiple myeloma*. Semin Hematol, 1995. 32(1): p. 4-19.
102. Hokanson, J.A., et al., *Tumor growth patterns in multiple myeloma*. Cancer, 1977. 39(3): p. 1077-84.
103. Barlogie, B., Jagannath S, Epstein J, Munshi N, Siegel D, Desikan KR, Feinman R, Hsu PL, Bremen K, Tricot G., *Biology and therapy of multiple myeloma in 1996*. Sem Hematol (Suppl 1), 1997. 34: p. 67-72.
104. Durie, B., Salmon SE, Moon TE., *Pretreatment tumor mass, cell kinetics and prognosis in Multiple Myeloma*. Blood, 1980. 55: p. 364-372.
105. Fonseca, R., Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Dewald GW., *Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Blood, 2002. 100: p. 1417-1424.
106. Pratt, G., *Molecular aspects of multiple myeloma*. J Clin Pathol Mol Pathol, 2002. 55: p. 273-83.
107. Harrison, C.J., et al., *Cytogenetics of multiple myeloma: interpretation of fluorescence in situ hybridization results*. Br J Haematol, 2003. 120(6): p. 944-52.
108. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Chromosome translocations in multiple myeloma*. Oncogene, 2001. 20(40): p. 5611-22.
109. Fonseca, R., et al., *Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report*. Cancer Res, 2004. 64(4): p. 1546-58.
110. Bergsagel, P.L., et al., *Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma*. Blood, 2005. 106(1): p. 296-303.
111. Hideshima, T., Bergsagel PL, Kuelh WM, Anderson KC., *Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications*. Blood, 2004. 104: p. 607-618.

112. Ho, P.J., et al., *The biology and cytogenetics of multiple myeloma*. Rev Clin Exp Hematol, 2002. 6(3): p. 276-300.
113. Desikan, R., et al., *Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities*. Blood, 2000. 95(12): p. 4008-10.
114. Rajkumar, S., Kumar S., *Multiple Myeloma: Diagnosis and treatment*. . Mayo Clin Proc, 2016. 91: p. 101-119.
115. Rajan, A., Rajkumar SV., *Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice*. Blood Cancer J, 2015. 5: p. e365.
116. Chapman, M., Lawrence MS, Keats JJ, et al., *Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma*. Nature, 2011. 471: p. 46772.
117. Dispenzieri, A., et al., *Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement*. Mayo Clin Proc, 2007. 82(3): p. 323-41.
118. Kumar, S.K., et al., *Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines*. Mayo Clin Proc, 2009. 84(12): p. 1095-110.
119. Mikhael, J., Dingli D, Roy V, et al., *Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines*. Mayo Clin Proc, 2013. 88: p. 360-76.
120. Palumbo, A., Avet-Loiseau H, Oliva S, et al., *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol, 2015. 33: p. 2863-2869.
121. Kyle, R., Lust JA., *Monoclonal gammopathies of undetermined significance*. Sem Hematol, 1989. 26: p. 176-200.
122. Neriishi, K., Nakashima E, Suzuki G., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance in atomic bomb survivors: incidence and transformation to multiple myeloma*. Br J Haematol, 2003. 121: p. 405-410.
123. Bergsagel, D., Wong O, Bergsagel PL, Alexanian R, Anderson K, Kyle RA, Raabe GK., *Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence*. Blood, 1999. 94: p. 1174-1182.
124. Vlaanderen, J., et al., *Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions*. Environ Health Perspect, 2011. 119(2): p. 159-67.
125. Wallin, A., Larsson SC., *Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of prospective studies*. Eur J Cancer, 2011. 47: p. 1606-15.
126. Lynch, H., Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD., *Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature*. J Natl Cancer Ins, 2001. 93: p. 1479-1483.
127. Grosbois, B., Jego P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Fibizet JG, Maigre M, Bataille R., *Familial multiple myeloma: report of fifteen families*. Br J Haematol, 1999. 105: p. 768-770.
128. Lynch HT, W.P., Tarantolo S, et al., *Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma families*. J Clin Oncol, 2005. 23: p. 685-693.
129. Brown LM, G.G., Check D, Landgren O., *Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders*. Blood, 2008. 111: p. 3388-3394.
130. Sergeantanis, T.N., et al., *Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015. 15(10): p. 563-77 e1-3.
131. Kyle, R., Rajkumar SV., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol, 2006. 134: p. 573-589.
132. Giraldo, P., Rubio-Félix D, Delgado P, Giralto M., *Gammopatias monoclonales transitorias*. Sangre, 1994. 39: p. 351-355.
133. Kyle, R., Rajkumar SV., *Monoclonal gammopathies of undetermined significance: a review*. Immunol Rev, 2003. 194: p. 112-119.
134. Korde, N., Maric I., *Myelomagenesis: Capturing Early Microenvironment Changes*. Sem Hematol, 2011. 48: p. 13-21.
135. Alexander, D.D., et al., *Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature*. Int J Cancer, 2007. 120 Suppl 12: p. 40-61.

136. Wadhera, R.K. and S.V. Rajkumar, *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review*. Mayo Clin Proc, 2010. 85(10): p. 933-42.
137. Kyle, R., Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton III LJ., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. N Engl J Med, 2002. 346: p. 564-569.
138. Kyle, R., Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ., *Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. N Engl J Med, 2006. 354: p. 1362-1369.
139. *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. Br J Haematol, 2003. 121(5): p. 749-57.
140. Rajkumar, S., Kyle RA, Buadi FK., *Advances in the Diagnosis, Classification, Risk Stratification, and Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Implications for Recategorizing Disease Entities in the Presence of Evolving Scientific Evidence*. Mayo Clin Proc, 2010. 85: p. 945-8.
141. Wadhera, R., Kyle RA, Larson DR, et al., *Incidence, clinical course, and prognosis of secondary monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with multiple myeloma*. Blood, 2011. 118: p. 2985-7.
142. Kyle, R., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases*. Am J Med, 1978. 64: p. 814-826.
143. Kyle, R., *"Benign" monoclonal gammopathy: a misnomer?* J Am Soc Assoc, 1984. 251: p. 1849-1854.
144. Kyle, R., Therneau TM, Rajkumar V, Larson DR, Plevak MF, et al., *Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: The original Mayo Clinic series 25 years later*. Mayo Clin Proc, 2004. 79: p. 859-866.
145. Kyle, R., *"Benign" monoclonal gammopathy-After 20 to 35 years follow-up*. Mayo Clin Proc, 1993. 68: p. 26-36.
146. Bianchi, G., Kyle RA, Colby CL, et al., *Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications*. Blood, 2010. 116: p. 2019-25.
147. Kyle, R., Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT, *Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota, 1978 through 1990, with a review of the trends since 1945*. J Clin Oncol, 1994. 12: p. 1577-1583.
148. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. Blood, 2009. 113(22): p. 5412-7.
149. Weiss, B.M., et al., *A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients*. Blood, 2009. 113(22): p. 5418-22.
150. Therneau, T., Kyle RA, Melton J, et al., *Incidence of Monoclonal Gammopathy of undetermined and Estimation of Duration Before First Clinical Recognition*. Mayo Clin Proc, 2012. 87: p. 1071-79.
151. Bladé, J., López-Guillermo A, Rozman C et al., *Malignant transformation and life expectancy in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol, 1992. 81: p. 391-394.
152. Rosinol, L., Cibeira T, Montoto S, Rozman M, Esteve j, Filella X, Bladé J., *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Predictors of Malignant transformation and Recognition of an Evolving Type Characterized by a Progressive Increase in M Protein size*. Mayo Clin Proc, 2007. 82: p. 428-434.
153. Berenson, J., Anderson KC, Audell RA, et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement*. Br J Haematol, 2010. 150: p. 28-38.
154. Rajkumar, S., *Plasma cell disorders*. Goldman's Cecil Medicine 24th ed.. ed. L. Goldman, Schaffer AI. 2011, Philadelphia.: Elsevier Saunders.
155. Raheja, D., C. Specht, and Z. Simmons, *Paraproteinemic neuropathies*. Muscle Nerve, 2015. 51(1): p. 1-13.
156. Nobile-Orazio, E., *Neuropathy and monoclonal gammopathy*. Haematologica, 2004. 89(Suppl 11): p. 23-9.
157. Dores, G.M., et al., *Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004*. Br J Haematol, 2009. 144(1): p. 86-94.

158. Bataille, R. and J. Sany, *Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases*. *Cancer*, 1981. 48(3): p. 845-51.
159. Huang, W., et al., *Solitary plasmacytoma of cervical spine: treatment and prognosis in patients with neurological lesions and spinal instability*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010. 35(8): p. E278-84.
160. Bachar, G., et al., *Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases*. *Head Neck*, 2008. 30(8): p. 1012-9.
161. Katoditrou, E., Kartsios C, Gastari V, et al., *Successful treatment of extramedullary plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexametasone: first reported case*. *Leuk Res*, 2008. 32: p. 339-41.
162. Kremer, M., et al., *Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis*. *J Pathol*, 2005. 205(1): p. 92-101.
163. Soutar, R., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma*. *Br J Haematol*, 2004. 124(6): p. 717-26.
164. Voulgaris, S., et al., *Solitary plasmacytoma of the upper cervical spine: therapeutic considerations*. *J Neurosurg Sci*, 2008. 52(2): p. 55-9.
165. Creach, K.M., et al., *Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 73(3): p. 789-94.
166. Espanol, I., Martínez A, López MD, et al., *First report of a medullar cord compression secondary to osseous plasmacytoma successfully treated with bortezomib and dexametasone*. *Leuk Res*, 2010. 34: p. e97-9.
167. Bladé, J., Fernández de Larrea C, Rosiñol L et al., *Soft-Tissue Plasmacytomas in Multiple Myeloma: Incidence, Mechanisms of Extramedullary Spread, and Treatment Approach*. *J Clin Oncol*, 2011. 29: p. 3805-12.
168. Rajkumar, S., Dimopoulos MA, Palumbo A, et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancel Oncol*, 2014. 15: p. e538-48.
169. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. *Cancer*, 1975. 36(3): p. 842-54.
170. Kyle, R., Greipp PR., *Smoldering multiple myeloma*. *N Eng J Med*, 1980. 302: p. 1347-1349.
171. Blade, J. and C. Rozman, *[Smoldering myeloma: a condition closer to idiopathic monoclonal gammopathy than to multiple myeloma]*. *Med Clin (Barc)*, 1985. 85(8): p. 321-2.
172. Blade, J., et al., *Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(4): p. 690-7.
173. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2007. 356(25): p. 2582-90.
174. Rosinol, L., et al., *Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type*. *Br J Haematol*, 2003. 123(4): p. 631-6.
175. Kuehl, W., Bersagel PL., *Multiple myeloma: evolving genetics events and host interactions*. *Nat Rev Cander*, 2002. 2: p. 175-87.
176. Rosiñol, L., Carrió A, Bladé J, et al., *Comparative genomic hybrisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2005. 130: p. 729-32.
177. Rosinol, L., et al., *Comparative genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2005. 130(5): p. 729-32.
178. Mateos, M.V. and J. San Miguel, V. *Smoldering multiple myeloma*. *Hematol Oncol*, 2015. 33 Suppl 1: p. 33-7.
179. van de Donk, N.W., et al., *Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma*. *Int J Lab Hematol*, 2016. 38 Suppl 1: p. 110-22.
180. Devinder, S., Wadhwa J, Kumar L, Raina V, Agarwal A, Kochupillai A., *POEMS Syndrome: Experience with Fourteen Cases*. *Leuk Limph*, 2003. 44: p. 1749-1752.
181. Crow, R., *Peripheral neuritis in myelomatosis*. *Br Med J*, 1956. 2: p. 802-804.
182. Dispenzieri, A., *POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol*, 2015. 90(10): p. 951-62.
183. Dispenzieri, A., Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar V, Therneau TM, et al., *POEMS syndrome: definitions and long-term outcome*. *Blood*, 2003. 101: p. 2496-2506.
184. Dispenzieri, A., *POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management*. *Am J Hematol*, 2011. 86: p. 592-601.



185. Hogan, W., Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA., *Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation*. Bone Marrow Transpl, 2001. 28: p. 305-309.
186. Gertz, M., Lacy MQ, Dispenzieri A., *Amyloidosis*. Hematol Oncol Clin North Am, 1999. 13: p. 1211-1234.
187. Merlini, G., Bellotti V., *Molecular mechanism of amyloidosis*. N Eng J Med, 2003. 349: p. 583-596.
188. Glenner, G.G., *Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts)*. N Engl J Med, 1980. 302(23): p. 1283-92.
189. Glenner, G.G., *Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts)*. N Engl J Med, 1980. 302(24): p. 1333-43.
190. Falk, R., Comenzo RL, Skinner M., *The systemic amyloidoses*. N Eng J Med, 1997. 337: p. 898-909.
191. Libbey, C., Skinner M, Cohen AS., *Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis*. Arch Intern Med, 1983. 143: p. 1549-52.
192. McKenna, R., Kroft SH., *Plasma Cell Neoplasms*. Hematopathology, ed. E. Jaffe, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber, DA. 2011, St Louis, Missouri.: Saunders.
193. Gertz, M.A., *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment*. Am J Hematol, 2014. 89(12): p. 1132-40.
194. *Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis*. Br J Haematol, 2004. 125(6): p. 681-700.
195. Kyle, R.A., et al., *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989*. Blood, 1992. 79(7): p. 1817-22.
196. Gertz, M., Lacy MQ, Dispenzieri A., *Amyloidosis: recognition, confirmation, prognosis and therapy*. Mayo Clin Proc, 1999. 74: p. 490-494.
197. Glenner, G., *Amyloid deposits and amyloidosis*. N Eng J Med, 1980. 302: p. 1283-1292; 1333-1343.
198. Dinner, S., et al., *The prognostic value of diagnosing concurrent multiple myeloma in immunoglobulin light chain amyloidosis*. Br J Haematol, 2013. 161(3): p. 367-72.
199. Siragusa, S., et al., *Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature*. Ann Hematol, 2011. 90(1): p. 101-6.
200. Kyle, R., Gertz MA., *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. Sem Hematol, 1995. 32: p. 45-59.
201. Gertz, M., *Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2011. 86: p. 180-6.
202. Dispenzieri, A., et al., *Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement*. Mayo Clin Proc, 2015. 90(8): p. 1054-81.
203. Wechalekar, A.D., J.D. Gillmore, and P.N. Hawkins, *Systemic amyloidosis*. Lancet, 2016. 387(10038): p. 2641-54.
204. Kyle, R., Gertz MA, Greipp PR, et al., *Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis*. Blood, 1999. 93: p. 1062-1066.
205. Madan, S., et al., *Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2010. 85(3): p. 232-8.
206. Bladé, J., Rosiñol L., *Mieloma múltiple*. Hematología Clínica, ed. J. Sans-Sabrafen, Besses C, Vives JL. 2007, Madrid: Elsevier. 635-650.
207. Fernand, J., Brouet JC., *Heavy chain diseases*. Multiple myeloma and related disorders., ed. G. Gahrton, Durie BGM, Samson DM. 2004, London: Arnold.
208. Seligmann, M., Danon F, Hurez D, Mihaesco E, Preud'homme JL., *Alpha chain disease: a new immunoglobulin abnormality*. Science, 1968. 162: p. 1396-7.
209. Whaner-Roedler, D., Kyle RA., *Heavy chain diseases*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. 18: p. 729-46.
210. Franklin, E., Lowenstein J, Bigelow B, Meltzer M., *Heavy chain (7S gammaglobulin) disease. A new disorder of serum gammaglobulins*. Am J Med, 1964. 37: p. 332-50.

211. Whaner-Roedler, D., Dietlind L, Thomas E, et al., *[gamma]-Heavy Chain Disease: Review of 23 Cases*. *Medicine*, 2003. 82: p. 236-50.
212. Forte, F., Prelli E, Yount WJ, et al., *Heavy chain disease of the mu type. Report of the first case*. *Blood*, 1970. 36: p. 137-44.
213. Whaner-Roedler, D., Kyle RA., *Mu-heavy chain disease: presentation as a benign monoclonal gammopathy*. *Am J Hematol*, 1992. 40: p. 56-60.
214. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int J Cancer*, 2015. 136(5): p. E359-86.
215. Palumbo, A., Anderson K., *Multiple Myeloma*. *N Eng J Med*, 2011. 364: p. 1046-60.
216. Landgren, O., et al., *Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States*. *Blood*, 2006. 107(3): p. 904-6.
217. Röllig, C., Knop S, Borhäuser, M., *Multiple myeloma*. *Lancet*, 2015. 385: p. 2197-208.
218. Sirohi, B., Powles R., *Multiple myeloma*. *Lancet*, 2004. 363: p. 875-887.
219. <http://seer.cancer.gov/est/1975-2004/results> merged/sect 18 myeloma.pdf 2004.
220. Martínez-Brú, C., García Sanz R, Martínez-López J., *Recomendaciones para el estudio de las gammopatías monoclonales. Documento de consenso.*, in *Documentos de la SEQC*. 2009.
221. Rajkumar, S., *Pathobiology of multiple myeloma.*, in *UpToDate 19.2*, R. Kyle, Editor. 2011.
222. Bergsagel, D., Bergsagel PL., *Epidemiology and etiology of plasma cell neoplasm. Multiple myeloma and related disorders.*, ed. G. Gahrton, Durie, BGM. 2004, New York: Oxford University Press.
223. Kapadia, S.B., *Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases*. *Medicine (Baltimore)*, 1980. 59(5): p. 380-92.
224. Oshima, K., et al., *Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma*. *Am J Hematol*, 2001. 67(1): p. 1-5.
225. Smith, A., F. Wisloff, and D. Samson, *Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005*. *Br J Haematol*, 2006. 132(4): p. 410-51.
226. Bataille, R., Harousseau JL, *Multiple Myeloma*. *NEJM*, 1997. 336: p. 1657-1664.
227. García, M., Feliu J, González-Barón M., *Discrasia de Células Plasmáticas. Mieloma Múltiple*. *Oncología Clínica.*, ed. M. González Barón. 1992, Madrid.: MsGraw-Hill.
228. Bilsky, M.H. and S. Azeem, *Multiple myeloma: primary bone tumor with systemic manifestations*. *Neurosurg Clin N Am*, 2008. 19(1): p. 31-40.
229. Minter, A., Simpson H, Weiss BM, Landgren O., *Bone Disease From Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: Pathogenesis, Interventions, and Future Opportunities*. *Semin Hematol*, 2011. 48: p. 55-65.
230. Saad, F., Lipton A, Cook R, et al., *Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease*. *Cancer*, 2007. 110: p. 1860-7.
231. Rajkumar, S., *Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol*, 2011. 87: p. 79-88.
232. Weinstein, R., *Bone involvement in multiple myeloma*. *Am J Med*, 1992. 93: p. 591-594.
233. Croucher, P.I. and J.F. Apperley, *Bone disease in multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 1998. 103(4): p. 902-10.
234. Bladé, J., *Manifestaciones clínicas y biológicas del mieloma múltiple*. *Monografías Clínicas en Oncología. Mieloma Múltiple.*, ed. J. Estapé. 1991, Barcelona: Ediciones Doyma SA. 1-18.
235. Poulos, A., Gertz MA, Pankratz VS, Post-White J., *Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma*. *ONF*, 2001. 28: p. 1163-1171.
236. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(1): p. 21-33.
237. Silvestris, F., Cafforio P, Tucci M, Dammaco F., *Negative regulation of erythroblastoid maturation by Fas-L (+)/TRAIL (+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma*. *Blood*, 2002. 99: p. 1305-1313.
238. Munshi, N., Longo DL, Anderson KC, *Plasma Cell Disorders*. *Harrison's. Principles of Internal Medicine.*, ed. A. Fauci, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Vol. 1. 2008, New York.: McGraw-Hill. 700-707.
239. Vaiopoulos, G., Kyriakou D, Papadaki H, Fessas P, Eliopoulos GD., *Multiple myeloma associated with autoimmune hemolytic anemia*. *Haematológica*, 1994. 79: p. 262-264.

240. Itoh, K., Igarashi T, Wakita H, Minamihisamatsu M., *Sideroblastic anemia associated with multiple myeloma in Turner's syndrome*. Intern Med, 1992. 31: p. 483-485.
241. Mueller, P., Terrell CL, Gertz MA., *Fever of inknown origin caused by multiple myeloma*. Arch Intern Med, 2002. 162: p. 1305-1309.
242. Vella, F.S., et al., *Case of multiple myeloma mimicking an infectious disease with fever, intrahepatic cholestasis, renal failure, and pulmonary insufficiency*. Am J Hematol, 2003. 72(1): p. 38-42.
243. Nucci, M. and E. Anaissie, *Infections in patients with multiple myeloma*. Semin Hematol, 2009. 46(3): p. 277-88.
244. Kalambokis, G.N., L. Christou, and E.V. Tsianos, *Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection*. Int J Lab Hematol, 2009. 31(4): p. 375-83.
245. Blade, J. and L. Rosinol, *Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma*. Best Pract Res Clin Haematol, 2005. 18(4): p. 635-52.
246. Kang, J., A. Kumar, and C. Monteleone, *Multiple myeloma presenting as recurrent sinopulmonary infections*. South Med J, 2010. 103(3): p. 260-1.
247. Devenney, B., Erickson C., *Multiple myeloma: an overview*. Clin J Oncol Nur, 2004. 8: p. 401-405.
248. Augustson, B.M., et al., *Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party*. J Clin Oncol, 2005. 23(36): p. 9219-26.
249. Perri, R.T., R.P. Hebbel, and M.M. Oken, *Influence of treatment and response status on infection risk in multiple myeloma*. Am J Med, 1981. 71(6): p. 935-40.
250. Savage, D., Lindenbaum J, Garret TJ., *Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma*. Ann Intern Med, 1982. 96: p. 47-50.
251. Kyrtonis, M.C., A. Mouzaki, and A. Maniatis, *Mechanisms of polyclonal hypogammaglobulinaemia in multiple myeloma (MM)*. Med Oncol, 1999. 16(2): p. 73-7.
252. Chapel, H., Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG., *Randomised trial of intravenous immunoglobulins as prophylaxis against infections in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma*. Lancet, 1994. 1994: p. 1059-1063.
253. Hargreaves, R., Lea JR, Griffiths H, Faux JA, Holt JM, Reid C, Bunch C, Lee M, Chapel HM., *Immunological factors and risk of infection in plateau phase myeloma*. J Clin Pathol, 1995. 48: p. 260-266.
254. Nucci, M. and E. Anaissie, *Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents*. Clin Infect Dis, 2009. 49(8): p. 1211-25.
255. Foerster, J., Paraskevas F, *Multiple myeloma*. En: Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Williams &Wilkins. Baltimore:, 1999: p. 2631-2680.
256. Molloy, S., et al., *Optimizing the management of patients with spinal myeloma disease*. Br J Haematol, 2015. 171(3): p. 332-43.
257. Escorsell, A., López-Guillermo A, Bladé J, Villamor N, Massanes F, monserrat E, Rozman C., *Infiltración meníngea en el mieloma múltiple. Estudio de un nuevo caso y revisión de la bibliografía*. Rev Clin Esp, 1992. 191: p. 478-480.
258. Calavia, J., Loyola I, Richard C, Baro J, Recio M, Cuadrado MA, Zubizarreta A., *Afectación inicial del sistema nervioso central en un caso de mieloma múltiple no secretor*. Sangre, 1993. 38: p. 389-391.
259. Ropper, A., Gorson KG., *Neuropathies associated with paraproteinemia*. N Engl J Med, 1998. 338: p. 1601-1607.
260. *Bone Disease in multiple myeloma*. Br J Haematol, 1998. 103: p. 902-910.
261. Rajkumar, S., Dispenzieri A, Kyle RA., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment*. Mayo Clin Proc, 2006. 81: p. 693-703.
262. Ghobrial, I., Gertz MA, Fonseca R., *Waldenström macroglobulinemia*. Lancel Oncol, 2003. 11: p. 679-685.
263. Metha, J., Singhal S., *Hyperviscosity sybdrome in plasma cell dyscrasias*. Semin Thromb Hemost, 2003. 29: p. 467-71.

264. Crawford, J., Cox EB, Cohen HJ., *Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies*. Am J Med, 1985. 79: p. 13-22.
265. Coppeli, J., *Consider "Hyperviscosity Syndrome" in unexplained breathlessness*. Acta Haematol, 2000. 104: p. 52-53.
266. Kristinsson, S., *Thrombosis in Multiple Myeloma*. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 437-44.
267. Kristinsson, S., Björkholm M, Schulman S, Landgren O., *Hypercoagulability in Multiple Myeloma and Its Precursor State, Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*. Semin Hematol, 2011. 48: p. 46-54.
268. Borgman, C.J., *Concomitant multiple myeloma spectrum diagnosis in a central retinal vein occlusion: a case report and review*. Clin Exp Optom, 2016. 99(4): p. 309-12.
269. San-Miguel, J., Bladé J., *Multiple myeloma*. 6 ed. Postgraduate Haematology., ed. V. Hoffbrand, Catovsky D, Tuddenham EGD, Green AR. 2011, Oxford: Blackwell.
270. Gastarena, J., Orúe MT, Úriz MJ, Pérez-Equiza E, Calavia J, Méndez J., *Leucemia de células plasmáticas*. Sangre, 1994. 39: p. 369-372.
271. Terpos, E., et al., *The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group*. Leukemia, 2010. 24(10): p. 1700-12.
272. Ting, K.R., et al., *Clinical utility of C-terminal telopeptide of type 1 collagen in multiple myeloma*. Br J Haematol, 2016. 173(1): p. 82-8.
273. Wei, A., Juneja S., *Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms*. J Clin Pathol, 2003. 56: p. 406-411.
274. Carbone, A., et al., *Bone marrow pattern and clinical staging in multiple myeloma*. Br J Haematol, 1987. 65(4): p. 502-3.
275. Bartl, R., et al., *Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases*. Am J Clin Pathol, 1987. 87(3): p. 342-55.
276. Ng, A., Wei A, Bhurani D, et al., *The sensitivity of CD138 immunostaining of bone marrow trephine specimens for quantifying marrow involvement in MGUS and myeloma, including samples with a low percentage of plasma cells*. Haematologica, 2006. 91: p. 972-975.
277. Al-Quran, S.Z., et al., *Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry*. Hum Pathol, 2007. 38(12): p. 1779-87.
278. Kyle, R., Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar V, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2003. 78: p. 21-33.
279. Macro, M., et al., *IgE multiple myeloma*. Leuk Lymphoma, 1999. 32(5-6): p. 597-603.
280. Cidoncha, A., Pérez E, Vinuesa A, Zaro MJ, Zafra A, Valencia C., *El proteinograma en la práctica clínica*. Med Integr, 2001. 38: p. 127-132.
281. Keren, D., *Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins*. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123: p. 126-132.
282. Gupta, S., Comenzo R, Hoffman B, Fleisher M. , *NACB guidelines for the use of tumor markers in Monoclonal Gammopathies (section 3K)*.
283. Beetham, R., *Detection of Bence-Jones protein in practice*. Ann Clin Biochem, 2000. 37: p. 563-570.
284. Marshall, T. and K.M. Williams, *Electrophoretic analysis of Bence Jones proteinuria*. Electrophoresis, 1999. 20(7): p. 1307-24.
285. Drayson, M., et al., *Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma*. Blood, 2001. 97(9): p. 2900-2.
286. Bradwell, A., *Serum Free Light Chain Analysis (plus Hevylite) 6<sup>th</sup> ed.*, ed. T.B.S.G. Ltd. 2010, Birmingham, UK.
287. López-Corral, L., García-Sanz R, San Miguel JF., *Aplicaciones del test sérico de cadenas ligeras libres en las gammopatías monoclonales*. Med Clin (barc), 2010. 135: p. 368-74.
288. Katzmann, J., Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al., *Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains*. Clin Chem, 2002. 48: p. 1437-44.
289. Katzmann, J.A., et al., *Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays*. Mayo Clin Proc, 2006. 81(12): p. 1575-8.

290. Dispenzieri, A., et al., *International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders*. *Leukemia*, 2009. 23(2): p. 215-24.
291. Dispenzieri, A., et al., *Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. *Blood*, 2008. 111(2): p. 785-9.
292. Snozek, C.L., et al., *Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system*. *Leukemia*, 2008. 22(10): p. 1933-7.
293. Hutchison, C., Plant T, Drayson M, et al., *Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure*. *BMC Nephrol*, 2008. 9: p. 11.
294. Rajkumar, S., Kyle RA, Therneau TM, et al., *Serum free light chain ratio is an independent risk factor progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Blood*, 2005. 106: p. 812-7.
295. van Rhee, F., et al., *High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis*. *Blood*, 2007. 110(3): p. 827-32.
296. Terpos, E., L.A. Moulopoulos, and M.A. Dimopoulos, *Advances in imaging and the management of myeloma bone disease*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(14): p. 1907-15.
297. Dimopoulos, M., Maulopoulos LA, Datsis I, Weber D, Delasalle K, Gika D, Alexanian A., *Imaging of myeloma bone disease. Implications for Staging, Prognosis and Follow-up*. *Act Oncol*, 2000. 39: p. 823-827.
298. Clayer, M.T., *Lytic bone lesions in an Australian population: the results of 100 consecutive biopsies*. *ANZ J Surg*, 2006. 76(8): p. 732-5.
299. Singh, D., Wadhwa J, Kumar L, raina V, Agarwal A, Kochupillai, V., *POEMS Syndrome: Experience with Fourteen Cases*. *Leuk Lymph*, 2003. 44: p. 1749-1752.
300. Angtuano, E., Fassas ABT, Walker R, Sethi R, Barlogie B., *Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging*. *Radiology*, 2004. 231: p. 11-23.
301. Lecouvert, F., Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrat A, Michaux JL, Vande Berg BC., *Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey*. *Br J Haematol*, 1999. 106: p. 35-39.
302. Wight, J., et al., *Screening whole spine magnetic resonance imaging in multiple myeloma*. *Intern Med J*, 2015. 45(7): p. 762-5.
303. Mulligan, M., *Imaging Techniques Used in the Diagnosis, Staging, and Follow-up of Patients with Myeloma*. *Acta Radiol*, 2005. 46: p. 716-724.
304. Lutje, S., et al., *Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutic evaluation of patients with multiple myeloma*. *Ann Hematol*, 2009. 88(12): p. 1161-8.
305. Orchard, K., Barrington S, Buscombe J, Hilson A, Prentice HG, Metha A., *Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2001. 117: p. 133-135.
306. Walker, R.C., et al., *Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias*. *J Nucl Med*, 2012. 53(7): p. 1091-101.
307. Rubini, G., et al., *Myeloma bone and extra-medullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. 101: p. 169-83.
308. Durie, B., *The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system*. *Eur J Cancer*, 2006. 42: p. 1539-43.
309. Fechtner, K., et al., *Staging monoclonal plasma cell disease: comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS staging systems*. *Radiology*, 2010. 257(1): p. 195-204.
310. Healy, C.F., et al., *Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques*. *Bone Marrow Res*, 2011. 2011: p. 583439.
311. Mariette, X., Khalifa P, Ravaud Ph, Frija J, Laval-Jeantet M, Chastang C, Brouet JC, Femand JP., *Bone densitometry in patients with multiple myeloma*. *Am J Med*, 1992. 93: p. 595-598.
312. Mariette, X., Zagdanski AM, Guermazi A, Bergor C, Arnould A, Frija J., *Prognostic value of vertebral lesions detected by magnetic resonance imaging in patients with stage I multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 1999. 104: p. 723-729.
313. Hilengass, J., Fechner K, Weber MA et al., *Prognostic significance of focal lesion in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2010. 28: p. 1606-1610.

314. D'Sa, S., Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs MH., *Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma*. Br J Haematol, 2007. 137: p. 49-63.
315. Dvorak, C., *Common complaints, difficult diagnosis: multiple myeloma*. J Am Acad Nurse Pract, 2006. 18(5): p. 190-4.
316. Kariyawan, C.C., et al., *Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis*. QJM, 2007. 100(10): p. 635-40.
317. Ludwig, H., *Advances in biology and treatment of multiple myeloma*. Ann Oncol, 2005. 16 (suppl 2): p. ii106-ii112.
318. Rajkumar, S., Dispenzieri A., *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Abeloff's Clinical Oncology., ed. M. Abeloff, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. 2008, Philadelphia.: Churchill-Livingstone.
319. Chronic Leukemia-Myeloma Task Force, N.C.I., *Proposed guidelines for protocol studies. Chronic leukemia- Myeloma Task force. National Cancer Institute. Cancer Chemother Rep*, 1972. 4: p. 141-173.
320. Durie, B., Salmon SE, *Multiple myeloma, macroglobulinemia and other monoclonal gammopathies*. En: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirst J (eds)Recent advances in Hematology.2. Churchill Livingstone, Edimburg, 1977: p. 243-261.
321. Greipp, P., *Advances in the diagnosis and management of myeloma*. Sem Hematol, 1992. 29 (Suppl 2): p. 24-45.
322. García-Sanz, R., Rozman M, Tomás X., *Mujer de 47 años con dolor en la ingle derecha y osteolisis craneal*. Med Clin (Barc), 2003. 120: p. 589-596.
323. Rubio-Felix, D., Giralto M, Giraldo P, Martínez-Peñuela JM, Oyarzabal F, Sala F, Raichs A., *Nonsecretory Multiple Myeloma*. Cancer 1987. 59: p. 1847-1852.
324. Kumar, A., Loughran T, Alsina M, Durie BGM, Djulbegovic B., *Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies*. Lancet Oncol, 2003. 4: p. 293-304.
325. *Diagnosis and management of multiple myeloma*. Br J Haematol, 2001. 115(3): p. 522-40.
326. Lonial, S. and J. Cavenagh, *Emerging combination treatment strategies containing novel agents in newly diagnosed multiple myeloma*. Br J Haematol, 2009.
327. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma*. Lancet, 2009. 374(9686): p. 324-39.
328. Kumar, S., *Multiple myeloma - current issues and controversies*. Cancer Treat Rev, 2010. 36 Suppl 2: p. S3-11.
329. Ludwig, H., et al., *Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective*. Oncologist, 2010. 15(1): p. 6-25.
330. Barlogie, B., et al., *Treatment of multiple myeloma*. Blood, 2004. 103(1): p. 20-32.
331. Denz, U., et al., *State of the art therapy in multiple myeloma and future perspectives*. Eur J Cancer, 2006. 42(11): p. 1591-600.
332. Gertz, M.A., I. Ghobrial, and J. Luc-Harousseau, *Multiple myeloma: biology, standard therapy, and transplant therapy*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(1 Suppl): p. 46-52.
333. Rajkumar, S.V., Harousseau JL, Durie B, et al., *Guidelines for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the 2009 International Myeloma Workshop Consensus Panel*. Blood, 2011. Epub ahead of print.
334. Munshi, N., Anderson KC, Bergsagel PL, et al., *Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2*. Blood, 2011. 117: p. 4696-4700.
335. Dimopoulos, M.K.R., Fermand JP, et al., *Consensus recommendations for standar investigative worup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3*. Blood, 2011. 117: p. 4701-5.
336. Rajkumar, S., *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2013. 88: p. 226-235.
337. Rajkumar, S.V. and S. Kumar, *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin Proc, 2016. 91(1): p. 101-19.
338. Kumar, A., S. Galeb, and B. Djulbegovic, *Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews*. Acta Haematol, 2011. 125(1-2): p. 8-22.
339. Pratt, G. and T.C. Morris, *Review of the NICE guidelines for multiple myeloma*. Int J Lab Hematol, 2017. 39(1): p. 3-13.

340. Garcia Quetglas, E., J.R. Azanza Perea, and R. Lecumberri Villamediana, *[New therapeutic strategies for multiple myeloma. Efficacy and cost-effectiveness analyses]*. Med Clin (Barc), 2008. 130(16): p. 626-35.
341. Gonsalves, W.I., et al., *Limiting early mortality: Do's and don'ts in the management of patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Am J Hematol, 2016. 91(1): p. 101-8.
342. Rajkumar, S.V., *Treatment of myeloma: cure vs control*. Mayo Clin Proc, 2008. 83(10): p. 1142-5.
343. Talamo, G., et al., *Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010. 10(6): p. 464-8.
344. Landgren, O., R.A. Kyle, and S.V. Rajkumar, *From myeloma precursor disease to multiple myeloma: new diagnostic concepts and opportunities for early intervention*. Clin Cancer Res, 2011. 17(6): p. 1243-52.
345. Samson, D., *Multiple myeloma: current treatment*. Postgrad Med J, 1994. 70: p. 404-410.
346. San Miguel, J., Bladé J, García-Sanz R., *Treatment of multiple myeloma*. Haematológica, 1999. 84: p. 36-58.
347. Dimopoulos, M., Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R., *Risk disease progression in asymptomatic multiple myeloma*. Am J Med, 1993. 94: p. 57-61.
348. Rajkumar, S.V., Larson D, Kyle RA. , *Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma*. N Eng J Med, 2011. 365: p. 474-5.
349. He, Y., et al., *Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma*. Cochrane Database Syst Rev, 2003(1): p. CD004023.
350. Mateos, M., Hernández M, Giraldo P, et al., *Lenalidomide plus Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma*. N Eng J Med, 2013. 369: p. 438-47.
351. Alwall, N., *Urethane and stilbamidine in multiple myeloma report on two cases*. Lancet, 1947. 2(6472): p. 388.
352. Kyle, R., Steensma DP., *History of multiple myeloma*. Recent Results Cancer Res, 2011. 183: p. 3-23.
353. Holland, J.R., et al., *A controlled trial of urethane treatment in multiple myeloma*. Blood, 1966. 27(3): p. 328-42.
354. Blokhin, N., Iarionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merlukova N., *Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases*. Ann N Y Acad Sci, 1958. 68: p. 1128-1132.
355. Bergsagel, D., Sprague CC, Austin C, Griffith KM., *Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-Phenilalanine mustard (NSC-8806)*. Cancer Chemother Rep, 1962. 21: p. 87-99.
356. Osserman, E., *Therapy of plasma cell myeloma with melphalan (l-phenilalanine mustard)*. Proc Amer Ass Cancer Res, 1963. 2: p. 50.
357. Hoogstraten, B., et al., *Melphalan in multiple myeloma*. Blood, 1967. 30(1): p. 74-83.
358. Hoogstraten, B., et al., *Intermittent melphalan therapy in multiple myeloma*. JAMA, 1969. 209(2): p. 251-3.
359. Sans-Sabrafén, J., Barceló P, Bosch F., *Eficaz ensayo de un nuevo citostático (Melphalan) en un caso de mieloma múltiple*. Med Clin (Barc), 1961. 36: p. 350-354.
360. Besses, C., *Hace 40 años en Medicina Clínica. La introducción del melfalán en España*. Med Clin (Barc), 2001. 117: p. 24-26.
361. Maas, R., *A comparison of the effect of prednisone and placebo in the treatment of multiple myeloma*. Cancer Chemother Rep, 1962. 16: p. 257-259.
362. Alexanian, R., et al., *Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. JAMA, 1969. 208(9): p. 1680-5.
363. Boccadoro, M. and A. Pileri, *Diagnosis, prognosis, and standard treatment of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am, 1997. 11(1): p. 111-31.
364. Barlogie, B., Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J., *Treatment of multiple myeloma*. Blood, 2004. 103: p. 20-32.
365. Lee, B.J., et al., *Proceedings: Combination chemotherapy of multiple myeloma with alkeran, cytoxan, vincristine, prednisone, and BCNU*. Cancer, 1974. 33(2): p. 533-8.
366. Case, D.C., Jr., D.J. Lee, 3rd, and B.D. Clarkson, *Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol*. Am J Med, 1977. 63(6): p. 897-903.

367. Oken, M.M., et al., *Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479*. *Cancer*, 1997. 79(8): p. 1561-7.
368. Alexanian, R., Haut A, Khan AU et al., *Treatment of multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens*. *JAMA*, 1969. 208: p. 1680-1685.
369. Bonnet, J., Alexanian R, Salmon S, Bottomley R, Amare M, Haut A, Dixon D., *Vincristine, BCNU, Doxorubicin and Prednisone (VBAP) combination in the treatment of relapsing or resistant multiple myeloma: a Southwest Oncology Study Group*. *Cancer Treat Rep*, 1982. 66: p. 1267-1271.
370. Bladé, J., Urbano A, López Guillermo A, Roxman M, Rovira M, Monserrat E, Rozman C., *Tratamiento del mieloma múltiple con vincristina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona (VMCP). Resultado a largo plazo de 63 pacientes*. *Sangre*, 1990. 35: p. 93-97.
371. Oken, M., Harrington DP, Abramson N, Kyle RA, Knospe W, Glick JH., *Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma. Results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479*. *Cancer*, 1997. 79: p. 1561-1567.
372. Salmon, S., Haut A, Bonnet JD, Amare M, Weick JK, Durie BGM, Dixon DO., *Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study*. *J Clin Oncol*, 1983. 1: p. 456-461.
373. Bladé, J., San Miguel JF, Alcalá et al, *Alternating combination VCMP/VBAP chemotherapy versus melphalan-prednisone in the treatment of multiple myeloma: a randomized multicentric study of 487 patients*. *J Clin Oncol*, 1993. 11: p. 1165-1171.
374. Myeloma Trialists' Collaborative Group, *Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials*. *J Clin Oncol*, 1998. 16: p. 3822-3842.
375. Lenhoff, S., et al., *Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study*. *Nordic Myeloma Study Group*. *Blood*, 2000. 95(1): p. 7-11.
376. Samson, D., Gaminara E, Newland A, et al., *Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first line therapy for multiple myeloma*. *Lancet*, 1989. 2: p. 882-885.
377. Ross, D.M., L.B. To, and N. Horvath, *Assessment of early paraprotein response to vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy may help guide therapy in multiple myeloma*. *Intern Med J*, 2004. 34(9-10): p. 576-8.
378. Alexanian, R., et al., *Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma*. *Blood*, 1992. 80(4): p. 887-90.
379. Rajkumar, S., *Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy*. *Blood*, 2005. 106: p. 2-3.
380. Cavo, M., et al., *Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma*. *Blood*, 2005. 106(1): p. 35-9.
381. Harousseau, J., Marit G, Caillot D, et al., *VELCADE/dexamethasone (Vel/Dex) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: An interim analysis of the IFM 2005-01 randomized multicenter phase III trial*. *Blood*, 2006. 108: p. 56.
382. Kyle, R., *Update on the treatment of multiple myeloma*. *Oncologist*, 2001.
383. Paccagnella, A., et al., *Second and third responses to the same induction regimen in relapsing patients with multiple myeloma*. *Cancer*, 1991. 68(5): p. 975-80.
384. Vesole, D.H., *Transplantation for multiple myeloma: who, when, how often? Patient selection and goals*. *Blood*, 2003. 102(10): p. 3471-2.
385. Bladé, J.S.M.J., Fontanillas M, et al., *Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients*. *Hematol J*, 2001. 2: p. 272-278.
386. Alexanian, R., et al., *Early myeloablative therapy for multiple myeloma*. *Blood*, 1994. 84(12): p. 4278-82.
387. Vesole, D.H., et al., *High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants*. *Blood*, 1994. 84(3): p. 950-6.
388. Rosiñol, L., García-Sanz R, Lahuerta JJ, Hernández-García M, Sureda A et al., *High-dose therapy/stem cell support (HDT), including tandem transplant, for primary refractory multiple*



- myeloma (MM): results from the Spanish Myeloma Group (PETHEMA/GEM) in 49 patients.* Blood, 2005(106): p. 456b 8abstract).
389. Barlogie, B., L. Smith, and R. Alexanian, *Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents.* N Engl J Med, 1984. 310(21): p. 1353-6.
  390. Clark, C.A., et al., *Management of relapsed and refractory multiple myeloma in modern times: Incorporating new agents into decision-making.* Am J Hematol, 2016. 91(10): p. 1044-51.
  391. McElwain, T., Powles RL., *High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma.* Lancet, 1983. 2: p. 822-4.
  392. Barlogie, B., et al., *High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma.* Blood, 1986. 67(5): p. 1298-301.
  393. Ventura, G.J., et al., *High dose cyclophosphamide, BCNU and VP-16 with autologous blood stem cell support for refractory multiple myeloma.* Bone Marrow Transplant, 1990. 5(4): p. 265-8.
  394. Osserman, E.F., et al., *Identical twin marrow transplantation in multiple myeloma.* Acta Haematol, 1982. 68(3): p. 215-23.
  395. Gahrton, G., et al., *Syngeneic transplantation in multiple myeloma - a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation.* European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant, 1999. 24(7): p. 741-5.
  396. Siegel, D., Desikan KR, Meht J, et al, *Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma.* Blood, 1999. 93: p. 51-54.
  397. Palumbo, A., Triolo S, Argentino C, et al, *Dose-intensive melphaln with stem cell support (MEL 100) is superior to standar treatment in eldely myeloma patients.* Blood, 1999. 94: p. 1248-1253.
  398. Powles, R., Raje N, Milan S, et al., *Outcome assessment of a population-based group of 195 unselected myeloma patients under 70 years of age offered intensive treatment.* Bone Marrow Transpl, 1997. 21: p. 435-443.
  399. van Rhee, F., Nair B., *Multiple myeloma.*, in *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice.*, J. Treleaven, Barret AJ., Editor. 2009, ELSEVIER: China. p. 81-96.
  400. Kovacsovics, T.J. and A. Delaly, *Intensive treatment strategies in multiple myeloma.* Semin Hematol, 1997. 34(1 Suppl 1): p. 49-60.
  401. Bladé, J., Cibeira MT, Fernández de Larrea C, Rosiñol L., *Multiple myeloma.* Ann Oncol, 2010. 21 (Suppl 7): p. vii313-9.
  402. Koreth, J., et al., *High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Biol Blood Marrow Transplant, 2007. 13(2): p. 183-96.
  403. Topolsky, D., Biggs D., *TRansplatacion in multiple myeloma.* Sem Oncol, 1995. 22: p. 230-237.
  404. Nadal, E., et al., *High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission.* Bone Marrow Transplant, 2004. 33(1): p. 61-4.
  405. Samuels, B., Bitran JD., *High-dose intravenous melphalan: a review.* J Clin Oncol, 1995. 13: p. 1786-1799.
  406. Katragadda, L., et al., *Effect of melphalan 140 mg/m(2) vs 200 mg/m(2) on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience.* Clin Transplant, 2016. 30(8): p. 894-900.
  407. Nath, C.E., et al., *High melphalan exposure is associated with improved overall survival in myeloma patients receiving high dose melphalan and autologous transplantation.* Br J Clin Pharmacol, 2016. 82(1): p. 149-59.
  408. Garcia-Sanz, R., M.V. Mateos, and J.F. San Miguel, *[Multiple myeloma].* Med Clin (Barc), 2007. 129(3): p. 104-15.
  409. Barlogie, B., Jagannatah S, Vesole D, Tricot G, *Autologous and allogeneic transplants for multiple myeloma.* Sem Hematol, 1995. 32: p. 31-44.
  410. Barlogie, B., Jagannath S, Naucke S, et al, *Long-term follow-up after high-dose therapy for high risk multiple myeloma.* Bone Marrow Transpl, 1998. 21: p. 1101-1107.
  411. Alexanian, R., Weber D, Giralt S, Dimopoulos M, Delasalle K, Smith T, Champlin R., *Impact of complete remission with intensive therapy in patients with responsive multiple myeloma.* Bone Marrow Transpl, 2001. 27: p. 1037-1043.
  412. Bladé, J., Esteve J, rives S, et al, *Early autologous stem cell transplantation versus standar chemotherapy after first response in multiple myeloma: a report of a non-randomized study*

- for a single institution. Proceedings of the VII International Multiple Myeloma Workshop, 1999. Stockholm: p. September 148.
413. Alexanian, R., Weber D, Delasalle K, Dimopoulos M, Giralt S, Camplin R, *Early myeloablative therapy with autologous stem cells for multiple myeloma in remission with primary therapy.* proceedings of the VII International Multiple Myeloma workshop, Stockholm, 1999. September: p. 61.
  414. Attal, M., Haousseau JL, Stoppa AM, et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma.* N Eng J Med, 1996. 335: p. 91-97.
  415. Child, J.A., et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma.* N Engl J Med, 2003. 348(19): p. 1875-83.
  416. Blade, J., et al., *High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA.* Blood, 2005. 106(12): p. 3755-9.
  417. Femand, J.P., et al., *High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe.* J Clin Oncol, 2005. 23(36): p. 9227-33.
  418. Barlogie, B., et al., *Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321.* J Clin Oncol, 2006. 24(6): p. 929-36.
  419. Bladé, J., San Miguel JF, Fontanillas M, Alcalá A, Maldonado J, García-Conde J, Conde E, González-Brito G, Escudero ML, Trujillos J, Pascual A, Rozman C, estapé J, Monserrat E., *Survival of multiple myeloma patients who are potential candidates for early high-dose therapy intensification/autotransplantation and who were conventional treated.* J Clin oncol, 1996. 14: p. 2167-2173.
  420. Barlogie, B., et al., *Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma.* Blood, 1999. 93(1): p. 55-65.
  421. Barlogie, B., et al., *Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma.* Br J Haematol, 2006. 135(2): p. 158-64.
  422. Attal, M., Harousseau JL, Facon T, et al., *Double autologous transplantation improves survival of multiple myeloma patients: Final analysis of a prospective randomized study of the "intergroupe Francophone du Myelome" (IFM 94).* Blood, 2002. 100: p. 5a
  423. Cavo, M., Cellini C, Zamagni E, et al., *Superiority of double over single autologous stem cell transplantation as first-line therapy for multiple myeloma.* Blood, 2004. 104: p. 155a.
  424. Naumann-Winter, F., et al., *First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies.* Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD004626.
  425. Bensinguer, W., Bucker CD, Anasetti C, et al., *Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome.* Blood, 1996. 88: p. 2787.
  426. Moreau, P., Misbahi R, Milpied N, Morineau N, Mahé B, Viginier M, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL., *Long-term results (12 years) of high-dose therapy in 127 patients with de novo multiple myeloma.* Leukemia, 2002. 16: p. 1838-1843.
  427. Blanes, M., de la Rubia J., *Role of autologous bone marrow transplant in multiple myeloma.* Curr Opin Oncol, 2012. 24: p. 733-41.
  428. Bladé, J., Carreras E, Rozman C, Sierra J, Rovira M, Batlle M, Valls A, Algara M, Marin P, Urbano-Ispizua A, merino A, Besson I, Monserrat E., *Transplante alogénico de médula ósea en el mieloma múltiple. análisis de 12 casos consecutivos.* Med Clin (Barc), 1995. 105: p. 1-4.
  429. Osserman, E., Dire LB, Dire J, et al., *Identical twin marrow transplantation for multiple myeloma.* Acta Haematol, 1982. 68: p. 215.
  430. Tricot, G., Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B., *Graft-versus-myeloma effect: proof of principle.* Blood, 1996. 87: p. 1196-1198.
  431. Garthon, G., Tura S, Ljungmann P, et al, *Allogenic bone marrow transplantation for multiple myeloma.* N Eng J Med, 1991. 325: p. 1267.

432. San Miguel, J., García-Sanz J, Pérez-Simón JA, Ocqueteau M, Caballero MD, *Mieloma múltiple: trasplante alogénico y autólogo*. *Inflamación*, 1996. 7: p. 165-179.
433. Bruno, B., Rotta M, Patriarca F, et al., *A comparison of Allografting with Autografting for newly diagnosed myeloma*. *N Engl J Med*, 2007. 356: p. 1110-1120.
434. Lokhorst, H., et al., *International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(29): p. 4521-30.
435. Slavin, S., Nagler A, Naparstek E, et al, *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non malignant hematologic diseases*. *Blood*, 1998. 91: p. 756.
436. Giralt, S., Weber Aleman et al., *Non-myeloablative conditioning with fludarabine/melphalan (FM) for patients with multiple myeloma (MM) [abstract]*. *Blood*, 1999. 94 (suppl 1): p. 347a.
437. Peggs, K.S., S. Mackinnon, and K. Yong, *Reduced intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: determining its role in multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2002. 20(20): p. 4268; author reply 4268-9.
438. Badros, A., et al., *High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions*. *Blood*, 2001. 97(9): p. 2574-9.
439. Kroger, N., et al., *Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma*. *Blood*, 2002. 100(3): p. 755-60.
440. Koehne, G., Giralt S., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: curative but not the standard care*. *Curr Opin Oncol*, 2012. 24: p. 720-6.
441. Shah, N., et al., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(7): p. 1155-66.
442. Rollig, C., S. Knop, and M. Bornhauser, *Multiple myeloma*. *Lancet*, 2015. 385(9983): p. 2197-208.
443. Mateos, M.V., *Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma*. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36 Suppl 2: p. S24-32.
444. Palumbo, A., Mateos MV, Brinchen S, San Miguel JF., *Practical management of adverse events in multiple myeloma: Can therapy be attenuated in older patients*. *Blood Rev*, 2011. 25: p. 181-91.
445. Gaultney, J., Redekop WK, Sonneveld P, et al., *Critical overview of economic evaluations in multiple myeloma: An overview of the economic evidence and quality of the methodology*. *Eur J Cancer*, 2011. 47: p. 1458-67.
446. Chanan-Khan, A.A. and S. Giralt, *Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(15): p. 2612-24.
447. Rajkumar, S.V., *Thalidomide: tragic past and promising future*. *Mayo Clin Proc*, 2004. 79(7): p. 899-903.
448. Franks, M., Macpherson GR, Figg WD., *Thalidomide*. *Lancet*, 2004. 363: p. 1802-1811.
449. D'Amato, R.J., Loughnan MS, Flynn E, Folkman J., *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91: p. 4082-4085.
450. Barbarroja, N., Velasco F, López-Pedrerá Ch., *Señalización intracelular en los procesos angiogénicos en oncohematología*. *Med Clin*, 2008. 130: p. 585-590.
451. Singhal, S., Metha J, Desikan R, et al., *Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 1999. 341: p. 1565-1571.
452. Garcia-Sanz, R., *Thalidomide in multiple myeloma*. *Expert Opin Pharmacother*, 2006. 7(2): p. 195-213.
453. Anagnostopoulos, A., et al., *Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2003. 121(5): p. 768-71.
454. Garcia-Sanz, R., et al., *The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma*. *Hematol J*, 2002. 3(1): p. 43-8.
455. Dimopoulos, M., Anagnostopoulos A, Weber D., *Treatment of plasma cell dyscrasias with Thalidomide and its derivatives*. *J Clin Oncol*, 2003. 21: p. 4444-4454.

456. Rosinol, L., et al., *Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide*. Haematológica, 2004. 89(7): p. 832-6.
457. Rajkumar, S.V., et al., *Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma*. J Clin Oncol, 2002. 20(21): p. 4319-23.
458. Weber, D., et al., *Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2003. 21(1): p. 16-9.
459. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial*. Lancet, 2006. 367(9513): p. 825-31.
460. Tosi, P., et al., *Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2005. 74(3): p. 212-6.
461. Kristinsson, S.Y., *Thrombosis in multiple myeloma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 437-44.
462. Eriksson, T., hoglund P, Turesson I, Waage A, Don BR, Vu J, et al., *Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and dialysis*. j Pharm Pharmacol, 2003. 55: p. 1701-1706.
463. Richardson, P., G, Anderson K., *Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma*. J Clin Oncol, 2004. 22: p. 3212-3214.
464. Dimopoulos, M.A., E. Kastritis, and S.V. Rajkumar, *Treatment of plasma cell dyscrasias with lenalidomide*. Leukemia, 2008. 22(7): p. 1343-53.
465. Leleu, X., et al., *An international, multicenter, prospective, observational study of neutropenia in patients being treated with lenalidomide + dexamethasone for relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (RR-MM)*. Am J Hematol, 2016. 91(8): p. 806-11.
466. Stringer, S., Basnayake K, Hutchinson C, Cockwell P., *Recent advances in the Pathogenesis ad management of Cast Nephropaty (Myeloma Kidney)*. Bone Marrow Research, 2011. 2011: p. 9.
467. Richardson, P., et al., *Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma*. Blood, 2009.
468. Dimopoulos, M., et al., *The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function*. Cancer, 2010.
469. Davies, F., et al., *United Kingdom myeloma forum position statement on the use of lenalidomide in multiple myeloma*. Int J Lab Hematol, 2009. 31(2): p. 119-31.
470. Chanan-Khan, A., Cheson BD., *Lenalidomida for the Treatment of B-Cell Malignances*. J Clin Oncol, 2008. 26: p. 1544-1552.
471. Mazumder, A. and S. Jagannath, *Thalidomide and lenalidomide in multiple myeloma*. Best Pract Res Clin Haematol, 2006. 19(4): p. 769-80.
472. San Miguel, J., et al., *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. 14(11): p. 1055-66.
473. Voorhees, P.M., Dees EC, O'Neil B, Orlowski RZ., *The proteasoma as a target for cancer therapy*. Clin Cancer Res, 2003. 9: p. 6316-6325.
474. Cecchi, M., E. Caccese, and A. Messori, *Bortezomib in multiple myeloma*. N Engl J Med, 2005. 353(12): p. 1297-8; author reply 1297-8.
475. Richardson, P.G., et al., *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2005. 352(24): p. 2487-98.
476. Canovas Fernandez, A., et al., *[Bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: results in a cohort of 39 patients]*. Rev Clin Esp, 2008. 208(4): p. 187-92.
477. Curran, M.P. and K. McKeage, *Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma*. Drugs, 2009. 69(7): p. 859-88.
478. Manochakian, R., K.C. Miller, and A.A. Chanan-Khan, *Clinical impact of bortezomib in frontline regimens for patients with multiple myeloma*. Oncologist, 2007. 12(8): p. 978-90.
479. Richardson, P.G., et al., *Complications of multiple myeloma therapy, part 1: risk reduction and management of peripheral neuropathy and asthenia*. J Natl Compr Canc Netw, 2010. 8 Suppl 1: p. S4-S12.
480. Richardson, P.G., et al., *Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib*. J Clin Oncol, 2006. 24(19): p. 3113-20.

481. Badros, A., et al., *Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature*. *Cancer*, 2007. 110(5): p. 1042-9.
482. Scott, K., et al., *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4: p. CD010816.
483. Durie, B., Hoering A, Rajkumar SV., *Bortezomib, lenalidomida and dexametasone vs. lenalidomide and dexametasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell trasplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777*. *ASH Annual Meeting Abstracts 2015*, abstract 25, 2015.
484. Moreau, P., Hulin C, Macro M, et al., *Bortezomib, thalidomide and dexametasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexametasone (VCD) prior to autologous stem cell transpantation for patients with de novo multile myeloma results of the prospective IFM 2013-14 trial*. *ASH Annual Meeting Abstrcts 2015*, abstracts 393, 2015.
485. Mughtar, E., M.A. Gertz, and H. Magen, *A practical review on carfilzomib in multiple myeloma*. *Eur J Haematol*, 2016. 96(6): p. 564-77.
486. Highsmith, K.N., S.E. Chen, and S. Horowitz, *Carfilzomib and pomalidomide: recent advances in the treatment of multiple myeloma*. *Pharmacotherapy*, 2014. 34(9): p. 927-40.
487. Gentile, M., et al., *Bendamustine in multiple myeloma*. *Eur J Haematol*, 2015. 95(5): p. 377-88.
488. Kapoor, P., et al., *Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2008. 141(2): p. 135-48.
489. Laubach, J.P., et al., *Daratumumab, Elotuzumab, and the Development of Therapeutic Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma*. *Clin Pharmacol Ther*, 2017. 101(1): p. 81-88.
490. Oriol, A., Motlló C., *Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple*. *Med Clin (Barc)*, 2014. 143: p. 268-74.
491. Ayed, A.O., L.J. Chang, and J.S. Moreb, *Immunotherapy for multiple myeloma: Current status and future directions*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015. 96(3): p. 399-412.
492. Rajkumar, S., Kyle RA, *Multiple mieloma: Diagnosis and Treatment*. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80: p. 1371-1382.
493. Rajkumar, S., Gahrton G, Bergsagel PL., *Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies*. *Blood*, 2011. 118: p. 3205-11.
494. Kint, N. and M. Delforge, *Concise review - Treatment of multiple myeloma in the very elderly: How do novel agents fit in?* *J Geriatr Oncol*, 2016. 7(5): p. 383-9.
495. Mateos, M.V., et al., *Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015*. *Blood Rev*, 2015. 29(6): p. 387-403.
496. Palumbo, A., et al., *Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial*. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3107-14.
497. Palumbo, A., Bringhen S, Lwig H, et al., *Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN)*. *Blood*, 2011. 118: p. 4519-29.
498. Fayers, P.M., et al., *Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials*. *Blood*, 2011. 118(5): p. 1239-47.
499. Palumbo, A., et al., *Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69.
500. Rajkumar, S.V., et al., *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2010. 11(1): p. 29-37.
501. San Miguel, J.F., et al., *Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2008. 359(9): p. 906-17.
502. San Miguel, J.F., et al., *Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 2013. 31(4): p. 448-55.
503. Thomas, A., Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O., *Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s*. *Blood*, 2012. 119: p. 2731-7.
504. Kistler, K.D., et al., *Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. 17(2): p. 89-96 e3.

505. Bladé, J., Rosiñol L., *Mieloma múltiple*, in *Hematología Clínica*, B.R.C. Sans-Sabrafen J, Vives Corrons JL., Editor. 2007, Elsevier: Madrid. p. 635-650.
506. Erikci, A.A., et al., *Acute myeloid leukemia complicating multiple myeloma: a case successfully treated with etoposide, thioguanine, and cytarabine*. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009. 9(4): p. E14-5.
507. *Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients*. *Br J Haematol*, 2001. 113(4): p. 1020-34.
508. *Interferon-alpha 2b added to melphalan-prednisone for initial and maintenance therapy in multiple myeloma. A randomized, controlled trial. The Nordic Myeloma Study Group*. *Ann Intern Med*, 1996. 124(2): p. 212-22.
509. Mihelic, R., J.L. Kaufman, and S. Lonial, *Maintenance therapy in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2007. 21(6): p. 1150-7.
510. Berenson, J., Crowley J, Barlogie B, Salmon S., *Alternate day oral prednisone maintenance therapy improves progression-free survival and overall survival in multiple myeloma*. *Blood*, 1998. 92 (Suppl 1): p. 318a.
511. Attal, M., et al., *Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma*. *Blood*, 2006. 108(10): p. 3289-94.
512. Attal, M., Lauwers-Cances V, Marit G, et al., *Lenalidomide maintenance after stem-cell trasplatación for multiple myeloma*. *N Eng J Med*, 2012. 366: p. 1782-91.
513. Rajkumar, S.V., *Haematological cancer: Lenalidomide maintenance--perils of a premature denouement*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012. 9(7): p. 372-4.
514. Sonneveld, P., et al., *Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial*. *J Clin Oncol*, 2012. 30(24): p. 2946-55.
515. Ludwig, H., Durie BGM, McCarthy Ph, et al., *IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma*. *Blood*, 2012. 119: p. 3003-15.
516. Rabin, N., et al., *United Kingdom Myeloma Forum position statement on the use of consolidation and maintenance treatment in myeloma*. *Int J Lab Hematol*, 2014. 36(6): p. 665-75.
517. Jantunen, E., *Bisphosphonate therapy in multiple myeloma: past, present, future*. *Eur J Haematol*, 2002. 69(5-6): p. 257-64.
518. Hernández, J., Riancho JA, González J., *Bifosfonatos intravenosos*. *Med Clin (Barc)*, 2005. 124: p. 348-354.
519. Terpos, E., et al., *Management of complications in multiple myeloma*. *Semin Hematol*, 2009. 46(2): p. 176-89.
520. Berenson, J.R., et al., *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. 334(8): p. 488-93.
521. Kondo, H. and A. Mori, *Anti-tumor activity of pamidronate in human multiple myeloma*. *Leuk Lymphoma*, 2002. 43(4): p. 919-21.
522. Gordon, S., et al., *Pamidronate causes apoptosis of plasma cells in vivo in patients with multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2002. 119(2): p. 475-83.
523. Martín, A., García-Sanz R, Hernández J, Bladé J, Suquía B, et al., *Pamidronate induces bone formation in patients with smouldering o indolent myeloma, with no significant anti-tumor effect*. *Br J Haematol*, 2002. 118: p. 239-242.
524. Durie, B.G., *Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement*. *Mayo Clin Proc*, 2007. 82(4): p. 516-7; author reply 517-8.
525. Garcia-Sanz, R., et al., *[Guidelines for the use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of the expert committee of the Spanish Myeloma Group from the PETHEMA group]*. *Med Clin (Barc)*, 2010. 134(6): p. 268-78.
526. Arboleya, L., Alperi M, Alonso S., *Efectos adveersos de los bifosfonatos*. *Reumatol Clin*, 2011. 7: p. 189-97.
527. Webb, S.L. and C.M. Edwards, *Novel therapeutic targets in myeloma bone disease*. *Br J Pharmacol*, 2014. 171(16): p. 3765-76.
528. Snowden, J., Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al., *Guidelines for supportive care in multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 2011. 154: p. 76-103.

529. Alemu, A., et al., *Vaccination in Multiple Myeloma: Review of Current Literature*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. 16(9): p. 495-502.
530. Zulian, G.B., *Multiple myeloma: clinical evaluation of plasma cell lymphoproliferative disorders and initial management*. Semin Hematol, 1997. 34(1 Suppl 1): p. 29-39.
531. Bladé, J., *Tratamiento quimioterápico en el Mieloma Múltiple*. Monografías Clínicas en Oncología., ed. J. Estapé. 1991, Madrid.: Doyma.
532. Blade, J., et al., *Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant*. Br J Haematol, 1998. 102(5): p. 1115-23.
533. Durie, B.G., et al., *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia, 2006. 20(9): p. 1467-73.
534. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. Lancet Oncol, 2016. 17(8): p. e328-46.
535. van Hoeven, K.H., L.J. Reed, and S.M. Factor, *Autopsy-documented cure of multiple myeloma 14 years after M2 chemotherapy*. Cancer, 1990. 66(7): p. 1472-4.
536. Blade, J., L. Rosinol, and M.T. Cibeira, *Prognostic factors for multiple myeloma in the era of novel agents*. Ann Oncol, 2008. 19 Suppl 7: p. vii117-20.
537. Kumar, S.K., et al., *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies*. Blood, 2008. 111(5): p. 2516-20.
538. Brenner, H., A. Gondos, and D. Pulte, *Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010*. Haematológica, 2009. 94(2): p. 270-5.
539. Jemal, A., Siegel R, Xu J, Ward E., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. 60: p. 277-300.
540. Rios, R., et al., *The impact of the type of hospital on survival of multiple myeloma patients: the MICORE study*. Rev Clin Esp (Barc), 2013. 213(7): p. 330-5.
541. Smith, D. and K. Yong, *Advances in understanding prognosis in myeloma*. Br J Haematol, 2016. 175(3): p. 367-380.
542. Fonseca, R., et al., *International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review*. Leukemia, 2009. 23(12): p. 2210-21.
543. Turesson, I., et al., *Prognostic evaluation in multiple myeloma: an analysis of the impact of new prognostic factors*. Br J Haematol, 1999. 106(4): p. 1005-12.
544. Oken, M., Creech RH, Tormey DC, et al., *Toxicity and response of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. 5: p. 1651-6.
545. Hewell, G.M. and R. Alexanian, *Multiple myeloma in young persons*. Ann Intern Med, 1976. 84(4): p. 441-3.
546. Ludwig, H., et al., *Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group*. Blood, 2008. 111(8): p. 4039-47.
547. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma*. Curr Probl Cancer, 2009. 33(1): p. 7-64.
548. Cheema, P.K., et al., *Age 40 years and under does not confer superior prognosis in patients with multiple myeloma undergoing upfront autologous stem cell transplant*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(6): p. 686-93.
549. Hansen, O., Jenssen B, Videbaeck A., *Prognosis of myelomatosis on treatment with prednisone and cytostatic*. Scand J Haematol, 1973. 10: p. 282-290.
550. Savage, D., et al., *Race, poverty, and survival in multiple myeloma*. Cancer, 1984. 54(12): p. 3085-94.
551. Bladé, J., Rozman C., *Mieloma múltiple: Análisis de los factores pronósticos y de la clasificación por estadios*. Sangre, 1984. 29: p. 918-926.
552. Bergsagel, D., *Prognostic factors and criteria of response*. 1975, New york: Ed Raven Press. 73-87.
553. San Miguel, J.F., J. Sanchez, and M. Gonzalez, *Prognostic factors and classification in multiple myeloma*. Br J Cancer, 1989. 59(1): p. 113-8.
554. Hall, M., Jagannathan JP, Ramaiya NH, Shinagare AB, Van den Abbeele AD., *Imging of Extrasosseous Myeloma: CT, PET/CT, and MRI Features*. AJR, 2010. 195: p. 1057-65.
555. Alexanian, R., et al., *Prognostic factors in multiple myeloma*. Cancer, 1975. 36(4): p. 1192-201.

556. Cavo, M., et al., *Prognostic variables and clinical staging in multiple myeloma*. Blood, 1989. 74(5): p. 1774-80.
557. Alexandrakis, M.G., et al., *The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma*. Clin Lab Haematol, 2003. 25(1): p. 41-6.
558. Cherng, N.C., et al., *Prognostic factors in multiple myeloma*. Cancer, 1991. 67(12): p. 3150-6.
559. López Pascual, J., García J, Montero J, Fernández-Rañada JM., *Factores pronósticos en el mieloma múltiple. Análisis de regresión pas a paso (método de Cox)*. Rev Clin Esp, 1987. 180: p. 357-363.
560. Bettini, R., et al., *[Prognostic value of medullar plasmacytosis in multiple myeloma]*. Haematológica, 1983. 68(4): p. 560-1.
561. Carter, A., et al., *Prognostic significance of plasma cell morphology in multiple myeloma*. Cancer, 1987. 60(5): p. 1060-5.
562. Murakami, H., et al., *A staging system for multiple myeloma based on the morphology of myeloma cells*. Eur J Haematol, 1999. 62(1): p. 63-7.
563. Greipp, P.R., et al., *Multiple myeloma: significance of plasmablastic subtype in morphological classification*. Blood, 1985. 65(2): p. 305-10.
564. Kleber, M., et al., *Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients*. Eur J Haematol, 2009. 83(6): p. 519-27.
565. Leukaemia., M.R.C.s.W.P.f.T.T.i., *Report on the first myelomatosis trial. part 1. Analysis of presenting features of prognostic importance*. Br J Haematol, 1973. 24: p. 123-139.
566. Adults., M.R.C.s.W.P.o.L.i., *Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up*. Br J Cancer, 1980. 42: p. 813-822.
567. Adults., M.R.C.s.W.P.o.L.i., *Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial*. Br J Cancer, 1980. 42: p. 831-840.
568. Adults., M.R.C.s.W.P.f.T.T.i.L.i., *Analysis and management of renal failure in 4th MRC Myelomatosis Trial*. BMJ, 1984. 288: p. 1411-1416.
569. Blade, J., et al., *A new prognostic system for multiple myeloma based on easily available parameters*. Br J Haematol, 1989. 72(4): p. 507-11.
570. Umeda, M., Okuda S, Izumi H, Sugawara Y, Arai Ch, Natori K, et al., *Prognostic factors in elderly multiple myeloma patients aged 65 years or older: comparison with nonelderly patients with multiple myeloma*. Geriatr Gerontol Int, 2004. 4: p. 238-244.
571. Bataille, R., et al., *Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal*. J Clin Oncol, 1986. 4(1): p. 80-7.
572. Katagiri, D., et al., *Factors Associated with Recovery of Renal Function in Patients with Multiple Myeloma Who Were Treated with Hemodialysis*. Nephron Clin Pract, 2010. 117(1): p. c28-c32.
573. Umeda, M., Okuda S, Izumi H, et al., *Prognostic factors in elderly multiple myeloma patients aged 65 years or older: Comparison with nonelderly patients with multiple myeloma*. Ger Geron Inter, 2004. 4: p. 238-244.
574. Kyrtonis, M.C., et al., *Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma*. Semin Hematol, 2009. 46(2): p. 110-7.
575. Dimopoulos, M.A., et al., *High serum lactate dehydrogenase level as a marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma*. Ann Intern Med, 1991. 115(12): p. 931-5.
576. Barlogie, B. and R. Alexanian, *Prognostic factors in multiple myeloma: the M.D. Anderson experience*. Eur J Haematol Suppl, 1989. 51: p. 84-7.
577. Terpos, E., et al., *High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents*. Eur J Haematol, 2010. 85(2): p. 114-9.
578. Kim, J.E., et al., *Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma*. Ann Hematol, 2010. 89(4): p. 391-7.
579. Peto, R., *Yrea, albumin and response rates*. Br J Haematol, 1971. 1: p. 324.
580. Greipp, P.R., et al., *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. 23(15): p. 3412-20.
581. Johanson, B., *Prognostic factors in myelomatosis*. Br Med J, 1971. 2: p. 327-328.
582. Feliu, J., *Mieloma múltiple: propuesta de un nuevo sistema de clasificación*. 1988, Universidad Autónoma.: Madrid.



583. Corrado, C., et al., *Prognostic factors in multiple myeloma: definition of risk groups in 410 previously untreated patients: a Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda study*. J Clin Oncol, 1989. 7(12): p. 1839-44.
584. Kyle, R.A. and L.R. Elveback, *Management and prognosis of multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 1976. 51(12): p. 751-60.
585. Shustik, C., Bergsagel DE, Pruzanski W., *K and L light chain disease: survival rates and clinical manifestations*. Blood, 1976. 48: p. 41-51.
586. Jancelewicz, Z., et al., *IgD multiple myeloma. Review of 133 cases*. Arch Intern Med, 1975. 135(1): p. 87-93.
587. Chawla, S.S., et al., *Clinical Course and Prognosis of Non-Secretory Multiple Myeloma*. Eur J Haematol, 2015.
588. Kyle, R.A., et al., *Complete response in multiple myeloma: clinical trial E9486, an Eastern Cooperative Oncology Group study not involving stem cell transplantation*. Cancer, 2006. 106(9): p. 1958-66.
589. *Long-term survival in multiple myeloma: a Finnish Leukaemia Group study*. Br J Haematol, 1999. 105(4): p. 942-7.
590. Blade, j., *Factores pronósticos y clasificación del mieloma múltiple por estadios*. Mieloma múltiple, ed. M.c.e. oncología. 1991, barcelona: Ediciones Doyma SA.
591. Cassuto, J.P., krebs BJ, Viot G, Dujardin P, Masseyeff R., *Beta-2 microglobulin, a tumor marker of lymphoproliferative disorders*. Lancet, 1978. 2: p. 108-109.
592. Garewal, H., Durie BG, Kyle RA, Finley p, Bower B, Serokman R., *Serum beta-2 microglobulin in the initial staging and subsequent monitoring of monoclonal plasma cell disorders*. J Clin Oncol, 1984. 2: p. 51-57.
593. Bettini, R., et al., *[Prognostic value of serum beta2-microglobulin in multiple myeloma]*. Recent Prog Med, 2005. 96(2): p. 81-6.
594. Durie, B., Stock-Novack D, Salmon SE, Finley P, Beckord J, Crowley J, Coltman Ch., *Prognostic value of pretreatment serum beta-2 microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group Study*. Blood, 1990. 75: p. 823-830.
595. Greipp, P.R., et al., *Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma*. Blood, 1993. 81(12): p. 3382-7.
596. Ortega, F., et al., *[Prognostic effect of beta 2-microglobulin in multiple myeloma]*. Med Clin (Barc), 1992. 99(17): p. 645-8.
597. Rossi, D., et al., *Beta-2-microglobulin is an independent predictor of progression in asymptomatic multiple myeloma*. Cancer, 2010. 116(9): p. 2188-200.
598. Wirk, B., *Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency*. Bone Marrow Transplant, 2011. 46(6): p. 771-83.
599. Perosa, F., et al., *Staging multiple myeloma patients with active disease using serum levels of beta2m-free HLA class I heavy chain together with IgM or platelet count*. Blood Cells Mol Dis, 2009. 42(1): p. 71-6.
600. Pelliniemi, T.T., et al., *Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group*. Blood, 1995. 85(3): p. 765-71.
601. Kyrtonis, M.C., et al., *Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma*. Br J Haematol, 2007. 137(3): p. 240-3.
602. Dispenzieri, A., Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoeij R, et al., *Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response*. Blood, 2008. 111: p. 4908-4915.
603. Madan, S., R.A. Kyle, and P.R. Greipp, *Plasma cell labeling index in the evaluation of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2010. 85(3): p. 300.
604. Greipp, P.R., et al., *Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies*. Mayo Clin Proc, 1987. 62(11): p. 969-77.
605. Steensma, D.P., et al., *A high bone marrow plasma cell labeling index in stable plateau-phase multiple myeloma is a marker for early disease progression and death*. Blood, 2001. 97(8): p. 2522-3.
606. Tafuri, A., et al., *DNA and RNA flow cytometric study in multiple myeloma. Clinical correlations*. Cancer, 1991. 67(2): p. 449-54.
607. Barlogie, B., et al., *Prognostic implications of tumor cell DNA and RNA content in multiple myeloma*. Blood, 1985. 66(2): p. 338-41.

608. Tienhaara, A. and T.T. Pelliniemi, *Flow cytometric DNA analysis and clinical correlations in multiple myeloma*. Am J Clin Pathol, 1992. 97(3): p. 322-30.
609. Smadja, N.V., et al., *Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood, 2001. 98(7): p. 2229-38.
610. Greipp, P.R., et al., *Is flow cytometric DNA content hypodiploidy prognostic in multiple myeloma?* Leuk Lymphoma, 1999. 35(1-2): p. 83-9.
611. Mateo, G., et al., *Genetic abnormalities and patterns of antigenic expression in multiple myeloma*. Clin Cancer Res, 2005. 11(10): p. 3661-7.
612. García-Sanz, R., Mateos MV, San Miguel JF., *Mieloma múltiple*. Med Clin (Barc), 2007. 129: p. 104-115.
613. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol, 2012. 87(1): p. 78-88.
614. Bergsagel, P.L. and W.M. Kuehl, *Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2005. 23(26): p. 6333-8.
615. Durie, B., Salmon SE, *A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival*. Cancer, 1975. 36: p. 842-854.
616. Kyle, R.A., *Prognostic factors in multiple myeloma*. Stem Cells, 1995. 13 Suppl 2: p. 56-63.
617. Dimopoulos, M., Kastritis E, Michalis E, et al., *The International Scoring System (ISS) for multiple myeloma remains a robust prognostic tool independently of patients' renal function*. Ann Oncol, 2011. Epub ahead of print.
618. Hsiao, L., Yang ChF, Yang SH, et al., *Chronic kidney disease stage 5 as the prognostic complement of International Staging System for multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2011. epub ahead.
619. Singhal, S. and J. Mehta, *Multiple myeloma*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. 1(6): p. 1322-30.
620. Hari, P.N., et al., *Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant*. Leukemia, 2009.
621. Abdalla, I.A. and I.A. Tabbara, *Nonsecretory multiple myeloma*. South Med J, 2002. 95(7): p. 761-4.
622. Dreicer, R. and R. Alexanian, *Nonsecretory multiple myeloma*. Am J Hematol, 1982. 13(4): p. 313-8.
623. Bladé, J., Kyle RA., *Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma and plasma cell leukemia*. Hematol Oncol Clin North Am, 1997. 13: p. 1259-71.
624. Rowe, D., Fahey JL., *A new class of human immunoglobulin. A unique myeloma protein*. J Exp Med, 1965. 121: p. 171-184.
625. Bladé, J., Lust JA, Kyle RA., *IgD multiple myeloma: presenting features, response to therapy and survival in a series of 53 patients*. J Clin Oncol, 1994. 12: p. 2398-2404.
626. Fibbe, W., Jansen J., *Prognostic factors in IgD myeloma: a study of 21 cases*. Scand J Haematol, 1984. 33: p. 471-5.
627. Zarrabi, N., Starch RS, Kane P, Dannaher ChL, Chandor S., *IgM myeloma a distinct entity in the spectrum of B-cell neoplasia*. Am J Clin Patol, 1981. 75: p. 1-10.
628. Chenal, A., Taher A, Shamseddine A., *IgM myeloma and Waldenström's macroglobulinemia: a distinct clinical feature, histology, immunophenotype, and cromosomal abnormality*. Clin Lab Haem, 2003. 25: p. 187-190.
629. Kyle, R., Garton J., *The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases*. Mayo Clin Proc, 1987. 62: p. 699-731.
630. Schuster, S., Rajkumar SV, Dispenziri A, et al., *IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia*. Am J Hematol, 2010. 85: p. 853-5.
631. Kyle, R., Maldonado JE, Bayrd ED., *Plasma cell leukemia. Report on 17 cases*. Arch Intern Med, 1974. 133: p. 813-8.
632. Sher, T., Miller KC, Deeb G, Lee K, Chanan-Khan A., *Plasma cell leukemia and other aggressive plasma cell malignances*. Br J Haematol, 2010. 150: p. 418-27.
633. Dimopoulos, M., Palumbo A, Delasalle KB, Alexanian R., *Primary plasma cell leukemia*. Br J Haematol, 1994. 88: p. 754-9.
634. Albarracin, F., Fonseca R., *Plasma cell leukemia*. Blood Rev, 2011. 25: p. 107-12.

635. Bailey, M., Shirley DG, Unwin RJ., *Renal Physiology*. Comprehensive Clinical Nephrology, ed. J. Richard. 2015, Philadelphia: Elsevier.
636. Bellomo, R., Kellum JA, Ronco C., *Acute kidney injury*. Lancet, 2012. 380: p. 756-766.
637. Hsu, C., McCullough CE, Fan D, et al., *Community-based incidence of acute renal failure*. Kid Int, 2007. 72: p. 208-12.
638. Liangos, O., Wald R, O'Bell JW, et al., *Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. 1: p. 43-51.
639. Liaño, F., Alvarez LE, Jundo E., *Definiciones de fracaso renal agudo (FRA) y terminología.*, in *Guías SEN. Actuación en el fracaso renal agudo.*, L.F. Gainza FJ, Editor. 2007, Grupo Aula Médica SL.: Madrid. p. 1-14.
640. Bellomo, R., Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and de ADQI workgroup., *Acute renal failure-definition, outcome measures, animals models, fluid therapy and information tecnology needs: the second international concensus conference of the acute dialysis quality iniciative (ADQI) group.* Critical Care, 2004. 8: p. R-204-R-212.
641. Mehta, R., Chertow GM., *Acute renal failure definitions and classification: Time for change?* J Am Soc Nephrol, 2003. 14: p. 2178-2187.
642. Mehta, R., Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Wamock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network., *Acute Kidney Injury Network: report of an iniciative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. 11: p. R31.
643. KDIGO., *Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury*. Kidney Int, 2012. 2(1).
644. Webster, A.C., et al., *Chronic Kidney Disease*. Lancet, 2016.
645. Levey, A., Coresh J, Balk E, et al., *National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*. Ann Intern Med, 2003. 139: p. 137-147.
646. Llisterri, C., Gorriz JL., *Importancia de la detección temprana de la enfermedad renal crónica en grupos de riesgo*. Med Clin (Barc), 2010. 134.
647. Martínez-Castelao, A., et al., *Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease*. Nefrología, 2014. 34(2): p. 243-62.
648. De Francisco, A., *Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España*. Nefrología, 2011. 31: p. 241-6.
649. Otero, A., De Francisco A, Gayoso P, García F., *Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study*. Nefrología, 2010. 30: p. 78-86.
650. Cea-Calvo, L., Redón J, Martí-Canales JC et al., *Prevalencia del filtrado glomerular disminuido en la población española de edad avanzada. Estudio PREV-ICTUS*. Med Clin (Barc), 2007. 129: p. 681-7.
651. Peña, J., *Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado*. Rev Clin Esp, 2007. 207: p. 249-252.
652. Robles, N., *Cálculo del filtrado glomerular: una visión escéptica*. Nefrología, 2007. 27: p. 405-407.
653. Fontseré, N., Bonal J, Romero R., *Métodos para la estimación de la función renal*. Med Clin (Barc), 2007. 129: p. 513-18.
654. Álvarez, J., Macías JF., *Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: riesgo de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2014. 49: p. 184-7.
655. Johnson, D., *The CARI guidelines. Evaluation of renal function*. Nephrology (Carlton), 2005. 10 Suppl 4: p. S133-76.
656. Fernández, M., Coli E, Ventura S, et al., *Cistatina C en la evaluación de la función renal*. Rev Lab Clin, 2011. 4: p. 50-62.
657. Duncan, L., Heathcore J, Djurdjev O, Levin A., *Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?* Neprol Dial Transplant, 2001. 16: p. 1042-1046.
658. Canal, C., Calero F, Gracia S, Bover J., *Enfermedad renal crónica: nuevos criterios diagnósticos y riesgo cardiovascular asociado*. JANO, 2007. 1652: p. 25-30.
659. Majunath, G., Sarnak MJ, Levey AS., *Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001. 10: p. 785-792.
660. Cockcroft, D., Gault MH., *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. 16: p. 31-41.

661. Levey, A., Bosch JP, Lewia JB, Greene T, Rogers N, Roth D., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. 130: p. 461-470.
662. Alcázar, R., Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Et al., *Documento de consenso de SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica.* Nefrología, 2008. 3: p. 273-282.
663. Levey, A., Greene T, Kusek JW, Beck GJ., *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine.* J Am Soc Nephrol, 2000. 11 (supp): p. A08028.
664. Levey, A., Stevens AL, Hostetter T., *Automatic Reporting of Estimated Glomerular Filtration Rate- Just What the Doctor Ordered.* Clin Chem, 2006. 52: p. 2188-2193.
665. Rule, A., Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ., *Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and Chronic Kidney Disease.* Ann Intern Med, 2004. 141: p. 929-937.
666. Buitrago, F., et al., *[Comparison and agreement of the Cockcroft-Gault and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease].* Nefrología, 2008. 28(3): p. 301-10.
667. Gómez-Pavón, J., Gálvez C, Baztán J, Ruipérez I., *Comparación del uso de ecuaciones de estimación del filtrado glomerular renal en personas de 75 años o más sin enfermedad renal conocida.* Med Clin (Barc), 2009. 134: p. 346-349.
668. Stevens, L., Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, et al., *Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population.* J Am Soc Nephrol, 2007. 18: p. 2749-2757.
669. Myers, G., Miller WG, Coresh J; Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al., *Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program.* Clin Chem, 2006. 52: p. 5-18.
670. Teruel, J., Gomis A, Sabater J, Fernández M, Rodríguez N, Villafruela JJ, Querada C., *Validación de la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) en la insuficiencia renal crónica avanzada.* Nefrología, 2011. 31: p. 677-82.
671. Levey, A., Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al., *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2006. 145: p. 247-54.
672. Gracia, S., Montañés R, Bover J, Cases A, Deulefeu R, De Francisco ALM, et al., *Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos.* Nefrología, 2006. 26: p. 658-665.
673. Levey, A., Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney Int, 2005. 67: p. 2089-100.
674. *National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am j Kidney Dis, 2002. 39 (Supl. 1): p. S46-S75.
675. *Guías NICE.* BMJ, 2008. 337: p. 1530-45.
676. Jain, A., McLeod I, Huo C, Cuerden M, Akbari A, Tonelli M, et al., *When laboratories report estimated glomerular filtration rates in addition to serum creatinines, nephrology consults increase.* Kidney Int, 2009. 76: p. 318-323.
677. Martínez-Castelao, A., Gorris JL, Bover J, et al., *Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica.* Aten Primaria, 2014. 46: p. 501-519.
678. *Group., I.G.O.K.C.W., KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* Kidney Int Suppl, 2013. 3: p. S6-308.
679. Levey, A., Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2009. 150: p. 604-612.
680. Stevens, L.A., et al., *Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.* Am j Kidney Dis, 2010. 56(3): p. 486-95.
681. Montañés, R., Bover J, Olimper A, Ballarín JA, Gracia S., *Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular.* Nefrología, 2010. 30: p. 185-194.
682. Alcázar, R., Albalade M., *Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica.* Nefrología, 2010. 30: p. 143-6.

683. García, F., Barrio V., *¿Hay una ecuación mejor para estimar el filtrado glomerular renal a partir de la creatinina en sangre y de la edad? Análisis crítico.* Nefrología, 2009. 29 (Supl. Ext. 6): p. 33-5.
684. Schaeffner, E.S., et al., *Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older.* Ann Intern Med, 2012. 157(7): p. 471-81.
685. Alvarez-Gregori, J.A., et al., *The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency.* J Nutr Health Aging, 2011. 15(6): p. 480-4.
686. Knudsen, L.M., et al., *Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group.* Eur J Haematol, 1994. 53(4): p. 207-12.
687. Knudsen, L.M., M. Hjorth, and E. Hippe, *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group.* Eur J Haematol, 2000. 65(3): p. 175-81.
688. Alexanian, R., B. Barlogie, and D. Dixon, *Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications.* Arch Intern Med, 1990. 150(8): p. 1693-5.
689. Eleutherakis-Papaiakovou, V., et al., *Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance.* Leuk Lymphoma, 2007. 48(2): p. 337-41.
690. Bladé, J., Rosiñol L., *Management of myeloma patients with renal failure.* Multiple myeloma and related disorders., ed. G. Gahrton, Durie BGM. 2004, New York: Oxford University Press.
691. Kastiris, E., Dimopoulos MA, Blade J., *Evolving Chemotherapy Options for the Treatment of Myeloma Kidney: A 40-Year Perspective.* Adv Chronic Kidney Dis, 2012. 19: p. 312-23.
692. Pinney, J., Lachmann HJ., *Paraprotein-related renal disease and amyloid.* Medicine, 2015. 43: p. 533-7.
693. Dimopoulos, M.A., et al., *Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group.* J Clin Oncol, 2010. 28(33): p. 4976-84.
694. Dimopoulos, M., Terpos E., *Renal Insufficiency and Failure.* Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2010. 2010: p. 431-6.
695. Dimopoulos, M.A., et al., *International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment.* J Clin Oncol, 2016. 34(13): p. 1544-57.
696. Terpos, E., et al., *Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration.* Haematológica, 2009. 94(3): p. 372-9.
697. Torra, R., et al., *Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy, and outcome in a series of 20 cases.* Br J Haematol, 1995. 91(4): p. 854-9.
698. Gertz, M.A., *Managing myeloma kidney.* Ann Intern Med, 2005. 143(11): p. 835-7.
699. Brown, J.H. and C.C. Doherty, *Renal replacement therapy in multiple myeloma and systemic amyloidosis.* Postgrad Med J, 1993. 69(815): p. 672-8.
700. Korbet, S.M. and M.M. Schwartz, *Multiple myeloma.* J Am Soc Nephrol, 2006. 17(9): p. 2533-45.
701. Clark, A., Soutar AS, *Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma.* Haematol Oncol, 1999. 13: p. 79-90.
702. Liborio, A.B., R.C. Abdulkader, and L. Yu, *Timing of acute renal failure in multiple myeloma: two distinct outcomes?* Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(12): p. 3207-8.
703. Dimopoulos, M.A., et al., *Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma.* Leukemia, 2008. 22(8): p. 1485-93.
704. Drayson, M., Begum G, Basu S, et al., *Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials.* Blood, 2006. 108: p. 213-9.
705. Leung, N., Bridoux F, Hutchison CA, et al., *Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant.* Blood, 2012. 120: p. 4292-5.
706. Alexanian, R., Barlogie B, Dixon D., *Renal Failure in Multiple Myeloma. Pathogenesis and Prognostic Implications.* Arch Intern Med, 1990. 150: p. 1683-1695.
707. Hanawa, S., et al., *Renal failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma.* Clin Exp Nephrol, 2011. 15(4): p. 586-90.

708. Talreja, D., et al., *Multiple myeloma complicated by myelomatous obstructive uropathy*. *Cancer*, 1980. 46(8): p. 1893-5.
709. Batuman, V., Verroust PJ, Navar GL, et al., *Myeloma light chains are ligands for cubilin (gp280)*. *Am J Physiol*, 1998. 275: p. F246-F254.
710. Hutchison, C., Batuman V, Behrens J, et al., *The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma*. *Nat Rev Nephrol*, 2012. 8: p. 43-51.
711. Berggård, I., Peterson PA., *Polimeric forms of free normal kappa and lambda chains of human immunoglobulin*. *J Biol Chem*, 1969. 244: p. 4299-4307.
712. Davenport, A., Merlini G., *Myeloma kidney: advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27: p. 3713-8.
713. Chauveau, D., Choukroun G, *Bence Jones proteinuria and myeloma kidney*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. 11: p. 413-415.
714. Haubitz, M., Peest D., *Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management*. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21: p. 582-590.
715. Solomon, A., Weiss DT, Kattine AA., *Nephrotoxic potential of Bence-Jones proteins*. *N Eng J Med*, 1991. 324: p. 1845.
716. Woodruff, R. and B. Sweet, *Multiple myeloma with massive Bence Jones proteinuria and preservation of renal function*. *Aust N Z J Med*, 1977. 7(1): p. 60-2.
717. Kyle, R., Greipp PR., *"Idiopathic" Bence-Jones proteinuria: long-term follow-up in seven patients*. *N Engl J Med*, 1982. 306: p. 364-7.
718. Audard, V., Damaj G, Rubio MT, Aucouturier P, Hermine O, Varet B., *Idiopathic Light-Chain Proteinuria: Case Report and Review of the Literature*. *Am J Hematol*, 2004. 76: p. 293-4.
719. Mian, M., et al., *"Idiopathic Bence-Jones proteinuria": a new characterization of an old entity*. *Ann Hematol*, 2013.
720. Sengul, S., Zwizinski C, Simon EE, et al., *Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF- $\kappa$ B in human kidney proximal tubule cells*. *Kidney Int*, 2002. 62: p. 1977-88.
721. Li, M., Hering-Smith KS, Simon E, Batuman V., *Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23: p. 860-70.
722. Johns, E., Turner R, Cooper EH, MacLennan CM., *Isoelectric points of urinary light chains in myelomatosis: analysis in relation to nephrotoxicity*. *J Clin Pathol*, 1986. 39: p. 833-7.
723. Weichhart, T., Zlabinger GJ, Säemann MD., *The multiple functions of Ramm-Horsfall protein in human health and disease: A mystery clears up\**. *Wien Klin Wochenschr*, 2005. 117: p. 316-22.
724. Huang, Z., Kirk KA, Connelly KG, Sanders PW., *Bence-Jones proteins bind to a common peptide segment of Tamm-horsfall glycoprotein to promote heterotypic aggregation*. *J Clin Invest*, 1993. 92: p. 2975-83.
725. Stevenson, F., Cleave AJ, Kent PW., *The effect of ions on the viscosimetric and ultracentrifugal behaviour of Tamm-Horsfall glycoprotein*. *Biochim Biophys Acta*, 1971. 236: p. 59-66.
726. Yadav, P., Cook M, Cockwell P., *Current Trends of Renal Impairment in Multiple Myeloma*. *Kidney Dis*, 2015. 1: p. 241-257.
727. Silva, F., Pirani CL, Mesa-Tejada R, Williams GS., *The kidney in plasma cell dyscrasias: A review and clinicopathologic study of 50 patients*. *Progress in Surgical Pathology*. 1983, New York: Masson.
728. Sanders, P., Booker BB., *Pathobiology of cast nephropathy from humans Bence-Jones proteins*. *J Clin Invest*, 1992. 89: p. 630-9.
729. Gu, X., Herrera GA., *Light-chain-mediated acute tubular interstitial nephritis: a poorly recognized pattern of renal disease in patients with plasma cell dyscrasia*. *Arch Pathol Lab Med*, 2006. 130: p. 165-9.
730. MRC, W.P.o.L.i.a., *Analysis and management of renal failures in fourth MRC myelomatosis trial*. *Br J Haematol*, 1984. 288: p. 1411-6.
731. Murray, M., Black PK, Kuzmin DD, et al., *Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients*. *Am J Med Sci*, 1995. 310: p. 18897.
732. Yussim, E., et al., *Acute renal failure precipitated by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in multiple myeloma*. *Am J Hematol*, 1998. 58(2): p. 142-4.
733. Munier, A., Gras V, Andrejak M, et al., *Zoledronic acid and renal toxicity: Data from French adverse effect reporting database*. *Ann Pharmacother*, 2005. 39: p. 1194-7.

734. Winearls, C., *Acute myeloma kidney*. *Kidney Int*, 1995. 48: p. 1347-61.
735. McCarthy, C.S. and J.A. Becker, *Multiple myeloma and contrast media*. *Radiology*, 1992. 183(2): p. 519-21.
736. Pahade, J.K., et al., *Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 2011. 196(5): p. 1094-101.
737. Sati, H., Ahya R, Watson HG., *Incidence and associations of acute renal failure complicating high-dose intravenous immunoglobulin therapy*. *Br J Haematol*, 2001. 113: p. 556-7.
738. Sevinc, A., et al., *Intravenous gammaglobulin-induced chronic renal failure in a patient with multiple myeloma*. *Med Oncol*, 2007. 24(3): p. 357-9.
739. Cairo, M.S., Coiffier B, Reiter A, Younes A., *Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases*. *Br J Haematol*, 2010. 149: p. 578-586.
740. Fassas, A.B., et al., *Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 1999. 105(4): p. 938-41.
741. Chang, H., S.Y. Lee, and T.C. Tang, *Tumor lysis syndrome in patients with light chain multiple myeloma: report of two cases*. *Chang Gung Med J*, 2011. 34(6 Suppl): p. 70-5.
742. Herrera, G., Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B., *Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia*. *Arch Pathol Lab Med*, 2004. 128: p. 875-879.
743. Herrera, G., *Renal lesions Associated with Plasma Cell Dyscrasias*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. 133: p. 249-267.
744. Leung, N. and S.V. Rajkumar, *Renal manifestations of plasma cell disorders*. *Am J Kidney Dis*, 2007. 50(1): p. 155-65.
745. Buxbaum, J., *Mechanism of disease: monoclonal immunoglobulin deposition*. *Hematol Oncol Clin N Am*, 1992. 6: p. 323-346.
746. Sanders, P., Herrera GA, *Monoclonal Immunoglobulin Light Chain-Related Renal Diseases*. *Sem Nephrol*, 1993. 13: p. 324-341.
747. Nasr, S.H., et al., *Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies*. *Am j Kidney Dis*, 2012. 59(6): p. 786-94.
748. Lin, J., Markowitz GS, Valeri AM, et al., *Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum*. *J Am Soc Nephrol*, 2001. 12: p. 1482-92.
749. Lorenz, E., Sethi S, Poshusta TL, et al., *Renal failure due to combined nephropathy, amyloidosis and light-chain deposition disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25: p. 1340-43.
750. Chim, C.S., F.K. Li, and K.W. Chan, *Cast nephropathy in multiple myeloma*. *Haematológica*, 2004. 89(4): p. EIM08.
751. Sakhuja, V., et al., *Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study*. *Ren Fail*, 2000. 22(4): p. 465-77.
752. Iggo, N., Winearls CG, Davies DR, *The development of cast nephropathy in multiple myeloma*. *QJM*, 1997. 90: p. 653-656.
753. Kanno, Y., et al., *Crystal nephropathy: a variant form of myeloma kidney--a case report and review of the literature*. *Clin Nephrol*, 2001. 56(5): p. 398-401.
754. Chen, K.J., et al., *Multiple myeloma-associated cast nephropathy with crystal structure: case report and review of the literature*. *Nephrology (Carlton)*, 2005. 10(6): p. 594-6.
755. Mulay, S.R. and H.J. Anders, *Crystallopathies*. *N Engl J Med*, 2016. 375(13): p. e29.
756. Ogg, C., Cameron JS, Williams DG, Turner DG., *Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney*. *Clin Nephrol*, 1981. 15: p. 9-13.
757. Obici, L., Perfetti V, Palladini G, et al., *Clinical aspects of systemic amyloid diseases*. *Biochim Biophys Acta*, 2005. 1753: p. 11-22.
758. Sethi, S., M.H. Hanna, and F.C. Fervenza, *Unusual Casts in a Case of Multiple Myeloma*. *Am J Kidney Dis*, 2009.
759. Jimenez-Zepeda, V.H., *Light chain deposition disease: novel biological insights and treatment advances*. *Int J Lab Hematol*, 2012. 34(4): p. 347-55.
760. Stompór, T., Zablocki M, Pankrac K., *Renal involvement in multiple myeloma*. *Pol Arch Med Wewn*, 2012. 122: p. 443-8.
761. Nasr, S., Markovitz GS, Stokes MB, et al., *Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis*. *Kidney Int*, 2004. 65: p. 85-96.
762. Joh, k., *Pathology of glomerular depositios diseases*. *Pathol Int*, 2007. 57: p. 551-565.

763. Santostefano, M., Zanchelli F, Zaccaria A, Poletti G, Fusaroli M., *The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies*. J Nephrol, 2005. 18: p. 659-75.
764. Christou, L., Hatzmichael EC, Sotsiu-Candila F, Siamopoulos K, Bourantas KL., *A patient with multiple myeloma amyloidosis and light-chain deposition disease in kidneys with a long survival*. Acta Haematol, 1999. 101: p. 202-205.
765. Ramos, R., Poveda R, Bernís C, Ara J, Sunyer M, Arrizabalaga P, Grinyó JM., *Afectación renal en las gammopatías monoclonales benignas:¿una entidad infradiagnosticada?* Nefrología, 2008. 5: p. 525-530.
766. Heilman, R., Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA., *Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease*. Am J Kidney Dis, 1992. 20: p. 34-41.
767. Stratta, P., Gravellone L, Cena T, et al., *Renal outcome and monoclonal immunoglobulin deposition disease in 289 patients with blood cell dyscrasias: A single center experience*. Crit Rev Oncol Hematol, 2010.
768. Pozzi, C., D'Amico M, Fogazzi GB, et al., *Light chain deposition disease with renal involvement: Clinical characteristics and prognosis factors*. Am J Kidney Dis, 2003. 42: p. 1154-63.
769. Lajoie, G., leung R., *Clinical, biochemical, and pathological features in a patient with plasma cell dyscrasia and Fanconi syndrome*. Ultrastr Pathol, 2000. 24: p. 221-226.
770. Aucouturier, P., Bauwens M, Khamlichi AA, et al., *Monoclonal Ig L chain and L chain V domain fragment crystallization in myeloma-associated Fanconi's syndrome*. J Immunol, 1993. 150: p. 3561-8.
771. Rocca, A., et al., *Sequences of V kappa L subgroup light chains in Fanconi's syndrome. Light chain V region gene usage restriction and peculiarities in myeloma-associated Fanconi's syndrome*. J Immunol, 1995. 155(6): p. 3245-52.
772. Ma, C.X., et al., *Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma*. Blood, 2004. 104(1): p. 40-2.
773. Blade, J. and L. Rosinol, *Complications of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am, 2007. 21(6): p. 1231-46, xi.
774. Messiaen, T., Deret S, Mougenot B, et al., *Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients*. Medicine (Baltimore), 2000. 79: p. 135-154.
775. Saydam, G., Sahim F, Kiper HD., *Renal Disease in Multiple Myeloma*. First ed. Multiple Myeloma - An overview., ed. A. Gupta. 2011, Rijeka, Croatia: InTech.
776. Katzmann, J., *Screening panels for detection of monoclonal gammopathies*. Clin Chem, 2009. 55: p. 1517-22.
777. Cockwell, P. and C.A. Hutchison, *Management options for cast nephropathy in multiple myeloma*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010. 19(6): p. 550-5.
778. Park, J.W., et al., *Combined analysis using extended renal reference range of serum free light chain ratio and serum protein electrophoresis improves the diagnostic accuracy of multiple myeloma in renal insufficiency*. Clin Biochem, 2012. 45(10-11): p. 740-4.
779. Hutchison, C., Cockwell P, Cook M., *Diagnostic accuracy of monoclonal antibody based serum immunoglobulin free light chain immunoassays in myeloma cast nephropathy*. BMC Clin Pathol, 2012. 12: p. 1-5.
780. Hutchison, C.A., *Reduction of serum free light chains predict renal recovery*. Ann Hematol, 2010. 89(6): p. 627-8.
781. Haas, M., Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM., *Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases*. Am j Kidney Dis, 2000. 35: p. 433-47.
782. Fish, R., Pinney J, Jain P, et al., *The incidence of mayor hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5: p. 1977-80.
783. Montseny, J., Kleinknecht D, Meyreier A, Vanhille Ph, Simon P, Pruna A, Eladari D., *Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies*. Nephrol Dial Transplant, 1998. 13: p. 1348-1445.
784. Stooper, E., Vogl DT, Alawi F, et al., *The presence of amyloid in abdominal and oral mucosal tissues in patients initially diagnosed with multiple myeloma: a pilot estudio*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. 111: p. 326-32.



785. Ellis-Brokers, L., McPhail S, Ives A, et al., *Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets*. Br J Cancer, 2012. 107: p. 1220-6.
786. Suzuki, K., *Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion*. Clin Exp Nephrol, 2012. 16: p. 659-71.
787. Diaz, M.A., et al., *[Acute renal failure and multiple myeloma: analysis of 13 cases]*. Med Clin (Barc), 1985. 85(16): p. 650-2.
788. *Guideline. Diagnosis and management of multiple myeloma*. Br J Haematol, 2001. 115: p. 522-540.
789. Durie, B., Kyle RA, Belch A, et al., *Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation*. Hematol J, 2003. 4: p. 379-98.
790. Markowitz, G., Fine PL, Stack JJ, et al., *Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa)*. Kidney Int, 2003. 64: p. 281-9.
791. Henley, D., et al., *Symptomatic hypocalcaemia and renal impairment associated with bisphosphonate treatment in patients with multiple myeloma*. Intern Med J, 2005. 35(12): p. 726-8.
792. Pineda-Roman, M., Tricot G., *High-dose Therapy in patients with plasma Cell Dyscrasias and Renal Dysfunction*. The kidney in Plasma Cell Dyscrasias., ed. G. Herrera. Vol. 153. 2007, Basel: Contrib Nephrol. Karger.
793. Lewiecki, E.M. and J.P. Bilezikian, *Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions*. Clin Pharmacol Ther, 2012. 91(1): p. 123-33.
794. Lipton, A., et al., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials*. Eur J Cancer, 2012. 48(16): p. 3082-92.
795. Hu, M.I., et al., *Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment*. J Natl Cancer Inst, 2013. 105(18): p. 1417-20.
796. Cici, J.D., et al., *Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2014. 14(6): p. e207-11.
797. Madrazo, Z., Arias M., *Nefropatía por contraste. Revisión y profilaxis*. Rev Clin Esp, 2008. 208: p. 517-9.
798. Mehran, R. and E. Nikolsky, *Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk*. Kidney Int Suppl, 2006(100): p. S11-5.
799. Elicker, B.M., Y.S. Cypel, and J.C. Weinreb, *IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy*. AJR Am J Roentgenol, 2006. 186(6): p. 1651-8.
800. Ramirez, C., Sanchez MA, Pamies J., *Contrastes yodados de utilización en Radiología*. Radiología, 2014. 56: p. 12-20.
801. Thomsen, H.S. and S.K. Morcos, *Management of acute adverse reactions to contrast media*. Eur Radiol, 2004. 14(3): p. 476-81.
802. From, A., Barthomai BJ, Williams AW, et al., *Sodium Bicarbonate is Associated with an Increased Incidence of Contrast Nephropathy. A Retrospective Cohort Study of 7977 Patients at Mayo Clinic*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008: p. 10-8.
803. Singh, N., Lee JZ, Huang JJ, et al., *Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: systematic review and meta-analysis*. Open Heart, 2014. 1: p. 1-12.
804. Carrasco Munoz, S., et al., *[Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging]*. Radiología, 2014. 56 Suppl 1: p. 21-8.
805. Canga, A., et al., *Renal function, nephrogenic systemic fibrosis and other adverse reactions associated with gadolinium-based contrast media*. Nefrología, 2014. 34(4): p. 428-38.
806. Sanyal, S., et al., *Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis--an autopsy-based review*. Nephrol Dial Transplant, 2011. 26(11): p. 3616-26.
807. Uchida, M., K. Kamata, and M. Okubo, *Renal dysfunction in multiple myeloma*. Intern Med, 1995. 34(5): p. 364-70.
808. Sanders, P., Booker BB., *Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins*. J Clin Invest, 1992. 89: p. 630.

809. Leung, N., *Treating myeloma cast nephropathy without treating myeloma*. J Clin Invest, 2012. 122: p. 1605-8.
810. Sharland, A., Snowdon L, Joshua DE, et al., *Hemodialysis: An appropriate therapy in myeloma-induced renal failure*. Am J Kidney Dis, 1997. 30: p. 786-92.
811. Iggo, N., et al., *Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment*. Q J Med, 1989. 73(270): p. 903-10.
812. Chavaz, A., et al., *[Treatment of kidney failure in multiple myeloma by chronic hemodialysis. Apropos of 4 cases]*. Nouv Presse Med, 1976. 5(9): p. 565-9.
813. Tsakiris, D.J., et al., *Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study*. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(4): p. 1200-6.
814. Dimopoulos, M.A., et al., *Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents*. Ann Oncol, 2014. 25(1): p. 195-200.
815. Korzets, A., et al., *The role of continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure due to multiple myeloma*. Am J Kidney Dis, 1990. 16(3): p. 216-23.
816. Shetty, A. and D.G. Oreopoulos, *Continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease due to multiple myeloma*. Perit Dial Int, 1995. 15(6): p. 236-40.
817. Ahmad, M., *Continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with renal failure due to multiple myeloma*. Int Urol Nephrol, 2007. 39(2): p. 629-33.
818. Kaplan, A., *Therapeutic apheresis for the renal complications of multiple myeloma and the dysglobulinemias*. Therap Apheresis, 2001. 5: p. 171-175.
819. Johnson, W.J., et al., *Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy*. Arch Intern Med, 1990. 150(4): p. 863-9.
820. Zucchelli, P., et al., *Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma*. Kidney Int, 1988. 33(6): p. 1175-80.
821. Wahlin, A., E. Lofvenberg, and J. Holm, *Improved survival in multiple myeloma with renal failure*. Acta Med Scand, 1987. 221(2): p. 205-9.
822. Clark, W., Steward AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barret BJ, Heidenheim AP, GArg AX, Churchill DN and the Canadian Apheresis Group., *Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. Arandomizaed, Controlled Trial*. Ann Intern Med, 2005. 143: p. 777-784.
823. Burnette, B., Leung N, Rajkumar SV., *Renal improvement in Myeloma with Bortezomib plus Plasma Exchange*. N Eng J Med, 2011. 364: p. 2365-6.
824. Schwartz, J., et al., *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue*. J Clin Apher, 2016. 31(3): p. 149-62.
825. Hutchison, C.A., et al., *Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies*. J Am Soc Nephrol, 2007. 18(3): p. 886-95.
826. Hutchison, C.A., et al., *Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. 4(4): p. 745-54.
827. Hutchison, C.A., et al., *Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2012. 27(10): p. 3823-8.
828. Finkel, K.W., *Is high cut-off hemodialysis effective in myeloma kidney?* Semin Dial, 2014. 27(3): p. 234-6.
829. Hutchinson, C., A, Cook M, heyne N, et al., *European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): a randomised control trial*. Trials, 2008. 9: p. 55.
830. Bridoux, F. and J.P. Femand, *Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial*. Adv Chronic Kidney Dis, 2012. 19(5): p. 333-41.
831. Zannetti, B.A., et al., *Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment*. Am J Hematol, 2015. 90(7): p. 647-52.
832. Auphan, N., et al., *Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis*. Science, 1995. 270(5234): p. 286-90.

833. Ray, A., K.S. LaForge, and P.B. Sehgal, *On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site (Inr motif) occlusion*. *Mol Cell Biol*, 1990. 10(11): p. 5736-46.
834. Bayraktar, U.D., S. Warsch, and D. Pereira, *High-dose glucocorticoids improve renal failure reversibility in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Am J Hematol*, 2011. 86(2): p. 224-7.
835. Kastritis, E., et al., *Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents*. *Haematologica*, 2007. 92(4): p. 546-9.
836. Osterborg, A., et al., *Pharmacokinetics of oral melphalan in relation to renal function in multiple myeloma patients*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989. 25(5): p. 899-903.
837. Carlson, K., M. Hjorth, and L.M. Knudsen, *Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure--a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment*. *Br J Haematol*, 2005. 128(5): p. 631-5.
838. Peniket, A., Littlewood TJ, Winearls CG, *The radical treatment of paraprotein disorders affecting the kidney*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. 18: p. 1431-1434.
839. Goldschmidt, H., Lannart H, Bommer J, Ho AD, *Multiple myeloma and renal failure*. *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15: p. 301-304.
840. Grzasko, N., M. Morawska, and M. Hus, *Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015. 15(4): p. 187-98.
841. Morabito, F., et al., *Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA*. *Eur J Haematol*, 2010. 84(3): p. 223-8.
842. Dimopoulos, M.A., et al., *Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors*. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009. 9(4): p. 302-6.
843. Dimopoulos, M.A., et al., *VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6086-93.
844. Roussou, M., et al., *Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents*. *Leuk Res*, 2010.
845. Piro, E., Molica S., *A Systematic Review on the Use of Bortezomib in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: What Is the Published Evidence*. *Acta Haematol*, 2011. 126: p. 163-8.
846. Dimopoulos, M.A., et al., *Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis*. *Am J Hematol*, 2016. 91(5): p. 499-502.
847. Barlogie, B., et al., *Thalidomide in the management of multiple myeloma*. *Semin Hematol*, 2001. 38(3): p. 250-9.
848. Tosi, P., et al., *Thalidomide-Dexamethasone as Induction Therapy before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Renal Insufficiency*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. 16(8): p. 1115-1121.
849. Tosi, P., et al., *Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure*. *Eur J Haematol*, 2004. 73(2): p. 98-103.
850. Harris, E., Behren J, Samson D, et al., *Use of thalidoide in patients with myeloma and renal failure maybe associated with unexplained hyperkalemia*. *Br J Haematol*, 2003. 122: p. 160-1.
851. Dimopoulos, M., et al., *The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function*. *Cancer*, 2010. 116(16): p. 3807-14.
852. Oehrlin, K., et al., *Successful treatment of patients with multiple myeloma and impaired renal function with lenalidomide: results of 4 German centers*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012. 12(3): p. 191-6.
853. Roig, M., Ibañez A, GÁrcia I, et al., *Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a Spanish multicenter retrospective study*. *Lancet-Oncol*, 2010. 11: p. 29-37.

854. Chen, N., et al., *Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis*. J Clin Pharmacol, 2007. 47(12): p. 1466-75.
855. Dimopoulos, M.A., et al., *Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment*. Eur J Haematol, 2010.
856. Lacy, M.Q., et al., *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease*. Blood, 2011. 118(11): p. 2970-5.
857. Dimopoulos, M.A., et al., *Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors*. Ann Oncol, 2015. 26(11): p. 2247-56.
858. San Miguel, J., Lahuerta JJ, García-Sanz R, Alegre A, Bladé J, et al., *Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation*. Hematol J, 2000. 1: p. 28-36.
859. Weinstein, R., et al., *Safety and efficacy of autologous hemopoietic progenitor cell collection in tandem with hemodialysis in multiple myeloma with myeloma cast nephropathy*. J Clin Apher, 2014. 29(2): p. 83-9.
860. Badros, A., et al., *Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure*. Br J Haematol, 2001. 114(4): p. 822-9.
861. Knudsen, L.M., et al., *Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure*. Eur J Haematol, 2005. 75(1): p. 27-33.
862. Bird, J., Rhian F, Sirohi B, et al., *The clinical outcome and toxicity of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patient with myeloma or amyloid and severe renal impairment: a British society of blood and marrow transplantation study*. Br J Haematol, 2006. 134: p. 385-90.
863. Sirohi, B., et al., *Glomerular filtration rate prior to high-dose melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as a surrogate marker of outcome in patients with myeloma*. Br J Cancer, 2001. 85(3): p. 325-32.
864. Dimopoulos, M., Terpos E, Chanan-Khan A, Leung N, Ludwig H, et al., *Renal impairment in Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement on Behalf of the International Myeloma Working Group*. J Clin Oncol, 2010. 28: p. 4976-4984.
865. Raab, M.S., et al., *The outcome of autologous stem cell transplantation in patients with plasma cell disorders and dialysis-dependent renal failure*. Haematologica, 2006. 91(11): p. 1555-8.
866. San Miguel, J.F., et al., *Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation?* Hematol J, 2000. 1(1): p. 28-36.
867. Lee, C.K., et al., *Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant*. Bone Marrow Transplant, 2004. 33(8): p. 823-8.
868. Glavey, S.V., et al., *Long-term outcome of patients with multiple [corrected] myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT*. Bone Marrow Transplant, 2013. 48(12): p. 1543-7.
869. Bansal, T., Garg A, Snowden JA, McKane W., *Defining the Role of Renal Trasplantation in yhe Modern Management of Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Dyscrasias*. Nephron Clin Pract, 2012. 120: p. 228-35.
870. *European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Parte I)*. Nephrol Dial Transplant, 2000. 15: p. (suppl 7).
871. Naina, H., Harris S, Dispenzieri A, et al., *Long-Term Follow-Up of Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance after Kidney Transplantation*. Am J Nephrol, 2012. 35: p. 365-71.
872. Fudaba, Y., et al., *Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses*. Am J Transplant, 2006. 6(9): p. 2121-33.
873. Peto, R., *Factors of prognostic significance in myelomatosis*. J Clin Pathol, 1972. 25: p. 555.
874. Haynes, R.J., et al., *Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre*. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(2): p. 419-26.
875. Uttervall, K., et al., *The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment*. PLoS One, 2014. 9(7): p. e101819.
876. Hutchison, C.A., et al., *Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney*. J Am Soc Nephrol, 2011. 22(6): p. 1129-36.

877. Rios-Tamayo, R., et al., *Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients*. Am J Hematol, 2016. 91(7): p. 700-4.
878. Winearls, C., *Acute myeloma kidney*. Kidney Intern, 1995. 48: p. 1347-1361.
879. Gonsalves, W.I., et al., *Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Blood Cancer J, 2015. 5: p. e296.
880. Blade, J., et al., *Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution*. Arch Intern Med, 1998. 158(17): p. 1889-93.
881. Bernstein, S.P. and H.D. Humes, *Reversible renal insufficiency in multiple myeloma*. Arch Intern Med, 1982. 142(12): p. 2083-6.
882. Cavo, M., et al., *Renal failure in multiple myeloma. A study of the presenting findings, response to treatment and prognosis in 26 patients*. Nouv Rev Fr Hematol, 1986. 28(3): p. 147-52.
883. Cohen, D.J., et al., *Acute renal failure in patients with multiple myeloma*. Am J Med, 1984. 76(2): p. 247-56.
884. Clark, A.D., A. Shetty, and R. Soutar, *Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma*. Blood Rev, 1999. 13(2): p. 79-90.
885. Eleftherakis-Papapiakovou, E., Kastritis E, Roussou M, et al., *Renal impairment is not an independent adverse prognostic factor in patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based regimens*. Leuk Lymphoma, 2011. 52: p. 2299-303.
886. Gaballa, M.R., et al., *Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies*. Expert Rev Hematol, 2012. 5(1): p. 51-66; quiz 67-8.
887. Laing, A.A., C. Geddes, and R. Soutar, *Renal impairment at presentation in multiple myeloma continues to be associated with poor survival*. Br J Haematol, 2015. 169(6): p. 901-2.
888. Díaz, M., Feliu J, García alegría J, Medraño J, Picazo L, Barbado FJ, Ordóñez A, Gil A, Vázquez J, *Fracaso renal agudo y mieloma múltiple: análisis de trece casos*. Med Clin, 1985. 85: p. 650-652.
889. Irish, A., Winwearls CG, Littlewood T, *Presentation and survival of patients with severa renal faililure and myeloma*. QJM, 1997. 90: p. 773-780.
890. Bladé, J., Fernández-Llama P, bsch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell a, rozman C, Monserrat E., *Renal Failure in Multiple Myeloma. Presenting Features and Predictors of Outcome in 94 Patients From a Single Institution*. Arch Intern Med, 1998. 158: p. 1889-1893.
891. Magee, C., Vella JP, Tormey WP, Walshe JJ., *Multiple myeloma and renal failure: One center's experience*. Renal Failure, 1998. 20: p. 597-606.
892. Sakhuja, V., Vivekanand J, Subhash V, et al., *Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study*. Renal Failure, 2000. 22: p. 465-477.
893. Knudsen, L., Hjort M, Hippe E for the Myeloma Study Group, *Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis*. Eur J Haematol, 2000. 65: p. 175-181.
894. Viertel, A., Weidmann E, Ditting T, Geiger H., *Management of renal complications in patients with advanced multiple myeloma*. Leuk Lymphom, 2000. 38: p. 513-519.
895. Torra, R., Blade J, Cases A, López-Pedret J, Monserrat E, Rozman C, Revert L, *Patients with multiple myeloma requiring long-term dialysis: presenting features, response to therapy and outcome in a series of 20 cases*. Br J Haematol, 1995. 91: p. 854-859.
896. Liu, X., Xu J, Guan X, Liu L., *Clinical features of renal insufficiency due to multiple myeloma and related risk factors*. Chinese-German J Clin Oncol, 2005. 4: p. 47-49.
897. Ganeval, D., et al., *Treatment of multiple myeloma with renal involvement*. Adv Nephrol Necker Hosp, 1992. 21: p. 347-70.
898. Pozzi, C., et al., *Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group*. Clin Nephrol, 1987. 28(1): p. 1-9.
899. Pasquali, S., et al., *Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma*. Clin Nephrol, 1990. 34(6): p. 247-54.
900. Rota, S., et al., *Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients*. Medicine (Baltimore), 1987. 66(2): p. 126-37.
901. Dawson, A.A. and D. Ogston, *Factors influencing the prognosis in myelomatosis*. Postgrad Med J, 1971. 47(552): p. 635-8.
902. Kyle, R.A., *Multiple myeloma: review of 869 cases*. Mayo Clin Proc, 1975. 50(1): p. 29-40.

903. *Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group.* J Clin Oncol, 1998. 16(12): p. 3832-42.
904. San Miguel, J., Bladé J, González, M. Grupo cooperativo Castellno-Leones., *Factores pronósticos y su repercusión en la clasificación del mieloma múltiple.* Sangre, 1991. 36: p. 117-21.
905. Rajkumar, S.V., et al., *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.* Blood, 2011. 117(18): p. 4691-5.
906. Munshi, N.C., et al., *Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2.* Blood, 2011. 117(18): p. 4696-700.
907. Dimopoulos, M., et al., *Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3.* Blood, 2011. 117(18): p. 4701-5.
908. Kleber, M., et al., *Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice.* Ann Oncol, 2007. 18(5): p. 950-8.
909. *Clinical implications of estimating equations for glomerular filtration rate.* Ann Intern Med, 2004. 141: p. 959-61.
910. Martínez-Castelao, A., *Estimación del filtrado glomerular.* Hipertens Riesgo Vasc, 2012. 29: p. 114-7.
911. Group., I.G.O.K.C.W., *KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.* Kidney Int, 2013. 3 Suppl: p. S6-308.
912. Terpos, E., et al., *European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications.* Haematologica, 2015. 100(10): p. 1254-66.
913. Moreau, P., et al., *Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study.* Lancet Oncol, 2011. 12(5): p. 431-40.