

Estudio Observacional: Impacto del Bortezomib en la Función Renal de Pacientes con Nefropatía por Mieloma

Observational Study: Impact of Bortezomib on Renal Function of Patients with Myeloma Nephropathy

*Correspondencia:

carloscallec@hotmail.com

Teléfono [593] 043 71 83 00 Ext 2158

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: [Ver la página 162](#)

Recibido: 19 Enero 2019

Aceptado: 11 Marzo 2019

Publicado: 30 Agosto 2019

Membrete bibliográfico:

Calle C, Vélez L, Coloma E. Estudio Observacional: Impacto del Bortezomib en la Función Renal de Pacientes con Nefropatía por Mieloma. Rev. Oncol. Ecu 2019;29(2):153-164.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/99>

Copyright Calle, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución

Carlos Calle Caamaño^{1*} , **Lissette Paola Vélez Ávila²**, **Ena Coloma Coloma²**

1. Servicio de Nefrología, SOLCA – Guayaquil.
2. Postgrado Medicina Interna, Universidad Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Introducción: El término riñón de mieloma se refiere a la precipitación de cadenas ligeras monoclonales en los túbulos renales que podrían desencadenar una insuficiencia renal. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el pronóstico y supervivencia de los pacientes con falla renal con riñón de mieloma en tratamiento con Bortezomib en un Hospital Oncológico de la ciudad de Guayaquil y medir la asociación de la severidad del Mieloma con el compromiso Renal.

Métodos: El presente es un estudio observacional, retrospectivo de los casos con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) que fueron valorados en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” entre enero del 2017 a diciembre del 2017. Se describe el estadio del Mieloma según la clasificación ISS, el filtrado glomerular, la mortalidad y se presenta un análisis de asociación entre Estadaje del Mieloma y Falla renal. Se presenta un análisis de asociación entre MM y Nefropatía y el porcentaje de pacientes recuperados con el uso de Bortezomib

Resultados: De 135 casos elegibles, ingresaron 48 casos al estudio, 13 casos (27%) con nefropatía por mieloma, 21 mujeres (44%). La edad promedio de 56.5 ±1.58 años. 37 casos con Gammopatía Monoclonal tipo IgG (77%). 26 casos con un tipo de cadenas Kappa (54%). Riesgo Relativo (RR) de Nefropatía para pacientes con MM estadio I fue de 0.21 (IC95% 0.05-0.86) P=0.030, en estadio II: 0.22 (IC95% 0.03-1.56) P=0.13 y en estadio III: 8.97 (IC95% 2.92-27.57) P<0.001. La supervivencia global fue 38 meses la cual no difirió en el grupo que desarrolló nefropatía. La recuperación total de la función renal luego del uso del Bortezomib fue el 50% de los casos y parcial en el 17%.

Conclusión: Existe asociación positiva entre Estadio del Mieloma y la presencia de nefropatía por mieloma. Existe una tasa muy buena de recuperación de la función renal en pacientes con nefropatía por mieloma tratados con Bortezomib.

Palabras Claves: MIELOMA MÚLTIPLE, PROTEINAS DE MIELOMA, NEFROPATÍAS

DOI: 10.33821/99

Abstract

Introduction: The term myeloma kidney refers to the precipitation of monoclonal light chains in the renal tubules that could trigger kidney failure. The present study aims to evaluate the prognosis and survival of patients with renal failure with myeloma kidney treated with Bortezomib in an Oncology Hospital in the city of Guayaquil and to measure the association of myeloma severity with Renal involvement.

Methods: This is an observational, retrospective study of cases with a diagnosis of Multiple Myeloma (MM) that were evaluated at the National Oncological Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" between January 2017 to December 2017. The myeloma stage is described according to the ISS classification, glomerular filtration rate, mortality, and an association analysis is presented between myeloma staging and renal failure. An analysis of the association between MM and Nephropathy and the percentage of patients recovered with the use of Bortezomib is presented.

Results: Of 135 eligible cases, 48 cases entered the study, 13 cases (27%) with myeloma nephropathy, 21 women (44%). The average age of 56.5 ± 1.58 years. 37 cases with IgG monoclonal gammopathy (77%). 26 cases with a type of Kappa chains (54%). Relative Risk (RR) of Nephropathy for patients with stage I MM was 0.21 (95% CI 0.05-0.86) $P = 0.030$, in stage II: 0.22 (95% CI 0.03-1.56) $P = 0.13$ and in stage III: 8.97 (IC95 % 2.92-27.57) $P < 0.001$. The overall survival was 38 months, which did not differ in the group that developed kidney disease. The total recovery of renal function after the use of Bortezomib was 50% of the cases and partial in 17%.

Conclusion: There is a positive association between myeloma stage and the presence of myeloma nephropathy. There is a very good rate of recovery of renal function in patients with myeloma nephropathy treated with Bortezomib.

Keywords: MULTIPLE MYELOMA, MYELOMA PROTEINS, NEPHROPATHIES.

DOI: 10.33821/99

Introducción

El Bortezomib es un derivado de las pirazinas y de los ácidos borónicos que actúa como Inhibidor de Proteasoma reversible. Se utiliza como un Antineoplásico en el tratamiento del Mieloma Múltiple y en el Linfoma de Células del Manto. Ha sido utilizado recientemente en tratamientos de rescate para rechazo humoral con resultados controvertidos con una tendencia a la recuperación de la función renal mientras más pronto se identifique que rechazo humoral. Por otro lado el mieloma múltiple constituye el 10% de todas las neoplasias hematológicas [1], siendo más común en hombres que en mujeres [2] y se ha establecido que los pacientes que en algún momento de su enfermedad presentan insuficiencia renal tienen peor pronóstico.

El término riñón de mieloma o nefropatía de cilindros de cadenas ligeras se refiere a la existencia de grados variables de lesión renal, causada por la gran cantidad de cadenas ligeras monoclonales y su precipitación en los túbulos renales que adicionalmente podrían desencadenar una insuficiencia renal crónica. Sin embargo la lesión renal en el mieloma es

multifactorial no limitada al riñón de mieloma sino a otros factores intercurrentes como deshidratación, hipercalcemia y la administración de medicamentos nefrotóxicos, incluidos los diuréticos de asa ampliamente prescritos para estimular diuresis y calciuria [3]. En la presente una serie de casos se describen casos típicos de “Riñón de mieloma” con un tratamiento con Bortezomib la cual se ha reportado una alta tasa de respuesta completa [4] y los regímenes basados en este fármaco podrían revertir la insuficiencia renal [5]. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el pronóstico y supervivencia de los pacientes con falla renal con riñón de mieloma en un Hospital Oncológico de la ciudad de Guayaquil y medir la asociación de la severidad del Mieloma con el compromiso Renal.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional retrospectivo.

Escenario

El estudio fue realizado en Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo de la ciudad de Guayaquil, en el servicio de consulta externa de oncología clínica en el período comprendido del 1ro de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2017. El período de consulta fue considerado como período de reclutamiento y exposición. El seguimiento de los resultados se terminó en marzo del 2018 y el período de recopilación de datos terminó el 30 de Junio del 2018.

Participantes

Participaron todos los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple establecido por biopsia de médula que recibieron tratamiento y llevaron controles periódicos en la institución. Se seleccionaron los pacientes con todos los datos completos en la historia clínica.

Variables

Las variables fueron epidemiológicas como edad y sexo; variables clínicas: filtrado glomerular estimado, estadiaje del Mieloma usando el sistema de estadificación internacional (ISS) clasificado como Estadio I: B2 microglobulina < 3.5mg/l y Albumina > 3.5g/dl; Estadio II: B2 microglobulina < 3.5 mg/l y albúmina <3.5 g/dl o B2 microglobulina de 3.5 – 5.5 Estadio III: B2 microglobulina > 5.5 mg/dl.

Fuentes de datos / medición

Para cada variable de se utilizó el software institucional para registro de historias clínicas como fuente de datos. El método de medición del filtrado glomerular fue la ecuación de regresión CKD-EPI que toma en cuenta el sexo, el nivel de creatinina sérica y la edad.

Control de las fuentes de sesgo

El esfuerzo realizado para evitar el sesgo fue no incluir a pacientes sin diagnóstico establecido de Mieloma Múltiple con biopsia medular, así mismo se excluyeron a pacientes con Mieloma diagnosticados en otros centros que estuvieron temporalmente tratados para derivaciones específicas como trasplante de médula o consultas esporádicas sin seguimiento. Se excluyeron historias clínicas cuyos datos no estuvieron completos, se evitó la imputación de datos perdidos o excluidos.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del centro oncológico.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar y los gráficos de caja y bigotes. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje.

Métodos Estadísticos

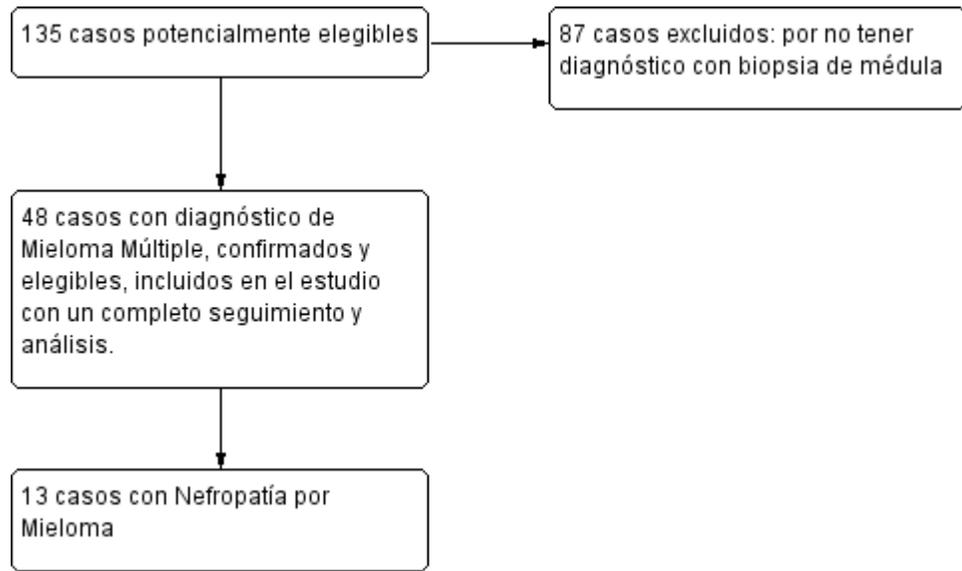
Se analizó la prevalencia de afectación renal, y se relacionó con el sistema de estadificación internacional ISS para Mieloma Múltiple. Se evaluó la supervivencia global y mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal. Se obtuvo el Riesgo Relativo entre el estadio de la enfermedad y el compromiso renal. El paquete Estadístico utilizado fue MedCalc. Registros con datos perdidos no fueron considerados para el estudio.

Resultados

Participantes

De un total de 135 pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que acudieron a la consulta en el año 2017, se excluyeron 87 pacientes, los cuales asistieron a la unidad de trasplante por lo que constaban en el sistema pero no habían sido diagnosticados, ni recibieron tratamiento en el Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" (**Figura 1**). En total 48 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 13 casos (27%) presentaron afectación renal. En el registro del tratamiento de Bortezomib los pacientes recibieron VELCADE® 1 mg polvo para solución inyectable por vía intravenosa a la dosis de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se consideró un ciclo de tratamiento.

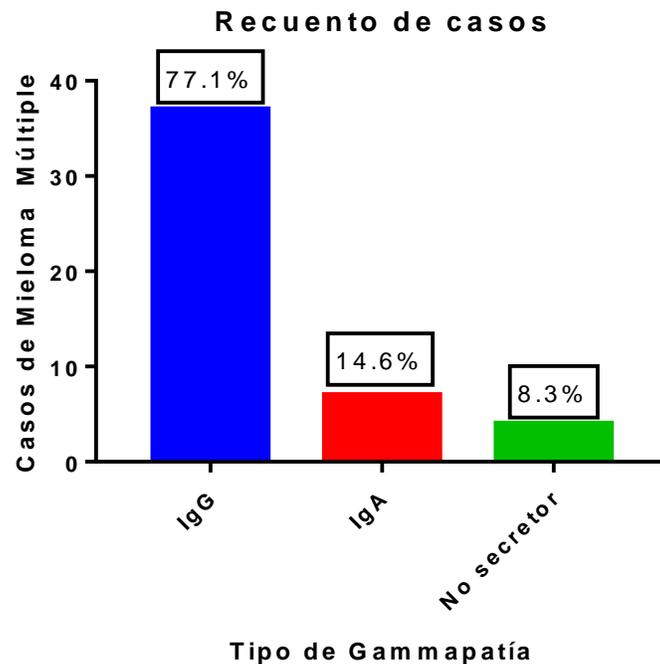
Figura 1. Diagrama de flujo de los casos elegibles e incluidos en el estudio.



Datos Descriptivos

Fueron 21 mujeres (44%) y 27 hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 56.5 + 1.48 años (53.5 – 59.5). Los niveles de albúmina, creatinina sérica, Beta-2 microglobulina y LDH se describen en la **tabla 1**.

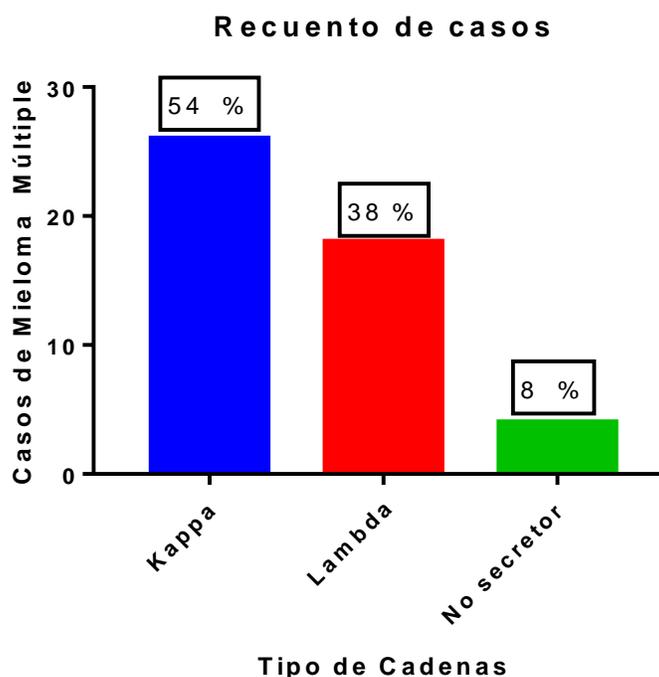
Figura 2. Distribución de pacientes por Gammapatía Monoclonal.



Características de los pacientes con Mieloma Múltiple

La mayoría de los casos correspondieron a Gammapatía Monoclonal tipo IgG, (**Figura 2**). n=37 (77%), el 15% (N= 7) IgA, El 8% (N= 4) fue No secretor. Respecto al tipo de cadenas, el 54% (N= 26) fue Kappa, el 37.5% (N= 18) correspondió a las cadenas lambda y el 8% (N= 4) No secretor. (**Figura 3**).

Figura 3. Distribución de pacientes por Tipo de Cadenas.



Sistema De Estadificación Internacional

Según el sistema de Estadificación Internacional, el 45% (N= 22) de los pacientes se encontraban en estadio I cuando se diagnosticaron Mieloma Múltiple, y el 27% (N= 13) se encontraban en estadio II y III.

Tabla 1. Valores basales de pacientes con Mieloma Múltiple

Componente (Unidad)	Valor	Rango Intercuartil
Creatinina sérica (mg/dL)	0.78 ±0.29	(0.188 – 1.36)
B2 microglobulina (mg/L)	3.45 ±1.35	(0.74 – 6.17)
Albúmina (g/dL)	3.94 ±0.68	(2.57 – 5.31)
LDH (U/L)	200 + 16.22	(167.56 – 232.44)

LDH: Deshidrogenasa Láctica

Afectación Renal

La muestra total del estudio fueron 48 pacientes de los cuales el 27% (N= 13) presentó alteración renal en algún momento de la evolución de su enfermedad, correspondiendo el 4% (N= 2) de los pacientes que debutaron en Estadio I, el 2% (N= 1) Estadio II y el 21% (N=10) correspondió a los pacientes en Estadio III (Tabla 2). El Riesgo Relativo de Nefropatía para los pacientes con Mieloma Múltiple fue estadísticamente significativo en el Estadio III (Tabla 2), el grupo con Estadio I fue un factor de protección (RR 0.21 (0.05 – 0.85) P=0.030) (Figura 4).

Tabla 2. Riesgo Relativo de afección renal y Estadíos del Mieloma Múltiple

Estadaje*	n=48 (%)	Afectación Renal	RR	IC 95%	P
Estadio I	22 (46%)	2 (4%)	0.21	(0.05 – 0.86)	0.030*
Estadio II	13 (27%)	1 (2%)	0.22	(0.03 – 1.56)	0.1307
Estadio III	13 (27%)	10 (21%)	8.97	(2.92 – 27.57)	0.0001*

IC: Intervalo de Confianza. RR: Riesgo Relativo. * Estadaje según la ISS

De los pacientes con alteración renal, uno no recibió la dosis completa del Bortezomib por presentar intolerancia al mismo, los demás pacientes fueron sometidos a tratamiento completo con Bortezomib, encontrándose al final de un ciclo de tratamiento: respuesta completa en 6 casos (50%), respuesta parcial en 2 casos (17% y sin respuesta en 4 casos (33%).

La tasa de filtrado glomerular promedio previo al tratamiento fue 32.9 +7.74 (17.40 – 48.39) ml/min/1.73 m²SC. El promedio del filtrado glomerular al final del tratamiento con Bortezomib fue de 63.99 + 14.86 (34.28 – 93.70) ml/min/1.73 m²SC (Figura 5).

Figura 4. Gráfico de Forest representando riesgos relativos de Nefropatía por Mieloma.

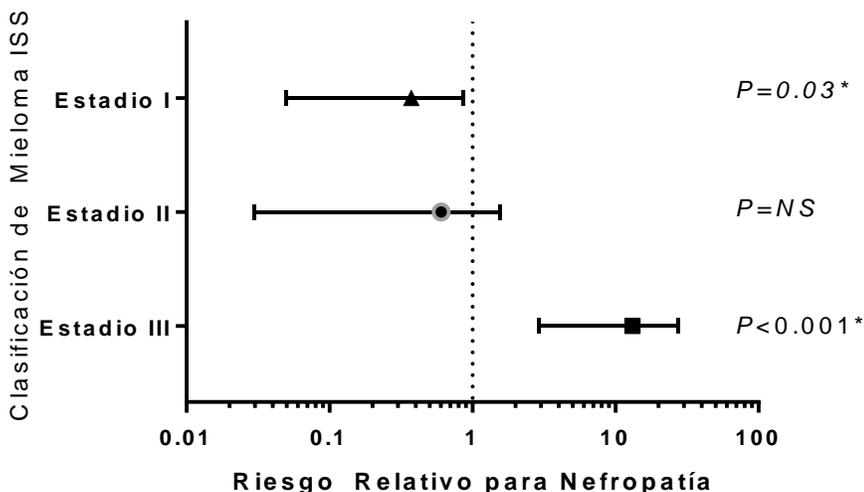
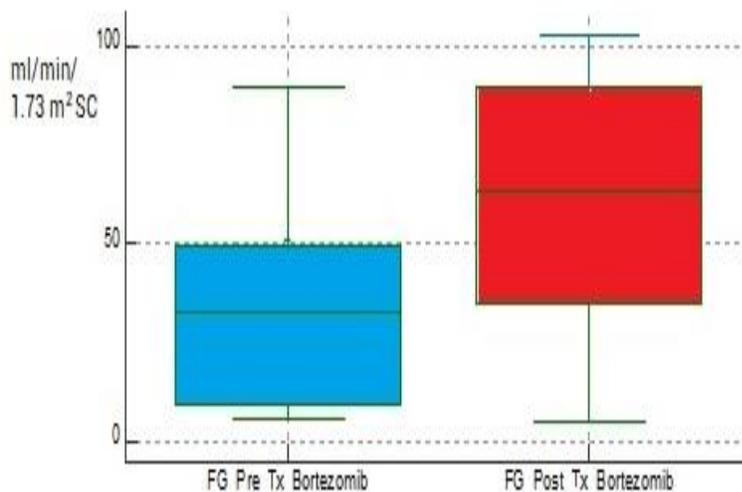


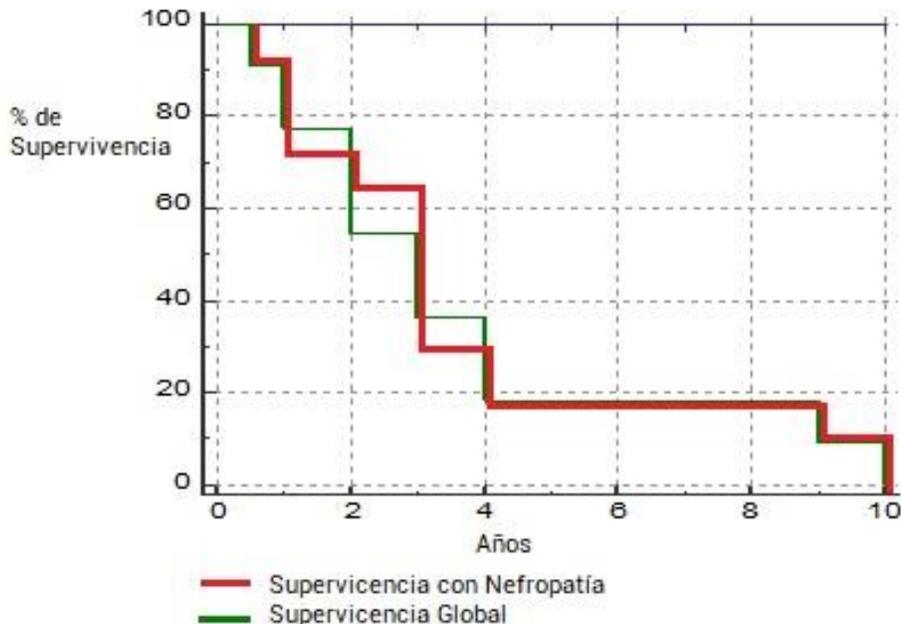
Figura 5. Diagramas de Caja y Bigotes Filtrado Glomerular pre y post tratamiento con Bortezomib



Mortalidad

La Mortalidad encontrada en los pacientes fue de 16 casos (33%), que corresponde a un análisis de Supervivencia Global de 38 meses, no varió la supervivencia en los pacientes con nefropatía (Figura 6).

Figura 6. Gráfico de supervivencia de Kaplan Meier



Discusión

Los hallazgos principales del presente estudio son los siguientes: existe un riesgo relativo alto para el desarrollo de Nefropatía por Mieloma en pacientes con estadio III en la clasificación ISS (8.97 (IC 95% 2.92-27.57) $P < 0.0001$). La mortalidad global de pacientes con Mieloma Múltiple no fue afectada por la presencia de insuficiencia renal. La respuesta total con recuperación de la función renal ante el tratamiento con Bortezomib fue del 50% de los casos y una respuesta parcial en el 17% de los casos.

Con estos hallazgos se puede establecer un nuevo concepto contrario a la tradicional percepción de que la afectación renal aguda o crónica ensombrece el pronóstico de pacientes con Mieloma Múltiple, si bien las causas de disfunción renal en pacientes con mieloma incluyen no solo las relacionadas con el depósito tubular proximal y distal por daño celular por las cadenas ligeras filtradas denominada nefropatía por cilindros [6] también otras lesiones secundarias como amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras o pesadas, crioglobulinemia, infiltración intersticial por células plasmáticas y, en raras ocasiones, una glomerulonefritis proliferativa o una nefritis intersticial pueden ocurrir en este grupo de pacientes [7], uno podría inducir que ubicar al paciente en un nivel inferior de severidad del Mieloma disminuye el riesgo de presentar falla renal dentro del tratamiento específico con Bortezomib.

En este estudio se describe la edad promedio de los pacientes fue 56 años, siendo más frecuente en el sexo masculino. Los pacientes que debutaron con afectación renal correspondieron al 19% (N= 9) de los casos encontrándose daño renal en algún momento de la evolución del Mieloma en el 27% (N=13) de la muestra de pacientes analizada, lo cual guarda relación con la literatura donde alrededor de 25% de los pacientes tienen al momento del diagnóstico concentraciones plasmáticas de creatinina mayores de 2 mg/dL; otro 25% de los pacientes muestran concentraciones altas durante el curso de la enfermedad [8].

La gammapatía monoclonal que presentó mayor frecuencia de daño renal en nuestro estudio fue la tipo IgG correspondiendo al 24% (N=9) de los pacientes; sin embargo la gammapatía de tipo IgA presenta mayor severidad de daño renal, ya que de un total de 7 pacientes, 4 de ellos debutaron con daño renal correspondiendo al 57% de los casos. En cuanto a las cadenas ligeras, se encontró una ligera prevalencia por la tipo Kappa y según el sistema de estadificación internacional, ISS 77% se encontraba en estadio III, 15% estadio I y 7% estadio II, siendo más frecuente la afectación renal a medida que avanza el estadio de la enfermedad [9].

Durante años el tratamiento habitual de estos pacientes era Dexametasona más Melfalán. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que han proporcionado un aumento de la supervivencia de estos pacientes, dentro de los principales se encuentra el Bortezomib, que ha constituido uno de los principales avances en el tratamiento del Mieloma [7, 10]. En los pacientes analizados aquellos con alteración renal y tratamiento con Bortezomib, tuvieron respuesta completa en el 50% de los casos y parcial en el 17%, resultados que concuerdan con estudios internacionales donde exponen alta tasa de respuesta en regímenes basados en esta quimioterapia [2, 7] existiendo mejoría del filtrado glomerular en todos los pacientes.

En cuanto a la esperanza de vida es inferior a un año si existe insuficiencia renal, sin embargo con tratamiento se puede alargar hasta 5-7 años [8] En el resultado de este estudio la supervivencia global fue de 38 meses.

Finalmente establecemos que el tipo de estudio observacional retrospectivo tiene debilidades metodológicas por lo que nuevos estudios deberán continuar con la estimación de la supervivencia a largo plazo de grupos de pacientes por estadios de compromiso renal en forma prospectiva.

Conclusiones

Existe asociación positiva entre Estadio del Mieloma y la presencia de nefropatía por mieloma. Existe una tasa muy buena de recuperación de la función renal en pacientes con nefropatía por mieloma tratados con Bortezomib.

Agradecimientos

Reconocemos a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como el personal técnico, pacientes y personal del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil.

Información adicional

Abreviaturas

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

IC: Intervalo de Confianza

RR: Riesgo Relativo.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

CCC, LPVA, ECC realizaron la idea de investigación, revisión bibliográfica. LPVA, ECC, recolección de datos, escritura del artículo. CCC realizó el análisis crítico del artículo. LPVA realizó las correcciones editoriales. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica a este estudio.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Información de los autores

Carlos Calle Caamaño, Médico Internista Nefrólogo, Jefe del Servicio de Emergencia del Instituto Oncológico Nacional del Ecuador "Dr. Juan Tanca Marengo" -SOLCA, Guayaquil-Ecuador.

 carloscallec@hotmail.com  (593)-4-371-8300 ext. 2158

 <https://orcid.org/0000-0002-2268-2466>

Lisette Paola Vélez Ávila, Médica Postgradista de la especialidad de Medicina Interna, Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), Guayaquil-Ecuador.

  (593)-4-371-8300 ext. 2123

Ena Coloma Coloma, Médica Postgradista de la especialidad de Medicina Interna, Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), Guayaquil-Ecuador.

  (593)-4-371-8300 ext. 2123

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace:
<https://publons.com/review/8810208/>

Referencias

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

1. Tomlinson R. Multiple myeloma: Updated approach to management in 2018. *Aust J Gen Pract.* 2018 Aug;47(8):526-529. DOI: [10.31128/AJGP-01-18-4473](https://doi.org/10.31128/AJGP-01-18-4473)
2. Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *HHS Public Access Author Manuscr.* 2017;91(7):719–34.
3. Solís-De la Rosa F, Palma-Carbajal R, Sarre-Álvarez D, Félix-Bulman J, Folch-Padilla J, Díaz-Greene E, et al. Nefropatía por Mieloma Múltiple. *Med Int Méx* 2017;33(5):682-689. DOI: [10.24245/mim.v33i5.1621](https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1621)
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-72. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.4377](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4377)
5. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(5):437-48. DOI: [10.5858/arpa.2015-0314-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0314-RA)
6. Duggan MA, Anderson WF, Altekruse S, Penberthy L, Sherman ME. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(12):e94-e102. DOI: [10.1097/PAS.0000000000000749](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000749)
7. Berni A, Martín M, Dourdil V, Bergasa B, Ruiz R, Vernet P, et al. Trece tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off. *Nefrología* 2016;36(4):418–42. DOI: [10.1016/j.nefro.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.011)
8. Alvarado M, Alvarez J, Anaya I, de la Peña A, Garcia L, Hernández E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015;16:302-332. SU: t.ly/BISk
9. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León. Resumen oncogúa MM. *Resum Oncogúa Mieloma Múltiple.* 2017;1–7. Versión 3.1 SU: t.ly/GBGI
10. Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, et al. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. GELAMM (Grupo de Estudio Latino Americano de Mieloma Múltiple). *Ann Hematol* 99, 1025–1030 (2020). DOI: [10.1007/s00277-020-03983-x](https://doi.org/10.1007/s00277-020-03983-x)