

Ateneo clínico. Mieloma múltiple e insuficiencia renal aguda

Editores: Pablo Landi, Enrique Dorado

Coordinador: Roberto Freue

Autores: Carla Donato, Pablo López, Daniela Coral Carbone, Roberto Freue, Pablo Landi, Fernando Chioddeti, Verónica Verri, Enrique Dorado, Verónica Cortez, Agustín Manchado Bruno

Version web: <http://www.geriatriaclinica.com.ar>

PRESENTACIÓN DEL CASO

Residentes a cargo: Carla Donato, Pablo López, Daniela Coral Carbone (Clínica Médica). Paciente masculino de 63 años que consulta el día 7/8/2017 por presentar, luego de una ingesta copiosa, dolor abdominal en epigastrio de carácter cólico, intensidad 6 en 10, que cede con las deposiciones y parcialmente con hioscina, asociado a disgeusia, referido como con sabor metálico. El paciente relata que 72 horas previas a la consulta presentó un cuadro similar, también luego de una ingesta copiosa, que cedió espontáneamente. Por la reaparición de los síntomas decide consultar a la Guardia externa.

Antecedentes personales. Es ex tabaquista de 45 paquetes año, tiene hipertensión arterial diagnosticada en 12/2016, cumple criterios clínicos de bronquitis crónica y de síndrome de intestino irritable. Realizó bloqueo espinal en dos oportunidades por dolor lumbar crónico, asociado a anquilosis de L5 y S1.

Examen físico al ingreso. Presentaba una tensión arterial de 160/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 15 respiraciones/minuto, temperatura de 36°C, saturando al 98% respirando aire ambiente. Se encontraba vigil, orientado y no se constató asterixis. Bien perfundido, dos ruidos en cuatro focos cardíacos y silencios libres, buena mecánica respiratoria y

entrada de aire bilateral sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible y levemente doloroso en la región del epigastrio, sin signos de irritación peritoneal ni visceromegalia. Se palpa adenopatía axilar izquierda, de 1,5 cm, indolora, blanda, móvil, no adherida a planos profundos.

Laboratorio al ingreso y en el mes de junio del 2017 (Tabla 1).

	7/8/2017	6/2017
Hematocrito	27,8%	32%
Hemoglobina	9,8 g/dl	10,4 g/dl
VCM	93 fl	
Creatinina	3,57 mg/dl	1,2 mg/dl
Urea	78 mg/dl	34 mg/dl
FENa	1,3%	
Ca iónico	4,74 mEq/L	
Uricemia	8,3 mg/dl	
Eritrosedimentación	>120 mm/h	
LDH	154 UI/L	
Hepatograma	sin alteraciones	

La ecografía abdominal evidenció ausencia de líquido libre abdominal, hígado homogéneo, sin dilatación de la vía biliar, vesícula piriforme, sin dilatación y de paredes finas. Cabeza de páncreas de dimensiones normales. Riñones de forma y tamaño normales, con disminución del espesor cortical bilateral y aumento de la ecogenicidad de la corteza, sin dilatación pielocalicial. Próstata de volumen aproximado de 20 cm³.

En la interpretación inicial se sospechó mieloma múltiple, por lo que se le realizó una PAMO que mostró masiva **infiltración por células plasmáticas (>30%)**, algunas de aspecto plasmablástico, otras binucleadas.

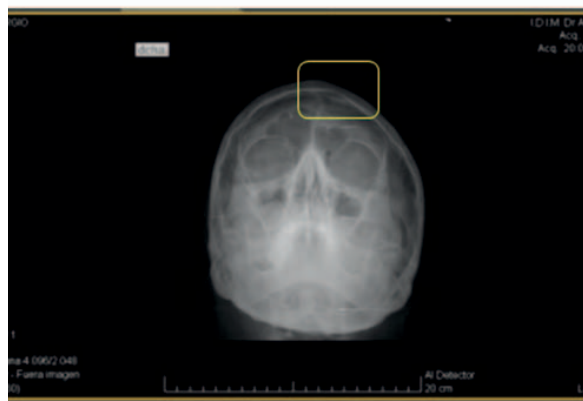


Figura 1.

Se envía muestra para citogenético y biopsia ósea, que se encuentran pendientes. La orina de 24 horas mostró un *clearance* de creatinina de 24 ml/min, con una proteinuria de 0,54. En la electroforesis en suero se observan proteínas totales 10,3 g/dl, albúmina de 2,9 g/dl, globulina de 7,4 g/dl, con relación A/G de 0,39. IgG 6033 mg/dl, IgA 45 mg/dl, IgM <25 mg/dl. En la electroforesis en orina no presentaba cadenas livianas, con inmunofijación pendiente. Fue realizado osteograma y TAC de muslo izquierdo, que serán comentados luego. Frente al diagnóstico de mieloma múltiple se inició dexametasona 40 mg/día por 4 días, bortezomib, del que ya recibió dos dosis, y se encuentra en plan de recibir hoy ciclofosfamida junto al bortezomib. Para la prevención del síndrome de lisis tumoral está recibiendo alopurinol 100 mg/día e hidratación. También recibe heparina fraccionada 5000 unidades cada 8 horas, pamidronato 90 mg, eritropoyetina 10.000 unidades 2 veces por semana. En el laboratorio del día de hoy presenta hematocrito 26,5, hemoglobina 9,1, VCM 96,7, glóbulos blancos 6800, 32% de neutrófilos, 43% de linfocitos, plaquetas 180.000, creatinina 3,02, urea 107. Se presenta en ateneo clínico para discutir conductas terapéuticas.

Dr. Roberto Freue (jefe de Clínica Médica): Voy a hacer una aclaración de último momento. Se hizo inmunofijación cuyo resultado llegó recién, por lo que la sala no lo conoce. Tiene presencia de un componente monoclonal tipo IgG lambda en orina, y además tiene presencia de cadenas livianas aislada de tipo lambda, o sea que fue positiva la inmunofijación. En la inmunofijación del Hospital Italiano también se veía un componente monoclonal. Nosotros acá ¿no lo vimos?

Dr. Pablo Landi (Jefe de Sala): Está mal el informe hecho afuera, porque dice inmunoelectroforesis pero lo que se realizó fue la inmunofijación.

Dr. Roberto Freue: Para los alumnos, la inmunoelectroforesis y la inmunofijación son dos métodos diagnósticos diferentes. Son dos corridas con electricidad; una, con anticuerpos específicos y la otra, no. El pro-

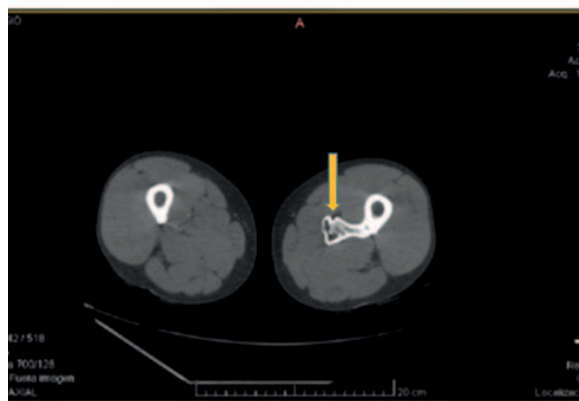


Figura 2.

teinograma electroforético simplemente muestra hasta dónde migra la proteína según su peso molecular, y en la inmunoelectroforesis la proteína queda donde hay algo que la retiene. La inmunofijación es un método de mayor sensibilidad y especificidad.

Bueno, este paciente tiene un mieloma bastante clásico en cuanto a su presentación clínica, a pesar de lo cual tiene múltiples puntos de interés para discutir, como la caracterización ósea y la insuficiencia renal aguda. Tenía valores de creatinina normales recientes y se interna con un severo deterioro de la función renal. También se discutirá el tratamiento y eventual trasplante.

Dr. Fernando Chioddeti (Imágenes): En la radiografía de cráneo, frente y perfil (**Figura 1**), se observan algunas imágenes más oscuras, que no se acompañan de esclerosis ni reacción perióstica en las corticales; pueden corresponderse con una impronta venosa en la calota, y menos probable que sea una lesión osteolítica. En el resto de las imágenes radiográficas de columna dorsal y lumbar, no se observó ninguna lesión.

Llamó la atención, en las radiografías del fémur, una imagen (**Figura 3**) ósea que podría corresponder a una calcificación del músculo, o a una excrecencia ósea del fémur. En la tomografía se confirma que la lesión tiene relación con el hueso (**Figura 2**) pero no tiene compromiso de la cortical ni reacción perióstica del fémur. Se ve solo esa excrecencia que sobresale, con la arquitectura del hueso que orienta a ser osteocartilaginosa y no un condroma.

Dr. Roberto Freue: Para usted no tiene relación con la patología. Es un paciente que no tiene tantas lesiones. Si bien tiene la médula ósea llena de plasmocitos, no es un plasmocitoma?.

Dr. Fernando Chioddeti: No es un plasmocitoma. No en primera instancia, porque no tiene compromiso en la cortical. Y el plasmocitoma tiene que tener compromiso de la cortical como para poder definirlo como tal. En este caso, no lo tiene.

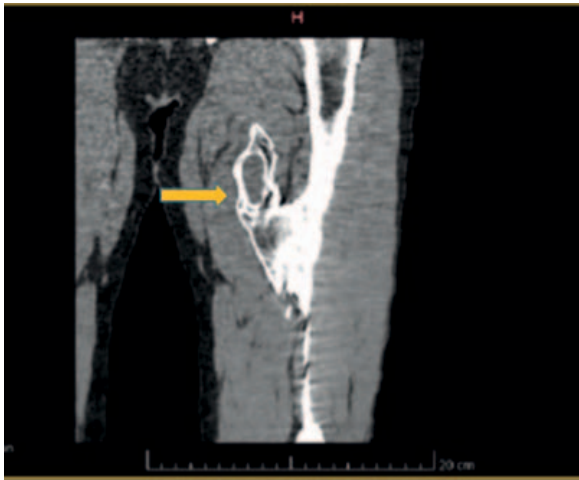


Figura 3.

Dr. Pablo Landi: Como se comentó, el diagnóstico de mieloma fue sencillo, no ofreció grandes dificultades, en un paciente de esta edad. La mayor incidencia de estas enfermedades se da a partir de los 60 años. La presencia de anemia se debe, en el 70-80%, a infiltración de la médula. La insuficiencia renal aguda se presenta en la cuarta parte de los pacientes –ingresa con una creatinina de 3,5 mg/dl–. La eritrosedimentación, mayor a 120 mm en la primera hora, está marcadamente acelerada en el 90% de los mielomas, y son pocas las situaciones médicas que expliquen esta gran elevación y el componente monoclonal en el proteinograma. Todo esto nos llevó al diagnóstico de mieloma múltiple. La radiografía de calota, que tenía la lesión lítica, los 600 mg/dl de inmunoglobulina G que se detectaron en el suero y por supuesto la biopsia de médula ósea, con más del 30% de los plasmocitos, fueron concluyentes. Llamaba la atención que tenía una cruz de proteinuria, pero que no pudimos encontrar hasta el día de hoy que hubiese proteinuria de Bence Jones. En el examen físico no hubo datos significativos, salvo los que nombró la doctora, y tampoco había dolor a nivel de las apófisis de los cuerpos vertebrales. Las manifestaciones de la enfermedad actual eran todas inespecíficas; pero lo que más le llamó la atención al paciente era la disgeusia en la boca (que eso es un poco lo que lo hizo consultar), si bien al interrogarlo no quedaba muy claro qué lo había traído a la consulta.

Entonces, el ateneo servirá para discutir algunas conductas médicas tomadas o que se vayan a tomar, discutir si el único mecanismo de insuficiencia renal aguda (IRA) es el riñón de mieloma, y finalmente por qué no se expresó con proteinuria.

Al ingreso, el día anterior de la recorrida de sala se pensó que estábamos frente a un paciente con un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva, porque había deteriorado la función renal desde un valor normal de creatinina en junio a 3,5 mg/dl algunas semanas después. Esto llevó a plantear diagnósticos alternativos y tratamien-

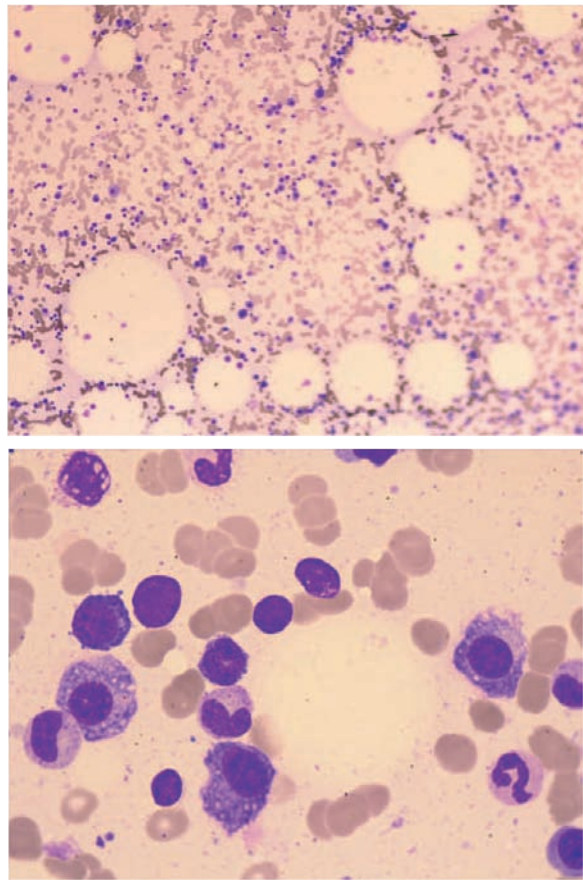


Figura 4 y 5. Fotos de la médula del paciente

to acorde a la urgencia. Pero con el laboratorio completo al día siguiente, pensamos que el compromiso de la función glomerular rápidamente evolutiva era improbable. Siguiendo en este plano diagnóstico, sobre el que seguramente Nefrología se va a extender, no encontramos otra causa de IRA, como deshidratación, alteración hemodinámica, nefrotóxicos o hiperuricemia, la que era proporcionada al deterioro de la función renal. Tampoco hubo evidencia en el sedimento urinario de compromiso glomerular, como síndrome nefrítico. La ausencia de proteinuria nos permitió descartar el compromiso glomerular por amiloidosis. Pensamos que el compromiso renal era por el mieloma, pero nos resultaba difícil explicar la ausencia de proteinuria. Con la información recibida al comienzo del ateneo de inmunofijación en orina positiva monoclonal (cadenas livianas) tipo IgG lambda, se aclara este punto. Respecto de las conductas médicas que se tomaron o que se pueden tomar, me parece importante discutir una idea planteada por la Residencia de Nefrología, que nos hizo buscar información sobre la depuración de cadenas livianas del plasma para disminuir la exposición en el túbulo renal de proteinuria de Bence Jones. Desde la fisiopatología resulta muy interesante, pero desconozco el grado de evidencia y qué fuerza de recomendación tiene.

Es un paciente candidato a trasplante de médula, como se discutirá después. El tratamiento que se inició es borte-

zomib y dexametasona. El bortezomib tiene grandes ventajas sobre otros tratamientos quimioterápicos iniciales. Una es que no se ajusta a la función renal, otra es que tiene un efecto rápido sobre la lesión y sobre la recuperación de la función renal, y como ejerce un efecto antiinflamatorio también puede inhibir la producción de fibrosis y el deterioro fibrótico de la función renal; por lo tanto, es una droga recomendada.

Se planteó en una de las discusiones de la recorrida, si al doble esquema de dexametasona y bortezomib se podría agregar talidomida. La talidomida tampoco requiere ajuste a la función renal, por lo que podría ser una opción, pero el bortezomib por ahora es la droga de elección que deberíamos usar.

Como es un candidato a trasplante de médula, sería bueno que después expliquen los especialistas cuáles son los criterios de inclusión, las recomendaciones y por qué se usa alguna quimioterapia como la ciclofosfamida.

Creo que muchas dificultades diagnósticas no hubo y que las conductas terapéuticas que fueron tomadas o que se van a tomar ya fueron planteadas; dejo la discusión sobre la duda diagnóstica de la proteinuria de Bence Jones ausente en la severa carga de este paciente, y también si la depuración de cadenas livianas tiene aplicabilidad en la práctica diaria.

Dr. Roberto Freue: El Dr. Landi planteó perfectamente las dudas. Lo único que yo quisiera agregar a la discusión sería la realización de biopsia renal, porque no necesariamente todos los pacientes con mieloma y deterioro de la función renal tienen depósitos de cadenas livianas en los túbulos, y los diagnósticos diferenciales son importantes. Este caso parece demasiado obvio, y no sé si las normativas actuales siguen siendo esas, pero dejo planteada la duda de si todavía se contempla la biopsia renal para estos casos.

Dra. Verónica Verri (Hematología): La biopsia renal en los pacientes con mieloma es fundamental cuando uno no puede explicar la causa de la insuficiencia renal, es decir, cuando no sabemos si el mieloma es sintomático por la falla renal o cuando el paciente presenta otros motivos para tener insuficiencia renal. En este caso particular, y con una inmunofijación en orina positiva, consideramos que no es necesaria.

Dr Pablo J. Landi: La discusión del ateneo iba a estar centrada en la biopsia renal diagnóstica con la proteinuria negativa. La confirmación de inmunofijación en orina positiva, aleja la indicación de la biopsia renal.

Dra. Verónica Verri: Como siempre, empiezo para los alumnos y para los residentes que vieron el paciente. A veces a los alumnos les cuesta pensar e imaginarse cómo llega un paciente con mieloma múltiple, porque siempre les contamos que evoluciona a partir de una condición premaligna, que hay una etapa de mieloma asintomático y

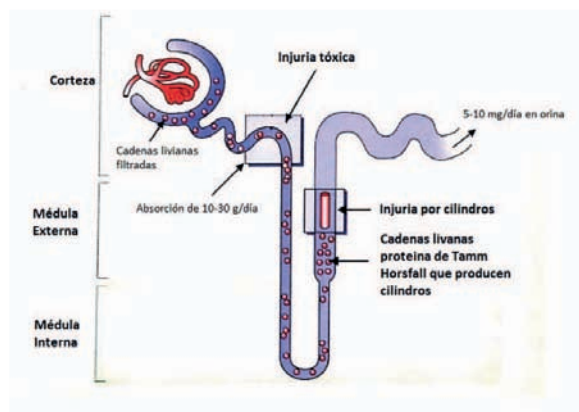


Figura 6. Relación entre las diferentes partes de la nefrona con la filtración, metabolismo y excreción de cadenas livianas.

después se puede expresar con hipercalcemia, IRA, anemia, lesiones óseas.

En este paciente lo que quiero que tengan presente es que tenía anemia y eritrosedimentación elevada, y eso solo ya tiene que obligar a pensar en pedir un proteinograma. Pero cuando tiene anemia, eritrosedimentación elevada e insuficiencia renal, pensamos, al igual que los doctores que lo tuvieron a cargo, que podía tener una gammopatía y pedimos el proteinograma electroforético en suero y en orina, dado que el 20-30% de los pacientes no presentan alteraciones en el proteinograma electroforético porque su mieloma produce solo una cadena liviana, que la vamos a encontrar en la orina. Esa es la razón por la que pedimos también el uroproteinograma. En este contexto clínico y ante la fuerte sospecha de enfermedad de las células plasmáticas, le realizamos una punción de médula ósea (PAMO) que mostró masiva infiltración por células plasmáticas (>30%), algunas de aspecto plasmablástico, otras binucleadas (**Figuras 4 y 5**).

Para aumentar la sensibilidad diagnóstica de estos métodos (ya disponíamos del proteinograma patológico), necesitamos pedir la inmunofijación, que en este caso puntual nos mostró que sí había cadenas livianas en la orina. Esto es para tener en cuenta en el diagnóstico de mieloma en general.

Con respecto a la insuficiencia renal, como comentaron recién, 25% de los pacientes pueden arribar al diagnóstico con falla renal, y esta puede ser una emergencia.

Nefrología después seguramente se explora en cuanto a las causas de insuficiencia renal en el mieloma, pero para nosotros lo importante fue llegar al diagnóstico y elegir un tratamiento específico para un paciente que se presenta con mieloma y falla renal. Los pacientes con falla renal al diagnóstico de su mieloma siempre tienen una peor evolución que aquellos que no tuvieron insuficiencia renal, incluso cuando puedan recuperarse de la misma.

Nosotros encontramos en la inmunofijación en orina, hecha en otro centro, la presencia de cadenas livianas lambda

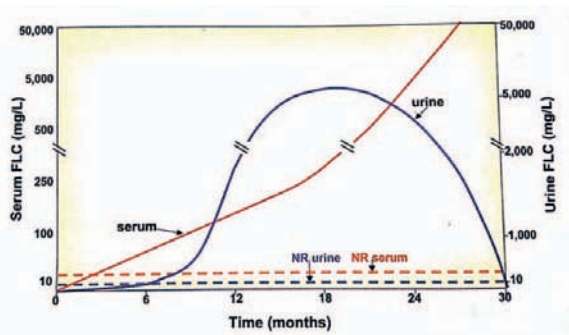


Figura 7. Cambios en la concentración de cadenas livianas libres en suero y en orina, durante la evolución de un paciente con mieloma múltiple con cadenas livianas.

que son particularmente nefrotóxicas. Esto sucede porque el método de inmunofijación es más sensible que el uroproteinograma solo. Pero se puede tener mieloma y una inmunofijación negativa en orina, y aprovecho a responder la duda planteada desde la sala: La explicación fisiopatológica sería la siguiente; esta enfermedad tiene un aumento inicial y progresivo, si no se trata, de las cadenas livianas libres en el suero. Estas cadenas livianas libres se filtran y se reabsorben hasta que se satura la capacidad de reabsorción en el riñón y empiezan a expresarse en la orina también. Pero llega un momento en que la toxicidad de las cadenas livianas daña las nefronas y se inhibe el filtrado glomerular. De este modo, se puede tener un paciente con mieloma sin cadenas livianas libres en la orina, y esa es la razón por la que no se debería utilizar a las cadenas livianas libres en orina como seguimiento.

Respecto al trasplante autólogo de inicio, es decir, luego de una inducción, continúa siendo el tratamiento de elección de todos aquellos pacientes que sean candidatos, considerando candidatos a las personas “jóvenes” y sin comorbilidades. La edad de corte para trasplante autólogo en mieloma suele ser aproximadamente 70 años, pero depende de los centros y de los países. Menor de 65 años sin comorbilidad es un candidato; entre los 65 y 70 de acuerdo con las comorbilidades y la experiencia de los centros. Este señor tiene 63 años, y alguna comorbilidad como EPOC, pero que no lo excluye. Los pacientes con insuficiencia renal tienen que tratarse con un inhibidor de proteosomas en primera línea, como el bortezomib, que es lo hicimos con este paciente. También se utilizan habitualmente, esquemas de tres drogas: en este caso, bortezomib, corticoides y la tercera droga puede ser, idealmente, un inmunomodulador como lenalidomida, que es difícil de acceder en nuestro medio para una primera línea terapéutica, o talidomida, que tiene la limitación de que en general es mal tolerado. Y si no se pueden usar inmunomoduladores, se puede utilizar ciclofosfamida, que es lo que optamos para este paciente.

También es importante el tratamiento con pamidronato para prevenir las lesiones óseas, pero además porque los bisfosfonatos prolongan la supervivencia en los pacientes con mieloma. Cuando uno tiene un paciente con falla renal y mieloma siempre duda en cómo va a usar el pamidronato. Algunos grupos recomiendan no usarlo durante la fase renal aguda y esperar a que el paciente mejore, salvo que la falla renal sea secundaria a hipercalcemia. Pero en todos los casos lo que se recomienda es la administración lenta, por ejemplo en seis horas, para disminuir la toxicidad renal. Con respecto al pamidronato, la dosis clásica ha sido de 90 mg pero últimamente hay trabajos que demuestran que 30 mg son igualmente efectivos y tienen menos complicaciones, como necrosis ósea mandibular. Y por último, con respecto a la estadificación del paciente, nosotros queríamos aclarar que el estudio de elección continúa siendo la radiología para la enfermedad ósea, pero también hay otros métodos como la resonancia; en realidad, lo que está recomendado es la enterorresonancia. Si uno no dispone de este método, se puede hacer una PET/TAC o una tomografía corporal a dosis bajas (*low dose TAC*).

Con respecto al pronóstico de este paciente, más allá de la función renal, que lo ensombrece un poco, los verdaderos factores pronósticos incluyen el estudio citogenético, que se pudo hacer, y algunos estudios moleculares que se hacen por FISH, como la detección de la deleción 17p, las translocaciones del gen de las inmunoglobulinas y algunas alteraciones del cromosoma 1, que lamentablemente no se pudieron realizar por cuestiones administrativas y derivaciones pero que es importante si uno puede hacerlo al diagnóstico, sobre todo en un paciente joven, porque nos puede permitir en un futuro de esta enfermedad, que es crónica, elegir nuevas terapias de segunda línea.

Dr. Enrique Dorado (Nefrología): Las preguntas que surgieron del ateneo, básicamente son dos: si tiene un riñón de mieloma y cuáles son las terapias que han surgido como alternativas o coadyuvantes al tratamiento quimioterápico. En relación con la primera pregunta, el dato que uno tiene que tener ante un paciente con insuficiencia renal aguda, como es el caso, y compromiso renal es reconocer que el mieloma puede afectar más de una estructura dentro de la nefrona. El riñón de mieloma es la patología más frecuentemente asociada a la insuficiencia renal, implica la precipitación de cadenas a nivel del túbulo contorneado distal. La localización distal tiene relación con que a ese nivel se concentra la proteína de Tamm-Horsfall, que es con la cual forma complejos la inmunoglobulina monoclonal. La combinación de ambas proteínas resulta en su precipitación y el depósito intratubular. El compromiso renal también puede darse a nivel del túbulo proximal. En este caso la forma de presentación va ser la de un síndrome de Fanconi, que puede ser parcial o total. El mecanismo por el cual se genera lesión a nivel del túbulo contorneado proximal de alguna manera ya fue parcialmente comentado y tiene que ver con que a ese nivel se reabsorbe la

pequeña o gran cantidad de cadenas livianas una vez que la paraproteína atraviesa la barrera de filtración glomerular. Estas proteínas de poco peso molecular son captadas por endocitosis a nivel del túbulo proximal y esta captación si bien tiene como objetivo inicial conservar la carga de aminoácidos y evitar que el organismo se depleciona de aminoácidos en presencia de una superproducción termina generando lesión por mecanismos inflamatorios. La injuria del túbulo proximal se expresa por alteración de la absorción de fósforo y de glucosa. Por ese motivo, cuando tenemos un síndrome de Fanconi, el paciente va a tener, además de aminoaciduria, hiperfosfaturia y glucosuria sin hiperglucemia e hipofosfatemia. Cuando hay insuficiencia renal, es un poco más complicada la interpretación de algunos de estos datos porque el fósforo puede estar aumentado por disminución del *clearance* por lo cual podría no verse claramente un Fanconi en presencia de daño renal grave como el del paciente que nos ocupa. En principio, y para tratar de descartar, podríamos decir que glucosuria no tenía y, por lo tanto, un síndrome completo seguro que no lo tiene.

Por último, nos queda describir las lesiones que pueden acompañar al mieloma cuando el compromiso es a nivel glomerular, en cuyo caso la forma de expresión clínica va a ser la presencia de microhematuria o de albuminuria. De las entidades que acompañan al compromiso glomerular del mieloma, la más conocida, la más clásica, es la amiloidosis AL, pero también existen otras formas de presentación como la enfermedad por depósitos de cadenas livianas, la crioglobulinemia, la glomerulopatía inmunotactoide o fibrilar. Otra entidad que se comporta como una forma rápidamente progresiva, también consecuencia del depósito de inmunoglobulinas, son las formas membranoproliferativas asociadas al mieloma, las cuales son altamente infrecuentes.

De cualquier forma, si el paciente no tiene microhematuria ni albuminuria, podemos descartar el compromiso glomerular. Por lo tanto, por exclusión, y en ausencia de otra evidencia, nos quedaba el riñón de mieloma como principal diagnóstico. El paciente se encontraba en tratamiento de hipertensión arterial con drogas que bloquean el sistema renina angiotensina. En este caso recibió un bloqueo dual, basado en la asociación de enalapril y antagonistas del receptor de angiotensina. Esto pudo haber puesto en evidencia la morbilidad de la paraproteína.

En relación con las alternativas de confirmación o no del riñón de mieloma o de la indicación o no de biopsia, quiero hacer un comentario que difiere en algún punto a la interpretación que hizo Hematología porque en realidad lo que ocurre en ausencia de cadenas livianas es que uno podría asumir que la concentración plasmática, como antes se dijo, no supera la capacidad tubular de absorción de la paraproteína. Pero esto no se debe a que sea un déficit en el filtrado glomerular. El filtrado glomerular está conservado. Lo que ocurre es que no se saturó la capacidad tubular y esto hace que no sean detectadas en orina (**Figura**

6). Por eso el examen de orina pasó en alguna medida a segundo plano al momento del diagnóstico en función no solo de lo engorroso sino de la posibilidad de un falso negativo. Tiene más jerarquía la determinación de cadena liviana libre como método diagnóstico que podría excluir el análisis de orina. Ahora, se sabe cuál es la capacidad tubular de reabsorción y se sabe que dependiendo de qué cadena liviana esté presente, kappa o lambda, va a existir una concentración límite más allá de la cual debiera presentarse en orina la proteína de Bence Jones. Para hablar de números generales, con 200 mg/l el túbulo se satura, con 200 mg/l el proteinograma electroforético en sangre va a detectar la paraproteína; así, si la paraproteína se detectó por un proteinograma electroforético, seguramente el riñón no va a poder absorber por endocitosis este exceso de producción proteica. Por lo tanto, y la pregunta vuelve a ser la misma que se planteó en la discusión clínica: ¿Como con proteinograma electroforético anormal no detectamos la paraproteína en orina? Diferente sería el caso si la concentración del componente M no superasen el nivel de absorción o no se pudiese detectar. O sea, el falso negativo en orina sólo surge cuando además hay un falso negativo en el proteinograma electroforético. Entonces, ahí sí se plantea una controversia que la resuelve el análisis que trae del Hospital Italiano, donde se detectó la banda por técnica de inmunofijación. ¿Por qué digo esto? Se indica la biopsia renal cuando la concentración plasmática de la cadena liviana es menor de 500 mg/l. Si supera esa concentración, el daño renal está presente. La indicación es puramente bioquímica, si se quiere, pero necesitamos saber cuál es la magnitud porque puede ser que no haya tanto daño renal si la concentración de la cadena liviana es baja. Por eso se necesita complementar la evaluación con cadena liviana libre plasmática. Además de la medición de cadena liviana libre, vamos a hacer la determinación del cociente kappa/lambda, dado que tenemos que reconocer que existe un cociente que difiere del valor de referencia en pacientes sin fallo renal.

Yo tampoco haría en este momento una biopsia renal, pero me parece interesante que haya surgido como pregunta la posibilidad de confirmarlo si no tuviéramos detectada cadena liviana libre en orina por ninguno de los métodos.

En cuanto a la otra pregunta, que tiene que ver con la terapia para mieloma, ya se comentó la importancia que tiene el bortezomib cuando hay insuficiencia renal y lo importante que es el grado de respuesta que existe cuando hay falla renal grave aún en pacientes en diálisis. Se estima que cerca del 60% de pacientes con falla renal –en pacientes con riñón de mieloma, no con las otras patologías que comentaba– pueden mejorar el filtrado e incluso un porcentaje menor de ellos, prescindir del tratamiento dialítico con el consecuente importante beneficio. Cuando uno incorpora bortezomib al esquema terapéutico, el tiempo promedio de mejoría del filtrado está entre los 8 y 14 meses. Con lo cual, uno esperaría que en ese período de tiempo se logre, no digamos a normalizar (porque ello segura-

mente no ocurrirá dada la gravedad del daño renal), pero sí incrementar el filtrado 10 o 15 ml/min sobre el basal.

El otro recurso que se comentaba, es la incorporación de aféresis o tratamiento dialítico con diferentes membranas. En relación a la plasmaféresis como recurso, la evidencia no ha demostrado que mejorase el pronóstico renal o la supervivencia del paciente. Así que la plasmaféresis quedó de lado como terapia alternativa. Se explica principalmente porque la inmunoglobulina no va a tener localización intravascular exclusivamente, es decir, también tendrá localización extravascular e intracelular, por lo que el proceso de aféresis, para lograr depurar la carga de inmunoglobulinas, requeriría ser un procedimiento sostenido en forma continua durante una semana. Ello, desde el punto de vista terapéutico, es inviable y además no deja de tener morbilidad el procedimiento en sí mismo. La otra alternativa es realizar hemodiafiltración con filtros de alto poro que permiten el pasaje de moléculas de 65 kDa, casi el peso molecular de la albúmina, con agua ultrapura para no exponer al paciente a las toxinas o endotoxinas que habitualmente circulan en los tratamientos de diálisis convencional. Cuando uno utiliza membranas de menor poro no genera ninguna complicación inflamatoria en el paciente, pero cuando uno va a utilizar estas membranas obviamente necesita otras condiciones del agua de las cuales nosotros en el hospital no disponemos. La otra variable, que es no menor, es el costo. En las series de casos que yo he visto publicadas, el costo de cada una de estas membranas ronda los 900 euros, y los tratamientos tienen que ser de por lo menos dos semanas. Son diálisis extendidas, pueden ser de 6 horas, otros usan de 8 a 12, y de cualquier forma, aunque esto pareciera ser interesante porque se puede disminuir la carga de la cadena liviana y evitar la continuidad de la toxicidad a nivel renal, mientras tanto se deprime la producción. Sin embargo, ninguno de los estudios que se han publicado tiene un diseño caso-control. Son todos series de casos en los que se agregó la diálisis con alto *cut-off* al tratamiento convencional de bortezomib con dexametasona. Por lo tanto, a la fecha no existe un diseño que demues-

tra claramente el beneficio sobre el tratamiento basado en drogas solamente.

De hecho, hay dos trials en curso realizados en Europa que todavía no terminaron –o terminaron recientemente– la etapa de reclutamiento, comparativos caso-control, pero todavía no resultados. Creo que probablemente sean la única evidencia por la que se podría continuar ofreciendo esta alternativa. Así que, hoy por hoy, nosotros no solo no podemos hacerlo sino que no parece muy claro que tenga un beneficio superior al uso farmacológico del bortezomib para el mieloma.

Dra. Verónica Cortez (Jefa de Hematología): Por ahí no se entendió con respecto a la eliminación, a la excreción de cadenas livianas en orina, además obviamente de todo lo que explicaron en cuanto a que al progresar la falla renal, disminuye la excreción de cadenas livianas en orina (**Figura 7**). Esta es una de las hipótesis por las cuales pueden estar bajas en un mieloma que tiene insuficiencia renal. Con alta concentración de cadenas livianas libres en suero, con una paraproteína dosable como la que tiene el paciente de 6 g/l, puede tener una inmunofijación negativa –depende del método, cuanto más sensible, menos probable que la tenga–, por eso un uroproteinograma puede ser negativo porque la disfunción renal altera el metabolismo y el filtrado de las cadenas livianas y las hace desaparecer. Por eso no se utiliza para seguimiento de los pacientes porque a veces una disminución de las cadenas livianas en orina refleja un empeoramiento del paciente o una progresión. Y en la fase siguiente en este paciente, quizás, si mejorara la función renal, lo que nosotros vamos a ver es una primera etapa de aumento de la cadena liviana en orina, y después una disminución en correlación con la concentración de cadena liviana libre en suero.

Dr. Basilio A. Kotsias: Quiero recordar que en la revista *Medicina* (Buenos Aires) 2017; 77: 222-226, se encuentra un artículo especial titulado “Retos y avances hacia la medicina de precisión en el mieloma múltiple”

ANEXO

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA

Dr. Agustín Manchado Bruno (Residente Clínica Médica), Dra. Verónica Verri: Durante la internación se realizó el diagnóstico de mieloma múltiple sintomático, por anemia y falla renal (creatininemia 3,9 mg/dl). Subtipo IgG lambda, con dosaje de IgG 6033 y proteinuria de Bence Jones. Biopsia de médula ósea con 30% de infiltración por plasmocitos, con algunos plasmoblastos. Citogenético normal, FISH no disponible. Estadio 3 por *Revised International Stratification System* (R-ISS). Realizó esquema CyBORD, con respuesta hematológica parcial. Luego del tercer ciclo se evidenció mejoría con dosaje de IgG 1795 y persistencia de banda monoclonal en el proteinograma, normalización de la creatinina y hemoglobina.

Dada la buena respuesta inicial, la adecuada capacidad funcional y las escasas comorbilidades, se decidió realizar trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), que no tuvo mayores complicaciones. En el seguimiento postrasplante, se realizó reevaluación en el día 100. El paciente estaba en buen estado general, con examen físico normal. Laboratorio con hematocrito de 36% y hemoglobina de 12,4 g/dl. Leucocitos 6100/mm³ con fórmula normal. Trombocitopenia moderada (30000/mm³). Creatinina normal (1,1 mg/dl), LDH 155 U/l e IgG 1192.

- Aspirado de médula ósea 15% de plasmocitos. Biopsia con 3-4 % de plasmocitos, reactiva, normocelular.
- Citometría de flujo con presencia de plasmocitos (0.1%), con fenotipo de gammapatía monoclonal de significado incierto (66% policlonales fenotípicamente normales y 34% patológicos).
- Proteinograma con persistencia de banda monoclonal e inmunofijación en suero con pequeño componente IgG lambda. Orina normal.

El TAMO es el tratamiento de elección en pacientes con mieloma múltiple sintomático menores de 65 años con buena clase funcional. En algunos países (EE.UU., por ejemplo) la indicación es hasta los 75 años. Se puede

de considerar en pacientes más allá del límite de edad, que por buena clase funcional y pocas comorbilidades se consideren aptos para tolerar el tratamiento.

El beneficio del TAMO consiste en aumentar la sobrevida libre de enfermedad y una tendencia a la mejoría de la supervivencia global. Si bien la indicación es como tratamiento inicial, es válido diferirlo hasta la recaída de la enfermedad luego de un curso de quimioterapia (con el riesgo de que el paciente en ese momento no sea apto para trasplante).

Consta de la inducción, la movilización de células progenitoras, el acondicionamiento de la médula y el injerto.

La terapia de inducción tiene como finalidad reducir la carga tumoral, mejorar la calidad del injerto, disminuir los síntomas y el daño de órgano. Actualmente se eligen regímenes de tratamiento con 3 drogas, como el que realizó este paciente. Incluyen al menos una droga con alta actividad en mieloma múltiple, como son los inhibidores de proteasomas (bortezomib, carfilzomib) y los inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida).

Luego se produce una movilización de células progenitoras con factores estimulantes de colonia de granulocitos con o sin ciclofosfamida. En los casos en que se falla con la recolección (más frecuente en los ancianos), se puede usar plerixafor, un inhibidor del receptor de quimioquina tipo 4. El objetivo es obtener un mínimo de 2×10^6 células CD34+/m².

Luego se realiza un condicionamiento de la médula con quimioterapia a altas dosis. Se busca erradicar las células malignas remanentes, previo a la infusión de la células progenitoras. La droga de elección actual es el melfalán, y se está investigando sobre la adición de otras drogas como inhibidores del proteosoma. Las complicaciones más habituales del TAMO son la mucositis, anemia, neutropenia febril y bacteriemia. La tasa de mortalidad actual para este procedimiento es extremadamente baja, menor al 1% global.

Posteriormente se puede realizar terapia de consolidación como un esfuerzo para mejorar la respuesta al tratamiento, en términos de mayor respuesta completa, respuesta molecular y progresión libre de enfermedad. Sin embargo no tiene impacto sobre la sobrevida global.

El mantenimiento postrasplante de médula ósea tiene beneficios potenciales. Bajas dosis de lenalidomida aumentaron el tiempo de progresión libre de enfermedad y se pudo demostrar aumento de la supervivencia global. Este beneficio de supervivencia fue más notorio en los pacientes que recibieron lenalidomida como terapia de inducción. También se vio beneficio en el mantenimiento con bortezomib, particularmente en pacientes con falla renal, deleción del 13q o el 17p.

La población anciana tiene alta prevalencia de la enfermedad y de creciente tamaño en la sociedad. La mejoría del tratamiento de soporte y en los regímenes de inducción y condicionamiento medular ha permitido aumentar la edad de los pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

Desde el comienzo de la práctica del TAMO en mie-

loma múltiple, la población mayor de 65 años aumentó de un 6% a mediados de los 90, hasta un 25% a mediados de 2000.

La complejidad del envejecimiento y la heterogeneidad de la población anciana exige que la evaluación de estos pacientes y su perfil de fragilidad. El grupo Internacional de trabajo en Mieloma Múltiple evaluó prospectivamente ancianos con esta patología, separándolos en tres grupos: Vigorosos, intermedios y frágiles. La supervivencia a los tres años fue peor en los frágiles comparados con las otras dos categorías.

Por ello, el vínculo entre hematólogos, clínicos y geriatras en las etapas de diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple es importante para ofrecer el beneficio de los tratamientos disponibles y minimizar los daños asociados al mismo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Mahajan S, Tandon N, Kumar S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2018;9(5) 123-33.
- Palumbo A, Bringhen S. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:2068-74.
- -Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91(1):101-19.