

## ¿Se asocia la rápida reducción de las cadenas ligeras en suero con la recuperación renal en el riñón de mieloma?

Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-39.

Análisis crítico: **Antonio Gomis<sup>1</sup>, Lourdes Oliva<sup>2</sup>, Alfonso Muriel<sup>3</sup>, Carlos Quereda<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>3</sup> Unidad de Bioestadística Clínica, IRYCIS, CIBERSP. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11272

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional prospectivo de cohortes cuyos objetivos son establecer si existe un umbral para la disminución de las cadenas ligeras en el riñón de mieloma para facilitar la recuperación renal, y examinar los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes.

### ■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités éticos de los 2 centros participantes.

### ■ Ámbito



Pacientes con diagnóstico de riñón de mieloma en biopsia renal tratados con algún procedimiento para disminuir los niveles de cadenas ligeras: hemodiálisis (HD) con membranas de alto punto de cribado o plasmaféresis, y determinaciones seriadas de cadenas ligeras en suero, reclutados en 2 Servicios de Nefrología (Hospital de Birmingham en Reino Unido y Clínica Mayo en Estados Unidos).

### ■ Evaluaciones

Se analizó el porcentaje de reducción de cadenas ligeras en suero en los días 12 y 21, edad, sexo, filtrado glomerular estimado (FGe), insuficiencia renal crónica previa, mieloma de reciente diagnóstico, tipo de mieloma, tipo de cadena ligera, resultado de biopsia y presencia o no de fibrosis en la biopsia renal. Se definió como fibrosis intersticial significativa aquella > 25% en la biopsia renal.

### ■ Variables de resultado

#### Variables principales

- Recuperación de función renal, definida como independencia de HD si previamente estaba en HD, o aumento del FGe de < 15 a > 15, o < 30 a > 30, o < 50 a > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Supervivencia de los pacientes.

### ■ Tamaño muestral



No se justifica.

### ■ Estadística

La recuperación renal fue analizada mediante regresión logística, realizándose en primer lugar un análisis univariante, seguido de un análisis multivariante con las variables que habían indicado un cierto efecto en el análisis univariante ( $p < 0,20$ ). En los pacientes que recuperaron función renal se realizó un seguimiento del FGe a 1, 3 y 6 meses y la significación estadística fue analizada mediante la prueba de Kruskal Wallis. Se realizó un análisis de supervivencia para valorar las variables asociadas con ésta, mediante regresión de Cox. Primero se realizó un análisis univariante y posteriormente multivariante; en éste se introdujeron las variables significativas en el univariante y la edad.

### ■ Promoción

Parcialmente financiado por la British Renal Society.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de la cohorte

Se incluyeron en el estudio 39 pacientes, 20 de la Clínica Mayo y 19 del Hospital de Birmingham. Aunque en edad, sexo y tipo de mieloma no hay claras diferencias entre los 2 centros, sí hay que destacar que la población del hospital de Birmingham presentaba peor función renal, con todos sus pacientes en HD, y tenía un esquema de tratamiento del mieloma distinto del de la población de la Clínica Mayo (tabla 1).

**Tabla 1. Análisis basal de los grupos**

| Parámetro  | Clínica Mayo (n = 20)  | Birmingham (n = 19)  | p       |
|--|--|--|---------|
| Creatinina en mg/dl, mediana (rango intercuartílico) | 5,2 (2 a 18,6)   | 6,9 (4,8 a 17,1)   | < 0,05  |
| Insuficiencia renal previa (%)                       | 0 (0)  | 6 (31)   | < 0,001 |
| Dependencia de hemodiálisis (%)                      | 5 (25)   | 19 (100)   | < 0,001 |
| Tipo de tratamiento                                  | Plasmaféresis +<br>Esteroides a altas dosis<br>±<br>Bortezomib, talidomida,<br>melfalán, vincristina,<br>doxorubicina<br>o alemtuzumab | Hemodiálisis de larga<br>duración con membrana<br>con alto punto de<br>cribado<br>+<br>Talidomida o bortezomib |         |

**Variables principales****Recuperación de función renal**

Se produce una recuperación de función renal en 26 (67%) de los 39 pacientes analizados. En el subgrupo de pacientes con FGe de < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 25 pacientes tuvieron recuperación de función renal. De los 24 pacientes dependientes de HD, 15 (63%) recuperaron función renal saliendo de técnica; la distribución por hospitales fue diferente: 14/19 del hospital de Birmingham abandonan la técnica y 1/5 de la Clínica Mayo (p < 0,05). Asimismo, el FGe a los 6 meses era mayor (p < 0,05) en la población de Birmingham (38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [rango 12 a 7]) que en la de Rochester (27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [rango 15 a 54]).

En el análisis univariante, la variable que se asociaba de forma estadísticamente significativa con la recuperación de función renal era la reducción de cadenas ligeras en suero, tanto en el día 12 como en el día 21. En el día 12, cada 10% de incremento en la reducción de cadenas ligeras se asocia a un aumento del 60% en la probabilidad de recuperación renal. En el día 12, una reducción > 50% de las cadenas ligeras incrementa más de siete veces las posibilidades de recuperación de función renal. En el día 21, cada 10% de incremento en la reducción de las cadenas ligeras se asocia a un aumento del 60% en la probabilidad de recuperación de función renal, y las posibilidades de recuperación con una reducción de cadenas ligeras > 50% eran 13 veces mayores que con respecto a una reducción de cadenas ligeras < 50%.

La fibrosis en la biopsia renal se reveló cercana a la significación estadística como un factor de mal pronóstico en la recuperación renal. Los otros factores analizados (edad, sexo, diagnóstico de mieloma *de novo*, tipo de mieloma o cantidad de cadenas ligeras) no tenían asociación con la recuperación de función renal (tabla 2).

**Tabla 2. Análisis univariante de factores relacionados con la función renal**

| Parámetro medido  | Odds ratio (95% CI) | p      |
|---|---------------------|--------|
| Reducción de cadenas ligeras en día 12 (10% incremento) | 1,61 (1,09 a 2,38)  | < 0,05 |
| Reducción de cadenas ligeras en día 12                  |                     |        |
| < 50%   | 1                   |        |
| > 50%   | 7,71 (1,25 a 47,8)  | < 0,05 |
| Reducción de cadenas ligeras en día 21 (10% incremento) | 1,66 (1,19-2,32)    | < 0,01 |
| Reducción de cadenas ligeras en día 21                  |                     |        |
| < 50%   | 1                   |        |
| > 50%   | 13,3 (2,11 a 84,1)  | < 0,01 |
| Fibrosis  |                     |        |
| No  | 1                   |        |
| Sí  | 0,16 (0,02 a 1,04)  | NS     |

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

En el análisis multivariante fueron incluidas las siguientes variables: reducción de cadenas ligeras en el día 12 y el día 21, sexo, resultados de la biopsia y presencia de fibrosis. Sólo alcanzó significación estadística la reducción de cadenas ligeras en el día 21.

### Supervivencia

La mediana del FGe de los pacientes que recuperaron función renal continuó mejorando durante el período de seguimiento en los meses 1, 3 y 6: 21 (rango 10 a 48), 33 (13 a 76) y 36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (12 a 71),  $p < 0,01$ .

La mediana de supervivencia de la población estudiada fue de 21,5 meses (rango de 0 a 80). La mediana de supervivencia de los 26 pacientes que recuperaron función renal fue de 42,7 meses (rango 0 a 80) comparado con los 7,8 meses (0 a 54) de los pacientes que no recuperaron función renal ( $p < 0,02$ ).

En la regresión de Cox univariante se analizaron las variables asociadas a la supervivencia del paciente, observando que el diagnóstico de un mieloma *de novo* y la recuperación de función renal se asocian con una mejor supervivencia (ambas  $p < 0,05$ ). Las cadenas ligeras de tipo  $\lambda$  se asocian con una mayor mortalidad, con una  $p < 0,05$ . No se encontró asociación entre porcentaje de reducción de cadenas ligeras y supervivencia ni en el día 12 ni en el día 21 (tabla 3).

**Tabla 3. Análisis de regresión de Cox de variables relacionadas con la supervivencia**

| Parámetro medido  | Hazard ratio (95% IC) | p      |
|---|-----------------------|--------|
| Reducción de cadenas ligeras en día 12 (10% incremento) | 0,96 (0,79 a 1,16)    | NS     |
| Reducción de cadenas ligeras en día 12 < 50%            | 1                     |        |
| > 50%   | 0,76 (0,30 a 1,90)    | NS     |
| Reducción de cadenas ligeras en día 21 (10% incremento) | 0,94 (0,82 a 1,09)    | NS     |
| Reducción de cadenas ligeras en día 21 < 50%            | 1                     |        |
| > 50%   | 0,68 (0,26 a 1,78)    | NS     |
| Mieloma <i>de novo</i>                                  | 0,33 (0,13 a 0,86)    | < 0,05 |
| Cadenas ligeras tipo $\lambda$                          | 2,38 (1,02 a 5,59)    | < 0,05 |
| Recuperación de función renal                           | 0,36 (0,16 a 0,82)    | < 0,05 |

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

En el análisis multivariante fueron incluidas las variables tipo de mieloma, tipo de cadena ligera, recuperación de función renal y edad. Sólo se encontraron asociadas a mayor supervivencia el mieloma de reciente diagnóstico (0,26 [intervalo de confianza -IC- 95%, 0,09 a 0,72];  $p = 0,01$ ) y la recuperación de la función renal (0,34 [IC 95%, 0,14 a 0,81];  $p = 0,02$ ). Las cadenas ligeras de tipo  $\lambda$  se asociaron de manera no significativa a una menor supervivencia (2,29 [IC 95%, 0,96 a 5,46];  $p = 0,06$ ).

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple está estrechamente relacionada con la recuperación de la función renal. La relación entre la reducción de las cadenas ligeras y la recuperación de la función renal es lineal. Para alcanzar una probabilidad de recuperación del 80%, debe haber una reducción de las cadenas ligeras del 60%. Una rápida reducción de cadenas ligeras en suero se revela de suma importancia.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Estudio de pronóstico de diseño poco riguroso por su metodología y sus conclusiones. En primer lugar, no se define el período de inclusión ni el tiempo de seguimiento. Por otra parte, no se especifica qué estimador para filtrado glomerular es el utilizado, con las consecuencias correspondientes en cuanto a la precisión y validez de la fórmula estudiada. De todos son co-

nocidas las diferencias en cuanto al uso de las fórmulas, ya sea la de Cockcroft-Gault, MDRD, MDRD-4 IDMS o CKD-EPI, así como la importancia de saber si la determinación de creatinina tiene trazabilidad al método de referencia, importancia todavía mayor en población con insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup>, como es el caso del estudio analizado.

En cuanto a las poblaciones estudiadas, existe un sesgo importante en las modalidades de tratamiento entre una clínica y otra, además de un sesgo en la severidad del proceso (25 vs. 100% dependientes de diálisis). La población del Hospital de Birmingham presenta una quimioterapia homogénea (talidomida o bortezomib), a diferencia de la población de la Clínica Mayo (talidomida, bortezomib, melfalán, vincristina, doxorubicina o alemtuzumab), existiendo también esa diferencia en el tipo de técnica utilizada para la eliminación de cadenas ligeras (HD largas con membranas de alto punto de cribado en el Hospital de Birmingham y plasmaféresis en la Clínica Mayo). Estas diferencias en el esquema terapéutico son, sin duda, importantes, como se discute en el propio artículo y en otra publicación reciente<sup>3</sup>.

Esto podría explicar los resultados del estudio: no encontrar asociación significativa entre supervivencia y reducción de cadenas ligeras, aunque sí exista asociación significativa entre reducción de cadenas ligeras y recuperación de función renal. No obstante, el reducido tamaño muestral podría explicar que sólo la variable de reducción de las cadenas ligeras se asocie con la recuperación de la función renal.

Por último, creemos también que una reducción de cadenas ligeras debe estar en relación con la supervivencia en el mieloma, en tanto en cuanto su depósito es una de las causas del fracaso renal que ocurre en este tipo de patología, pero no se ha podido demostrar en este estudio. Posiblemente el ensayo clínico en curso sobre este tema nos aporte alguna evidencia más<sup>4</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Parcialmente de acuerdo con los autores: la reducción precoz e intensa en los niveles de cadena ligera circulante tiene una gran influencia en la recuperación renal en el mieloma múltiple.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Fracaso renal agudo.

**Subtema:** Reducción de cadenas ligeras.

**Palabras clave:** Estudio observacional prospectivo. Recuperación de función renal. Reducción de cadenas ligeras. Supervivencia. Tratamiento del mieloma múltiple.

**GRADO DE EVIDENCIA:** Moderado.

**NIVEL DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

**Sistema GRADE** ([www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
2. Teruel JL, Gomis A, Sabater J, et al. Validación de la fórmula CKD-EPI en la insuficiencia renal crónica avanzada. *Nefrología* 2011;31(6):677-82
3. Hutchison CA, Bridoux F, Femand JP. Renal improvement in myeloma with plasma exchange. *N Engl J Med* 2011;365:1061-2.
4. Hutchison CA, Cook M, Heyne N, Weisel K, Billingham L, Bradwell A, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EULITE): A randomised control trial. *Trials* 2008;9:55-61.