



# Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis

G. Martín Reyes, A. Valera, M. A. Frutos, B. Ramos, V. Ordóñez\* y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. \*Asesoría Dirección Médica. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

## RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia renal es una complicación frecuente del mieloma (MM). La indicación de tratamiento sustitutivo de la función renal en estos pacientes es controvertida, debido a mala supervivencia y tolerancia. Se revisa la experiencia de nuestro centro con todos los pacientes diagnosticados de MM durante los últimos 20 años y admitidos a programa de diálisis crónica.

**Pacientes y métodos:** Se estudian 28 pacientes (21 hombres y 7 mujeres) con MM y que iniciaron tratamiento con diálisis entre los años 1980 y 2000 en los que se evaluaron variables clínicas y analíticas: sexo, edad al inicio de diálisis, tiempo entre el diagnóstico y la entrada en diálisis (TD), estadio de la enfermedad, presencia de comorbilidad, forma de presentación, calcio sérico, creatinina en el momento del diagnóstico, albúmina, hemoglobina al inicio de la diálisis (Hb) y causa de muerte. Se estudia también la supervivencia (método de Kaplan-Meier) y se trató de identificar variables predictoras con el análisis de regresión de Cox. Para valorar la respuesta al tratamiento se dividieron los casos aparecidos en dos períodos de diez años.

**Resultados:** Con una edad media de 65 años, la mediana para el intervalo diagnóstico inicio diálisis (TD) fue de 0,4 meses. En 18 casos la afectación renal se presentó como insuficiencia renal crónica, fracaso renal agudo en 8 y amiloidosis en 2. Once pacientes (39%) fueron MM IgG, 4 (14%) IgA, y 13 (46%) con cadenas ligeras. El 75% presentaban un estadio IIIb. Las causas de muerte fueron: cardiovasculares en 5 casos, infecciones en 4, cese del tratamiento en 4, tumoral en 4 y otras en 2. La mediana de la supervivencia fue de 16,8 meses para todo el grupo (rango 0,4-78), y en el análisis multivariante sólo las concentraciones de hemoglobina resultaron predictivas ( $p = 0,02$ ). El 25% de los pacientes sobrevivió 39 meses. En la década de los ochenta la mediana fue de 6,17 meses y para los noventa de 17 meses. Esta diferencia no alcanzó significación estadística con el log-rank test ( $p = 0,12$ ).

**Conclusión:** Aunque la supervivencia de los pacientes con MM en diálisis sigue siendo baja, una proporción estimable sobrevive más de tres años y además se evidencia una tendencia hacia una mayor supervivencia en la última década. La Hb fue la única variable predictora encontrada.

Palabras clave: **Mieloma. Supervivencia. Diálisis.**

Recibido: 09-VII-2002.

En versión definitiva: 14-X-2002.

Aceptado: 17-X-2002.

**Correspondencia:** Dr. Guillermo Martín Reyes  
Servicio de Nefrología  
Hospital Regional Universitario Carlos Haya  
Avda. Carlos Haya, 82  
29010 Málaga

## SURVIVAL IN PATIENTS WITH MYELOMA TREATED WITH DIALYSIS

### SUMMARY

**Background:** Renal failure is a common complication of myeloma. Renal replacement therapy in these patients is controversial due to poor survival outcomes and low tolerance to treatment. We reviewed our experience on patients with myeloma undergoing dialysis therapy at one centre.

**Patients and methods:** Between 1980 and 2000, 28 patients (21 men and 7 women) with myeloma were admitted to chronic dialysis programme and the following variables were analysed: sex, age when starting dialysis, lapse of time between diagnosis of myeloma and admission to dialysis (TD), disease stage, comorbidity, mode of presentation, calcium, creatinine at diagnostic, albumin and Hb at the beginning of dialysis, and cause of death. We studied survival among these patients (Kaplan-Meier), identified predictors of survival outcome (Cox's regression) and compared survival between the two decades studied.

**Results:** Mean age was 65 years, median TD was 0.4 months, and modes of presentation were: end-stage renal failure (18 patients), acute renal failure (8), amyloidosis (2). Eleven patients (39%) had myeloma IgG, four (14%) IgA and thirteen (46%) had light chains. Kappa light chain was the most frequent one. In 75% of patients myeloma was at IIIb stage. Cause of death were: Cardiovascular disease (5 patients), infections (4), suspension of treatment (4), tumours (4), and others causes (2). Median survival for all patients was 16.8 months (range 0.4-78) and 25% survived over 39 months. Hb level was the only significant predictor in the multivariate analysis ( $p = 0.02$ ). In the 80's median survival was 6.17 months versus 17 months in the 90's but this difference was not significant with long-rank test.

**Conclusion:** Although survival of patients with myeloma treated with dialysis is still short, 25 percent survives over 3 years, being Hb level the only predictive factor. Moreover, we observed an improvement of survival in recent years.

Key words: **Myeloma. Survival. Dialysis.**

### INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) se asocia frecuentemente a fracaso renal<sup>1</sup>. En un 50% de los casos está presente en el momento del diagnóstico y, a menudo, es la forma de presentación de la enfermedad<sup>2</sup>. Su patogenia es multifactorial: riñón de mieloma, enfermedad por cadenas ligeras, amiloidosis, infiltración por células plasmáticas o glomerulonefritis. En ocasiones, en estos pacientes se produce fracaso renal agudo, que suele coincidir con factores precipitantes como deshidratación, hipercalcemia, infección, hiperviscosidad o nefrotóxicos. La recuperación de la función renal se produce aproximadamente en el 50% de los casos<sup>3</sup> y en los restantes, el pronóstico es malo, aunque ha mejorado gracias al tratamiento específico de la enfermedad y la mayor disponibilidad de tratamiento con diálisis<sup>4</sup>. Además, la mala tolerancia al tratamiento con diálisis es un motivo adicional por el que la indicación de tratamiento sustitutivo continúe siendo controvertido<sup>5</sup>.

Se revisa la experiencia en nuestro centro de todos los pacientes diagnosticados de MM y que recibieron tratamiento con diálisis en los últimos veinte años con el objetivo de estudiar la supervivencia y determinar variables predictivas de la misma.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de MM e incluidos en programa de diálisis crónica en el período 1980-2000 en nuestro centro. Se identificaron 28 pacientes (21 hombres y 7 mujeres), analizando las siguientes variables: sexo, edad al comienzo de la diálisis, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la entrada en diálisis (TD), estadio de la enfermedad según la clasificación de Durie y Salmon<sup>6</sup>, presencia de comorbilidad, modo de presentación, lesiones osteolíticas, calcio sérico y creatinina sérica en el momento del diagnóstico, hemoglobina

y albúmina al comienzo de la diálisis y causa de muerte.

Se realizó estudio de supervivencia en estos pacientes por el método de Kaplan-Meier y se trató de identificar factores predictores de supervivencia entre las variables recogidas, mediante regresión de Cox. Además se compararon las supervivencias del grupo dividido en dos décadas (1980-1990) con el Log-rank test.

## RESULTADOS

De los 28 pacientes estudiados seis correspondieron a la década de los ochenta y los otros 22 comenzaron la diálisis en los años noventa. Las características de los pacientes están recogidas en la tabla I y tabla II. El 75 % de los pacientes fueron hombres. La edad media fue de 65,1 años y el tiempo medio de seguimiento desde el inicio de diálisis de 15 meses. La media de TD fue de 10,73 meses y la mediana 0,4 meses. En la mitad de los pacientes el diagnóstico de MM y la entrada en diálisis fue

**Tabla II.** Comparación de variables entre las dos décadas

	Todos	1980-1990	1990-2000
Edad (años)	65,1 ± 6,9	60,3 ± 7,6	66,47 ± 6,27
Alb g/dl	3,16 ± 0,59	2,35 ± 0,53	3,34 ± 0,44*
Hb g/dl	8,4 ± 1,6	8,41 ± 2,1	8,49 ± 1,54
TD (meses)	10,73 ± 24,1	20,84 ± 32,5	8,01 ± 21,44

\*p = 0,001.

Alb: albúmina. Hb: hemoglobina al inicio de la diálisis. TD: tiempo desde el diagnóstico a la entrada en diálisis. x ± DS desviación estándar.

simultáneo y en un caso el MM fue diagnosticado diez meses después de iniciada la diálisis. La creatinina sérica media fue 6,8 mg/dl, estando en el 20% de los pacientes por debajo de 3 mg/dl. El nivel medio de calcio fue 9,36 mg/dl, presentando hipercalcemia 4 pacientes. Las concentraciones medias de hemoglobina y albúmina fueron 8,4 mg/dl y 4,19 g/dl, respectivamente (tabla II).

En 18 pacientes la afectación renal debutó como fallo renal crónico, en 8 como insuficiencia renal

**Tabla I.** Características de los pacientes

	Década	Edad	Sexo	TD meses	Alb g/%	Hb g%	Estadio	Presentación	Biopsia
1	1	59	H	0		9,3	3b	IRC	RM
2	1	61	H	64		6,6	3a	IRC	
3	1	46	M	62	2,90	5,6	3b	IRC	
4	1	67	M	0	2,70	10,6	3b	IRC	NC
5	1	60	H	-1	1,80	10,8	3a	IRC	
6	1	67	H	1	2,00	7,6	3b	IRA	
7	2	72	M	0	3,32	8,9	3b	IRC	
8	2	67	M	3	3,50	8,0	3a	IRA	
9	2	71	H	52	2,90	-	1a	IRC	AL
10	2	62	H	27	-	6,0	3b	IRC	
11	2	55	H	1	3,32	9,2	3b	IRA	RM
12	2	61	M	-10	2,80	-	3b	SN	
13	2	62	H	0	3,70	8,0	3b	IRC	
14	2	77	M	0	3,69	8,3	3b	IRA	
15	2	66	H	86	3,50	9,0	3b	IRA	RM
16	2	67	H	0	3,00	8,7	2b	IRA	RM
17	2	65	H	0	3,50	11,0	2b	IRC	
18	2	57	H	-1	3,35	9,1	3b	IRC	
19	2	69	H	10	3,80	9,7	3b	IRC	
20	2	71	H	2	-	8,1	3b	IRC	
21	2	66	H	0	3,70	9,7	2b	IRC	RM
22	2	65	H	8	2,40	12,0	3b	SN	
23	2	54	H	6	-	-	3b	IRC	
24	2	65	H	0	2,65	8,1	3b	IRA	
25	2	72	H	0	3,55	7,2	3b	IRA	
26	2	76	M	0	3,40	6,7	3b	IRC	
27	2	72	H	0	-	8,0	3b	IRC	
28	2	61	H	0	4,19	5,7	3b	IRC	

H: hombre. M: mujer. TD: tiempo desde el diagnóstico a la entrada en diálisis. Alb: albúmina. Cr: creatinina sérica. Ca: calcio. Hb: hemoglobina. IRC: insuficiencia renal crónica. IRA: insuficiencia renal aguda. RM: riñón de mieloma. NC: nefropatía crónica. SN: síndrome nefrótico.

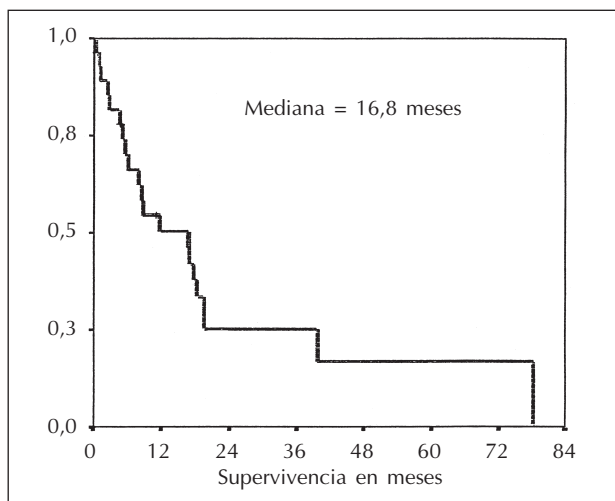


Fig. 1.—Curva de supervivencia para todos los pacientes.

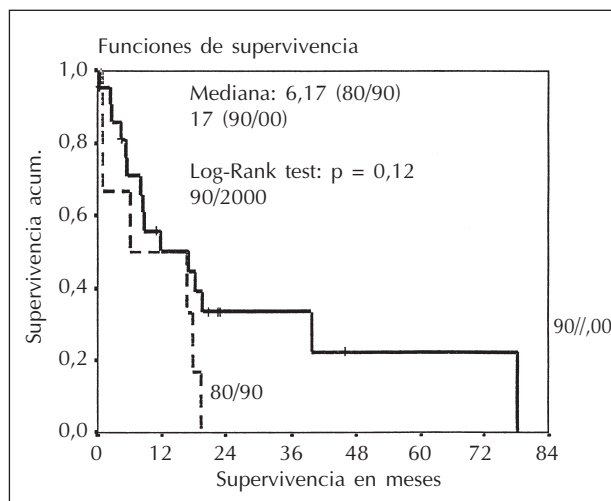


Fig. 2.—Curvas de supervivencia para cada década.

aguda y 2 fueron diagnosticados de amiloidosis. A ocho pacientes se les realizó biopsia renal con resultado de: riñón de mieloma en seis casos, amiloidosis en uno y nefropatía crónica no clasificable en otro.

La inmunoglobulina secretada fue IgG en 11 pacientes (39,3%), IgA en 4 (14%) y en 13 (46%) cadenas ligeras. La cadena kappa fue la más frecuente (66%). Al tiempo del diagnóstico el 85% de los pacientes presentaban un estadio III de Durie and Salmon, de los que el 75% eran estadio III b. El 57% de los pacientes mostró lesiones osteolíticas en el mapa óseo.

Veintiséis pacientes fueron incluidos en programa de hemodiálisis y dos en diálisis peritoneal ambulatoria continua. Un 59% de los pacientes presentaron comorbilidad destacando la cardiovascular en siete; digestiva en cinco y presencia de otros tumores en cuatro (carcinoma de laringe, carcinoma de colon, tumor faríngeo y linfoma).

Diecinove pacientes fallecieron, siendo la causa más frecuente la cardiovascular (5 casos), seguidas de las infecciones 4 (casos), presencia de tumores (4 casos), suspensión de diálisis (4 casos) y en dos miscelánea.

La supervivencia media para el conjunto de los pacientes fue 16,8 meses (fig. 1). Cuatro pacientes no sobrevivieron más de dos meses y el 25% de los pacientes sobrevivió más de 39 meses. Al introducir en el análisis de regresión de Cox las variables recogidas, sólo la hemoglobina resultó significativa como predictora de supervivencia [p = 0,02, riesgo relativo: 0,59 (0,38-0,93) IC: 95%].

Para los pacientes incluidos en la primera década analizada (años 80) la supervivencia media fue de

6,7 meses, mientras que para la década de los noventa fue de 17 meses (fig. 2), diferencia apreciable pero que no alcanza significado estadístico (p = 0,12).

Entre los pacientes de una y otra década se encontraron diferencias significativas para la albúmina sérica (p = 0,01) pero no para la hemoglobina, la edad y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y entrada en diálisis (tabla II).

## DISCUSIÓN

El MM representa el 1% de todos los cánceres y el 13% de las neoplasias hematopoyéticas<sup>7</sup>. El fracaso renal se presenta en el 50% de los pacientes en el transcurso de su enfermedad<sup>1</sup>, siendo de cierta entidad en alrededor del 20% de los casos en el momento del diagnóstico<sup>1-3</sup>. Se han identificado factores que precipitan el fallo renal como hipercalcemia, deshidratación, hipotensión, infecciones o nefrotóxicos<sup>8</sup>, si bien, en general, el empeoramiento de la función renal suele ser moderado y se corrige en la mayoría de los casos cuando desaparece el factor precipitante<sup>9</sup>.

La incidencia de fallo renal severo en el MM con necesidad de diálisis oscila entre el 2%<sup>3</sup> y 3,2%<sup>10</sup>, aunque en la serie de Torre<sup>11</sup> resulta del 12,7%, circunstancia que justifican basándose en que el 76% de los pacientes de su serie el diagnóstico de MM y fallo renal severo fue simultáneo, aunque también podría atribuirse a un cierto sesgo de referencia de pacientes a su unidad<sup>8</sup>. En nuestra serie (asumiendo una incidencia de MM múltiple de 50 pacientes por

millón de habitantes<sup>12</sup>), calculamos que los 22 pacientes de la segunda década representan el 4,4% de incidencia de fallo renal severo con necesidad de diálisis. En la mitad de los casos estudiados el fallo renal severo y el diagnóstico de MM fueron simultáneos.

El MM de cadena ligera fue el más frecuente (46%) en esta serie. Este predominio de cadenas ligeras oscila entre un 20 y un 62% en series publicadas<sup>10</sup>. En el 66% de los enfermos del presente estudio la cadena ligera implicada fue kappa, en concordancia con Torra<sup>11</sup> y con lo observado en la población general con mieloma. Sin embargo, la mayoría de las series encuentran la cadena lambda como la implicada con más frecuencia en situaciones de fallo renal severo<sup>13,14</sup>.

La forma clínica de presentación más frecuente en nuestra serie fue el fracaso renal crónico, seguida del fracaso renal agudo. En los pacientes que se realizó biopsia el riñón del MM fue la entidad más frecuente como otros autores han señalado<sup>15</sup>.

La mortalidad por infección y causas cardiovasculares condicionó el éxitus en la mayoría de los casos, sin olvidar que otros tumores distintos al MM también contribuyeron a la mortalidad. Esta distribución refleja, en cierto modo, la comorbilidad que presentaban los pacientes al inicio de la diálisis. En cuatro pacientes la muerte sobrevino tras el cese del tratamiento con diálisis debido al deterioro general condicionado por la progresión del MM. En general, la causa principal de muerte en este tipo de pacientes es la infección<sup>16</sup>.

Tratar a estos pacientes con diálisis fue objeto de amplios debates al final de los años 80<sup>5</sup>, debido a los pobres resultados que se obtenían. Sin embargo, en estos últimos años hay numerosos artículos que recogen una mejora en su supervivencia<sup>11,15,17</sup>.

En pacientes con MM en diálisis la supervivencia media es de 12-20 meses, con una supervivencia al año que oscila entre 30 y 84%<sup>8</sup>. Las series más numerosas proceden de los datos de la United State Renal Disease System (USRDS)<sup>8</sup>, que presenta una supervivencia media de 30 meses y al año del 63%. La supervivencia media del presente estudio está dentro de estos rangos y un 25% de los pacientes sobrevivieron más de tres años, lo que consideramos un buen resultado. Es destacable también que en la última década se observara un aumento de la supervivencia, aunque en el presente análisis no haya alcanzado significación estadística.

Estos datos sugieren que el tratamiento sustitutivo de la función renal debe ofrecerse a la mayoría de los pacientes con MM como una opción terapéutica razonable ya que, proporciona tiempo para actuar sobre posibles factores precipitantes de la insu-

ficiencia renal e incluso recuperar función renal. Además, el tratamiento con diálisis posibilita el tratamiento del MM y en caso de respuesta favorable, prolonga la supervivencia. Estudios realizados por Port y Nisseson<sup>18</sup> refieren «buena calidad de vida» para estos pacientes en diálisis y probablemente la mayor supervivencia en la última década pueda estar relacionada con el tratamiento de eritropoyetina al mantener concentraciones mejores de hemoglobina con menos necesidades transfusionales<sup>19</sup>.

La búsqueda de variables predictoras de supervivencia sólo identificó a la hemoglobina, al igual que otros autores<sup>20</sup>. El estadio de la enfermedad también se considera variable predictoras de supervivencia<sup>3</sup>, aunque en la presente serie no aparece como tal debido a que el 85% de los pacientes presentaban un estadio III y por tanto no conseguía entrar en el modelo de regresión. Lo mismo ocurría con la edad, ya que las diferencias entre los pacientes eran demasiado pequeñas para alcanzar valor pronóstico.

En conclusión, aunque la supervivencia de pacientes con MM tratados con diálisis es corta, un 25% sobrevive más de tres años y se observa una progresiva mejoría de la misma en la última década estudiada. La concentración de hemoglobina constituye la única variable predictoras encontrada. En nuestra opinión, el tratamiento con diálisis en los pacientes con MM es una alternativa aceptable que debe ser considerada en todos los casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Knudsen LM, Hippe E, Rjorth M, Holmberg E, Westin J: Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1,353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 53: 207-212, 1994.
2. Bataille R, Harsouseau JL: Medical progress: multiple myeloma. *N Engl J Med* 336: 1657-1664, 1997.
3. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 150: 1693-1695, 1990.
4. Pasquali S, Casanova S, Zucchelli A, Zucchelli P: Long-term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. *Clin Nephrol* 34: 247-254, 1990.
5. Irish AB, Winearls CG, Littlewood T: Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. *QJM* 90: 773-780, 1997.
6. Durie BG, 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* 36: 842-854, 1975.
7. Riedel DA, Pottern LM: The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 225-247, 1992.
8. Blade L, Fernández-Llama R, Bosch E, Montoliu J, Lens W, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E: Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 158: 1889-1893, 1998.

9. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E: Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 65: 175-181, 2000.
10. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 150: 863-869, 1990.
11. Torra R, Blade J, Cases A, López-Pedret J, Montserrat 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* 91: 854-859, 1995.
12. Soutar RL, Dawson AA, Willson W: Multiple myeloma in north east Scotland: a review of incidence and survival over three decades. *Health Bull (Edimb)*. 54: 232-240, 1996.
13. Bernstein SP, Humes HD: Reversible renal insufficiency in multiple myeloma. *Arch Intern Med* 142: 2083-2086, 1982.
14. Rota S, Mougnot B, Baudouin B, De Meyer Brasseur M, Lemaitre V, Michel C, Mignon F, Rondeau E; Vanhille P; Verroust P y cols.: Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 66: 126-137, 1987.
15. Innes A, Cuthbert RJ, Russell NH, Morgan AG, Burden RP: Intensive treatment of renal failure in patients with myeloma. *Clin Lab Haematol* 16: 149-156, 1994.
16. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer JH: Multiple myeloma and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15: 301-304, 2000.
17. Sharland A, Snowdon L, Joshua DE, Gibson J, Tiller DJ: Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis* 30: 786-792, 1997.
18. Port FK, Nissenson AR: Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure II. Renal or systemic neoplasms. *Q J Med* 73: 1161-1165, 1989.
19. Arenas Gracia M, Abad Gosálvez A, Colomina Avilés J, Pascual Pérez R, Ferriz Moreno P: Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of multiple myeloma with kidney failure. *Anales de Medicina Interna* 12: 187-188, 1995.
20. Medical research Council Working Party on Leukaemia Adults. Analysis and management of renal failure in 4<sup>th</sup> MRC myelomatosis trial. *BMJ* 288: 1411-1416, 1984.