

# Diálisis y Trasplante

## Experiencia de 5 años, 21 tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off (hco) protocolo utilizado.

Ana Berni Wennekers; Patricia Vernet Perna; Vanesa Guerrero Granados; Amalia Perona Caro; Hilda Villafuerte; Jose Esteban Ruiz Laiglesia; Pilar Martín Azara; Rafael Álvarez Lipe

H.U. Lozano Blesa de Zaragoza

### Palabras Clave

Mieloma Múltiple  
Insuficiencia renal  
aguda  
Filtros high cut off

### Resumen

**Introducción:** El 20% de los pacientes con Mieloma Múltiple (MM) puede presentar una insuficiencia renal aguda (IRA) y la mitad de ellos puede precisar diálisis.

**Objetivos:** Presentar los resultados y el protocolo de diálisis con filtros de High Cut Off (HCO) que hemos utilizado y demostrar que el tratamiento de la insuficiencia renal aguda secundaria a Mieloma Múltiple mediante hemodiálisis con filtros de high cut off es coste/eficiente.

**Metodología:** Análisis retrospectivo 5 años de experiencia 21 tratamientos a 19 pacientes con insuficiencia renal secundaria a Mieloma Múltiple mediante hemodiálisis con filtros de highcut off (HCO). Se asocia tratamiento con quimioterapia estándar (Bortezomib + Dexametasona) intentando comenzar simultáneamente quimioterapia y diálisis.

Presentamos el protocolo de diálisis utilizado, que es una adaptación del empleado por Hutchinson<sup>(1)</sup> Se realiza un análisis de costes similar al utilizado por Grima

**Resultados:** Se realizaron en total 244 sesiones de diálisis, la media de días que permanecieron en tratamiento dialítico con el filtro de HCO fue de 11.6. Hemos conseguido una mejoría de la función renal, como para permitir vivir al paciente sin la dependencia de la diálisis en 17 de los 21 casos, (80,9%) mostrándose la técnica efectiva tanto para las cadenas Kappa como Lambda, con un porcentaje de eliminación por diálisis del 61%, y una reducción final de cadenas superior al 90%.

Los niveles de albumina se mantuvieron estables y no se presentaron complicaciones importantes durante las sesiones de diálisis.

**Conclusiones:** Los excelentes resultados obtenidos, con recuperación de función renal en el rango más alto encontrado en los trabajos publicados hasta el momento, el número ya importante de casos tratados (21 tratamientos) y la dilatada experiencia (5 años) nos han llevado a realizar este artículo.

El Tratamiento combinado de Quimioterapia más diálisis con filtros de HCO ha resultado efectivo para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda secundaria a Mieloma Múltiple en el 80,9% de los casos. El tratamiento resulta coste/eficiente con un ahorro que se puede estimar en más de 11.000 euros/paciente.

# 5 years experience, 21 treatments acute renal failure secondary to multiple myeloma filters with high cut off (hco) protocol used

## Keywords

Multiple Myeloma  
Acute renal failure  
High cut off filters

## Summary

**Introduction:** Up to 20% of multiple myeloma (MM) patients may present acute renal failure (ARF) and half of these may require dialysis.

**Objectives:** To present the dialysis with high cut off (HCO) filters protocol that we have used and prove that the treatment of acute renal failure secondary to Multiple Myeloma with hemodialysis with high cut-off filters is a cost efficient alternative.

**Methodology:** A five year retrospective analysis of 21 treatments on 19 patients with renal failure secondary to multiple myeloma on hemodialysis using high cut filter off (HCO).

Treatment with standard chemotherapy (Boertezomib + Dexamethasone) is associated with it, trying to start simultaneously chemotherapy and dialysis.

We present the protocol used on dialysis, which is an adaptation of the one used by Hutchinson (1). A cost analysis similar to the one used by Grima is performed.

**Results:** We performed a total of 244 dialysis sessions, the average number of days remaining in the dialysis with HCO filter was 11.6.

We have achieved an improvement of renal function, which allows the patient to live without dialysis dependence in 17 of the 21 cases (80.9%). It is an effective technique for both chains, Lambda and Kappa, with a 61% of dialysis removal and a final reduction of light chains over 90%.

**Conclusion:** The excellent results obtained, with a percentage of recovery in the highest range found in published papers until this moment, the already significant number of cases treated (21 treatments) and the extensive experience (5 years) have led us to write this paper.

A combined treatment of chemotherapy and dialysis with HCO filters has been effective in treating acute renal failure secondary to multiple myeloma in 80,9% of the cases. The treatment is cost-effective, with an estimated saving of €11,000+ per patient.

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer que provoca una producción excesiva de células plasmáticas malignas en la médula ósea.<sup>3</sup> La presencia de niveles anormales de cadenas ligeras libres (CLL) en la sangre, se asocia normalmente al aumento de células plasmáticas y es la causa principal de los trastornos renales en pacientes con MM.

La lesión renal es provocada por la formación de cilindros (nefropatía por cilindros) en los túbulos distales, que evoluciona hasta convertirse en fibrosis intersticial, grandes cantidades de cadenas ligeras libres pasan a través de las fenestraciones glomerulares y superan la capacidad de absorción de los túbulos proximales, al entrar en los túbulos distales precipitan junto con proteínas de Tamm-Horsfall formando cilindros que bloquean el paso de la orina y provocan inflamación intersticial.<sup>4,5</sup>

Hasta el 50% de los pacientes con mieloma tienen trastornos renales y más del 10% acaban necesitando diálisis. La mayoría de estos pacientes deben seguir una terapia de sustitución renal a largo plazo con la mortalidad y morbilidad que lleva asociadas. Existen ya diversos trabajos publicados que indican que la reducción del periodo de exposición del riñón del paciente a cadenas ligeras tóxicas reduce el riesgo de insuficiencia renal permanente.

El tratamiento de la insuficiencia renal aguda se asienta sobre 3 pilares:

- 1.- Eliminar factores que agravan la nefrotoxicidad y la formación de cilindros.
- 2.- Eliminar o reducir la producción de cadenas ligeras libres (CLL) por las células neoplásicas.
- 3.- Eliminar o reducir las CLL circulantes.

Para eliminar las cadenas circulantes el primer método utilizado fue la Plasmaféresis que no consiguió un aclaramiento eficaz. Últimamente se ha utilizado la hemodiafiltración con regeneración del ultrafiltrado mediante adsorción de resina (HFR supra) que utiliza convección, adsorción y difusión con un dializador de doble cámara.<sup>6</sup>

El método más efectivo para la eliminación de las cadenas ligeras libres en sangre (CLLs) ha demostrado ser la hemodiálisis con filtros de high cut off (HCO), la pérdida de albúmina durante las hemodiálisis y el alto coste del tratamiento, han sido dos de los inconvenientes para una mayor utilización de estos filtros de HCO. Grima publicó en 2011 un estudio basado en un modelo de coste-efectividad, comparando el tratamiento con filtros de HCO respecto al tratamiento con diálisis convencional. El ahorro de costes de

que habla Grima se basa en evitar la hemodiálisis crónica y el modelo predecía una supervivencia de 20 meses en diálisis estándar, frente a una supervivencia de 34 meses que se obtenía con filtros de HCO, pero con mayor calidad de vida pues no precisaban diálisis.<sup>5</sup>

En el año 2007 se inicia el tratamiento del Mieloma Múltiple con filtros de High cut off (HCO), al principio con un filtro de HCO de 1,1 m<sup>2</sup> de superficie para pasar posteriormente a 2,1 m<sup>2</sup>. Hutchinson<sup>1</sup> publica los primeros artículos demostrando la eficacia de estos tratamientos y presenta un protocolo en el que destaca la realización de diálisis largas 6-8 horas de duración, las seis primeras sesiones son diarias para pasar posteriormente a días alternos hasta que el paciente pueda abandonar las diálisis<sup>5</sup>.

Membrana de HCO: las propiedades de eliminación de las membranas sintéticas vienen determinadas principalmente por su estructura y tamaño de poro.

Con tamaños de poro considerablemente mayores que las membranas de alto flujo convencionales, la membrana HCO tiene una permeabilidad significativamente superior para sustancias con un peso molecular entre 15 y 45 kDa. Además, la estructura y distribución específicas del tamaño de los poros de la membrana garantizan la eficaz retención de proteínas de mayor tamaño con pesos moleculares superiores a 60 kDa, como, por ejemplo, factores de coagulación e inmunoglobulinas.

El dializador de HCO está diseñado específicamente para enfermedades en las que esté indicada la eliminación de componentes de plasma con pesos moleculares de hasta 45 kDa, como es el caso las CLL del Mieloma Múltiple.

En nuestro centro realizamos el primer tratamiento en Julio de 2011<sup>7</sup> y durante un periodo de 5 años se han realizado un total de 21 tratamientos a 19 pacientes (2 recidivas)<sup>8,9</sup> elaborando un protocolo propio tomando como modelo el de Hutchinson.

## Hipótesis de trabajo

La hemodiálisis con filtros de HCO es un tratamiento coste/eficiente. La no existencia de un protocolo claro de tratamiento y el coste puede ser un inconveniente para su utilización.

### OBJETIVOS:

- 1.- Presentar el protocolo de diálisis con filtros de HCO que hemos utilizado para que pueda ser útil a cualquier equipo de nefrólogos que emplee esta técnica o esté interesado en ella.
- 2.- Confirmar que el tratamiento combinado de Quimioterapia

más diálisis con filtros de high cut off mejora la supervivencia de los pacientes y la calidad de vida y además supone un ahorro de costes pues evita la diálisis crónica.

## METODOLOGIA:

Análisis retrospectivo 5 años de experiencia 21 tratamientos a 19 pacientes con insuficiencia renal secundaria a Mieloma Múltiple mediante hemodiálisis con filtros de high cut off (HCO).

La evidencia clínica de Mieloma Múltiple la establecen los hematólogos de nuestro centro siguiendo los criterios de Durie y Salmon<sup>10</sup>. Se inicia tratamiento con quimioterapia estándar (Bortezomib + Dexametasona), intentando comenzar simultáneamente quimioterapia y diálisis. Otros tratamientos empleados en segunda línea fueron: Lenalidomida, Talidomida y Ciclofosfamida.

Realizamos biopsia renal siempre que es posible (la biopsia es realizada por los nefrólogos de nuestro servicio), pero no como condición indispensable para iniciar el tratamiento con hemodiálisis, pues el éxito de esta terapia se basa, entre otras cosas, en la precocidad del tratamiento.

Las mediciones de laboratorio de cadenas ligeras libres en suero las realiza el laboratorio de hematología con el inmunoensayo FREELITE® (The Binding Site) antes y después de las sesiones de diálisis: 1, 3, 6, 9, 12 y posteriormente una vez por semana los lunes o martes.

Se inicia el tratamiento si el paciente presenta FG estimado por MDRD < 15 ml/min o requiere tratamiento con diálisis por criterios clínicos y además tiene niveles elevados de cadenas ligeras libres en sangre > 500mg/L.

Presentamos nuestro protocolo de diálisis que es una adaptación del empleado por Hutchinson.<sup>1</sup>

## Protocolo de diálisis

Se utiliza un monitor Integra® (Hospal®), equipado con ultrafiltros de 1,4 m<sup>2</sup>, agua ultrapura, cartucho de bicarbonato (Bicart®), ácido centralizado en circuito cerrado, acceso vascular mediante catéter central tipo shalldon y heparinización mediante heparina sódica al 1%.

El dializador empleado en todos los casos es un filtro de HCO de 2,1 m<sup>2</sup> de superficie de poliariletersulfona/polivinilpirrolidona (Theralite®) de Gambro®.

Se realizan diálisis diarias durante 6 sesiones, para pasar posteriormente a diálisis a días alternos hasta alcanzar niveles de cadenas ligeras libres en sangre inferiores a 500 mg/L o recuperación de la función renal que permita prescindir de

la diálisis.

La duración de las diálisis es de 6 horas con flujos de sangre bajos entre 250 y 300 ml/min y flujo de baño 500 ml/min.

Se realiza monitorización de: función renal, cadenas ligeras libres en sangre (CLLs), calcio, fósforo, magnesio, cloro, sodio, potasio y albumina.

Se infunden de forma protocolizada 2 viales de albúmina humana al 20% (50 ml) durante la última media hora de diálisis. Las diálisis con filtros de HCO se suspenden cuando el nivel de cadenas ligeras libres es < 500 mg/L o el FG estimado por MDRD es > 15ml/min.

Para la evaluación económica se ha seguido un modelo similar al de Grima para evaluar el coste. Así pues, nos hemos basado fundamentalmente en el coste del filtro de HCO, de la albúmina, líneas de diálisis, heparina, líquido de cebado del circuito Prontoprime®, baño de diálisis (cartucho de bicarbonato Bicart® + ácido centralizado), Heparina sódica, jeringuilla de 20 ml., bolsa de suero fisiológico y catéter temporal tipo Shalldon, pero sin tener en cuenta las dos horas extra de enfermera que comentaba Grima, pues en nuestra unidad no se requería ningún incremento de plantilla, siendo esos pacientes considerados como un agudo más.

La supervivencia de nuestros pacientes hay que evaluarla a largo plazo, pero podemos decir que 3 pacientes llevan más de 4 años de supervivencia sin diálisis. Para poder comparar los resultados hemos optado por aceptar las supervivencias estimadas por Grima.

## Resultados

Presentamos nuestra experiencia de 5 años, período comprendido entre julio de 2011 y julio de 2016, en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica secundaria a Mieloma Múltiple con hemodiálisis utilizando filtros de HCO. 21 tratamientos fueron realizados a 19 pacientes (2 recidivas, 1 a los 27 meses, otro a los 15 meses).

La edad media era de 60 años ± 4 años (rango de 37 a 73 años), 12 varones y 7 mujeres. El síntoma más frecuente de inicio fue Síndrome general seguido del dolor lumbar.

9 pacientes fueron diagnosticados de Gammapatía monoclonal Kappa y 10 de Gammapatía monoclonal Lambda, las dos recidivas fueron Kappa, con niveles elevados de cadena ligera en suero por encima de 500 mg/L (12.875 mg/L de media al inicio).

En cuanto al infiltrado de médula ósea, podemos decir que conocemos el resultado en 16 pacientes y todos ellos presenta-

ban niveles elevados de células plasmáticas (en 3 casos evidencia de Plasmocitoma) con rangos entre 11% y 93%.

La biopsia renal se realiza, siempre que es posible, por los propios nefrólogos del servicio. En nuestra serie se realizaron un total de 14 biopsias, 10 de ellas dieron como resultado nefropatía por cilindros (NC) 4 afectaciones glomerulares por depósitos más nefropatías por cilindros y un caso de solo afectación glomerular, pero con cifras muy elevadas de CLLs (69.000 mg/L), por lo que pensamos que en caso de no ser tratado terminaría produciéndose una nefropatía por cilindros.

Se realizaron en total 244 sesiones de diálisis, la media de días que permanecieron en tratamiento dialítico con el filtro de HCO fue de 11.6 con un rango entre 3 y 27 sesiones.

Logramos una mejoría de la función renal, como para permitir vivir al paciente sin la dependencia de la diálisis en 17 de los 21 casos, (80,9%) mostrándose la técnica efectiva tanto para las cadenas Kappa como Lambda, con un porcentaje de eliminación por diálisis del 61%, y una reducción final de cadenas superior al 90%, CLLs Lambda (10 casos) tuvieron una eliminación media al final del tratamiento del 85% (rango 76,1-96,9%) CLLs Kappa (11 casos) tuvieron una eliminación media al final del tratamiento del 94% (rango 76,6- 99,6%).

El nivel inicial de CLLs no parece influir en la recuperación de la función renal pues era similar en ambos grupos 11.241 mg/dL en los que recuperaron función renal y 12.193 mg/dL en los que no la recuperaron.

Sin embargo el nivel de fracaso renal medido por creatinina sérica y por filtrado glomerular estimado por MDRD sí que parece influir, creatininas más altas y filtrado glomerular más bajos en los que no recuperaron función renal.

Los niveles de albúmina fueron monitorizados, se infundieron 2 viales de albúmina en todas las sesiones de diálisis según

**TABLA 1.- NIVELES DE ALBÚMINA**

	MIN	MAX	MEDIA
ALBÚMINA INICIAL (mg/dL)	2,1	3,6	2,8
ALBÚMINA 1ª SEMANA (mg/dL)	2,1	3,1	2,6
ALBÚMINA FINAL (mg/dL)	2,2	3,3	2,7
ALBÚMINA 3 MESES (mg/dL)	3,3	4,2	3,6

Unidades de Albúmina en miligramos/decilitro

Min = mínimo; Max= máximo

se describe en el protocolo, los niveles se mantienen estables durante el periodo de tratamiento con hemodiálisis con filtros de HCO, recuperando cifras normales 3,66 mg/dL transcurridos 3 meses de tratamiento. (Tabla 1)

Todos los pacientes eran portadores de catéter temporal yugular. Se realizaron un total de 9 recambios de catéter en 7 pacientes, incluso en el paciente 1 se colocó un catéter permanente de tipo Tesio® debido al largo período de tratamiento (27 sesiones).

Los flujos medios fueron de 250-300 mL/min, como estaban pautados, pero en 8 pacientes y durante 21 sesiones se registraron problemas de flujo o de obstrucción con cifras menores de 200 mL/min.

La coagulación del circuito, de las cámaras o del dializador, y su cambio por otros nuevos, se produjo en 9 pacientes durante 19 sesiones.

Los episodios de hipotensión con cifras de tensión arterial menores de 100mm/Hg de sistólica o sensación manifiesta de bajada de tensión con sudoración, náuseas o malestar se presentaron en 7 pacientes durante 15 sesiones, que se resolvieron mediante la infusión de cantidades variables de suero fisiológico.

Se objetivaron 13 episodios febriles en 6 pacientes con cifras superiores a 37,5°C. Se realizaron hemocultivos que resultaron siempre negativos excepto en 4 pacientes. Los gérmenes encontrados fueron: Escherichia coli (tratado con amoxicilina + clavulánico), Staphylococcus aureus (tratado con daptomicina), Staphylococcus epidermidis (tratado con meropenem) y Klebsiella pneumoniae (tratado con meropenem); coincide que estos 4 pacientes son los mismos a los que hubo que cambiar el catéter. (Tabla 2)

**TABLA 2.- COMPLICACIONES**

	n/n total sesiones*	%
Cambio de catéter	12/244	4,91%
Disfunción catéter	24/244	9,83%
Coagulación circuito	21/244	8,60%
Hipotensión	20/244	8,19%
Fiebre	6/244	2,45%

Tabla con las complicaciones que aparecieron durante las sesiones de diálisis con filtros de HCO

\* Número total de sesiones realizadas: 244

El coste del filtro de HCO Theralite® de Gambro® en nuestro hospital es de 825 euros, el coste de cada vial de Albumina humana al 20% de 50 ml. es de 17,68 euros, el resto del material (líneas, catéter temporal, baño de diálisis, solución de cebado (Prontoprime®), heparina sódica, suero fisiológico, y jeringuilla de 10 cc) tiene un coste de 82,06 euros. Por ello, el coste total de una diálisis HCO es de 942.44. (Tabla 3)

Por otra parte, hemos sumado el total de las sesiones realizadas durante los 21 tratamientos -244- sesiones- y nos da

**Tabla 3.- Coste de la HD con filtros de HCO**

Diálisis, consumibles y drogas	Coste (euros)
DIALIZADOR	825
ALBUMINA	35,36
LINEAS	4,73
BAÑO DIALISIS	3,93
PRONTOPRIME®	3,87
HEPARINA	3,20
SUERO SALINO	0,66
JERINGUILLAS	0,026
CATETER TEMPORAL	65,67
<b>TOTAL</b>	<b>942,44</b>

HD = Hemodiálisis

HCO = Diálisis con filtros high cut off

una media de 11,6 sesiones por paciente lo que hace un total de 10.932 euros de gasto por cada tratamiento.

El coste por sesión de diálisis en nuestro hospital de los años 2011 a 2016 (período estudiado), sumados los gastos de farmacia y suministro (material de diálisis, líneas, líquidos, dializadores, ultrafiltros, catéteres, etc.) ha sido 87,11 euros de media por sesión, datos que pueden recogerse de las memorias del servicio de nefrología. Un paciente habitualmente precisa 3 sesiones semanales, 156 sesiones anuales, cuyo coste total estimamos en 13.589 euros.

Si atendemos al trabajo de Grima<sup>2</sup> la media de supervivencia de los pacientes con Mieloma Múltiple en diálisis es de 20 meses, lo que representa un coste de 260 sesiones x 87,11

**Tabla 4.- EVALUACION ECONÓMICA**

HEMODIALISIS	Nº HD	COSTE HD	TOTAL
HCO	11,6	942,44	10.932
HD CONVENCIONAL	250	87,11	22.648
	<b>AHORRO</b>		<b>11.716</b>

HCO = diálisis con filtros de high cut off; HD = hemodiálisis

Supervivencia calculada 20 meses

Solo coste del fungible y fármacos utilizados durante la hemodiálisis

euros, 22.648 euros en total; por tanto, el ahorro que obtendríamos sería de 11.716 euros. (Tabla 4)

## Discusión

El tratamiento del riñón de mieloma se orienta, a conseguir la reducción de la exposición del riñón a las cadenas ligeras libres (CLL). Esto se lleva a cabo actuando sobre el Mieloma Múltiple mediante tratamiento quimioterápico (dexametasona + bortezomib en primera línea), para reducir su producción, al mismo tiempo que se utilizan como tratamiento coadyuvante, técnicas de depuración extracorpórea para eliminarlas.<sup>(11,12)</sup> La recuperación de la función renal dependerá no solo de la reducción de las CLL circulantes, sino también de la velocidad en la que se consigue esta reducción, tal y como publicó Hutchinson.<sup>(13)</sup>

El primer intento de eliminación de CLL del plasma, se llevó a cabo con plasmaféresis, pero aunque los estudios iniciales parecían prometedores, después se ha comprobado que la eliminación de CLL es escasa, debido a la distribución corporal de CLL (80% extravascular), y que al poseer los plasmafiltros un elevadísimo tamaño de poro, se pierden gran cantidad de otras proteínas esenciales.<sup>(14)</sup>

Recientemente ha aparecido la hemodiafiltración con reinfusión endógena (HFR), es una técnica que combina la convección, difusión y adsorción, en ella se utiliza un dializador capilar de doble cámara, en la primera se utiliza una membrana de muy alta permeabilidad que permite el paso de las CLL sobre todo kappa, se realiza una ultrafiltración y este ultrafiltrado se pasa por un cartucho de resina adsorbtiva en el que quedan toxinas unidas a proteínas y teóricamente las CLL con la ventaja de que no se adsorbe la albúmina, y se infunde una vez regenerado, entre las dos cámaras del dializador.<sup>(15,16)</sup> La segunda cámara del dializador, es una membrana de baja permeabilidad, y en esta se realiza una HD convencional.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la HFR para la eliminación de CLL Lambda, y las reservas que debemos tener por el escaso número de pacientes estudiado, solo podemos decir que la HFR consigue una reducción de CLL Kappa, sin que se produzcan pérdidas de albúmina, pero que se precisan estudios con un mayor número de pacientes, para poder afirmar que es una técnica eficaz para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda del mieloma Múltiple.

En nuestra opinión y una vez revisada la bibliografía, la modalidad de tratamiento con la que se han conseguido mejores resultados<sup>(17,18,19,20)</sup> es la hemodiálisis (HD) con membranas de diálisis de muy alta permeabilidad high-cut-off (HCO), estas membranas tienen un tamaño de poro entre 45 y 60 KDa, y están diseñadas específicamente para el riñón del mieloma,

pero presentan algunos inconvenientes como la elevada pérdida de albúmina, y su elevado coste.<sup>(9,12)</sup>

El tratamiento con filtros de HCO, asegura además buenos resultados tanto para eliminación de cadenas Lambda como Kappa, superando por tanto la limitación que presenta la HFR que solo consigue buenos resultados en eliminación de cadenas Kappa.

Nuestra serie presenta una recuperación de la función renal del 80,9%, Otras series varían desde el 50% publicado por Martín Reyes,<sup>(17)</sup> el 68% de Hutchinson en 2009, el 60% de Peters<sup>(21)</sup> en 2011 y el 86% de Sinisalo<sup>(22)</sup> en 2012, aunque en una serie corta de solo 7 pacientes, siendo este el porcentaje más alto de recuperación encontrado en la literatura. El mayor número de tratamientos 67 los presenta Hutchinson en 2011 con un 63% de recuperación de la función renal. (Tabla 5)

**Tabla 5.- Series de casos: Recuperación renal con HD HCO en pacientes con MM y FRA dependiente de diálisis**

AUTOR	AÑO Publicación	Nº Pacientes tratados	% Recuperación renal (nº)
Hutchinson	2007	5	60% (3/5)
Hutchinson	2009	19	68% (13/19)
Peters	2011	5	60% (3/5)
Heyne	2011	19	74% (14/19)
Hutchinson	2011	67	63% (42/67)
Martín Reyes	2011	6	50% (3/6)
Sinisalo	2012	7	86% (6/7)
Borrego Hinojosa	2013	5	80% (4/5)
Khalafallah	2013	4	75% (3/4)
Tan	2014	6	50% (3/6)
Pernat	2016	28	61% (17/28)
HCUZ	2016	21	81% (17/21)

HD = Hemodiálisis; HCO = Hemodiálisis con filtros de high cut off  
MM = Mieloma Múltiple; FRA = Fracaso renal agudo

Adriano Curti<sup>(23)</sup> en 2016 hace un estudio comparativo entre pacientes que se dializaron con HD convencional o con HCO y llega a la conclusión de que hay un mayor porcentaje de recuperación de función renal en estos últimos.

Los protocolos utilizados difieren algo entre ellos. Por ejemplo Hutchinson y Martín Reyes realizan 5 sesiones diarias de 8 horas de duración para pasar posteriormente a días alternos. Nosotros realizamos diálisis de 6 horas durante 6 días seguidos para continuar con diálisis de 6 horas a días alternos. Pensamos que las sesiones de 6 horas eran más tolerables y presentaban menos complicaciones y para compensarlo aumentamos de 5 a 6 sesiones diarias. El resto de las características dialíticas es muy similar entre todos los protocolos. Referente a las complicaciones que pueden aparecer durante las sesiones de diálisis, los estudios encontrados se centran en valorar el porcentaje de reducción de cadenas y la efectividad del tratamiento, pero no registran apenas las complicaciones. En varios artículos no aparece ningún tipo de complicación al realizar este tratamiento, porque no se regis-

traban en el estudio<sup>(24)</sup> o porque no aparecieron.<sup>(25,26)</sup>

En el artículo de Martín Reyes<sup>(17)</sup> con 6 pacientes y 60 sesiones, el problema más frecuente descrito fue la coagulación del sistema, que ocupó la mitad de las complicaciones, seguido de mal funcionamiento del catéter. En el estudio de Muñoz<sup>(27)</sup> aparecen 2 episodios de coagulación en 9 pacientes, y en el de Mallol,<sup>(28)</sup> con un paciente, casi en todas las sesiones se coaguló el circuito de diálisis.

En nuestra serie las complicaciones más frecuentes fueron los problemas de flujo en 20 sesiones, la coagulación del circuito o los episodios de hipotensión; en cualquier caso, la incidencia de complicaciones parece baja y en ningún caso de gravedad.

Comparándonos con nosotros mismos, este 2016 se presentaron nuestros primeros 13 tratamientos.<sup>(8)</sup> Observamos que los resultados que obtenemos actualmente son prácticamente los mismos, la tasa de recuperaciones apenas varía 77% por 80,9%, la media de sesiones necesarias 11,6 por 11,6. Esto nos podría hacer pensar que se mantendrán en el futuro estos resultados y nos hace confiar en el éxito de la técnica.

También queremos significar que uno de los principales inconvenientes que se relata, su elevado coste, no debe ser un impedimento para su utilización,<sup>(20)</sup> pues realmente es la técnica que se ha demostrado más eficaz y además es coste/eficiente como ha quedado patente en nuestro estudio, aun sin tener en cuenta costes indirectos como el transporte sanitario, gastos de personal durante los meses que el paciente permanecería en hemodiálisis crónica, etc. por tanto, creemos que debe ser la técnica de elección ante un paciente con insuficiencia renal aguda secundaria a riñón de mieloma.

Hemos dejado para el final un estudio que había despertado muchas expectativas "EuLITE". En 2008 se inició este estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con MM diagnosticados de nefropatía por cilindros asociada y que requirían tratamiento con diálisis. Se compararon HD-HCO con HD-HF estándar y se utilizó quimioterapia basada en bortezomib + Dexametasona.

Fueron incluidos 90 pacientes y la diálisis con HCO se llevó a cabo con dos dializadores Baxter-Gambro HCO 1100® de 1,1 m2 en serie, teniendo los pacientes un seguimiento de 2 años. Como conclusión los investigadores comentan que el 62,2% de los pacientes recuperó la función renal y la supervivencia global a los 2 años fue del 66,7%, comparando HD-HCO con HD-HF estándar no se pudieron demostrar mayores tasas de recuperación renal.<sup>29</sup>

En nuestra opinión el estudio no ha aportado la luz que esperábamos, nosotros hemos obtenido unos resultados muy superiores con recuperación suficiente del filtrado glomerular (FG) como para permitir vivir sin diálisis en el 80% de los pacientes.

Esperamos ahora los resultados del estudio MYRE y deseamos que otros estudios se pongan pronto en marcha.

Por último comentar el estudio retrospectivo de Hans publicado en 2016 sobre 59 pacientes, Concluyen los autores "los resultados sugieren un beneficio adicional de HCO-HD en la eliminación de CLLs, con una elevada recuperación de la IRA secundaria a MM" (70,9%), y se afirma que la terapia complementaria con HCO-HD debe ser considerada en todos los pacientes que tiene valores altos de CLLs. <sup>(30)</sup>

Finalmente reconocer también las limitaciones de nuestro estudio.

En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo. En segundo lugar nos parece un número importante de casos para un solo hospital (hospital de referencia en nuestra comunidad autónoma de 1.300.000 habitantes), pero son todavía muy pocos para poder extraer conclusiones definitivas, sin embargo la mayoría de las series publicadas tienen un número similar o incluso menor de pacientes, desde luego en España no existe ninguno con más pacientes. Se necesitan estudios prospectivos con un número considerable de pacientes.

## Conclusiones

1- El Tratamiento combinado de Quimioterapia más diálisis con filtros de HCO ha resultado efectivo para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda secundaria a Mieloma Múltiple en el 80,9% de los casos.

2- El tratamiento resulta coste/eficiente con un ahorro que se puede estimar en más de 11.000 euros/paciente.

## Bibliografía

- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2004;351:1860–73.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Eng J Med*. 2011;364:1046–60.
- Davenport A, Merlini G. Myeloma kidney: Advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3713–8.
- Pendón Ruiz MV, Alvarez MA, Ojeda R, Martín A, Cariacedo J, Caballero J, et al. Eficacia de la hemodiafiltración con regeneración del ultrafiltrado en la reducción de las cadenas ligeras en el mieloma múltiple con insuficiencia renal. *Nefrología*. 2013;33:788–96.
- Daniel T. Grima, Parisa Airia, Cheryl Attard, Colin A. Hutchison. Modelled cost-effectiveness of high cut-off haemodialysis compared to standard haemodialysis in the management of myeloma kidney. *Current Medical Research & Opinion* 2011;27(2):383-391.
- Hutchison CA, Bradwell A, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cutoff hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 745-54
- Álvarez R, Martín F, Abascal JA, Berni A, Dourdil V. y Palomera L "Tratamiento de la ira secundaria a mieloma múltiple con filtro de high cut-off" *Dial Traspl*. 2013;34(1):36-40
- Berni Wennekers A; Martín Azara P; Dourdil Sahun V; Bergasa Liberal B; Ruiz Laiglesia JE; Vernet Perna P; Alvarez Lipe R. et al "13 tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a Mieloma Múltiple con filtros de high cut off." *Nefrología* 2016;36:418-26
- Rafael Alvarez Lipe, Ana Berni Wennekers, Pilar Martín Azara, Jose Esteban Ruiz Laiglesia and Beatriz Bergasa Liberal. "Cost/Effectiveness Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Filters High Cut off" *J Nephrol Ther* 2016, 6:3
- 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*. 1975;36(3):842–54.
- Isaac J, Herrera del Castillo G. El riñón en el mieloma y en las enfermedades de cadenas ligeras y pesadas, En: Hemando L, Aljama P, Arias M (eds). *Nefrología Clínica*. 3 ed. Madrid: Panamericana; 2008. P. 450-60.
- Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead G, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chain by hemodialysis for multiple myeloma in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 886-95
- Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1129-36.
- Álvarez de Lara MA, Martín Malo A, Aljama García P. Nuevas alternativas en el tratamiento del riñón del mieloma. *Nefrología* 2013; 33(4): 443-7.
- Testa A, Dejoie T, Lecarrer D, Wratten M, Sereni L, Renaux JL. Reduction of free immunoglobulin light chains using adsorption properties of haemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Blood Purif* 2010; 30: 34-6.
- Pendón-Ruiz de Mier MV, Ojeda López R, Álvarez de Lara Sánchez MA, Martín Malo A, Aljama García P. Eficacia de la HFR SUPRA en la insuficiencia renal por mieloma múltiple. *Nefrología* 2013; 33(3): 426-8.
- Martín G, Toledo R, Torres A, Sola E, Blanca L, Fuentes L, Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off) Et al *Nefrología* 2012;32(1):35-431
- Khalafallah A, Wuong S, Love S, Mohamed M, Mace R, Khalil R, et al. Early application of High Cut-of Haemodialysis for de novo myeloma nephropathy is associated with long-term dialysis independency and renal recovery. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5: e2013007.
- Basnayake K, Hutchison CA, Kamel D, Sheaff M, Ashman N, Cook M, et al. Resolution of a cast nephropathy following free light chain removal by haemodialysis in a patient with multiple myeloma: a case report. *J*



- Med Case Rep 2008; 2: 380.
- 20 Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, et al. Serum free-light chain removal and supportive care. *Artif Organs* 2008;32:910-7.
- 21 Peters NO, Laurain E, Cridlig J, Hulin C, Cao-Huu T, Frimat L. Impact of free light chain hemodialysis in myeloma cast nephropathy: a case-control study. *Hemodial Int.* 2011;15(4):538-45.
- 22 Sinisalo M, Silvennoinen R, Wirta O. High cut-off haemodialysis and bortezomib-based therapy to rescue kidneys in myeloma-dependent cast nephropathy. *Am J Hematol.* 2012;87:640.
- 23 Adriano Curti, Albin Schwarz, Johannes Trachsler, Yuri Tomonaga and Patrice M. Ambühl Therapeutic Efficacy and Cost Effectiveness of High Cut-Off Dialyzers Compared to Conventional Dialysis in Patients with Cast Nephropathy Published online 2016 Jul 28. doi: 10.1371/journal.pone.0159942
- 24 Kleeberg L, Morgera S, Jakob C, Hocher B, Schneider M, Peters H, et al. Novel renal replacement strategies for the elimination of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy. *Eur J Med Res.* 2009;14:47-54.
- 25 Borrego J, Perez MP, Biechy M, Merino E, Sánchez MC, García MJ, et al. Tratamiento con hemodiálisis larga con filtros de alto cut-off en la nefropatía por cilindros del mieloma: nuestra experiencia. *Nefrología.* 2013;33:515-23.
- 26 Echabe L, Iturralde I, González E, Tellería A, Rodrigo T, Rivas M. Hemodiálisis con filtro de alta permeabilidad para eliminación de cadenas ligeras en pacientes con mieloma. *EnfermNefrolvol* 16 supl. 1 2013;95-96
- 27 Muñoz RI, Gallardo I, Neyra P, Torres A, Romero MA, Hernando A, et al. Hemodiálisis con membrana de alto poro en el fracaso renal agudo por cadenas ligeras del mieloma múltiple: resultados a 3 años de un estudio protocolizado en un centro. *Nefrología.* 2012;32(Sup. 3):112.
- 28 Mallol A, Folch MJ, Renau E, Cerrillo V. Hemodiálisis con dializadores de poro grueso para tratar el fracaso renal agudo del paciente con mieloma. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2011;14:132-5.
- 29 Mark Cook, Colin Hutchison, Lesley Fifer, Julian Gillmore, Nils Heyne, High Cut-off Haemodialysis (HCO-HD) does not improve outcomes in Myeloma cast nephropathy: Results of European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EULITE). et al (Abstract release date: May 19, 2016) EHA Learning Center. Cook M. Jun 10, 2016.
- 30 Hans U. Gerth, Michele Pohlen, Dennis Görlich, Gerold Thölking, Martin Kropff, Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study et al. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0154993.