

FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A SOBREVIDA RENAL Y MORTALIDAD DEL COMPROMISO RENAL DEMOSTRADO POR BIOPSIA ASOCIADO A GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Sebastián Gómez Jiménez ^a

Simón Cano Rodas ^b

^a Residente de Nefrología. Facultad de medicina, Universidad de Antioquia. Departamento de Nefrología. Carrera 51D #62 – 29. Medellín, Colombia. sebastian.gomez28@udea.edu.co.

^b Residente de Nefrología. Facultad de medicina, Universidad de Antioquia. Departamento de Nefrología. Carrera 51D #62 – 29. Medellín, Colombia. simon.cano@udea.edu.co.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores pronósticos de los pacientes con gammapatía monoclonal con compromiso renal respecto a la supervivencia renal y mortalidad. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de 98 pacientes mayores de 18 años con compromiso renal por gammapatía monoclonal demostrado por biopsia. Para el análisis de supervivencia renal y del paciente se utilizó el método de Kaplan Meier, se compararon curvas de supervivencia renal de acuerdo con el diagnóstico histológico y se utilizó el Log Rank Test. Para determinar los factores predictivos al momento de la biopsia que se correlacionan con la muerte se realizó análisis univariado y multivariado de cox. **Resultados:** El requerimiento de terapia de reemplazo renal se relacionó con el desenlace combinado de enfermedad renal crónica terminal y muerte (HR 4.86 IC 2.01-11.79). Una tasa de filtración glomerular en el momento de la biopsia menor de 30ml/min/1.73 se correlacionó con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica terminal (HR 4.02 IC 1.38-11.71). La amiloidosis y edad mayor de 60 años son factores asociados con mayor mortalidad (HR 2.38, IC 1.22-4.86 y 1.96 IC 1.06-3.61 respectivamente), **Conclusiones:** El requerimiento de terapia de reemplazo renal y la tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 se asoció con desenlaces adversos en pacientes con gammapatía monoclonal de significado renal. La amiloidosis y la edad son factores relacionados negativamente con la supervivencia del paciente.

PALABRAS CLAVE

Paraproteinemias. monoclonal gammopathy of undetermined significance. Renal insufficiency, Chronic. Amyloidosis. monoclonal gammopathy of renal significance

INTRODUCCIÓN

La gammapatía monoclonal se define por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en plasma, orina o ambas que es producida usualmente por una célula plasmática clonal o menos comúnmente por linfocitos B. La gammapatía se clasifica dependiendo del compromiso de órgano blanco y la carga clonal. El mieloma múltiple (MM) requiere para su diagnóstico un porcentaje de células clonales en médula ósea mayor o igual al 10% o la presencia de un plasmocitoma extramedular. A esto se debe sumar un evento definitorio de MM como lo es el daño de órgano dado por hipercalcemia (mayor a 1 mg/dL por encima del valor de normalidad o mayor de 11mg/dl), insuficiencia renal (creatinina mayor 2 mg/dL o depuración de creatinina menor de 40 mL/min), anemia (hemoglobina 2 gr/dL bajo el límite superior o menor 10 gr/dL) o las lesiones líticas. Los biomarcadores de malignidad como un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea mayor al

60%, relación de cadenas livianas mayor o igual a 100 o más de una lesión focal en la resonancia magnética también hacen parte de los criterios diagnósticos. (1) (2).

El MM usualmente es precedido por una lesión premaligna denominada gammapatía monoclonal de significado no determinado (MGUS) (3,4), en el cual hay ausencia de los eventos definitorios de MM. Por otra parte, el mieloma asintomático es una etapa intermedia entre el MGUS y el MM definido por una proteína monoclonal mayor o igual a 30 gr/L, una proteína monoclonal urinaria mayor de 500 mg en 24 horas o células plasmáticas en médula ósea entre 10 y 60% en ausencia de eventos definitorios de MM o amiloidosis(2).

El riñón es un órgano que puede ser comprometido en las malignidades hematológicas. El daño puede deberse a depósito de uno o varios componentes de las inmunoglobulinas tanto en el glomérulo como en los vasos sanguíneos, así como toxicidad u obstrucción tubular; entre otros mecanismos (5). En años más recientes se ha descrito que existe daño renal en pacientes con gammapatía monoclonal que no cumplen criterios para MM, macroglobulinemia de Waldenström (MW) o leucemia linfocítica crónica (LLC). En este contexto el término MGUS no es correcto porque sí hay una repercusión clínica determinada. Por esta razón se propuso el término gammapatía monoclonal con significado renal (MGRS)(6). Esta consiste en evidencia de lesión renal producida por una inmunoglobulina monoclonal en presencia de una clona de células B o células plasmáticas que no causa complicación tumoral o cumple criterios para una terapia hematológica específica. Esto incluye diversas lesiones renales que se diferencian por los hallazgos en la inmunofluorescencia y la apariencia a la microscopía electrónica, como lo son la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD), la glomerulonefritis proliferativa con depósitos de inmunoglobulina monoclonal (PGNMID), la glomerulopatía C3 asociada a gammapatía monoclonal entre otros. Una vez la condición hematológica progresa a un MM establecido, una MW o una LLC avanzada, ya no se considera MGRS (7).

La prevalencia del MGUS se relaciona con el grupo de edad encontrándose en el 3.2% de las personas mayores de 50 años, 5.3% de los mayores de 70 años y 7.5% de los pacientes mayores de 85 años (8). Tiene una mayor frecuencia en afroamericanos y el riesgo de progresión a MM es del 1% por año (9,10). En pacientes con gammapatía monoclonal sometidos a biopsia renal se ha encontrado que hasta el 40% pueden presentar una lesión compatible con MGRS, mientras que el 60% tenían lesiones no asociadas a la proteína monoclonal, siendo la proteinuria mayor de 1.5 gr/día, la hematuria y la elevación de la relación de cadenas livianas los mayores predictores para la aparición de MGRS (11).

En estudios previos se ha encontrado progresión a enfermedad renal terminal del 33% en pacientes con MGRS, 57% en MM y 5.3% con MGUS (12), mientras que otros han reportado tasas en el MGUS hasta de 38%(13). Khera y colaboradores (14) encontraron que la supervivencia renal en pacientes con MGRS era del 81.6% a 24 meses y que, al momento del diagnóstico, 34.1% tenían enfermedad renal crónica (ERC) grado 2-3b; 46.3% ERC grado 4 y 9.8% ERC grado 5. Ellos no lograron relacionar la supervivencia renal con el grado de atrofia tubular (13–15).

En Colombia, un estudio multicéntrico que incluyó 890 pacientes con MM reportó que la mayoría de los pacientes tenían enfermedad hematológica avanzada. De estos, un poco más de la mitad se clasificaban en estadio III del ISS (International Staging System classification) (16). Esto representó una gran diferencia con publicaciones previas de otros países.

En un estudio realizado en Medellín, con 102 biopsias renales de pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal; el diagnóstico más común fue el riñón de mieloma (31.2% de los

pacientes); seguido de amiloidosis AL (29.4%); con una media de creatinina al momento de la biopsia de 2.7 mg/dL (17), evidenciando un 50.3% de la población con clasificación en ISS grado III (16), evidenciando una presentación más avanzada de la enfermedad. Adicionalmente las tasas de respuestas en esta población fueron menores al comparar con otros estudios, todo esto indica que la población nuestra difiere de otras poblaciones probablemente explicado por el acceso a sistemas de salud y disponibilidad de trasplante.

En estudios previos se ha encontrado una relación entre la presencia de gammapatía monoclonal y la enfermedad renal (4,9,10,15) sin embargo no conocemos en nuestro entorno los factores pronósticos relacionados con la supervivencia renal ni de mortalidad en pacientes con compromiso renal por gammapatía monoclonal. Este conocimiento sería importante dado que la población colombiana tiene un pronóstico de base peor por el diagnóstico tardío.

Debido a lo anterior se quiere con este estudio determinar los factores pronósticos de los pacientes con gammapatía monoclonal con compromiso renal respecto a la sobrevida renal y mortalidad ya que esto permitirá un inicio de tratamiento más temprano y probablemente mejorar los desenlaces de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y pacientes

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de 98 pacientes con compromiso renal por gammapatías monoclonales demostrado por biopsia de riñón. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de todos los sujetos mayores de 18 años, con diagnóstico de compromiso renal por gammapatía monoclonal confirmado por biopsia, que consultaron entre el año 2011 hasta el año 2022 al Hospital San Vicente Fundación y el Hospital Alma Mater de Antioquia los cuales son centros de alta complejidad de la ciudad de Medellín – Antioquia y cuyas biopsias renales se evalúan por el departamento de patología de la Universidad de Antioquia. Se excluyeron pacientes con datos clínicos incompletos, siendo los más relevantes para esta decisión los requeridos para evaluar el desenlace propuesto (Creatinina sérica al momento de la biopsia, proteinuria en 24 horas, diagnóstico de lesión renal aguda, requerimiento de terapia de reemplazo renal, enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y necesidad de diálisis permanente durante el seguimiento).

Patología renal

La base del estudio fueron las biopsias renales realizadas bajo indicación del médico nefrólogo tratante en los pacientes con sospecha de neoplasia hematológica con compromiso renal (proteinuria mayor de 500 mg en 24 horas, hematuria mayor de 3 glóbulos rojos por campo de alto poder, TFG menor de 60 mL/min/1.73, síndrome nefrótico). No hay casos de biopsias renales tomadas por protocolo en el contexto de cualquier gammapatía monoclonal. Todas las biopsias fueron analizadas por un nefropatólogo experto usando microscopía de luz, tinción de rojo Congo, e inmunofluorescencia que incluía cadenas Kappa y Lambda. En algunos casos también se realizó microscopía electrónica.

Variables

Se recolectaron variables demográficas, clínicas, histológicas y de laboratorio, las variables sociodemográficas incluían la edad en años y el género, entre las variables clínicas se recolectaron la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes, el diagnóstico de gammapatía monoclonal determinado por el médico tratante en el momento de la hospitalización, en los pacientes con MM la clasificación ISS (Estadio 1 si B2microglobulina <3.5 mg/dL y albúmina \geq 3.5 gr/dL; 2 si B2microglobulina <3.5 mg/dL y albúmina <3.5 gr/dL o B2microglobulina 3.5-5.5 mg/dL y 3 si B2microglobulina >5.5 mg/dL), el diagnóstico de lesión renal aguda según la clasificación KDIGO. Entre las variables de laboratorio se recolectaron el nitrógeno ureico (BUN), la creatinina, la hemoglobina, calcio, la relación de cadenas livianas, la presencia de hematuria definida por la presencia de \geq 3 glóbulos rojos por campo de alto poder en uroanálisis, las proteínas en orina de 24 horas en miligramos. Entre las variables histológicas se recolectó el número de glomérulos, el porcentaje de glomérulos esclerosados, la inmunofluorescencia, la fibrosis y atrofia tubular, tinción de rojo Congo y el diagnóstico histológico final. Se definió la presencia de ERCT como la aparición de cualquiera de las siguientes condiciones: Enfermedad renal terminal (TFGe <15 ml por minuto por 1,73 m² durante al menos 3 meses) o terapia de reemplazo renal permanente (diálisis por más de 3 meses o trasplante renal). Para determinar el desenlace de mortalidad se buscó en las historias clínicas y en la base de datos del ministerio de salud www.adres.gov.co para confirmar el estado vital.

Supervivencia renal y del paciente

La supervivencia renal se definió como el intervalo de tiempo desde la fecha de la biopsia renal inicial hasta la aparición de cualquiera de las siguientes condiciones: Enfermedad renal terminal (TFGe <15 ml por minuto por 1,73 m² durante al menos 3 meses) o requerimiento de terapia de reemplazo renal (diálisis por más de 3 meses o trasplante renal).

La supervivencia del paciente se definió como el intervalo de tiempo desde la fecha de la biopsia renal hasta la muerte definida como mortalidad por todas las causas o la censura para el análisis de supervivencia como la última fecha de valoración del estado vital por parte de los investigadores (30 de marzo 2023).

El estudio cuenta con aprobación por parte del comité de ética de las instituciones involucradas (HUSVF, HAMA).

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como medias o medianas, según su distribución, con las respectivas medidas de dispersión como desviación estándar y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias relativas (porcentajes). Para comparar las características demográficas, clínicas, de laboratorio e histológicas de acuerdo con el estado vital se realizaron estadísticos descriptivos utilizando el chi-cuadrado para las variables categóricas y la t de student o la U de Mann-Whitney para las variables continuas dependiendo si tenían una distribución normal o no, respectivamente.

Realizamos análisis de supervivencia renal por el método de Kaplan Meier para determinar la progresión desde la biopsia renal hasta la ERTC, para comparar curvas de supervivencia renal de acuerdo con el diagnóstico histológico se utilizó el Log Rank Test.

Para determinar los factores predictivos de ERTC realizamos análisis univariados y multivariados de riesgos proporcionales de cox. Las variables con una p menor de 0.25 en las regresiones univariadas de cox se introdujeron en el modelo multivariado. El análisis multivariado se ajustó por edad, TFG por CKD EPI, requerimiento de terapia de reemplazo renal, presencia de lesión renal aguda según la clasificación KDIGO y la presencia o no de amiloidosis.

De igual forma, realizamos análisis de supervivencia del paciente por el método de Kaplan Meier para determinar la progresión desde la biopsia renal hasta la muerte. Para determinar los factores predictivos al momento de la biopsia que se correlacionan con la muerte, se realizó análisis univariado y multivariado de cox. Las curvas de supervivencia renal de acuerdo con la presencia o no de amiloidosis se compararon usando el Log Rank Test.

Los resultados de los análisis univariados y multivariados de cox se reportan como Hazard ratio (HRs) con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). Teniendo en cuenta que la muerte del paciente se puede presentar antes de la ocurrencia de la ERTC se realizó un análisis exploratorio por riesgos competentes, expresándose como sHR (subhazard ratio).

Por último, teniendo en cuenta que hasta 1/3 parte de los pacientes tenían compromiso amiloide en la biopsia renal, se realizó un análisis de sensibilidad por medio de una regresión logística para explorar los factores clínicos y paraclínicos al momento de la biopsia que se correlacionan con el diagnóstico histológico de amiloidosis.

Todos los análisis se realizaron usando STATA statistical software, versión 16 (College Station, TX: Statacorp LP).

RESULTADOS

Se analizaron 98 pacientes (figura 1), la media de edad fue de 61 años (D.E \pm 11) y 58% eran de sexo masculino. 40% tenían antecedente de hipertensión arterial y 16% de diabetes mellitus. La neoplasia asociada más frecuente fue el MM (80%) y la mayoría de estos pacientes tenían enfermedad avanzada al momento del diagnóstico (ISS de 3, 64%). La quimioterapia prescrita con mayor frecuencia fue CyBOR-D. Al momento de la biopsia renal; la mediana de TFG y de creatinina fueron 26 mL/min/1,73 m² (R.I 13 - 57) y 2,4 mg/dL (R.I 1,2 - 4), respectivamente; con una mediana de proteinuria en 24 horas de 4556 mg (R.I 2254 - 8497). La hematuria se presentó en 28% de los pacientes. En la presentación clínica inicial 42% de los pacientes presentaron lesión renal aguda KDIGO 3 (tabla 1). 39% de la cohorte requirió diálisis en algún momento y el 26% requirieron esta terapia de forma permanente. La mortalidad global fue del 46% y la frecuencia de ERCT fue de 31%. El diagnóstico histológico más frecuente fue el riñón de mieloma (85%). En un 31% de las biopsias se documentó amiloidosis. La mediana del IFTA fue del 10% (tabla 2).

De los pacientes que presentaron ERCT, la mediana de creatinina fue de 3.8 mg/dL (R.I. 2.5 - 7.3) comparado con 1.8 mg/dL (R.I. 0.9 - 3.3) ($p < 0.001$). No hubo diferencia en la proteinuria o en la presentación de síndrome nefrótico entre los pacientes con ERCT y sin esta. Los pacientes con ERCT tuvieron mayor mortalidad (69% vs 36%, $p < 0.002$) y mayor requerimiento de diálisis (90% vs 17%, $p < 0.001$); comparado con los pacientes sin ERCT (tabla 3). Se encontró que los pacientes con amiloidosis se presentaron con mayor proteinuria (8343 mg vs 3407 mg, $p < 0.011$) y menores niveles de creatinina sérica (1.4 mg/dL vs 2.6 mg/dL, $p < 0.001$).

La presencia de amiloidosis y edad mayor de 60 años se correlacionaron con una menor supervivencia del paciente (HR para mortalidad 2.38 IC 1.22-4.86 y 1.96 IC 1.06-3.61 respectivamente), mientras que una TFGe en el momento de la biopsia menor de 30ml/min/1.73 se correlacionó con una peor supervivencia renal (HR para ERTC 4.02 IC 1.38-11.71). El requerimiento de terapia de reemplazo renal se relacionó con el desenlace combinado de ERTC y muerte (HR 4.86 IC 2.01-11.79) (Tabla 4).

La supervivencia al año y a los 5 años de los pacientes sin amiloidosis fue del 87% y del 55% respectivamente, mientras que los pacientes con diagnóstico de amiloidosis presentaron una supervivencia al año del 59% y a los 5 años del 29% (p 0.02), igualmente el diagnóstico de amiloidosis se correlacionó con un peor pronóstico al comparar con otros diagnósticos histológicos con una sobrevida a los 5 años de 29% en contraste con un 49% en pacientes con riñón de mieloma y 79% en pacientes con tubulopatía proximal por cadenas livianas (p 0.05).

Los pacientes con TFG menor de 30 ml/min/1.73 tuvieron una supervivencia renal al año, 5 años y 9 años de 56%, 54% y 45% respectivamente, en contraste con 89%, 89% y 89% en los pacientes con TFG mayor a este punto de corte (p 0.001) (figura 2A) y este mismo valor de TFGe se asoció con una menor sobrevida del paciente (Figura 2B). Igualmente se encontró que el requerimiento de terapia de reemplazo renal en el momento de la biopsia se relacionó con una menor sobrevida renal (p<0.001) y del paciente (p 0.01) (Figura 2C y 2D). Cuando se compararon los diagnósticos histológicos, la tubulopatía proximal tuvo mejor pronóstico vital comparado con otros diagnósticos (Figura 2F).

La tasa de filtración glomerular mayor de 60 ml/min y la presencia de síndrome nefrótico son factores asociados con la posible presencia de amiloidosis; no encontrando relación la presencia de hematuria ni edad mayor de 60 años. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte retrospectiva evaluamos pacientes que fueron sometidos a biopsia renal entre los años 2011 hasta 2022 de un hospital de alta complejidad de la ciudad de Medellín con diagnóstico de gammapatía monoclonal con compromiso renal demostrado por biopsia.

La epidemiología de gammapatía monoclonal cambia con la edad, siendo menos frecuente en menores de 50 años(18). Su prevalencia es mayor luego de la sexta década de la vida, siendo para el MGUS de 2.4%(19), con una edad media para el diagnóstico de 70 años (20). En mayores de 70 años la prevalencia es de 5.3% y en mayores de 85 es de 7.5%,(8) la edad promedio de aparición de MGRS es de 62.5+/- 9.1 años(21) con una prevalencia aproximada de 1.5 a 6% de los pacientes con MM(22,23). Barward y cols. realizaron un análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de MGRS encontrando una media de edad de 50 años (24). En la ciudad de Medellín se describieron las características de pacientes con gammapatía renal y compromiso renal de 102 pacientes, encontrado una mediana de edad de 62 años, con la mayoría de pacientes encontrándose en el rango de 50 a 70 años (68%)(17). Nuestra población presentó características similares a los estudios previamente mencionados, con una media de edad de 61 años (D.E 11 años), con mayoría de población de género masculino (58%).

Paueksakon y cols. realizaron un estudio de biopsias tomadas en pacientes con evidencia de una proteína monoclonal, diagnóstico de compromiso renal por depósito de una paraproteína o ambas. En el grupo de pacientes con proteína monoclonal detectada en electroforesis sérica o en orina se encontró que el 36% presentaron compromiso renal por depósito de una paraproteína (25). Klomjit y cols. en un estudio similar encontraron lesiones de MGRS en 64 de 160 pacientes (40%) con gammapatía monoclonal(11). De los 98 pacientes que tenían compromiso renal asociado a gammapatía monoclonal de nuestra institución, sólo cuatro pacientes (4%) cumplían con la definición de MGRS, mientras que el resto cumplieron criterios para neoplasia hematológica, siendo la más frecuente el MM (79%). En un estudio observacional de 2935 pacientes con diagnóstico de MGUS, 1,5% de los pacientes cumplieron criterios para MGRS, estos pacientes progresaron a MM en un 18% de los casos, comparado con 3% del grupo sin MGRS ($p < 0.01$, HR 3.3 IC 1,5 – 7,4),(23) esta progresión más rápida de MGUS a MM pudiese explicar la baja cantidad de casos con MGRS en nuestro estudio, ya que nuestros pacientes se presentaron en estadios tardíos de la enfermedad.

El compromiso renal de las gammapatías es diverso, y sus manifestaciones clínicas dependen del tipo de lesión que generen, como aproximación general, el daño glomerular se puede manifestar como síndrome nefrótico o nefrítico, siendo el primero más común en enfermedades como la amiloidosis y la enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal (MIDD), por el contrario la alteración tubulointerstitial usualmente se manifiesta con proteinuria tubular, alteración en los electrolitos, síndrome de Fanconi y puede además cursar con lesión renal aguda (26–29). La falla renal es una patología común en pacientes diagnosticados con MM, con una incidencia en estos pacientes de 18 a 56% (30). En estudios previos limitados a pacientes con diagnóstico de MGRS la clínica se ha manifestado con proteinuria en un 66%, seguido de hematuria en un 31 %, disfunción renal con proteinuria 29% y disfunción renal aislada en un 4% (24). Nosotros encontramos una mediana de proteinuria que se encontraba en rango nefrótico (4,5 gr en 24 horas), con una frecuencia de hematuria del 28%, teniendo un comportamiento agresivo, ya que la lesión renal aguda se presentó en un 62% de los pacientes, siendo la mayoría (42%) clasificados como KDIGO 3 en el momento del diagnóstico de la lesión renal.

Al igual que el estudio realizado en la ciudad de Medellín donde el diagnóstico histológico más frecuente fue el riñón de mieloma (31%) seguido de la amiloidosis AL (29%) (17), nosotros encontramos que el diagnóstico más frecuente fue el riñón de mieloma (85% de los casos), con una frecuencia de amiloidosis AL del 31%, sólo 4 de los pacientes de nuestro estudio tenían diagnóstico de MGRS. En el estudio de Barward y cols (24), 33 de los 48 pacientes pertenecientes a este subgrupo tenían diagnóstico de amiloidosis AL, siendo este el diagnóstico más frecuente.

En estudios previos se ha reportado enfermedad renal terminal del 33% en pacientes con MGRS, 57% en MM y 5.3% con MGUS, mientras que otros han reportado tasas en el MGUS hasta de 38%. En el año 2019 Khera y colaboradores publicaron el seguimiento de pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia MGRS en centros del Reino Unido e Irlanda con un seguimiento medio de 43.9 meses encontrando una supervivencia renal del 81.6%, de todos los pacientes en el momento del diagnóstico el 34% tenían ERC grado 3-3b de base, 46.3% grado 4 y 9.8% tenían grado 5, en este estudio no se logró relacionar la supervivencia renal con el grado de atrofia tubular, sin embargo no se tenía el dato de atrofia tubular en gran parte de los pacientes (12)(13–15). En nuestro estudio se encontró que el 31% de los pacientes llegaron a tener ERC grado 5 y del total de pacientes; el 26% requirió diálisis permanente. El porcentaje de pacientes que no recibió diálisis a pesar de tener ERC grado 5 fue debido a rehusar el tratamiento o por muerte antes de recibirla. Esto es similar a lo descrito por Alfano et al(15) quienes encontraron que el 32.2% de los pacientes con gammapatía monoclonal llegaron hasta ERC grado 5 o requirieron diálisis siendo el MM el que más aportó a esta

cifra: 38% de los pacientes con MM terminaron con dicho desenlace. Pero nuestro resultado fue inferior al de Nasr et al (31) que demostró, con un seguimiento promedio de 25 meses, que el 39% de los pacientes con enfermedad por depósitos de inmunoglobulina monoclonal progresaban a ERC terminal. Otros estudios han demostrado que es variable la progresión a ERC terminal dependiendo del compromiso renal, siendo hasta 57% para LCDD y el más bajo de 17% para la glomerulopatía inmunotactoide (ITGN) (32). En el presente estudio, adicionalmente se encontró que tienen peor sobrevida del paciente aquellos pacientes que tienen compromiso histológico renal por mieloma o mixto (mieloma y amiloidosis) que aquellos pacientes que únicamente presentaban tubulopatía por cadenas ligeras ($p < 0.05$) (figura 2F).

La mortalidad varía entre los diferentes estudios y puede deberse a factores como el tipo de compromiso renal por la gammapatía, estadio inicial de la enfermedad hematológica o la necesidad de diálisis al momento del diagnóstico. Para MM la mortalidad varía entre 38% y 52.3% (33)(13). En estudios previos se han reportado los desenlaces de pacientes con amiloidosis, encontrando tiempo medio de sobrevida de 9.2 meses con 25% de los pacientes vivos a 30 meses(34), lo que es similar a nuestro estudio en donde la sobrevida de los pacientes con amiloidosis fue del 36% a 3 años. Mutchar y colaboradores compararon los desenlaces de pacientes basados en el año de diagnóstico de la amiloidosis (2000-2004, 2005-2009 y 2010 a 2014), encontrando que la mortalidad temprana a 6 meses es menor en periodos más recientes (24 vs 25 vs 37% $p < 0.01$) siendo esto cierto en pacientes sometidos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas como los que no fueron sometidos a este procedimiento, igualmente la sobrevida mejoró con tasas de supervivencia de 54 vs 42 vs 31% a 4 años ($p < 0.001$), siendo este último valor cercano a la sobrevida de nuestros pacientes a 5 años. La presencia de proteinuria en rango nefrótico y una TFGe mayor de 60 ml/min/1.73 fueron predictores de encontrar amiloidosis en la biopsia renal, identificar estas variables puede ser importante para un uso temprano de ayudas como biomarcadores e imágenes para dar un tratamiento temprano en este grupo de pacientes con una sobrevida corta. Si bien existen múltiples test pronósticos en pacientes con amiloidosis (34–36) no se recolectó en nuestro estudio biomarcadores ni medidas ecocardiográficas para clasificar a estos pacientes, sin embargo, como se mencionó anteriormente, los desenlaces respecto a la sobrevida son similares a los reportados en otros estudios. Una de las primeras clasificaciones creadas para evaluar pronóstico en MM fue la descrita por Durie y Salmon en 1975 (37). Aunque su uso no es tan frecuente en la actualidad; en ella la sobrevida renal era menor en pacientes con creatinina sérica mayor de 2 mg/dL, comparado con valores inferiores (13 vs 53 meses, respectivamente). Similar a nuestro estudio, la sobrevida fue menor en aquellos pacientes con TFGe menor de 30 ml/min que equivaldría a una creatinina promedio de 2.3 mg/dL en nuestra población (promedio edad 61 años, CKD-EPI).

Previamente se había descrito en Latinoamérica, en un estudio de 27 pacientes con gammapatía monoclonal de significado renal, el 30% requirió diálisis y de esos, el 50% quedó dependiente de la misma (38). Esto se asocia con nuestros resultados en donde, de forma combinada, la necesidad de TRR es un factor de riesgo para ERCT y muerte.

En nuestro caso, la presencia de amiloidosis no se relacionó con una menor supervivencia renal a pesar de que la proteinuria fue mayor de 5 gr en 24 horas. En un estudio previo se encontró que la TFG menor de 50 ml/min/1.73 y la proteinuria mayor de 5 gr son factores de riesgo para predecir la necesidad de diálisis, con un riesgo a dos años de cero a tres por ciento en casos con TFG conservada

y proteinuria baja en contraste con riesgo de 60 a 75% si tiene compromiso de la TFG y proteinuria mayor a 5 gramos. (39,40)

Previamente se ha demostrado la importancia de un diagnóstico temprano para evitar desenlaces adversos incluidos la mortalidad y la progresión de la enfermedad renal terminal (41)(14). La clasificación ISS, descrita por Greipp et al en 2015(42) es una herramienta sencilla basada en 2 laboratorios: Albúmina sérica y B2 microglobulina y que ha demostrado correlacionarse con sobrevida en los pacientes con MM así como mayor frecuencia de falla renal en estadios avanzados. En Colombia se ha descrito la evolución de 890 pacientes en 14 centros encontrando que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, evidenciando un 50.3% de la población con clasificación en ISS grado III, en comparación con descripciones internacionales en los que estos pacientes representan un 19 a 28% de los casos, evidenciando una presentación más avanzada de la enfermedad. Adicionalmente las tasas de respuestas en esta población fueron menores al comparar con otros estudios. Todo esto indica que la población nuestra difiere de otras poblaciones probablemente explicado por el acceso a sistemas de salud y poca disponibilidad de trasplante (16). Entre los pacientes con MM de nuestra muestra, la mayoría de ellos presentaban un estadio de la enfermedad avanzado demostrado por una clasificación ISS de 3 (52%) y esto pudiese explicar en parte la proporción de pacientes que necesitaron tanto diálisis y como los que fallecieron.

En el análisis exploratorio por riesgos competentes se evidencia que el requerimiento de terapia de reemplazo renal (sHR 32.7, IC 5.53-193, p 0.0001) al momento de la biopsia permanece como el factor de riesgo principal para el desenlace de ERTC. Al ajustar por edad mayor de 60 años, TFG menor de 30 ml/min/1.73 y presencia o no de amiloidosis, la amplitud del intervalo de confianza y el valor del estimado puntual probablemente se relacionan con el pequeño tamaño de muestra para el análisis de riesgos competentes, donde finalmente había 24 pacientes que fallecieron sin presentar el desenlace de ERTC.

Este estudio tiene limitaciones como lo son los sesgos de clasificación, confusión e información, para disminuir la posibilidad de los mismo, se excluyeron historias con datos incompletos, se definieron claramente las variables y los autores estaban entrenados para realizar una búsqueda rigurosa de la información. Sus fortalezas incluyen el tipo de población y la disponibilidad completa de variables histológicas por la rigurosidad de la recolección.

CONCLUSIÓN

El requerimiento de terapia de reemplazo renal y la tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 se asoció con desenlaces adversos en pacientes con gammapatía monoclonal de significado renal. La amiloidosis y la edad son factores relacionados negativamente con la supervivencia del paciente.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med.

2021 May;384(20):1931–41.

2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Nov 1;15(12):e538–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439696/>
3. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418–22.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* [Internet]. 2009;113(22):5412–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179464/>
5. Pauksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Nov 22];42(1):87–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830460/>
6. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Femand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: When MGUS is no longer undetermined or insignificant [Internet]. Vol. 120, *Blood*. *Blood*; 2012 [cited 2020 Nov 22]. p. 4292–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047823/>
7. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D’Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Nov 22];15(1):45–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510265/>
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 30 [cited 2021 Mar 14];354(13):1362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571879/>
9. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2021 Nov 22];107(3):904. Available from: </pmc/articles/PMC1895893/>
10. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 21 [cited 2021 Nov 22];346(8):564–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11856795/>
11. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and predictors of finding Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2020 Nov 22];31(10):2400–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747354/>

12. Heilman RL, Velosa JA, Holley KE, Offord KP, Kyle RA. Long-term follow-up and response to chemotherapy in patients with light-chain deposition disease. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(1):34–41.
13. Tang X, Wan F, Yu J, Li X, Yang R, Zhu B. Clinicopathological characteristics of patients with paraproteinemia and renal damage. *Eur J Med Res [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 22];26(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217367/>
14. Khera A, Panitsas F, Djebbari F, Kimberger K, Stern S, Quinn J, et al. Long term outcomes in monoclonal gammopathy of renal significance. *Br J Haematol [Internet]*. 2019 [cited 2021 Nov 23];186(5):706–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141168/>
15. Alfano G, Delrio A, Fontana F, Mori G, Cazzato S, Ferrari A, et al. Clinical Presentation, Renal Histopathological Findings, and Outcome in Patients with Monoclonal Gammopathy and Kidney Disease. *Int J Nephrol [Internet]*. 2021 [cited 2021 Nov 23];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094600/>
16. Abello V, Mantilla WA, Idrobo H, Sossa CL, Salazar LA, Pena A, et al. Real-World Evidence of Epidemiology and Clinical Outcomes in Multiple Myeloma, Findings from the Registry of Hemato-Oncologic Malignancies in Colombia, Observational Study. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]*. 2022;22(6):e405–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.12.009>
17. Jairo I, Juliana B, Taborda A, Ospina S, Arias luis fernando. Compromiso renal en gammopatías monoclonales. *Rev Española Patol*. 2022;55(1):4–11.
18. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, Kyle RA, Katzmann JA, Murata K, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10–49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Cancer J*. 2017 Oct;7(10):e618.
19. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1537–42.
20. Ho M, Patel A, Goh CY, Moscvin M, Zhang L, Bianchi G. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3111–25.
21. Menè P, De Alexandris L, Moioli A, Raffa S, Stoppacciaro A. Monoclonal gammopathies of renal significance: renal biopsy and beyond. *Cancers (Basel) [Internet]*. 2020 [cited 2020 Nov 22];12(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629844/>
22. Shaik M, Al-Janadi A. Long Term Survival of Monoclonal Gammopathy of Renal Significance (MGRS): An Analysis of Nhanes III. *Blood [Internet]*. 2014 Dec 6;124(21):4849. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4849.4849>
23. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, Prokop W, Neuwirt H, Gunsilius E. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget*. 2018 Jan;9(2):2344–56.
24. Barwad A, Bajaj V, Singh G, Dinda AK, Sahoo RK, Kumar L, et al. Monoclonal Gammopathy

of Renal Significance: Histomorphological Spectrum at a Tertiary Care Center. *Glomerular Dis.* 2022;2(4):153–63.

25. Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy: Significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Mar 13];42(1 SUPPL. 2):87–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830460/>
26. Jain A, Haynes R, Kothari J, Khera A, Soares M, Ramasamy K. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019 Aug;3(15):2409–23.
27. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Femand J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698–711.
28. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, Nguyen, T. Q. Dendooven A, Vos J, Croockewit AJ, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med.* 2019;77(7):243–54.
29. Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Deroure B, Fakhouri F, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1339–49.
30. Kitchlu A, Chan CT, Leung N, Chen S, Latcha S, Tam P. Perspectives From an Onconephrology Interest Group: Conference Report. *Can J kidney Heal Dis.* 2020;7:2054358120962589.
31. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: A report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb 1;7(2):231–9.
32. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance [Internet]. Vol. 11, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2016 [cited 2021 Feb 28]. p. 1681–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416775/>
33. Alfano G, Delrio A, Fontana F, Mori G, Cazzato S, Ferrari A, et al. Clinical Presentation, Renal Histopathological Findings, and Outcome in Patients with Monoclonal Gammopathy and Kidney Disease. *Int J Nephrol* [Internet]. 2021;2021. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/34094600/>
34. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Sep;22(18):3751–7.
35. Geenty P, Sivapathan S, Stefani LD, Zada M, Boyd A, Richards D, et al. A novel echocardiographic risk score for light-chain amyloidosis. *Eur Hear J open.* 2023 May;3(3):oead040.
36. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2004 Sep;104(6):1881–7.

37. 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 Sep;36(3):842–54.
38. Peña C, Schutz NP, Riva E, Valjalo R, Majlis A, López-Vidal H, et al. Epidemiological and clinical characteristics and outcome of monoclonal gammopathy of renal significance-related lesions in Latin America. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Jun;25(6):442–9.
39. Dispenzieri A. Renal risk and response in amyloidosis. *Blood*. 2014 Oct;124(15):2315–6.
40. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*. 2014 Oct;124(15):2325–32.
41. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, Kambham N, Sherman WH, Appel GB, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul;12(7):1482–92.
42. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May;23(15):3412–20.

Figura 1: Recolección de pacientes

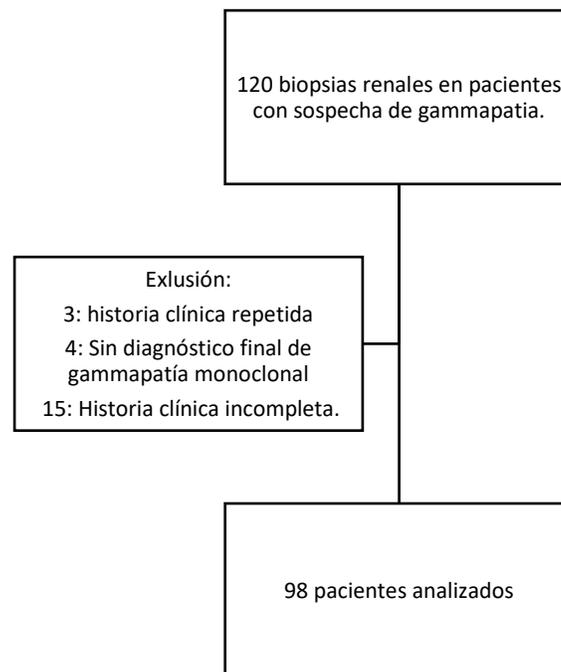


Figura 2: Supervivencia del paciente y renal

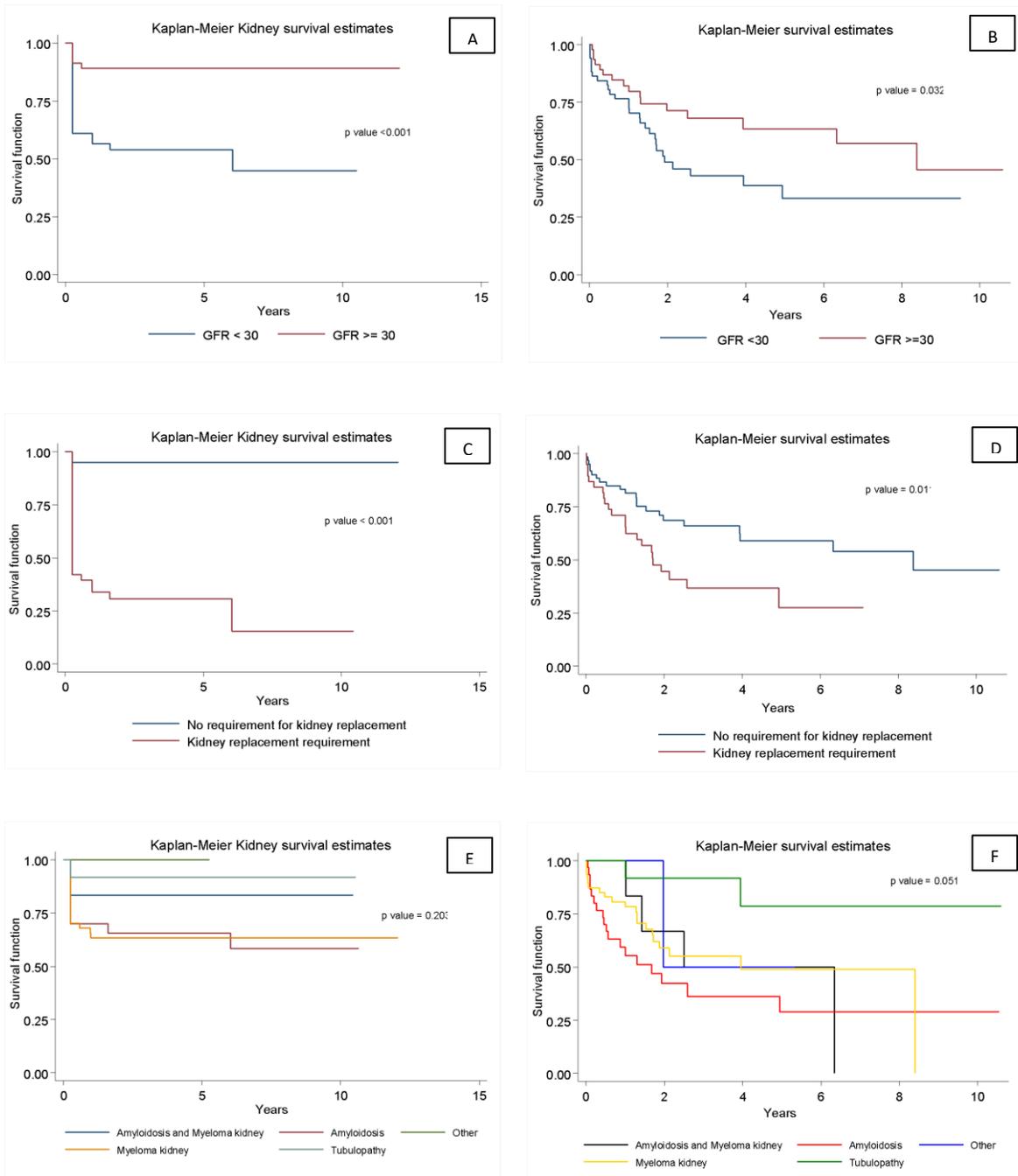


Figura 2: A: Supervivencia del renal según TFG menor o mayor 30 ml/min/1.73, B: Supervivencia del paciente según TFG menor o mayor 30 ml/min/1.73, C: Supervivencia del renal según necesidad de terapia de reemplazo renal, D: Supervivencia del paciente según necesidad de terapia de reemplazo renal, E: Supervivencia del renal según diagnóstico histológico, D: Supervivencia del paciente según diagnóstico histológico

TABLA 1: Características generales de la cohorte

Variables	N: 98
Edad – media ± D.E.	61.2 ± 11.1
Sexo – masculino – n (%)	57 (58%)
Creatinina biopsia(mg/dl) – mediana (R.I.) n = 97	2.4 (1.2 – 4.0)
BUN (mg/dl) – mediana (R.I.) n = 97	32 (20 – 46)
TFG biopsia – mediana (R.I.) n = 97	26 (13 – 57)
Proteínas 24 horas (miligramos) – mediana (R.I.) n = 85	4556 (2254 – 8497)
Hematuria – si – n (%)	27 (28%)
Síndrome nefrótico n (%)	46 (47%)
<u>Diagnostico lesión renal aguda - n (%)</u>	
KDIGO 1	13 (13%)
KDIGO 2	7 (7%)
KDIGO 3	41 (42%)
No tiene	37 (37%)
<u>Cadena ligera involucrada</u>	
Lambda	41 (42%)
Kappa	39 (40%)
<u>Cadena pesada involucrada</u>	
IgA	16 (16%)
IgG	24 (24%)
IgM	1 (1%)
Sin compromiso de cadena pesada	47 (47%)
Hemoglobina – mediana (R.I.) n = 97	9.7 (8.3 – 11.3)
Hematocrito – mediana (R.I.) n = 93	28 (24 – 33)
Calcio sérico – mediana (R.I.) n = 96	8.8 (8.2 – 9.9)
Lesiones líticas óseas – n (%)	43 (44%)
Pico monoclonal (gr/dL) – mediana (R.I.) n = 37	3.3 (2.3 – 4.7)
Relación cadenas livianas - mediana (R.I.) n = 60	2 (0.2 – 27)
Antecedente Hipertensión arterial– n (%)	39 (40%)
Antecedente Diabetes mellitus – n (%)	16 (16%)
<u>Neoplasia asociada</u>	
Mieloma múltiple	78 (80%)
MGRS	4 (4%)
Leucemia linfocítica crónica	1 (1%)
Sin dato	15 (15%)
<u>ISS – n (%)</u>	
1	2 (3%)
2	13 (17%)
3	49 (64%)
Sin dato	13 (17%)

BUN: Nitrógeno uréico en sangre (Por sus siglas en inglés), TFG: Tasa de filtración glomerular, Ig: Inmunoglobulina, MGRS: Gammapatía monoclonal de significado renal (Por sus siglas en inglés) ISS: International Staging System classification, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

TABLA 2: Desenlaces clínicos e histológicos relevantes

Desenlaces	N:98
Desenlaces histológicos	
Riñón de mieloma aislado	47 (48%)
Riñón de mieloma y amiloidosis AL	30 (31%)
Riñón de mieloma y tubulopatía proximal por cadenas livianas	6 (6%)
Tubulopatía proximal por cadenas livianas	12 (12%)
Otros patrones (enfermedad por depósitos de cadenas livianas, glomerulonefritis membranosa)	3 (3%)
Desenlaces clínicos	
Requerimiento de diálisis en algún momento de la evolución - n(%)	38 (39%)
Muerte – n (%)	45 (46%)
Enfermedad renal crónica terminal – n (%)	30 (31%)
- TFG menor a 15 ml/min/1.73 por más de 3 meses sin diálisis – n (%)	5 (5%)
- Diálisis permanente – n (%)	25 (26%)
Trasplante medula – n (%)	5 (5%)

TFG: Tasa de filtración glomerular

TABLA 3: ERCT VS NO ERCT

Variables	ERCT n = 30	NO ERCT n = 66	Valor p
Edad – media ± D.E.	60.3 ± 10.6	61.2 ± 11.2	0.707
Sexo – masculino – n (%)	18 (60%)	38 (58%)	0.823
Creatinina biopsia(mg/dl) – mediana (R.I.)	3.8 (2.5 – 7.3)	1.8 (0.9 – 3.3)	<0.001
BUN (mg/dl) – mediana (R.I.)	43 (37 – 64)	28 (16 – 38)	<0.001
TFG biopsia – mediana (R.I.)	15 (7 – 20)	40 (18 – 69)	<0.001
Proteínas 24 horas (miligramos) – mediana (R.I.)	5830 (3392 – 10642)	4130 (2003 – 8384)	0.149
<u>Cadena ligera involucrada</u> – n (%)			
Lambda	10 (33%)	31 (47%)	0.348
Kappa	13 (43%)	26 (39%)	

<u>Cadena Pesada involucrada – n (%)</u>			
IgA	6 (20%)	10 (15%)	0.018
IgG	2 (7%)	22 (33%)	
IgM	1 (3%)		
Sin dato	21 (70%)	34 (52%)	
Calcio sérico – mediana (R.I.)	8.5 (8.3 – 9.1)	9.0 (8.2 – 10.3)	0.044
Lesiones líticas óseas – n (%)	13 (43%)	30 (45%)	0.797
<u>Diagnostico lesión renal aguda - n (%)</u>			
KDIGO 1	5 (17%)	8 (12%)	0.013
KDIGO 2	1 (3%)	6 (9%)	
KDIGO 3	19 (63%)	22 (33%)	
No tiene	5 (17%)	30 (45%)	
Síndrome nefrótico n (%)	17 (57%)	28 (42%)	0.195
Amiloidosis	11 (37%)	19 (27%)	0.477
<u>ISS – n (%)</u>			
1		2 (3%)	0.127
2	1 (3%)	12 (18%)	
3	17 (57%)	34 (52%)	
Sin dato	11 (37%)	18 (27%)	
<u>Desenlaces</u>			
Muerte - n (%)	20 (69%)	24 (36%)	0.002
Requerimiento de diálisis en algún momento de la evolución - n (%)	27 (90%)	11 (17%)	<0.001

BUN: Nitrógeno uréico en sangre (Por sus siglas en inglés), TFG: Tasa de filtración glomerular, Ig: Inmunoglobulina, KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, ISS: International Staging System classification, CYBORD: Ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona

MUERTE						
Variable	Univariado			Multivariado		
	HR	IC	p	HR	IC	p
Edad ≥60 años	2.38	1.22-4.62	0.010	2.44	1.22-4.86	0.011
Requerimiento de TRR	2.13	1.17-3.87	0.013	1.7	0.77-3.75	0.187
Presencia de Amiloidosis	1.99	1.09-3.63	0.024	1.96	1.06-3.61	0.03
TFGe en el momento de la biopsia ≤ 30 ml/min/1.73	1.30	0.37-4.53	0.675	1.31	0.57-2.96	0.51
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL						
	Univariado			Multivariado		

Variable	HR	IC	p	HR	IC	p
Edad ≥ 60	1.20	0.57-2.53	0.622	0.99	0.45-2.17	0.998
TFGe <30	4.87	1.84-12.85	0.001	4.02	1.38-11.71	0.011
Presencia de Amiloidosis	1.32	0.62-2.78	0.461	1.83	0.82-4.09	0.138
Lesión renal aguda	3.41	1.29-8.97	0.013	1.94	0.65-5.78	0.231
COMBINADO MUERTE Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL						
	Univariado			Multivariado		
Variable	HR	IC	p	HR	IC	p
Edad ≥ 60	1.58	0.88-2.85	0.125	1.36	0.73-2.56	0.325
TFGe en el momento de la biopsia ≤ 30 ml/min/1.73	3.53	1.90-6.54	0.000	1.21	0.48-3.04	0.682
Presencia de Amiloidosis	1.08	0.61-1.92	0.768	1.28	0.70-2.34	0.417
Requerimiento de TRR	5.63	3.10-10.24	0.000	4.86	2.01-11.79	0.000
ANÁLISIS POR RIESGOS COMPETENTES PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL						
	Univariado			Multivariado		
Variable	sHR	IC	p	sHR	IC	p
Edad ≥ 60	1.16	0.56-2.43	0.674	1.04	0.52-2.08	0.894
TFGe <30	5.21	1.94-13.96	0.001	0.55	0.18-1.64	0.290
Presencia de Amiloidosis	1.35	0.67-2.73	0.396	1.18	0.63-2.21	0.602
Requerimiento de TRR	22.30	6.76-73.55	0.0001	32.7	5.53-193	0.0001

TABLA 4: Análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la muerte y la ERC T.

TABLA 5: Análisis de regresión logística para factores asociados a la presencia de amiloidosis.

Variable	Univariado			Multivariado		
	EP	IC	p	EP	IC	p
Edad >60	1.05	0.43 – 2.52	0.913	1.94	0.57 – 6.55	0.285
TFGe >60	4.58	1.60 – 13.1	0.005	5.62	1.46 – 21.5	0.012
Hematuria	0.33	0.10 – 1.11	0.074	0.33	0.88 – 1.24	0.102
Síndrome nefrótico	4.01	1.59 – 10.1	0.003	7.49	2.24 – 24.9	0.001

