

Actualización del tratamiento del fracaso renal agudo secundario a mieloma múltiple, nuestra experiencia en 27 casos tratados con filtros de High Cut Off

Update on the treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma, our experience in 27 cases treated with High Cut Off filters

Ana Coscojuela Otto¹, Ana Berni Wennekens¹, Victoria Dourdil Sahun², Pablo Iñigo Gil¹, Rafael Álvarez Lipe¹

RESUMEN

Introducción: El fracaso renal agudo es una complicación frecuente del mieloma múltiple que puede afectar del 18 al 56% de los pacientes y más del 10% acabarán necesitando diálisis. La mejoría de la función renal también se asocia a una mayor supervivencia, por ello, debemos eliminar lo más rápidamente posible las cadenas ligeras libres responsables de la nefropatía por cilindros. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de los 27 tratamientos que se efectuaron mediante hemodiálisis con filtros de High Cut Off a 24 pacientes (y 3 recidivas) en el período comprendido entre julio de 2011 y mayo de 2018. Se realizaron 288 sesiones en total con una media de 10,66 sesiones/tratamiento. **Resultados:**

Al finalizar el tratamiento, 23 de los 27 casos (85,2%) recuperaron función renal como para permitir vivir independientes de diálisis (FG >15 mL/min), 4 pacientes necesitaron seguir en diálisis. A los 3 meses, el número de pacientes que permaneció independiente de diálisis fue de 20 de los 27 casos tratados (74,1%), 3 pacientes fallecieron antes de los 3 meses (11%) por complicaciones relacionadas con el mieloma, pero sin diálisis. Revisados nuestros datos en mayo de 2018, después de casi 7 años de haber iniciado este tipo de tratamiento, vimos que el 50% de los pacientes vivía sin necesidad de diálisis. **Conclusiones:** Dada nuestra experiencia, consideramos que la

hemodiálisis prolongada con filtros de High Cut Off, es eficaz, segura y con una elevada tasa de recuperación renal. La pérdida de albúmina durante la hemodiálisis no supuso un problema importante.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple; fracaso renal agudo; nefropatía por cilindros; hemodiálisis; diálisis renal; filtros de High Cut Off

ABSTRACT

Introduction: Acute renal failure is a frequent complication of multiple myeloma that can affect 18 to 56% of patients and more than 10% will end up needing dialysis. Improved kidney function is also associated with longer survival, so we must eliminate the free light chains responsible for cast nephropathy as quickly as possible. **Material and methods:** A retrospective analysis of the 27 treatments that were performed with hemodialysis with High Cut Off filters to 24 patients (and 3 recurrences) was carried out in the period between July 2011 and May 2018. 288 sessions were performed in total with an average of 10.66 sessions/treatment. **Results:** At the end of treatment, 23 of the 27 cases (85.2%) recovered kidney function to allow living independently of dialysis (GFR >15 mL/min), 4 patients needed to continue on dialysis. At 3 months, the number of patients who remained independent of dialysis was 20 of the 27 treated cases (74.1%), 3 patients died before

1) Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

2) Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Correspondencia:
Ana Coscojuela Otto
ORCID:
0000-0001-9700-7767
ana_coscojuela@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 06-11-2021
Corregido: 29-11-2021
Aceptado: 06-12-2021

3 months (11%) due to complications related to myeloma, but without dialysis. Reviewing our data in May 2018, after almost 7 years of having started this type of treatment, we saw that 50% of patients lived without the need for dialysis.

Conclusions: Given our experience, we believe that prolonged hemodialysis with High Cut Off filters is effective, safe and with a high rate of renal recovery. Albumin loss during hemodialysis was not a major problem.

KEYWORDS: multiple myeloma; acute renal failure; cast nephropathy; hemodialysis; renal dialysis; High Cut Off filters

INTRODUCCIÓN

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente del mieloma múltiple (MM) que puede afectar del 18 al 56% de los pacientes,⁽¹⁻⁴⁾ de los cuales más del 10% acabarán necesitando diálisis, lo que compromete un aumento de la morbimortalidad. A su vez, la mejoría de la función renal se asocia a una mayor supervivencia del paciente.⁽⁵⁻⁶⁾

El tratamiento debe centrarse en primer lugar en corregir los trastornos que puedan agravar el fallo renal, como son: la deshidratación, la hipercalcemia y la nefrotoxicidad, entre otros.⁽⁷⁾ En segundo lugar, debemos tratar el MM lo más rápidamente posible con los agentes quimioterápicos⁽⁸⁻¹⁰⁾ y, por último, nuestro tercer objetivo será eliminar, con la mayor precocidad posible, las cadenas ligeras mediante métodos de depuración extrarrenal.

El primer método probado para eliminar las cadenas ligeras fue la plasmaféresis, cuya eficacia nunca se ha podido llegar a demostrar.⁽¹¹⁻¹³⁾

Fue en 2007, cuando Hutchinson *et al.*⁽¹⁴⁾ realizaron el primer tratamiento con filtros High Cut Off (HCO). A pesar de los diferentes estudios multicéntricos realizados en los últimos años (MYRE, EULITE), no se ha podido demostrar la superioridad de la diálisis con filtros HCO respecto a la diálisis convencional en el tratamiento del fracaso renal agudo secundario a MM.

En el estudio actual, examinamos la respuesta clínico-analítica a la terapia con filtros HCO de pacientes con fracaso renal agudo secundario a MM que precisan tratamiento renal sustitutivo, pacientes tratados en nuestro centro desde el año 2011.⁽¹⁵⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los 27 tratamientos en hemodiálisis (HD) con filtros de HCO a los 24 pacientes (3 recidivas), en el período comprendido entre julio de 2011 y mayo de 2018. En total se llevaron a cabo 288 sesiones, con una media de 10,66 sesiones por tratamiento.

La indicación del tratamiento requiere el diagnóstico de MM, la presencia de FRA que precisaba diálisis, un nivel de cadenas ligeras superior a 500 mg/L y haber descartado otras causas de fracaso renal agudo.

La evidencia clínica de MM la establecen los hematólogos de nuestro centro según los criterios del International Myeloma Working Group, iniciando tratamiento con Bortezomib + Dexametasona como primera línea, lo antes posible.

Realizamos biopsia renal siempre que las circunstancias lo permitieron. 17 pacientes fueron biopsiados por los nefrólogos del Servicio mediante biopsia ecodirigida en decúbito supino. El acceso vascular utilizado fue un catéter temporal tipo Shaldon colocado preferentemente en la vena yugular derecha. En una ocasión fue necesario colocar un catéter permanente tipo Tesio debido a la larga duración del tratamiento (27 sesiones). Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado antes de realizar la biopsia renal, la colocación de catéter permanente y la realización de diálisis.

Se monitorizó analíticamente a los pacientes mediante extracción de sangre al inicio y final de la sesión de HD, determinando: urea, creatinina, calcio, cloro, sodio, potasio, magnesio y albúmina a mitad de la sesión. El Hemograma y la gasometría solo se determinan antes de HD. Los niveles de cadenas ligeras también se realizaron pre y postdiálisis los días 1, 3, 6, 9, 12 y, posteriormente, una vez por semana si las diálisis continuaban; las determinaciones se realizaron por nefelometría (Freelite).

El protocolo de diálisis utilizado fue el siguiente: agua ultrapura, dializador Theralite® de Gambro® de 2,1 m² de superficie, diálisis diarias durante 6 sesiones, para pasar posteriormente a dializar a días alternos hasta alcanzar niveles de cadenas ligeras inferiores a 500 mg/L o hasta la recuperación de una función renal que permita la independencia de la diálisis. La duración de las sesiones fue de 6 horas, utilizando flujos de sangre bajos (250 mL/min) y flujo de baño de 500 mL/

min, habitualmente el baño de diálisis contiene 3 meq/L de potasio, al menos durante el período de diálisis diaria, para evitar inducir hipopotasemia. La dosis de heparina fue utilizada según protocolo habitual y la UF fue la mínima necesaria, con el objetivo de mantener al paciente bien hidratado y preservar la diuresis.

Se infundieron de forma protocolizada dos viales de albúmina humana al 20%, de 50 mL, durante la última media hora de diálisis. Otros fármacos como EPO, calcio, fósforo o magnesio fueron empleados durante las sesiones de HD según las necesidades del paciente.

Se suspendieron las sesiones de diálisis cuando el nivel de cadenas ligeras se encontró por debajo de 500 mg/L o la función renal permitió la independencia de la diálisis (FG < 15 mL/min).

Métodos estadísticos: los datos descriptivos de las características de los pacientes, los detalles del tratamiento y los resultados se presentan en forma de medias, rangos y frecuencias de ocurrencias.

RESULTADOS

27 tratamientos realizados a 24 pacientes, pues tres tratamientos se realizaron a pacientes que ya habían sido tratados previamente y que presentaban una recidiva. Se realizaron en total 288 sesiones con una media de 10,66 sesiones/tratamiento.

La edad media de los pacientes fue de 60 años con rango entre 37 y 73 años; 16 varones y 8 mujeres. El síntoma más habitual fue el síndrome general, seguido de dolor lumbar, síntomas inespecíficos que justifican la dificultad de diagnosticar precozmente esta patología. 13 pacientes presentaron MM con cadenas Lambda y 11 fueron mielomas Kappa, las 3 recidivas también fueron por cadenas Kappa.

El régimen de quimioterapia incluyó bortezomib (23 de los 27 tratamientos) y Dexametasona (27 tratamientos) como primera línea. Otros tratamientos que son empleados con cierta frecuencia son: lenalidomida en 5 ocasiones, talidomida en 3 y ciclofosfamida en 3.

Realizamos 17 biopsias (70,1%), 7 pacientes no fueron biopsiados por diferentes circunstancias, la principal, coincidiendo cuadro agudo en fin de semana, priorizando el inicio de las diálisis sobre la realización de la biopsia, debido a que, una vez iniciado el tratamiento dialítico, con el paciente recibiendo heparina, consideramos que la realización de la biopsia renal era un riesgo que no

debíamos asumir.

El diagnóstico en 13 pacientes fue una nefropatía por cilindros (NC) y en 3 casos nos encontramos, como lesión principal, depósitos glomerulares de cilindros asociado al depósito tubular de cilindros; únicamente un paciente presentó como lesión principal una necrosis tubulointerstitial aguda sin llegar a detectarse la presencia de cilindros de cadenas ligeras en el túbulo.

Al finalizar el tratamiento 23 de los 27 casos (85,2%) recuperaron función renal como para permitir vivir independientes de diálisis (FG >15 mL/min), 4 pacientes necesitaron seguir en diálisis, uno de ellos con una sola sesión semanal.

A los 3 meses, el número de pacientes que permaneció independiente de diálisis fue de 20 de los 27 casos tratados (74,1%), 3 pacientes fallecieron en el período comprendido entre 1 y 3 meses (11%) por complicaciones relacionadas con el mieloma, pero con un FG que les permitió estar sin diálisis. El 41% presentó FG >60 mL/min y otro 41% tuvo un FG entre 15 y 29 mL/min a los 3 meses.

La recuperación renal es independiente del tipo de cadenas ligeras; 13 de los 14 pacientes con cadena Lambda se recuperaron (92,8%) y 10 de los 13 que presentaron cadenas Kappa (77%); las 3 recidivas eran por cadenas Kappa y también se recuperaron con lo cual tendremos un 81% de recuperados.

La recuperación renal parece ser independiente del nivel de cadenas ligeras, así el nivel inicial de cadenas en los pacientes que recuperaron función renal fue de 11.303 mg/L y en los que no recuperaron fue de 12.193 mg/L.

Sin embargo, la gravedad de la insuficiencia renal si parece tener influencia. El nivel de creatinina de inicio de los pacientes que alcanzaron la independencia de la diálisis fue de 6,93 mg/L mientras que fue de 10,73 mg/L en los que permanecieron en diálisis. En cuanto al FG, los que alcanzaron independencia de diálisis tenían un FG de 9,49 mL/min al iniciar el tratamiento con HD-HCO, mientras que en los que permanecieron en diálisis fue de 4,84 mL/min. Esto no hace sino confirmar lo que nos dicen todas las publicaciones sobre la importancia del inicio precoz del tratamiento.

La eficacia de la HD-HCO para eliminar eficazmente las cadenas ligeras queda demostrada y fuera de toda duda. La reducción media de cadenas ligeras por sesión de diálisis es del 63%.

La eliminación de cadenas Lambda es superior, a pesar de su mayor tamaño, un 65% con rango entre 51,5% y 84,2% frente a las cadenas Kappa un 61% con rango entre 40,4% y 77,7%, resultados muy similares para ambos tipos de cadenas. La reducción de cadenas ligeras entre el inicio y final del tratamiento alcanzó de media un 91%. Las cadenas Lamba tuvieron una eliminación media al final del tratamiento del 87%, con rango entre 76,1% y 98,4% y las cadenas Kappa alcanzaron una eliminación media al final del tratamiento del 93% con rango entre 76,6% y 99,6%, también resultados muy similares para ambos tipos de cadenas ligeras.

Uno de los inconvenientes asociados a la técnica se atribuye a la pérdida de albúmina; esta es innegable, por ello nuestro protocolo incluyó la infusión de dos viales de albúmina humana al 20% en la última media hora de diálisis. Con ello, los niveles de albúmina se mantuvieron estables durante todo el período que duró tratamiento. Así, podemos ver que los niveles medios de albúmina al comienzo del tratamiento fueron de 2,8 mg/dL con rango de 2,1 a 3,6 mg/dL, y a la semana de tratamiento, el momento más crítico, efectuadas ya seis sesiones seguidas de 6 horas de duración, las cifras medias de albúmina fueron de 2,6 mg/dL con rango entre 2,1 a 3,1 mg/dL. La albúmina al final del tratamiento alcanzó un nivel de 2,74 mg/dL, es decir, prácticamente igual que al comienzo, con rango entre 2,2 a 3,36 mg/dL. Añadir que, a los tres meses de iniciado el tratamiento, la albúmina prácticamente se normalizó, alcanzando niveles de 3,66 mg/dL con rango entre 3,3 y 4,2 mg/dL.

Otro tema que preocupa son las complicaciones intradiálisis. Hemos revisado este tema y nuestros resultados demuestran que los pacientes en HD-HCO no presentaron mayor número de complicaciones que los que se dializan con HD-HF u otro tipo de diálisis convencional. El número de sesiones realizadas en total fue de 288. El número de hipotensiones que presentaron los pacientes fue de 21, un 7,3%; en un total de 6 sesiones los pacientes presentaron fiebre, un 2,1%; la coagulación del circuito se produjo en 23 sesiones, un 8%; la disfunción del catéter, entendiéndose como tal cuando no permite alcanzar los 250 mL/min de flujo sangre, se observó en 26 ocasiones, un 9% y, por último, decir que solo en 13 ocasiones fue preciso la sustitución del catéter, 4,5%, coincidiendo con aquellos pacientes

que precisaron un mayor número de sesiones de diálisis, y sólo en 1 de ellos fue preciso colocar un catéter permanente tipo Tesio, ya que precisó 27 sesiones de diálisis.

Revisados nuestros datos después de casi 7 años de haber iniciado este tipo de tratamiento, observamos que el 50% de los pacientes vivía independiente de la HD. 37,5% de los pacientes fallecieron a lo largo de estos años, pero 8 de los 9 pacientes con una función renal que les permitía permanecer independientes de la HD en el momento de su fallecimiento, atribuido a las complicaciones propias del mieloma y no a la insuficiencia renal; 3 pacientes permanecen todavía en diálisis. De los 13 pacientes que viven actualmente, el 33,4% lo hace con un FG superior a 60 mL/min, el 41,6% lo hace con un FG entre 30 y 59% y el 25% con FG entre 15 y 29 mL/min.

DISCUSION

Es obligado comentar otras técnicas que a lo largo de estos años se han utilizado para eliminar las cadenas ligeras. Primeramente, fue la plasmaféresis, técnica que resultó poco eficaz por la escasa eliminación de cadenas ligeras que se conseguía. Esto se debe a que el 80% es extravascular, a la corta duración de las sesiones y a la pérdida de albúmina, secundaria al gran tamaño del poro del plasmafiltro.⁽¹⁶⁾ El intercambio de 3,5 litros que se realizaba tiene un beneficio pequeño,⁽¹⁷⁾ debido a lo cual se necesitarían tratamientos de dos o más meses y, aún así, no conseguiríamos disminuir el nivel de cadenas ligeras libres (CLLs) de forma significativa. El estudio que presenta mayor número de casos tratados con Plasmaféresis es el de Clark (97 pacientes), en el que no se pudo demostrar una mejoría ni en independencia de la diálisis ni en la supervivencia.⁽¹⁸⁾

Rousseau-Gagnon afirma que la hemodiafiltración con un filtro de high flux esterilizado por calor (polifenilene) podría reducir las cadenas ligeras, pero solo las Kappa de manera similar a la HCO, en un estudio con 10 pacientes.⁽¹⁹⁾

La hemodiafiltración con regeneración de ultrafiltrado (HFR-SUPRA), combina las tres propiedades de las membranas de diálisis (difusión, convección y adsorción). Permite la eliminación de cadenas ligeras especialmente de las Kappa y tiene la ventaja de que la pérdida de albúmina es escasa.⁽²⁰⁾ Por el contrario, no eliminan en cantidad suficiente las cadenas Lambda, razón por lo que

solo debemos plantearla en los mielomas kappa. Existe poca bibliografía sobre el tema y el periodo necesario para la recuperación de la función renal alcanza en ocasiones hasta 3 meses de tratamiento, por uno en la HCO,⁽²¹⁾ por ello, mientras no exista más bibliografía sobre el tema, creemos que es difícil sacar conclusiones.

Fabrini y Santoro refirieron que la adsorción mejorada con diálisis mediante un dializador de polimetilmetacrilato (PMMA) era capaz de eliminar mediante adsorción hasta 2 gr de CLLs durante una diálisis de 4 horas (23,1%). Los resultados fueron pobres por la saturación de la membrana, por ello pasaron a utilizar un doble filtro con lo que la capacidad de eliminación en una sola sesión aumento al 31% para la CLLs Kappa y al 52% para la CLLs Lambda.⁽²²⁻²³⁾

Existen también diferentes estudios que han utilizado filtros HCO para el tratamiento del FRA secundario a MM. A continuación, procedemos a realizar una comparación entre los dos estudios con más número de pacientes que se han llevado a cabo en los últimos años.

Respecto a la publicación de Hutchinson *et al.* de 2012⁽²⁴⁾, participaron en este estudio 16 centros de diferentes países, reuniendo un total de 67 pacientes. Los investigadores principales pertenecen al Hospital Universitario de Birmingham. La primera diferencia con nuestro estudio es que nuestros 27 pacientes son de diferentes hospitales de nuestra comunidad autónoma, pero todos son trasladados y tratados en nuestro centro, es decir, siempre con el mismo equipo y criterio hemato-nefrológico.

Este estudio presenta un 57% de biopsias realizadas versus un 71% efectuado por nosotros; de ellas llegan al diagnóstico de NC como lesión principal en el 86,7% de los casos; en nuestros casos 76,4%. Mayor número de hombres 62,7%, que de mujeres 37,3%; nosotros 66% varones y 34% mujeres, la edad media de los pacientes fue de 65,1 años y de 60 años en los nuestros. 52% de pacientes tuvieron Mieloma Lambda y 48% Kappa, en nuestra serie 54% Lamba y 46% Kappa. El nivel de inicio de cadenas era de 5770 mg/L rango entre 230 y 90.000, nuestros pacientes presentaban un nivel de cadenas ligeras superior 11.500 mg/L con rango entre 1100 y 69.000, cabe destacar que nosotros no dializamos a ningún paciente con niveles de cadenas ligeras menor de 500 mg/L. La media de sesiones necesarias fue de 11/paciente con

rango entre 3 y 45, nosotros 10,6 sesiones/paciente con rango entre 3-27. Consiguieron independencia de la diálisis el 67%, mientras que en nuestra serie la alcanzó el 85%. El 80% de los pacientes precisó la infusión de albúmina humana, no la tenían protocolizada como en nuestros casos.

Las similitudes entre ambos estudios se centran en: número de biopsias realizadas y sus resultados, edad y sexo de los pacientes, tipo de cadenas ligeras, número de sesiones/paciente, por lo que creemos que los estudios son comparables.

Las diferencias que apreciamos entre el estudio de Hutchinson y el nuestro son: nivel de cadenas ligeras inicio mayores en nuestro estudio, debido a que en el estudio de Hutchinson hay pacientes con niveles de cadenas ligeras por debajo de 500 mg/L que no cumplirían los protocolos habituales, infusión de albúmina que nosotros protocolizamos y ellos no, aunque terminan precisando su infusión en el 80% de pacientes, y la mayor diferencia se encuentra en la independencia de la diálisis que nosotros alcanzamos en el 85% versus solo el 67% el estudio de Hutchinson *et al.*

Hutchinson aprecia algo que consideramos de importancia. Los pacientes tratados en centros con poca experiencia (menos de 3 pacientes) presentan peores resultados en cuanto a las tasas de recuperación renal (42%) respecto a los centros con mayor experiencia (72%) y que, en parte, puede justificar nuestros excelentes resultados.

Los mejores resultados en cuanto a la independencia de la diálisis, pensamos se deben a que nuestros pacientes eran todos trasladados a nuestro centro y el equipo hemato-nefrológico era siempre el mismo, con unos mismos criterios, con un exhaustivo seguimiento del paciente, con una capacidad de actuación inmediata considerando el tratamiento tanto quimioterápico como de diálisis como una urgencia.

La publicación de Pernat *et al.* de 2016⁽²⁵⁾ es algo diferente a la nuestra, pero la comparamos por ser la segunda en número de pacientes (28 pacientes entre 2010 y 2016). En este caso los autores prueban una hemodiafiltración con HCO y para conseguir una disminución del sangrado utilizan citrato durante 7 horas, para realizar una última hora de diálisis sin anticoagulación. Obtienen un 61% de recuperación renal.

Nuestro estudio demuestra que la HD-HCO es igualmente efectiva para eliminar cadenas Kappa como Lambda, en contra de la opinión de algunos

autores que sugieren que responderían mejor los mielomas productores de cadenas Kappa por tener un peso molecular menor.

Los niveles de albúmina, como hemos comentado en los resultados, no parecen representar un problema, protocolizando la infusión de dos viales de albúmina humana al 20% en la última hora de diálisis. Respecto a las complicaciones de la diálisis extendida, muchos de los artículos publicados ni las mencionan o bien porque son escasas o porque no han sido registradas, nuestros resultados indican que no se presenta mayor número de complicaciones que en HD-HF.⁽²⁶⁻²⁷⁾

Dada nuestra experiencia, consideramos que la HD prolongada con filtros de HCO, es eficaz, segura y con una elevada tasa de recuperación renal, lo que hace que deba ser una opción de tratamiento precoz junto a la quimioterapia, en todos los pacientes con mieloma múltiple, nefropatía por cilindros y fracaso renal agudo que precisan diálisis. La pérdida de albúmina durante las sesiones de HD no supuso un problema relevante, como tampoco lo fueron las complicaciones asociadas a la HD-HCO.

Limitaciones del estudio

Como todos los estudios sobre las HD-HCO, la mayor limitación es el escaso número de pacientes disponibles en las series, aun así, creemos que ya disponemos de un número de tratamientos muy significativo y que además por nuestras anteriores publicaciones vemos que hay una tendencia estable en nuestros resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med.* 1990;150(8):1693-5.
- 2) Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1889-93. doi: 10.1001/archinte.158.17.1889.
- 3) Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russell N, Fletcher J. Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988. *Q J Med.* 1991;79(290):517-25.
- 4) Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail.* 2000;22(4):465-77. doi: 10.1081/jdi-100100888.
- 5) Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int.* 2008;73(11):1282-8. doi: 10.1038/ki.2008.108.
- 6) Hutchison CA, Basnayake K, Cook M, Bradwell AR, Cockwell P. Free light chain hemodialysis increases renal recovery rate and improves patient survival in patients with cast nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;1(Suppl 2):ii9a.
- 7) Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med.* 1994;124(4):484-8.
- 8) Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007;109(6):2604-6. doi: 10.1182/blood-2006-09-046409.
- 9) Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92(10):1411-4. doi: 10.3324/haematol.11463.
- 10) Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007;92(4):546-9. doi: 10.3324/haematol.10759.
- 11) Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al.; Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(11):777-84. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00005.
- 12) Ritz E. Plasma exchange for acute renal failure of myeloma. Logical, yet ineffective. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:914-6.
- 13) Clark WF, Garg AX. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int.* 2008;73(11):1211-3. doi: 10.1038/ki.2008.117.
- 14) Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):886-95. doi: 10.1681/

- ASN.2006080821.
- 15) Álvarez Lipe R, Martín Marín F, Abascal Ruiz JA, Berni A, Dourdil V, Palomera L. Tratamiento de la ira secundaria a mieloma múltiple con filtro de high cut-off. *Dial Traspl.* 2013;34(1):36-40. doi: 10.1016/j.dialis.2012.06.001.
 - 16) Álvarez-Lara MA, Martín-Malo A, Aljama-García P. Nuevas alternativas en el tratamiento del riñón del mieloma. *Nefrología (Madr.)*. 2013;33(4):443-7. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Jun.12138
 - 17) 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.* 1990;150(4):863-9.
 - 18) Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, *et al.*; Canadian Apheresis Group. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(11):777-84. doi: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00005.
 - 19) Rousseau-Gagnon M, Agharazii M, De Serres SA, Desmeules S. Effectiveness of haemodiafiltration with heat sterilized high-flux polyphenylene HF dialyzer in reducing free light chains in patients with myeloma cast nephropathy. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140463. doi: 10.1371/journal.pone.0140463.
 - 20) Testa A, Dejoie T, Lecarrer D, Wratten M, Sereni L, Renaux JL. Reduction of free immunoglobulin light chains using adsorption properties of hemodiafiltration with endogenous reinfusion. *Blood Purif.* 2010;30(1):34-6. doi: 10.1159/000316684.
 - 21) Pendón-Ruiz de Mier MV, Álvarez-Lara MA, Ojeda-López R, Martín-Malo A, Carracedo J, Caballero-Villarrasco J, *et al.* Eficacia de la hemodiafiltración con regeneración del ultrafiltrado en la reducción de cadenas ligeras en mieloma múltiple con insuficiencia renal. *Nefrología (Madr.)*. 2013;33(6): 788-96. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12176.
 - 22) Fabbrini P, Sirtori S, Casiraghi E, Pieruzzi F, Genovesi S, Corti D, *et al.* Polymethylmethacrylate membrane and serum free light chain removal: enhancing adsorption properties. *Blood Purif.* 2013;35(Suppl 2):52-8. doi: 10.1159/000350849.
 - 23) Santoro A, Grazia M, Mancini E. The double polymethylmethacrylate filter (DELETE system) in the removal of light chains in chronic dialysis patients with multiple myeloma. *Blood Purif.* 2013;35(Suppl 2):5-13. doi: 10.1159/000350837.
 - 24) Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, *et al.* Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(10):3823-8. doi: 10.1093/ndt/gfr773.
 - 25) Marn Pernat A, Medved B, Gubenšek J, Premru V, Knap B, Buturovic-Ponikvar J, *et al.* Citrate extended high cut-off hemodiafiltration for renal recovery in patients with multiple myeloma. *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):251-5. doi: 10.1111/1744-9987.12432.
 - 26) Cantín Lahoz V, Rojo Zulaica EP, Vecino Soler A, Marcén Letosa M, Aznar Buil B. El fracaso renal agudo por mieloma múltiple: cuidados de los pacientes en una unidad de hemodiálisis. *Enferm Nefrol.* 2014;17(2):135-43. doi: 10.4321/S2254-28842014000200008.
 - 27) Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres de Rueda A, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L, Fuentes-Sánchez L, *et al.* Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut-off). *Nefrología (Madr.)*. 2012;32(1):35-43.