

Nefropatía por mieloma múltiple

Solís-De la Rosa F¹, Palma-Carbajal R², Sarre-Álvarez D², Félix-Bulman J², Folch-Padilla JE³, Díaz-Greene EJ⁴, Rodríguez-Weber FL⁵

Resumen

Gran parte de los pacientes con mieloma múltiple inician con signos y síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas o el exceso de cadenas ligeras kappa. La enfermedad renal es común con enfermedad heterogénea que puede involucrar diferentes mecanismos. Se comunica el caso de un paciente con sospecha de mieloma múltiple debido a la existencia de lumbalgia, insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia; con electroforesis de proteínas séricas negativa para hipergammaglobulinemia, en quien se confirmó el diagnóstico al demostrar la existencia de cadenas ligeras kappa en tejido renal; se realiza una revisión de la bibliografía actual.

PALABRAS CLAVE: mieloma múltiple, nefropatía.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):682-689.

Nephropathy due to multiple myeloma.

Solís-De la Rosa F¹, Palma-Carbajal R², Sarre-Álvarez D², Félix-Bulman J², Folch-Padilla JE³, Díaz-Greene EJ⁴, Rodríguez-Weber FL⁵

Abstract

Much of the patients with multiple myeloma present with signs and symptoms related to plasma cells infiltration or by the excess of kappa light chains. Kidney disease is common and has a heterogeneous pathophysiology that may involve different mechanisms. We present the case of a patient with suspected multiple myeloma because of low back pain, renal failure, anemia and hypercalcemia; without hypergammaglobulinemia in the electrophoresis, in whom the diagnosis was confirmed by the presence of kappa chains light in renal tissue; a review of current literature is made.

KEYWORDS: multiple myeloma; nephropathy

¹ Cardiología y Medicina Interna.

² Médico residente del curso de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

³ Médico interno de Pregrado.

⁴ Profesor titular del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

⁵ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 15 de diciembre 2016

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dr. Federico Leopoldo Rodríguez Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Solís-De la Rosa F, Palma-Carbajal R, Sarre-Álvarez D, Félix-Bulman J y col. Nefropatía por mieloma múltiple. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):682-689.
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1621>

ANTECEDENTES

Riñón de mieloma

Gran parte de los pacientes con mieloma múltiple inician con signos y síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en hueso u otros órganos o debido al daño causado por el exceso de cadenas ligeras kappa.

La enfermedad renal es común en el mieloma múltiple, su patología es heterogénea y puede involucrar diferentes mecanismos (**Cuadro 1**).^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 79 años de edad, con antecedentes de relevancia, quien acudió a valoración por padecer un cuadro de un mes de evolución con dolor en la región inguinal derecha tipo urente, intensidad 5/10, con irradiación al glúteo y fosa poplíteas ipsilaterales, que limitaban la bipedestación y deambulaci3n, adem3s de p3rdida de 5 kg aproximadamente.

El paciente fue valorado de manera externa donde se solicitaron estudios de laboratorio e inici3 tratamiento con analg3sicos, inhibidor de bomba de protones (diclofenaco, 3cido acetil salic3lico, tramadol y omeprazol), complejo B y deflazacort, 30 mg cada 12 horas por tres d3as sin mejor3a, por lo que acudi3 a urgencias a valoraci3n.

A su ingreso destacaba palidez generalizada, soplo sist3lico en foco a3rtico irradiado a car3-

tidas, dolor a la palpaci3n en la regi3n inguinal derecha que se irradiaba a la regi3n gl3tea y fosa popl3tea ipsilaterales, sin datos de irritaci3n peritoneal, con maniobra de Lasegue y de Bragard positivas; los estudios de laboratorio revelaron anemia macroc3tica, normocr3mica, hiperglucemia, hipercalcemia moderada, elevaci3n de azoados con tasa de filtrado glomerular de 6.5 mg/dL por CKD-EPI con relaci3n BUN/Cr de 10.5 y examen general de orina con proteinuria significativa. Los datos de los estudios de laboratorio al ingreso se muestran en los **Cuadros 2 y 3**.

Cuadro 2. Electr3litos s3ricos

	Valor del paciente
Sodio	142 mEq/mL
Potasio	6.3 mEq/mL
Cloro	107 mEq/mL
Calcio	9.6 mg/dL
F3sforo	4.1 mg/dL
Magnesio	1.89 mg/dL
CO ₂	14.2 mEq/mL
Cr	6.95 mg/dL
BUN	75.5 mg/dL
Urea	161.4 mg/dL

Cuadro 3. Biometr3a hem3tica

	Valor del paciente (mg/dL)
Hemoglobina	8.8
Hemat3crito	27.3
Volumen corpuscular medio	100
Concentraci3n de hemoglobina corpuscular media	32
Plaquetas	215
Leucocitos	7.7
Neutr3filos	82%
Linfocitos	12%

Cuadro 1. Mecanismos de lesi3n renal por mieloma m3ltiple

Glomerular	Enfermedad por dep3sito de inmunoglobulinas
Tubular	Riñ3n de mieloma (nefropat3a de cilindros de cadenas ligeras)
Intersticial	Infiltraci3n por c3lulas plasm3ticas, nefritis intersticial por cilindros de cadenas ligeras

Debido a la insuficiencia renal, anemia y proteinuria se decidió su ingreso con los diagnósticos diferenciales de: mieloma múltiple, nefritis tubulointersticial por medicamentos, vasculitis asociada con p-ANCA, lesión renal aguda obstructiva por crecimiento prostático.

La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas mostró proteinuria en rango nefrótico, así como anticuerpos antineutrófilos que descartaron vasculitis ANCA positiva (**Cuadro 4**).

La lesión renal, hipercalcemia, elevación de B-2 microglobulina y anemia orientaron hacia el diagnóstico de mieloma múltiple, por lo que se solicitó electroforesis de proteínas en sangre y orina; sin embargo, no se encontró elevación de paraproteína (**Cuadros 5 a 7**).

Ante la sospecha de mieloma múltiple, a pesar de la ausencia de paraproteína, se decidió realizar toma de biopsia renal que mostró depósito de cadenas ligeras kappa en la membrana basal tubular por inmunofluorescencia, lo que confirmó

Cuadro 4. Proteínas y creatinina en orina de 24 horas

	Valor del paciente (límites normales)
Creatinina	1.2 g (1.0-2.0)
Proteínas totales	4,946 mg/24 h (50-100)
Albúmina en orina periódica	3462 mg/24 h (35-105)

Cuadro 5. Pruebas inmunológicas

	Valor del paciente
B-2 microglobulina	13,551 mcg/L
Antígeno prostático total	9.36 ng/mL
Fracción complemento C3	74.0 mg/dL
Fracción complemento C4	37.7 mg/dL
Antineutrófilos ANCA	c-ANCA negativo
Inmunofluorescencia	p-ANCA negativo

Cuadro 6. Electroforesis de proteínas séricas

	Valor del paciente (límites normales), g/dL
Proteínas séricas totales	5.7 (6-8.4)
Albúmina	3.41 (3.5-5)
Globulinas alfa 1	0.17 (0.2-0.4)
Globulinas alfa 2	0.7 (0.4-0.8)
Globulinas beta	0.52 (0.6-0.9)
Globulinas gamma	0.89 (0.8-1.6)

No se detectaron cadenas monoclonales de inmunoglobulinas.

Cuadro 7. Electroforesis en orina

	Valor del paciente, mg/L
Proteínas totales	98.2
Albúmina	2.5, 2.5%
Alfa 1	2.3, 2.5%
Alfa 2	3.4, 3.5%
Beta	4.4, 4.5%
Gamma	85.6, 87.2%

la sospecha de mieloma múltiple y nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (**Cuadro 8**).

DISCUSIÓN

El termino riñón de mieloma o nefropatía de cilindros de cadenas ligeras se refiere a la existencia de grados variables de lesión renal, causada por la gran cantidad de cadenas ligeras monoclonales y su precipitación en los túbulos renales que casi lleva a insuficiencia renal crónica, con elevación de la concentración de creatinina sérica (> 2 mg/dL en aproximada-

Cuadro 8. Cadenas ligeras kappa y lambda en sangre

	Valor del paciente (límites normales), mg/L
Kappa	2980 (1700-3700)
Lambda	510 (900-2100)
Relación	5.84

mente 20% de los pacientes); de esta manera inicia hasta 50% de los pacientes, la causa es multifactorial debido a lesión tubular directa por sobrecarga proteica, deshidratación, hipercalcemia y la administración de medicamentos nefrotóxicos, incluidos los diuréticos de asa ampliamente prescritos para estimular diuresis y calciuria.¹⁻⁵

Previo al advenimiento de la terapia dialítica, la enfermedad renal crónica era la segunda causa de mortalidad en pacientes con mieloma múltiple después de las infecciones.

Por definición, el diagnóstico de nefropatía de cilindros de cadenas ligeras kappa indica la existencia de mieloma múltiple y se considera un evento definitorio de la enfermedad.^{6,7}

Patogénesis

En condiciones normales, las células plasmáticas sintetizan moléculas completas de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres. La cantidad habitual de cadenas ligeras sintetizadas por día es de 0.9 gramos, caracterizadas por su bajo peso molecular (22,000 kDa) y su rápida eliminación por filtrado glomerular con reabsorción en túbulos proximales y catabolismo lisosomal (99% de la producción diaria), con excreción mínima de cadenas ligeras en orina. Su catabolismo, dependiente de receptores localizados en el borde luminal de los túbulos proximales, es superado en casos de producción exagerada de cadenas ligeras o en casos de producción de cadenas ligeras anormales, como cadenas en forma de dímeros, tetrámeros o cadenas glucosiladas durante el proceso de secreción.⁷

Las cadenas ligeras se precipitan en los túbulos como resultado de su unión a la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina) favorecida por el ambiente ácido de la nefrona distal y la presencia de cloruro de sodio facilitando su agregación y

llevando finalmente a la formación de cilindros intratubulares, obstrucción y extravasación de cadenas libres al intersticio, con la consecuente inflamación y fibrosis intersticial, aunado al cambio de fenotipo de las células del túbulo contorneado proximal, que migran hacia el espacio intersticial en donde adquieren morfología miofibroblástica e inician la producción de matriz extracelular.⁸⁻¹⁰ Se han descrito otros mecanismos de lesión tubulointersticial en el riñón de mieloma caracterizados por activación del factor nuclear κB que estimula la transcripción de genes codificando las proteínas responsables de la transición epitelio-mesénquima, particularmente interleucina 6, 8 y proteína quimiotáctica de macrófagos y monocitos. Las cadenas ligeras también activan la síntesis de factor de crecimiento transformador β (TGF- β), uno de los factores profibróticos más importantes. Se ha documentado que las cadenas ligeras son activadores más potentes de TGF- β que la albúmina en el síndrome nefrótico y más potentes que incluso uno de los estimuladores más conocidos de su síntesis, la ciclosporina.¹¹

La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras está presente en 40 a 60% de los casos de las biopsias renales realizadas en pacientes con mieloma múltiple.⁷⁻¹⁰

Manifestaciones clínicas

Una proporción significativa de pacientes con concentración elevada de creatinina no tienen diagnóstico previo de mieloma múltiple, y éste será revelado como parte de la evaluación de la enfermedad renal. La proteinuria es una manifestación común de afección renal en mieloma múltiple, que se observa en más de 80% de los casos, de los que 15-20% la manifiestan en rangos nefróticos excediendo 3.5 gramos en 24 horas. La tira reactiva urinaria habitual no detecta el exceso de proteínas a pesar del exceso en su excreción debido a su detección selectiva

de albúmina. El sedimento urinario, por lo general, no muestra hallazgos y ocasionalmente pueden observarse pocos cilindros granulados. Otras anomalías bioquímicas incluidas en los hallazgos se relacionan con la disfunción tubular, incluyendo acidosis, hipercalcemia e hiponatremia, puede llegar a ocurrir síndrome de Fanconi adquirido, la disfunción tubular proximal es probablemente la manifestación renal de mieloma múltiple más sutil, particularmente difícil de detectar y presente en casos en que la afección se debe al subtipo Vk1 de cadenas ligeras, llamada en estos casos nefropatía por inclusión cristalina de cadenas ligeras.¹² Esta condición es particularmente poco frecuente (1% de los casos). Los estudios de imagen, a no ser que se trate de enfermedad renal crónica, no muestran alteraciones.^{1,13-16}

La enfermedad renal crónica secundaria a riñón de mieloma confiere peor pronóstico con menor supervivencia comparada con otras causas.

Diagnóstico

A pesar de su progresión rápida, con incremento rápido en la concentración de creatinina sérica de uno a tres meses, el diagnóstico debe sospecharse en todos los pacientes mayores de 40 años con incremento en la concentración de creatinina en un lapso menor a seis meses a pesar de un sedimento urinario normal.

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia renal; sin embargo, un diagnóstico presuntivo puede establecerse en presencia de cadenas ligeras séricas libres con valores mayores a 1500 mg/L y excreción urinaria baja de albúmina.

Se sugiere que en todo paciente con insuficiencia renal de menos de seis meses de evolución sin causa aparente se realicen los siguientes estudios (Cuadro 9):¹²

Cuadro 9. Abordaje

Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas
Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina
Electroforesis e inmunofijación sérica
Cadenas ligeras libres séricas

Cadenas ligeras libres

Cuantifica la concentración de cadenas ligeras circulantes kappa y lambda. La relación kappa/lambda normal sérica es de 0.26-1.25. Una concentración elevada de cadenas ligeras libres en asociación con una relación anormal de cadenas ligeras indica un proceso proliferativo plasmático monoclonal, la cuantificación sérica es más sensible que la urinaria.¹⁷

En 2014 el grupo de trabajo internacional de mieloma actualizó los criterios para el diagnóstico, en los que se implementó la relación de cadenas ligeras libres ≥ 100 como criterio de malignidad (relación cadena involucrada-cadena no involucrada).¹⁸

La interpretación de la cuantificación sérica de cadenas ligeras libres debe tomar en cuenta la tasa de filtrado glomerular porque su filtración disminuye directamente con ésta.^{17,19}

Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas y electroforesis

Proveen un estimado de la excreción de proteína y una relación de la proteína urinaria (albúmina/cadenas ligeras); sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad, no diferencia de otros procesos como amiloidosis o enfermedad por cadenas ligeras.¹⁹

Electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas

La electroforesis es un método que permite detectar y clasificar las proteínas globulares

mediante la aplicación de un campo eléctrico que separa las globulinas en alfa, alfa2, beta y gammaglobulinas de acuerdo con su carga eléctrica. El resultado se muestra en una gráfica, por lo que una onda elevada con base angosta ("pico monoclonal") en el área correspondiente a las gammaglobulinas sugiere la existencia de inmunoglobulinas monoclonales en exceso.

Imunofijación

Es un método complementario a la electroforesis que utiliza antiseros dirigidos contra un tipo específico de cadena ligera o pesada, lo que permite identificar el subtipo de proteína monoclonal.

Biopsia renal

El diagnóstico de riñón de mieloma se basa en la demostración de cilindros formados por cadenas ligeras de inmunoglobulina en la porción distal de la nefrona, el tipo de cadena ligera del cilindro es el mismo que el encontrado en suero y orina. Mediante la técnica de inmunofluorescencia se pueden observar patrones de marcaje según el tipo de cadena ligera que predomine (**Figura 1**). En la composición de los cilindros, además de cadenas ligeras, pueden encontrarse inmunoglobulinas y restos.²⁰

Las alteraciones histopatológicas más importantes del riñón de mieloma ocurren a nivel tubular y en el intersticio. Los cilindros varían en tamaño y tienen un aspecto rígido y quebradizo, con la tinción de hematoxilina y eosina se observan intensamente eosinofílicos (**Figura 2**) y frecuentemente están rodeados por macrófagos y células gigantes.^{20,21}

El epitelio tubular, por lo general, se encuentra atrófico, existan o no cilindros, en ocasiones se evidencia regeneración epitelial, lo que sugiere

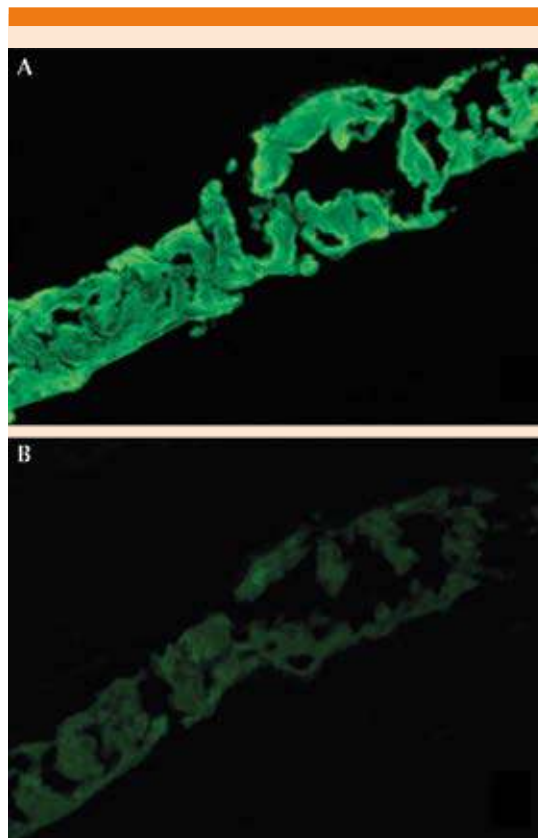


Figura 1. Técnica de inmunofluorescencia en la que se observa fuerte positividad (+++) para cadenas κ (A) y leve (+/-) para cadenas λ (B).

reversibilidad de la lesión tubular en caso de no existir atrofia. Las células epiteliales tubulares pueden contener cristales romboidales o en forma de aguja, en estos casos el proceso se asocia con la aparición de síndrome de Fanconi.

En el intersticio puede observarse inflamación y fibrosis, que ocurren como resultado de la expansión de los cilindros hasta generarse la ruptura del túbulo, condicionando nefritis intersticial. La extensión de los cilindros se relaciona directamente con el grado de daño túbulo-intersticial y la gravedad de la alteración en la función renal.

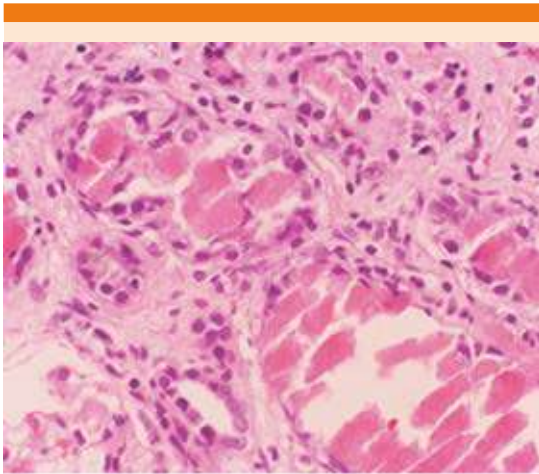


Figura 2. Nefropatía por cilindros, tinción de hematoxilina y eosina. Cilindros eosinofílicos que se observan “quebradizos”. Los túbulos se observan atróficos con aplanamiento epitelial, intersticio fibrótico con infiltrado linfocitario.

En algunos cilindros puede observarse amiloide, así como en el intersticio y los vasos sanguíneos, pero no parece estar relacionado con el daño renal.

No suele haber infiltración renal por células plasmáticas. Los glomérulos no están afectados o existen cambios inespecíficos, como hiper celularidad mesangial, engrosamiento de membranas basales o ambos.²¹

Tratamiento

La base del tratamiento del riñón de mieloma es la nefroprotección mediante hidratación del paciente, procurando volúmenes urinarios mayores a 3 L/día, además de evitar nefrotóxicos, como inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como antiinflamatorios no esteroides, aminoglucósidos y medio de contraste; los diuréticos de asa disminuyen la solubilidad de la proteína de Tamm-Horsfall al incrementar el sodio intraluminal, por lo que también deben evitarse. La hipercalcemia

debe corregirse con el fin prevenir la aparición de diabetes insípida nefrogénica secundaria a vasoconstricción y depleción de volumen, para lo cual los bisfosfonatos son especialmente efectivos; sin embargo, debe mantenerse vigilancia estrecha por la posibilidad de toxicidad renal.

El tratamiento temprano del mieloma, así como la reducción de la concentración sérica de cadenas ligeras se ha asociado con mayor tasa de recuperación renal para lo que los agentes quimioterapéuticos talidomida y bortezomib han mostrado ser efectivos.^{22,23}

En los pacientes que inician con riñón de mieloma el inhibidor de proteosoma 26S bortezomib se ha convertido en el fármaco de elección, porque además de reducir las cadenas ligeras circulantes, inhibe vías dependientes del NF- κ B (factor nuclear κ B), reduciendo la liberación de citocinas e induciendo factores antiapoptóticos específicos de las células tubulares.²²

CONCLUSIÓN

La enfermedad renal puede ser la primera manifestación clínica de mieloma múltiple, por lo que en los pacientes con enfermedad renal sin causa establecida, es necesario buscar elevación de gammaglobulinas en sangre y orina, incluidas cadenas ligeras; debe recordarse que la relación entre ellas igual o superior a 100 se considera criterio diagnóstico de malignidad.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21.
2. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
3. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:43.
4. Haynes RJ, Read S, Collins GP, et al. Presentation and survival of patients with severe acute kidney injury and

- multiple myeloma: a 20-year experience from a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:419.
5. Palumbo A, Anderson K. Medical progress multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
 6. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3.
 7. Stompór T, Zavlocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(9):443-8.
 8. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992;89:630.
 9. Huang ZQ, Sanders PW. Localization of a single binding site for immunoglobulin light chains on human Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Clin Invest* 1997;99:732.
 10. Sanders PW, Booker BB, Bishop JB, Cheung HC. Mechanisms of intranephronal proteinaceous cast formation by low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 1990;85:570.
 11. Vasnayake K, Ying WZ, Wang PX, Sanders PW. Immunoglobulin light chain activate tubular epithelial cells through redox signaling. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1165-73.
 12. Herlitz LC, Roglieri J, Resta R, et al. Light chain proximal tubulopathy. *Kidney Int* 2009;76:792-7.
 13. Leung N, Behrens J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:297.
 14. Sakhuja V, Jha V, Varma S, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000;22:465.
 15. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1482.
 16. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:25-33-45.
 17. Nowroosian MR, Brandhorst D, Sammet C, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2005;11:8706.
 18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-548.
 19. Abadie JM, van Hoven KH, Wells JM. Are renal reference intervals required when screening for plasma cell disorders with serum free light chains and serum protein electrophoresis? *Am J Clin Pathol* 2009;131:166.
 20. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-2545.
 21. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:875-9.
 22. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A. Paraprotein-related kidney disease: Evaluation and treatment of myeloma cast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 CJN-01640216.
 23. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22(8):1485-1493.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.