

11226  
2ej  
27A



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

## Mieloma Múltiple: Un Sistema de Clasificación

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:

Alberto Gustavo Sánchez Galindo

México D. F.

1984



*[Signature]*  
Jefe de Escuela



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE.

- 1.- TITULO DE LA TESIS.
- 2.- NOMBRE DEL AUTOR.
- 3.- PROBLEMA.
- 4.- ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD.

I. DEFINICION.

II. HISTORIA.

III. INCIDENCIA.

IV. PATOGENESIS.

V. CLINICA.

VI. LABORATORIO.

VII. DIAGNOSTICO.

VIII. TRATAMIENTO.

- 5.- INVESTIGACION.

I. OBJETIVOS.

II. HIPOTESIS.

III. LOGICA.

- 6.- DISEÑO.

I. TIPO DE ESTUDIO.

II. GRUPO DE ESTUDIO

III. MATERIAL Y METODO.

- 7.- RESULTADOS.

- 8.- DISCUSION.

- 9.- CONCLUSIONES.

- 10.- BIBLIOGRAFIA.

2.- AUTOR:

ALBERTO GUSTAVO SANCHEZ GALINDO.

### 3.- PROBLEMA.

¿ Se puede clasificar al Mieloma Múltiple según el tamaño de su masa tumoral ?. ¿ Y esta clasificación se puede correlacionar con la sobrevida y la respuesta al tratamiento, desde el momento del diagnóstico ?.

El responder a estas preguntas, en forma afirmativa, como Durie y Salmon <sup>3</sup>, lo han comprobado, pues el Mieloma Múltiple es la enfermedad neoplásica prototipo-ya que parámetros clínicos y de laboratorio fáciles de obtener, como la Hemoglobina y Calcio séricos, la electroforé-  
sis de proteínas en suero y orina y la valoración radiológica de las lesiones osteolíticas, reflejan el tamaño de la masa tumoral y así se pueden clasificar en Estadios según el tamaño de la masa tumoral, desde el momento del diagnóstico, saber su probabilidad de vida y quizás en un futuro su respuesta probable al tratamiento y la calidad de vida de cada paciente en particular, y como consecuencia poder administrar varios regímenes terapéuticos de quimioterapia combinada o secuencial y así un mejor tratamiento racional.

#### 4.- ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD.

1.- Definición : El Mieloma Múltiple es una enfermedad caracterizada por la proliferación de una clona -

de células plasmáticas que infiltra la médula ósea y -- otros tejidos.

Estas células producen una inmunoglobulina específica que será la misma para cada paciente. La proteína es una inmunoglobulina anormal, pues no realiza su función habitual que es la de anticuerpo, y es monoclonal, o sea, es producida por una sola clona de células plasmáticas.

Las inmunoglobulinas están formadas en sus moléculas por dos cadenas pesadas que dan nombre a las inmunoglobulinas ( clase ) y dos cadenas ligeras. Las clases de las inmunoglobulinas son cinco: gama ( IgG ); alfa - ( IgA ); mu ( IgM ); delta ( IgD ) y Épsilon ( IgE ), - que corresponden también a los cinco tipos de cadenas pesadas. Las cadenas ligeras sólo son de dos tipos: Kappa y lamda, y pueden unirse a cualquier cadena pesada. Se identifican varias subclases de cada inmunoglobulina dependientes de sus determinantes antigénicos y hasta - la fecha se conocen las siguientes: de IgG cuatro subclases numeradas del 1 al 4; de IgA solo dos subclases y al igual que para IgM, numeradas 1 y 2,

Las inmunoglobulinas se pueden determinar tanto en sangre como en orina; de forma similar se hace con la - inmunoglobulina anormal del Mieloma ( Componente M ), -

que es una clase de inmunoglobulina y solo en el 0.5% - de los casos se han determinado dos clases de inmunoglobulinas monoclonales diferentes elevadas en un mismo paciente.

Se le conoce con el nombre de Componente M, a la proteína anormal que se determina en suero o plasma por medio de electroforésis de proteínas y por inmunodifusión radial, ya que cuando se le encuentra en orina, se le conoce con el nombre de Proteína de Bence-Jones y consta exclusivamente de las cadenas ligeras de la inmunoglobulina anormal; la determinación en orina se puede realizar por medio de dos métodos diferentes, uno menos específico por precipitación por medio de calor y otro más específico, la electroforésis de proteínas en orina y por técnica de inmunoelectroforésis se puede determinar específicamente cual de las dos cadenas ligeras es la que se excreta, kappa o lamda.

II. Historia. McIntyre y Watson en 1845, describieron el primer paciente con Mieloma Múltiple Thomas Alexander McBean de 47 años, reconoció el efecto del calor en la orina del paciente, pero fue Henry Bence Jones en 1848, quien describió la peculiar proteína que contenía la orina <sup>1,3</sup>.

Rustizky, un pupilo de von Recklinhausen, en 1873, introdujo el término de "Mieloma", sin embargo, la enfermedad adquirió importancia hasta 1889, en que Kähler describió las características de esta enfermedad: a) dolor ósea y fracturas espontáneas; b) proteinuria de Bence-Jones; c) caquexia progresiva.

En 1890 Santiago Ramón y Cajal descubrió la célula plasmática pero fue en 1900, Wright quien reconoció que el Mieloma Múltiple reportado por Kähler, estaba formado por "células plasmáticas".

Longsworth en 1939, aplicó técnicas electroforéticas en el estudio del mieloma y el método de inmunoelectroforé<sup>sis</sup> fué descrito por Grabar y Williams en 1953.- Estos dos procedimientos han facilitado el diagnóstico del mieloma y han contribuido en forma muy importante en el conocimiento y entendimiento de esta enfermedad.

### III. Incidencia.

El Mieloma Múltiple ocupa el 1% de todas las diferentes neoplasias de la economía y alrededor del 10% de las neoplasias hematológicas. En los Estados Unidos, el índice de mortalidad por Mieloma Múltiple ha aumentado de 0.8/100,000 en 1949 a 1.7/100.000 - en 1963 y últimamente se piensa que la sobrevida media-

de un enfermo con mieloma es de 2 a 3 años aún con los regímenes de tratamiento 1.7.30,31. Solo casos anecdóticos, de sobrevida hasta de 17 años con 8 años sin tratamiento y que se puede considerar como curación pero así sólo existen 3 ó 4 casos descritos en la literatura 7.- La incidencia por sexos es la misma después de los 60 años; en grupos de edad más jóvenes, es más frecuente en la mujer. La edad media al momento del diagnóstico es de 62 años.

Los resultados del tratamiento del Mieloma Múltiple fueron malos hasta 1958 en que apareció el primer quimioterápico efectivo, el melfalan. Previo a este momento solo algunos pacientes lograban mejoría con el uretane, ya que ni la pentamidina, la mostaza nitrogenada ni el 5-fluoracilo tuvieron efecto. En 1958 Blokhin, reportó que la mostaza DL- fenilalanina ( Melfalan ), producía un grado significativo de mejoría en 3 de 6 pacientes con Mieloma y posteriormente el valor del melfalan fué confirmado por muchos investigadores; al igual que el otro alquilante, la ciclofosfamida se comprobó igualmente efectivo; además se encontró que los glucocorticoides tenían utilidad como terapéutica coadyuvante en los casos de Mieloma Múltiple. Hasta la actuali-

dad la mejor combinación terapéutica que existe es la -  
de Melfalan con Prednisona.

#### IV. Patogénesis.

Las consecuencias fisiopatológicas del crecimiento anormal de células plasmáticas son: formación de tumores ( plasmacitomas ), osteoporosis y lesiones líticas, supresión de médula ósea en su función hematopoyéticas, hipogamablobulinemia, paraproteinemia ( Componente M ), paraproteinuria ( Proteína de Bence-- Jones ) y la enfermedad renal ( Riñón del Mieloma ).

##### a) Tumores de células plasmáticas ( Plasmacitomas).

Usualmente se desarrollan en áreas óseas que contienen médula hematopoyéticamente activa y crecen desde milímetros hasta varios centímetros, durante un período que puede variar de meses hasta años. Estos tumores ---  
tienden a ser múltiples, firmes y de color rojizo; producen erosiones óseas y pueden comprimir la médula espinal o las raíces nerviosas. La infiltración difusa de la médula por células plasmáticas es también común. Los sitios más frecuentemente afectados por los plasmacitomas son: cráneo, mandíbula, costillas, esternón y los huesos largos proximales. En casos raros pueden originarse en sitios diferentes a la médula ósea pero que --  
contienen tejido reticuloendotelial como nasofaringe, -

laringe, senos paranasales y nódulos linfáticos.

b) Enfermedad ósea.

Los síntomas óseos son los predominantes al inicio de la enfermedad en un 70% de los casos. Las lesiones son típicamente osteolíticas ya que las reacciones osteoblásticas solo ocurren en 1-2% de los casos; es esto lo que explica por qué el rastreo con tecnecio 99 (Tc - 99), no es muy sensible para localizar las lesiones del mieloma, pues el tecnecio se acumula en sitios donde hay formación ósea.

Se ha demostrado en cultivos de médula ósea la presencia de un Factor Activador de Osteoclastos, lo que explicaría el carácter osteolítico de las lesiones y la producción de hipercalcemia en estos enfermos.

c) Disfunción medular.

La función de la médula ósea se ve alterada con frecuencia en los pacientes con mieloma, en proporción directa con el número de células plasmáticas anormales en la médula ósea, aunque el mecanismo responsable no es conocido, se piensa en parte, que sea causado al ocupar espacio las células malignas. La anemia es la manifestación más frecuente aunque puede haber pancitopenia (disminución en las tres series celulares de médula).

d) Proteína anormal sérica y urinaria.

En individuos anormales se producen 5 clases de inmunoglobulinas que difieren entre sí en estructura química, metabolismo y función biológica. La cantidad total de inmunoglobulina en sujetos normales es de 1500 mg y la vida media tan diferente que varía entre 2 días y 3 semanas. En pacientes con Mieloma Múltiple sólo una clase de inmunoglobulina se produce en exceso y en forma anormal y usualmente hay disminución de la síntesis de las otras clases de inmunoglobulinas. La inmunoglobulina anormal es homogénea y se sintetiza por una sola clona de células plasmáticas. El tipo más frecuente es por IgG.

Cuando se sintetizan cadenas ligeras en exceso de las cadenas pesadas o existe un problema en el ensamble entre estas, las cadenas ligeras aparecen en la orina - como la Proteína de Bence-Jones, lo que acontece en el 11% de los casos de enfermedades neoplásicas de células plasmáticas. En casos de Mieloma Múltiple, por medio del método de precipitación por calor se encontró positiva en el 45% de los casos y por técnicas más sensibles, como lo es la electroforesis de proteínas en orina, se ha encontrado cadenas ligeras de inmunoglobuli-

nas hasta en 70-80% de los casos.

En el 1% de los casos, no es posible detectar en el suero ó en la orina, la protefina monoclonal anormal. Las células malignas en estos casos contienen a las inmunoglobulinas en su citoplasma ( como gránulos secretorios ), pero son incapaces de secretarla por lo que se le denomina, Mieloma no-secretor.

e) Enfermedad renal.

En cerca del 50% de los casos de Mieloma Múltiple ocurre una forma de enfermedad renal no asociada a hipertensión o con notables anormalidades en el sedimento urinario. La causa más frecuente de este daño es la lesión tubular producida por la excreción y depósito de las cadenas ligeras. La forma más acentuada llega a manifestarse como un Síndrome de Fanconi adquirido del adulto y se ha asociado principalmente al tipo lamda de cadenas ligeras. El glomérulo no se afecta en el riñón del mieloma, a menos que lo afecten los depósitos de material amiloide.

Otros factores que pueden alterar la función renal son: hiperuricosuria, calciuria, nefrocalcinosis y las infecciones, todas las cuales ocurren frecuentemente en el Mieloma. En los estadios más avanzados, la infiltra-

ción renal por células plasmáticas puede ser otra causa de disminución de la función renal e incluso pueden aparecer células plasmáticas en el sedimento urinario.

#### V.- Clínica.

Inicio: El Mieloma Múltiple es una enfermedad progresiva, solo en raras ocasiones el estado preclínico puede ser de años. El tiempo que tarda la población anormal de células en duplicar su número (tiempo de doblaje), calculado a partir del grado de aumento en la cantidad de cadenas ligeras excretadas en la orina ó de la cantidad de proteína monoclonal en suero, ha sido estimado entre 3 y 10 meses.

Dolor óseo: Es el síntoma más frecuente, en el 70% de los enfermos. El dolor principalmente se localiza en región lumbar o en costillas y aumenta con los movimientos; el inicio con dolor muy severo podría indicar la presencia de colapso vertebral o significar una fractura patológica.

Síntomas sistémicos: Se incluyen plaidez, debilidad, fatiga, palpitaciones y disnea de ejercicio ( síndrome anémico ) que ocurre hasta en un 70% de los pacientes. Como resultado de trombocitopenia pueden ocurrir púrpura, equimosis o sangrado por mucosas; las in-

fecciones como neumonías, pioderma ó pielonefritis la -  
cual es una complicación y causa de mortalidad frecuen-  
te como resultado de neutropenia o de deficiencia de in-  
munoglobulinas.

Hipercalcemia: El calcio sérico se encuentra eleva-  
do por arriba de 11mg/dl, en el 30% de los pacientes, -  
al momento del diagnóstico. Así, se le considera un fac-  
tor de mal pronóstico y un factor de clasificación cuan-  
do su concentración sérica es mayor de 12mg/dl pues nos  
permite clasificar al paciente en un estadio avanzado -  
de su enfermedad. Cuando el calcio se encuentra muy ele-  
vado y no se encuentran datos clínicos de hipercalcemia  
se deberán de medir la concentración de inmunoglobuli-  
nas séricas, pues esta proteína cuando se encuentra en  
grandes cantidades en el suero, puede ocasionalmente fi-  
jar el calcio y disminuir la concentración del mismo, -  
en su forma ionizada ( forma activa de calcio ).

Suceptibilidad a infecciones: La neumonía por Di-  
plococo pneumoniae ( neumococo ), es la infección más -  
frecuente, seguida por otras infecciones provocadas por  
gérmenes encapsulados, aunque en forma reciente todos -  
los trabajos documentan a los gérmenes gram negativos -  
y, en forma principal, a las enterobacteracéas, como el

agente etiológico más frecuente de sepsis en esta clase especial de pacientes, inmunosuprimidos.

La inmunidad humoral es la afectada en forma principal ya que la inmunidad mediada por células está preservada.

Enfermedad renal: La alteración renal es un hallazgo importante en el 40-50% de los casos. La nefropatía puede ser aguda ó crónica. La enfermedad aguda se desarrolla en pacientes con hipercalcemia, hipotensión ó infecciones para las cuales antimicrobianos con características de nefrotoxicidad son administrados. La deshidratación se produce en forma frecuente por los métodos diagnósticos utilizados que condicionan disminución del volumen circulante o cuando se administran materiales yodados de contraste, por vía endovenosa como en la pielografía ( urografía ) excretora. Por lo anterior, el Mieloma Múltiple es un formal contraindicación para el uso de estos estudios diagnósticos, a menos que se asegure un buen volumen intravascular y urinario ( más de 30 cc de orina por hora ).

Creo es necesario hacer énfasis en la complicación frecuente de insuficiencia renal en estos pacientes, pues no son pocos los que inician su cuadro con dolor -

lumbar, el cual se puede confundir con dolor de origen renal ó ureteral y solicitar la urografía excretora, lo cual sigue siendo muy frecuente.

**Hiperviscosidad:** El síndrome de hiperviscosidad se refiere a las alteraciones circulatorias y hemorrágicas producidas por el aumento de la viscosidad sanguínea, - debido al exceso de proteínas. Las manifestaciones más comunes son púrpura, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, alteración en la visión asociada con congestión venosa, hemorragias y exudados en el fondo del ojo y una variedad de síntomas neurológicos isquémicos.

El síndrome ocurre en solo el 2% de los pacientes con Mieloma Múltiple. Las propiedades reológicas anómalas de la sangre dependen de la forma, tamaño y concentración de las moléculas de la proteína anormal y de las interacciones proteína-proteína y proteína-glóbulo rojo. En los pacientes sintomáticos la viscosidad sanguínea está aumentada y por lo menos deberá de estarlo tres veces arriba de los normales, antes de que las alteraciones se hagan evidentes por la clínica.

**Disfunción neurológica:** La presentación de confusión mental puede ser debida tanto por el síndrome de hiperviscosidad como por la presencia de hipercalcemia.

La compresión medular ó de las raíces nerviosas ocurría en el 30% de los casos, en la década de los 60, y ha -- disminuido en la actualidad hasta aproximadamente el 10 %, como resultado del diagnóstico temprano y el trata-- miento más efectivo. Esta compresión es ocasionada por-- la presencia de un plasmacitoma.

La Polineuropatía sensi-motora se desarrolla en me nos del 1% de los pacientes y parece ser causada por in filtración e inflamación por factores humorales a dis-- tancia, por lo cual se le considera como una manifesta-- ción paraneoplásica y no provocada por depósito amiloide.

Lo anterior se ha deducido en parte por los datos-- anatomopatológicos obtenidos de biopsias de los nervios afectados de algunos pacientes y por el hecho de que la polineuropatía mejora con el tratamiento sistémico a ba se de radioterapia a los plasmacitomas ó con el trata-- miento quimioterápico con melfalan y prednisona.

Las infecciones virales que afectan a estos pacien tes pueden ser de muchos tipos pero la más frecuente es la causada por el virus del grupo varicela-zoster, que produce la enfermedad Herpes zona, que según registros-- afecta hasta el 2% de los pacientes con Mieloma Múlti--

ple según un estudio realizado en la Clínica Mayo <sup>7</sup>.

Otro tipo de infecciones que se presentan en este grupo de enfermos con más frecuencia que en la población general, son las llamadas infecciones oportunistas de las cuales la más frecuente es la producida por el *Pneumocystis carinii* y deben de ser consideradas en todo paciente con mieloma y con fiebre de origen indeterminado.

**Amiloidosis:** Se define como el depósito extracelular de una proteína fibrosa, el amiloide, en uno ó más sitios del organismo. Existen muchos tipos de amiloidosis pero la relacionada con el Mieloma Múltiple es la del tipo Primaria ya que la proteína anormal depositada es similar a la del mieloma, en lo que respecta a la cadena ligera en su región terminal N y así se le denomina con la siguiente clave, AL ó cadena ligera de amiloide y según su tipo,  $\lambda$  ó  $\kappa$ . La frecuencia con que la amiloidosis complica la evolución del mieloma va desde el 7%<sup>1</sup> al 15%<sup>31</sup>. Se sospechará de amiloidosis en un paciente con mieloma cuando aparezcan síntomas que nos puedan indicar su presencia como serían: ataque poliarticular similar al de la artritis reumatoide; insuficiencia cardíaca de causa no explicable; sín

drome nefrótico; malaabsorción intestinal, hepatoesple-  
nomegalia con alteración de las pruebas de función hepá-  
tica ó macroglosia. El diagnóstico se realiza al obte-  
ner una muestra del tejido afectado por medio de una --  
biopsia del mismo; los sitios más frecuentes para la to-  
ma de biopsia son la mucosa rectal, las encías y la de-  
piel aunque se podría tomar de cualquier otro órgano --  
afectado. Las muestras deberán de ser teñidas con rojo-  
Congo y examinadas con el microscopio de luz polarizada  
donde se encontrará birrefringencia a color verde. El --  
tratamiento del paciente con mieloma múltiple complica-  
do con amiloidosis no varía debido a que no existe tra-  
tamiento específico con diferentes fármacos como la col-  
chicina.

Los otros tipos de amiloidosis no se ven en casos-  
de mieloma pero como es una enfermedad muy relacionada-  
vale la pena mencionarlos: amiloidosis secundaria; here-  
dofamiliar; local sin alteración sistémica y asociada a  
la edad.

#### VI. Laboratorio.

Citología hemática: La infiltración de células  
plasmáticas a la médula ósea puede provocar pancitope-  
nia o bien evocar una reacción leucoeritroblástica, con  
numerosas células rojas nucleadas y granulocitos inmadu-

ros, en sangre periférica. En el estudio de la Clínica Mayo realizado por Kyle<sup>7</sup>, la concentración de hemoglobina fue menor de 12gr/dl en el 62% y la leucopenia y --- trombocitopenia, estuvieron presentes en el 16 y 13% de los pacientes, respectivamente. Un pequeño número de células plasmáticas pueden ser encontradas en sangre períférica y si el número absoluto rebasa las 200 células/ml, el diagnóstico de leucemia de células plasmáticas - se puede establecer.

Médula ósea: En todos los casos en que se sospeche el diagnóstico de mieloma múltiple, se debe de realizar aspirado/biopsia de médula ósea. La muestra debe ser tomada de preferencia en áreas donde se haya demostrado - actividad tumoral, principalmente por los estudios radiógráficos. En los pacientes con enfermedad moderada, - del 20 al 95% de las células nucleadas en la médula -- ósea son células plasmáticas maduras o inmaduras. Una - muestra de médula ósea normal no elimina el diagnóstico de mieloma múltiple pues la infiltración de médula no - siempre es de tipo homogéneo y será necesario repetir - la punción de la médula ósea en otro sitio.

Sistema músculo-esquelético: Las lesiones óseas típicas son de tipo osteolítico, en sacabocado, múltiples que ocurren en huesos que alojan médula ósea activa. La

desmineralización difusa de los huesos también ocurre - con frecuencia pero la reacción osteoblástica es rara - ( 2% ). Alrededor del 10-15% de los pacientes no tienen lesión ósea demostrable y el 7% se presenta como plasma citoma único.

#### VIII.- Diagnóstico:

La ocurrencia en la médula ósea de más del 10% - de células plasmáticas maduras o inmaduras, lesiones -- osteolíticas y la proteína monoclonal plasmática confirma el diagnóstico de Mieloma Múltiple. La falla del aspirado/biopsia de médula ósea para demostrar plasmacitosis medular no excluye el diagnóstico de esta enferme--dad pues la infiltración es más frecuente en forma de - parches o salteada. La excreción de 60mg/24 hrs en ori--na, de un solo tipo de cadena ligera y una concentra---ción mayor de 2gr/dl en suero del componente M, son muy sugestivas de Mieloma Múltiple.

#### VIII.- Tratamiento:

Una de las formas de tratamiento del Mieloma Múltiple es la Radioterapia aplicada en forma localizada a - zonas de dolor intenso, frácturas patológicas y/o plas--macitomas, en forma paliativa y como complementaria altratamiento con Quimioterapia. La radioterapia de cuer-

po total posiblemente sea de beneficio en pacientes que no responden a la quimioterapia.

La principal arma para el tratamiento del Mieloma es la quimioterapia, con agentes alquilantes, con la --cual se ha logrado demostrar que se alcanza una mejoría clínica óptima en el 30-50% de los pacientes. El primer medicamento con el que se contó de la clase alquilante, fue el melfalan ( Alkeran ) que junto con la ciclofosfá mida son los agentes más usados aunque se ha demostrado también igual efectividad con el clorambucil y con carmustina (BCNU ). Se pensó en un principio que no se deberían de mezclar en el tratamiento de un enfermo, dos fármacos que actuaran en forma similar, pero con los --nuevos estudios de ciclo celular, tiempo de doblaje del tumor y de la especificidad o no, de cada agente para --una fase del ciclo celular, se ha logrado demostrar que la quimioterapia asociada, en algunos casos con agentes del mismo tipo, es mejor; se puede administrar como quimioterapia combinada o secuencial dependiendo si los agentes se administren al mismo tiempo ó uno a continuación del otro.

Otra arma, son los corticoesteroides que tienen efecto antineoplásico o linfólítico en algunos pacientes

## 5.- INVESTIGACION.-

### 1. Objetivos.-

a) Demostrar que la clasificación en estadios ó grupos según el tamaño de masa tumoral, en los pacientes con Mieloma Múltiple según Durie y Salmon, nos dará ó servirá para una mejor evaluación de nuestros pacientes desde el momento del diagnóstico y una mejor visión de su pronóstico a corto y largo plazo.

b) Que la clasificación se lleve a cabo por medio de métodos ó parámetros clínicos y de laboratorio fáciles y al alcance de cualquier hospital y no por métodos sofisticados de investigación que necesitan una inversión grande y que son difíciles de adquirir.

c) Que estos estudios sean al mismo tiempo, los necesarios para establecer un diagnóstico definitivo y que se realicen con frecuencia en el laboratorio y se tenga experiencia para que sean confiables.

### II.- Hipótesis.-

El clasificar a los pacientes por medio de parámetros clínicos sencillos que reflejen en estadios el tamaño de su masa tumoral y que nos pueda servir para saber en cada caso en particular el pronóstico y la sobrevivencia de los pacientes.

La Procarbazina es otro producto útil en el Mielo-  
ma, ya que ha demostrado poder disminuir la concentra-  
ción del componente M. El interferón, una proteína anti-  
viral, ha demostrado inhibir la velocidad de crecimien-  
to y la proliferación de células tumorales aunque sus -  
mecanismos biológicos de acción se desconocen. 19,25,31,  
32. Ultimamente, se ha demostrado que la quimioterapia  
combinada o secuencial mejora la sobrevida al reducir -  
el número de fallacimientos en forma temprana. 8,9,11-17.

### III.- Lógica.-

Dada la agresividad del tumor y del curso impredecible que la mayoría de las ocasiones sigue, el conocer de antemano su pronóstico, sobrevida y la gravedad de la enfermedad en ese momento, nos permitirá establecer un mejor juicio terapéutico y elegir el esquema quimioterápico o de otro tipo, adecuado (3,6,7,9-14).

El presente trabajo trata de corroborar en nuestro medio, los hallazgos que Durie y Salmon, reportaron en los Estados Unidos en 1975; que fueron la relación directa del tamaño de la masa tumoral inferida por parámetros clínicos y de laboratorio, con la sobrevida de estos pacientes (3).

### 6.- DISEÑO.-

#### I. Tipo de Estudio.

Este trabajo es un estudio mixto ya que una tercera parte de su contenido ( número de pacientes ), se encontraron al revisar los archivos clínicos de 11 años, de 1968 a 1978 ( retrospectivo ); y las dos terceras partes restantes de mismo, se realizó en forma Prospectiva a partir del año 1979, cuando se fijaron los requisitos básicos del estudio.

## II.- Grupo de Estudio.

En total, el trabajo consta de 31 pacientes estudiados de 40 casos encontrados en estos 15 años en el Hospital Español de México, con el diagnóstico de Mieloma Múltiple.

### a) Criterios de Inclusión:

Diagnóstico de Mieloma Múltiple,

Determinación al momento del diagnóstico de: Hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas. Evaluación renal ( creatinina y nitrógeno de urea séricos ). Perfil bioquímico: calcio, ácido úrico, proteínas totales, albúmina y globulina séricos. Electroforesis de proteínas e Inmunodifusión séricas. Proteína de Bence Jones en orina de 24 hrs., aspirado y/o biopsia de médula ósea. Serie ósea metastásica.

### b) Criterios de Exclusión:

\* Todos los casos que no cumplían los requisitos previos.

Los casos de plasmacitoma solitario, -- tanto óseo como localizado en otros sitios.

Los casos con reporte de aspirado de médula ósea con menos del 5% de su células nucleadas que correspondieran a células plasmáticas y que no tuvieran otro reporte.

### III.- Material y Método.

De 1968 a 1983, ingresaron al Hospital Español de México, 40 pacientes con el diagnóstico de Mieloma Múltiple, de acuerdo a los criterios de Kyle (Tabla 1)<sup>1</sup>.

De los 40 pacientes, 31 reunieron los criterios de Durie y Salmon para calcular el tamaño de su masa tumoral (Tabla II)<sup>3</sup>.

De 1968 a 1978, se revisaron los archivos clínicos para la obtención de datos, encontrándose 11 pacientes. A partir de 1979, 20 pacientes se clasificaron desde la presentación de la enfermedad, en forma prospectiva.

A los 31 pacientes que se les practicaron los estudios necesarios para poder realizar la clasificación de Durie. Se determinó la concentración de inmunoglobulinas séricas por medio de electroforésis e inmunodifusión a los 31 pacientes, a 28 la Proteína de Bence Jones en orina por el método de coagulación o precipitación por el calor y a los 3 pacientes restantes por electroforésis de proteínas en orina. A los 31 pacientes se les determinó concentración de inmunoglobulinas séricas, siendo 17 casos de mieloma por IgG, 11 por IgA y 2 casos fueron mieloma no secretor (inmuno

difusión y electroforésis de proteínas normales y proteína de Bence Jones en orina negativa ). Los 31 pacientes, incluyeron, 17 pacientes del sexo masculino y 14 del sexo femenino, con edad media de 64 años con un rango de edad entre 49 y 86 años. Además se determinó la concentración de hemoglobina sérica, calcio sérico total, creatinina y nitrógeno de urea séricas y se tomaron series óseas radiográficas.

El tratamiento consistió en melfalan y prednisona en 16 casos, un poco más de la mitad de los pacientes, que es el tratamiento modelo contra el cual hay que comparar todos los nuevos esquemas terapéuticos; en 5 pacientes se agregó vincristina y ciclofosfamida y a 2 más, se les agregó BCNU ( carmustina ). Estos esquemas últimos de 4 y 5 drogas se empezaron a utilizar a partir de 1975, gracias a los estudios y reportes de diferentes grupos especializados en investigación sobre cáncer<sup>(9;10-16)</sup>. Seis pacientes no recibieron tratamiento por encontrarse al momento del diagnóstico en la fase terminal de su enfermedad.

Se correlacionaron los hallazgos clínicos, con la sobrevida, basados en el tamaño de masa tumoral, calculada por cada paciente. El sistema de clasificación fue

## TABLA I

### CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL MIELOMA MULTIPLE.

- 1) Número aumentado de células plasmáticas inmaduras, - atípicas o anormales en la médula ósea o en la biopsia de un tumor ( plasmacitoma ).
- 2) La presencia de una proteína anormal monoclonal en - suero o en orina.
- 3) Lesiones óseas consistentes con las de mieloma.

Tabla I.- Según los criterios de Kyle (1).

TABLA II

SISTEMA DE CLASIFICACION DEL MIELOMA MULTIPLE.

ESTADIO.	CRITERIOS	MASA CELULAR MEDIDA. (células x 10 <sup>12</sup> /m <sup>2</sup> .)
I	<p>TODOS LOS SIGUIENTES:</p> <p>a) Hemoglobina mayor a 10gr/100ml.</p> <p>b) Calcio sérico menor a 12mg/100ml.</p> <p>c) Estructura ósea normal a los rayos X (escala 0) o plasmacitoma solitario.</p> <p>d) Promedio de producción de Componente M, bajo:</p> <p>1) IgG menor a 5gr/100ml.</p> <p>2) IgA menor a 3gr/100 ml.</p> <p>3) Cadenas ligeras en orina por electroforesis menor a 4gr/24hrs.</p>	<p>BAJA MENOS DE 0.6</p>
II	<p>TODO LO INTERMEDIO ENTRE LOS ESTADIOS I Y III.</p>	<p>INTERMEDIA 0.6-1.2</p>
III	<p>UNO O MAS DE LOS SIGUIENTES:</p> <p>a) Hemoglobina menor a 8.5gr/100ml.</p> <p>b) Calcio sérico mayor a 12mg/100ml.</p> <p>c) Lesiones osteolíticas avanzadas (escala 3).</p> <p>d) Cadenas ligeras en orina por electroforesis mayor a 12gr/24hrs.</p>	<p>ALTA MAYOR DE 1.2</p>

SUBCLASIFICACION.

- A. Función renal relativamente normal (creatinina sérica menor a 2.0mg/100ml.)
- B. Función renal anormal (creatinina sérica mayor a 2.0 mg/100 ml.)

Tabla II. Según Durie y Salmon (3).

según Durie y Salmon ( Tabla II )<sup>(1,3)</sup>. Para daño óseo se clasificó a los pacientes según la escala de Durie y Salmon ( Tabla III )<sup>(1,3,4,6)</sup>.

Los datos obtenidos, se procesaron para obtener la media, la desviación estandar y la chi cuadrada, análisis de varianza con un criterio de clasificación, masatumoral. A cada grupo, clasificado según su estadio clínico, se le realizó estudio de varianza para regresión simple de la curva sobrevida( Tabla IV )<sup>(20)</sup>.

#### 7.- RESULTADOS.-

De los 31 pacientes, 7 se presentaron con masa tumoral baja ( Estadio I ), 19 con masa tumoral intermedia ( Estadio II ) y 5 con masa tumoral alta ( Estadio III ).

Siete pacientes ( 21,7% ) se presentaron con una insuficiencia renal ( creatinina mayor a 2 mg/dl ), de los cuales 5 tuvieron masa tumoral intermedia ( 26,32% de los del grupo II ) y 2 con masa tumoral alta ( 40% del grupo III ) sin que esta diferencia fuera significante ( p mayor a 0.05 ).

Cuatro pacientes presentaron hipercalcemia ( calcio mayor a 12mg/dl), todos ellos además cursaron con insuficiencia renal, lo que concuerda con la literatura.

Se estudiaron por separado, para ser relacionados con masa tumoral, como parámetros independientes, la concentración sérica de hemoglobina, los niveles séricos de calcio, la concentración de componente M, proteinuria de Bence Jones y las lesiones osteolíticas, alcanzando significancia estadística, la hemoglobina (estadio I, 12.87 gr; estadio II, 10.96gr y estadio III, 9.72gr/dl) con una p igual a 0.05; y la proteinuria de Bence Jones positiva (estadio I 14.29%; estadio II, 31% y estadio III, 60% de los pacientes en cada grupo, respectivamente) con p menor a 0.001.

El calcio sérico no mostró diferencia significativa. En nivel sérico del componente M tampoco alcanzó diferencia estadísticamente significativa aunque hay que mencionar que la diferencia entre las concentraciones mínimas y máximas del componente M, de los grupos I y III para IgG fueron del doble.

En la población estudiada la supervivencia máxima fue de 60 meses, la media de 22 meses; sobreviven al momento del estudio, 10 pacientes, de los cuales 6, de masa tumoral intermedia, con menos del año desde el diagnóstico de su enfermedad lo que causó que las curvas de supervivencia de 2 de los grupos se imbricaran pero esto es

TABLA III.

CLASIFICACION EN ESCALA DE LAS LESIONES OSEAS.

ESCALA 0: HUESOS NORMALES.

ESCALA 1: OSTEOPOROSIS.

ESCALA 2: LESIONES OSTEOLITICAS.

ESCALA 3: DESTRUCCION ESQUELETICA EXTENSA  
Y FRACTURAS PATOLOGICAS.

TABLA IV.

CORRELACION DE LA CLASIFICACION DE DURIE PARA MASA TUMORAL  
 CON LA CALSIFICACION EN ESCALAS PARA LESIONES OSEAS.

ESCALA	ESTADIOS			Chi cuadrada $\chi^2$	p
	I	II	III		
S 3	0	11/19(57.8%)	5/5(100%)	95.7	0.001
S 2	1/7(14.3%)	4/19 (21%)	0	19.6	0.001
S 1	6/7(85.7%)	4/19 (21%)	0	112.12	0.001

una falacia estadística por lo anteriormente expuesto.

De los 31 pacientes, 19 ( 61% ) murieron por infección ( 14 por neumonías, 2 por sepsis abdominal y 2 por septicemias ); uno por insuficiencia cardiaca y uno por insuficiencia renal; permanecen vivos 10 pacientes, 3 de ellos con insuficiencia renal.

una falacia estadística por lo anteriormente expuesto.

De los 31 pacientes, 19 ( 61% ) murieron por infección ( 14 por neumonías, 2 por sepsis abdominal y 2 por septicemias ); uno por insuficiencia cardiaca y uno por insuficiencia renal; permanecen vivos 10 pacientes, 3 de ellos con insuficiencia renal.

8.- DISCUSION.-

El conocimiento del tamaño de la masa tumoral y su velocidad de crecimiento, nos permite valorar mejor el comportamiento del tumor y la respuesta al tratamiento (2.3.17).

En forma habitual, un tumor se manifiesta clínicamente cuando la masa tumoral es de  $1 \times 10^9$  células/m<sup>2</sup> de superficie corporal y puede llevar a la muerte cuando alcanza una masa de  $1 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup> de superficie corporal (3,4,20).

Esta información no se tiene en la práctica diaria ya que ninguno de los parámetros clínicos ó de laboratorio empleados para estudiar a estos enfermos, incluyendo el aspirado/biopsia de médula ósea ó la cuantificación de inmunoglobulinas por sí solos, nos permiten conocer el número de células malignas.

El Mieloma Múltiple nos brinda la oportunidad única de conocer la masa tumoral. Salmon y cols. en 1960 pudieron medir in vitro la síntesis de inmunoglobulinas marcadas con un radioisótopo, por cada célula plasmática neoplásica e in vitro, la capacidad de recambio de inmunoglobulinas marcadas con --

I<sup>131</sup>, pudiendo de esta manera calcular la masa tumo-  
ral mediante la siguiente fórmula:

Número Total = Capacidad corporal de síntesis de Ig-  
de células monoclonal / Capacidad de síntesis de-  
Ig por célula plasmática en cultivo.

Este cálculo que no tiene aplicación clínica -  
práctica permitió en 1975 a Durie y Salmon<sup>3</sup>, corre-  
lacionar la masa tumoral calculada por éste método-  
con varios parámetros clínicos y de laboratorio co-  
mo son el grado de anemia, la concentración de inmu-  
noglobulina monoclonal en suero y orina, el calcio-  
sérico y las lesiones osteolíticas, encontrando una  
correlación directa entre la alteración de estos --  
cuatro parámetros y la masa tumoral. De esta forma,  
mediante pruebas de laboratorio esenciales para el-  
estudio de cualquier paciente con mieloma múltiple-  
se puede inferir el tamaño de la masa tumoral y uti-  
lizarla como un " Factor Pronóstico " que puede in-  
fluir en la evolución y tratamiento de estos pacien-  
tes<sup>3,13-15</sup>.

Encontramos que los pacientes con masa tumoral  
alta ( 5 de 31 ) tienen una sobrevida promedio de -  
15 meses más menos 10.6 ( una desviación estandar);  
los de masa tumoral intermedia 15.55 meses más me--

nos 15.93 (una desviación estandar) y los de masa tumoral baja de 34 meses. La similitud de sobrevida entre los grupos I y II, se explica porque al momento de hacer el estudio sobrevivían pacientes con masa tumoral intermedia con poco tiempo de evolución desde el diagnóstico. En la gráfica de la curva de sobrevida de cada estadio ( Figs. 1 a 4 ), pudimos comprobar que existe diferencia de gran significancia estadística en la sobrevida entre cada estadio; y también en la relación entre masa tumoral y sobrevida.

#### 9.- CONCLUSIONES.-

a) La clasificación realizada por Durie y Salmon tiene gran aplicación clínica práctica.

b) Es fácil de realizar pues se hace con parámetros clínicos sencillos.

c) Con ella se conoce el tamaño de la masa tumoral y se puede inferir el pronóstico de los pacientes.

d) Es un avance en el estudio del comportamiento tumoral y nos puede dar una guía para el estudio de otros tumores menos accesibles para su estudio.

e) Este estudio demuestra que con la tecnolo--

TABLA V.

RESULTADOS DE ANALISIS DE VARIANZA DE REGRESION SIM-  
 PLE PARA EVALUAR LA RELACION ENTRE CADA ESTADIO SE-  
 GUN TAMAÑO DE MASA TUMORAL Y SU SOBREVIDA.

ESTADIOS	COEFICIENTES		VALORES	
	DE REGRESION	DE CORRELACION DE PEARSSON.	F	p
I	-1.68	-0.94	72.75	= 0.00007
II	-1.45	-0.93	66.38	= 0.00009
III	-1.88	-0.93	66.93	= 0.00009

CURVA DE SOBREVIDA.

GRUPO I: MASA TUMORAL BAJA

GRAFICA I

%  
ARITMETICO

0.10

0.89

0.74

0.60

0.46

0.31

0.17

0.00

0

6

12

18

24

30

36

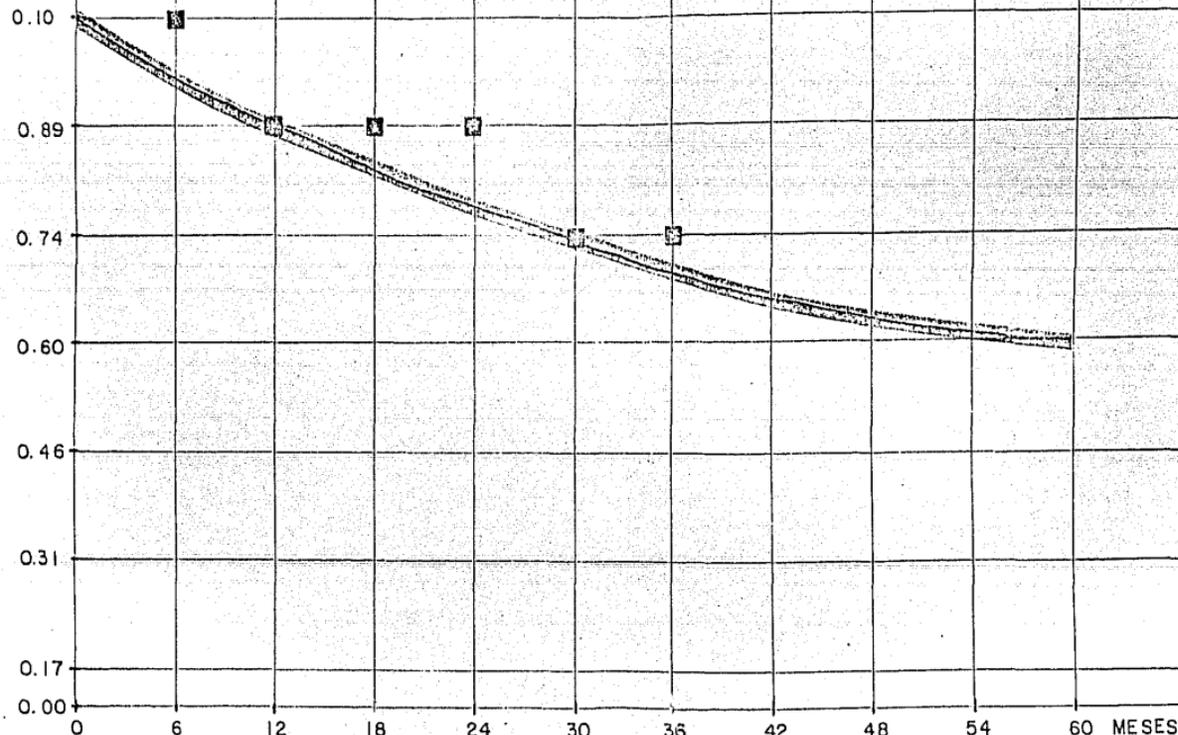
42

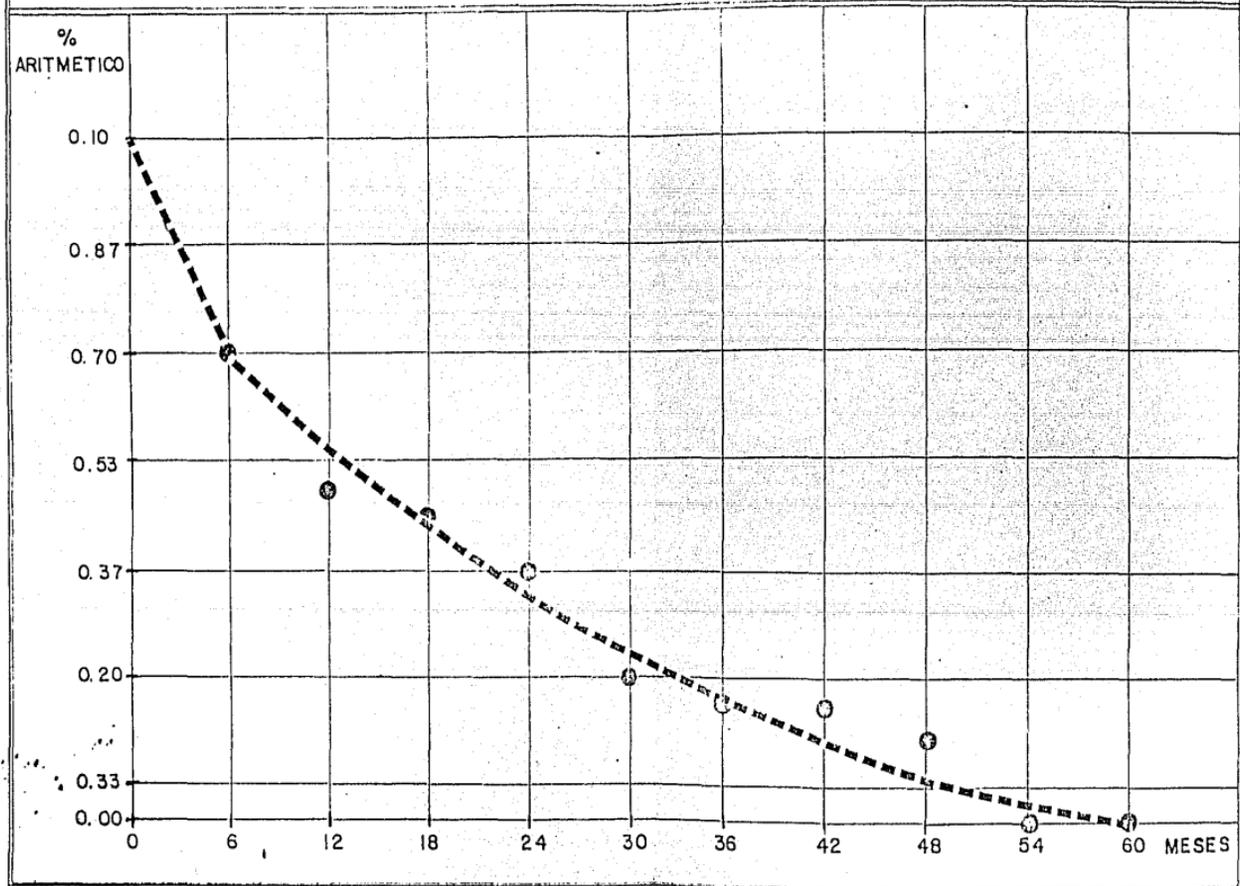
48

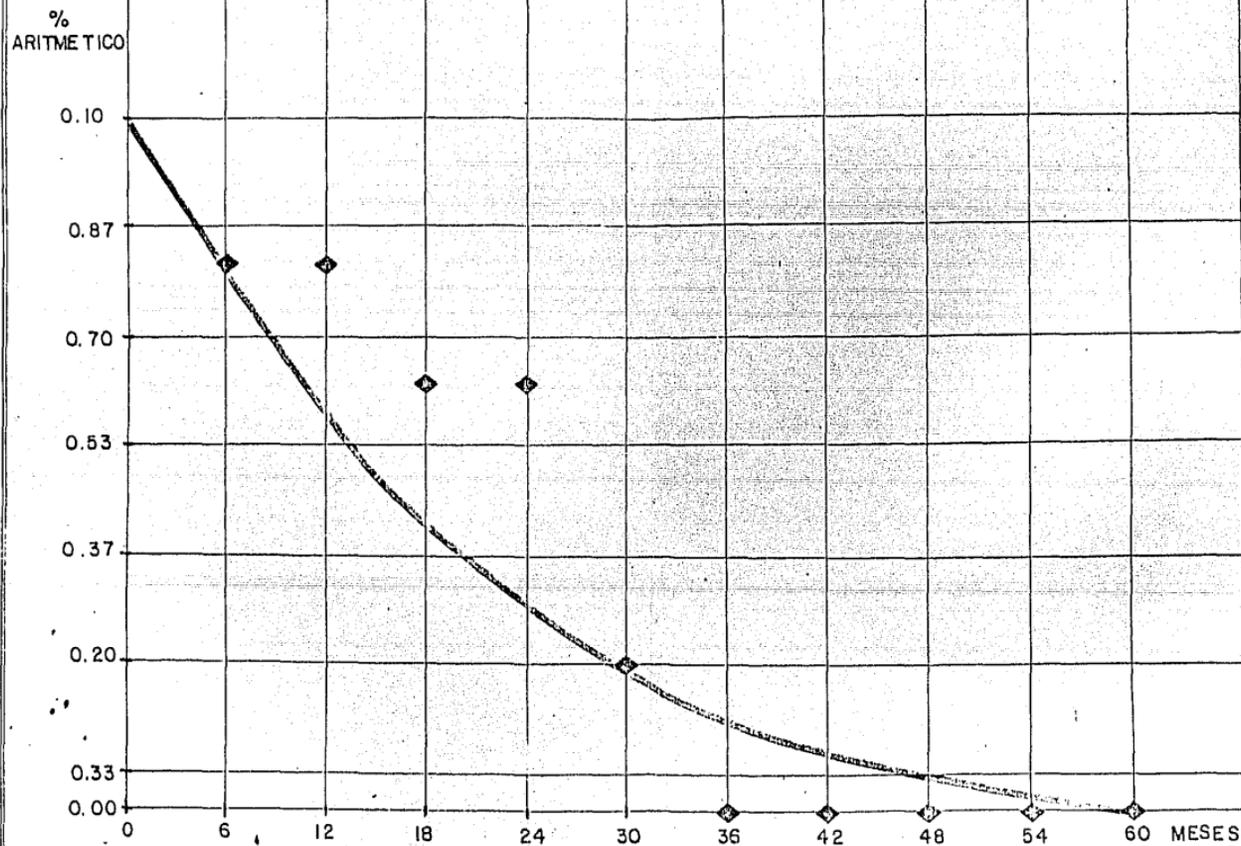
54

60

MESES

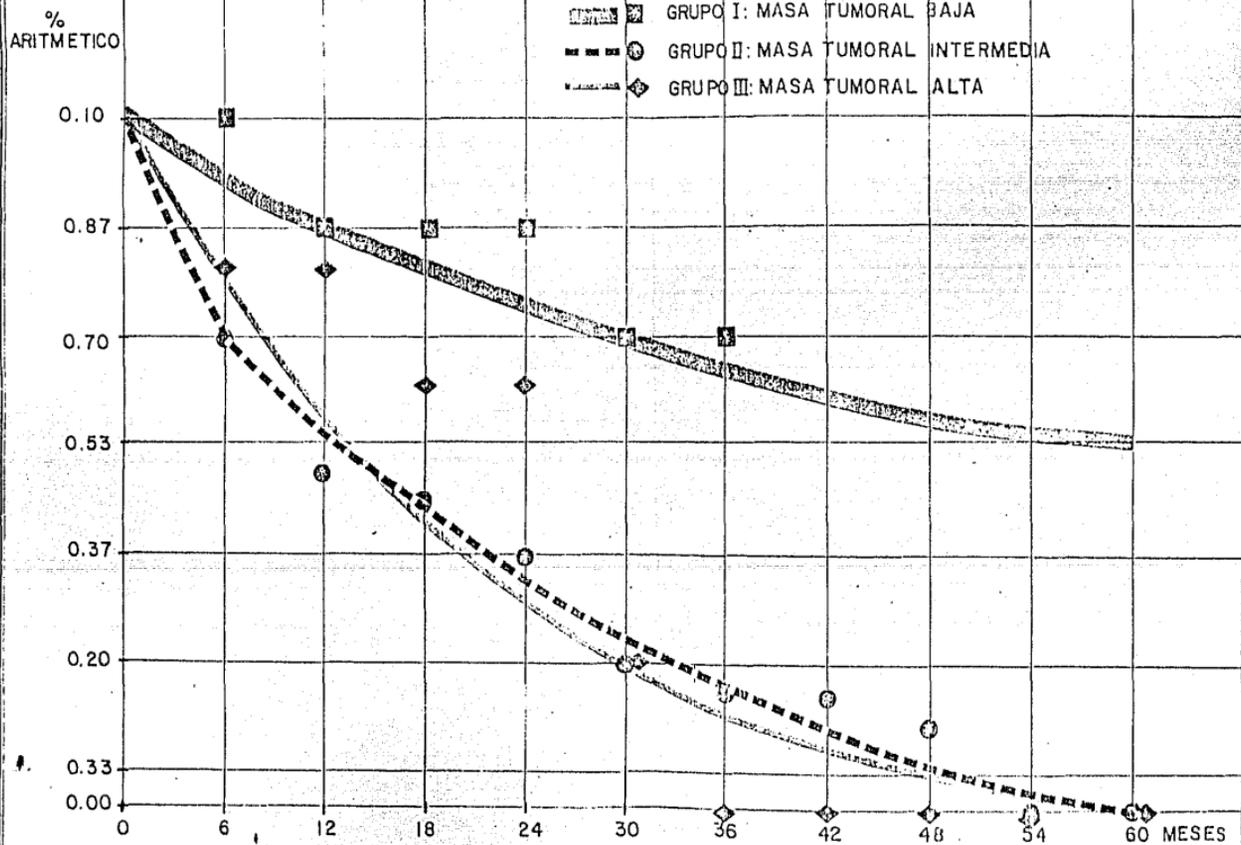






CURVA DE SOBREVIDA

GRAFICA 4



gía actual con que contamos en México, se puede realizar la clasificación y en un futuro realizar estudios prospectivos comparando el tamaño de la masa tumoral con diferentes modalidades terapéuticas y así establecer diferentes programas quimioterápicos para cada estadio de la enfermedad.

10.- BIBLIOGRAFIA.-

1. Kyle Robert. Multiple Myeloma, Reviw of 869 ca--  
ses. Mayo Clin Proc. 50:29 Enero 1975.
2. McIntyre Ross. Current Concepts in Cancer. Multi  
ple Myeloma.  
New Engl J Med 301:193 Julio 1979.
3. Durie Brian. A Clinical Staging System for Multi  
ple Myeloma.  
Cancer 36:842 Septiembre 1975.
4. Conklin Richard. Clinical Classification of Plas  
ma Cell Myeloma.  
Arch Of Intern Med 135:139 Enero 1975.
5. Carbone Paul. Plasmacytic Myeloma.  
Am J Med 42:937. Junio 1967.
6. Alexanian Raymond. Prognostic Factors in Multi--  
ple Myeloma.  
Cancer 36:1192 Octubre 1975.
7. Kyle Robert. Long Term Survival in Multiple Mye-  
loma.  
New Engl J Med 308(4):314 Febrero 1983.
8. Lee Burton. Combination Chemotherapy of Myltiple  
Myeloma.  
Cancer 33:533 Febrero 1974.

9. Southeastern Cancer Study Group. Treatment of --  
Myeloma.

Arch Intern Med 135:157 Enero 1975.

10. Hobbs John. Monitoring Myelomatosis.

Arch Intern Med 135:125 Enero 1975.

11. Southwest Oncology Study Group. Remission Main-  
tenance Therapy.

Arch Intern Med 135:135 Enero 1975.

12. Western Cancer Study Group. Sequential Therapy--  
Compared with Combination Therapy in Multiple --  
Myeloma.

Arch Intern Med 135:163 Enero 1975.

13. Case Devlyn. Improve Survival Times in Multiple  
Myeloma Treated with Melphalan, Prednisona, Cy-  
clophosphamide, Vincristine and BCNU.

Am J Med 63: 897. Diciembre 1977.

14. Alexanian Raymond. Combination Therapy for Mul-  
tiple Myeloma.

Cancer 40: 2765 1977.

15. Cornell Cornelius. Response to Therapy in IgG-  
Myeloma Patients Excreting Lambda or Kappa Light  
Chains.

Blood 54( 1 ): 23 Julio 1979.

16. Ringborg U. Factors Responsible for Bone Marrow Toxicity after Treatment of Myeloma Patients -- with Different Alkylating Agents.  
Acta Med Scand 263: 276 1978.
17. Bergsagel Daniel. The Chemotherapy of Plasma -- Cell Myeloma and Acute Leukemia.  
New Engl J Med 301 (14 ): 743. 1979.
18. Unander Schrin J. Surgical Treatment for Myelomatosis.  
Acta Med Scand 203: 265. 1978.
19. Idiström Kaysa. Interferon Therapy in Multiple Myeloma.  
Acta Med Scand 205: 149. 1979.
20. Salmon Sydney. Multiple Myeloma. Quantitive and Assessment of Staging of Response with -- Programmable Pocht Calculator.  
Blood 49: 379. 1977.
21. Osserman Elliot. Plasma Cell Myeloma: Gamma ---- Globulin Synthesis.  
New Engl J Med 261: 952. 1959.
22. Salmon Sydney. Cellular CINETICS in Multiple -- Myeloma.  
Arch Intern Med 135: 131. Enero 1975.

23. A Cooperative Study by Active Leukemia Group B.  
Correlation of Abnormal Immunoglobulin with Clinical Features of Myeloma.

Arch Intern Med 135: 44. Enero 1975.

24. Joyner Milles. Non-secretory Multiple Myeloma.

Br J Haematol 43: 559. 1979.

25. Schilling Albert. Encylary Measures in Treatment of Myeloma.

Arch Intern Med 135: 193. Enero 1975.

26. Jancelewicz Zygmunt. IgD Multiple Myeloma.

Arch Intern Med 135: 87. Enero 1975.

27. Preston F.E. Myelomatosis and The Hyperviscosity Syndrome.

Br J Haematol 38: 517. 1978.

28. De Fronzo Ralph. Acute Renal Failure in Multiple Myeloma.

Medicine 57 ( 2 ): 151. 1978.

29. De Fronzo Ralph. Acute Failure in Multiple Myeloma.

Medicine 54 ( 3 ): 209. 1975.

30. Tubbs Raymond. Light Chain Nephropathy.

Am J Med 71: 263. Agosto 1981.

31. Williams William. Hematology. 3er. Edition.  
McGraw Hill. 1983.

32. Wintrobe. Clinical Hematology. 8a. Edition.  
Lea Febriger. 1979.