

11227  
76  
209



# Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Centro Médico Nacional del Noroeste

INCIDENCIA DE MIELOMA MULTIPLE CON ALTERACIONES RENALES Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

*Fra. Rosario Silva Rodríguez*

ASESOR:

DR. ALEJANDRO CAMACHO HERNANDEZ



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**I. M. S. S.**

Ciudad Obregón, Sonora Gen. 1988-1991



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 está 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.

M I E L O M A M U L T I P L E

INCIDENCIA DE MIELOMA MULTIPLE CON ALTERACIONES RENALES Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

A U T O R : DRA. ROSARIO SILVA RODRIGUEZ.

D I S C I P L I N A : MEDICINA INTERNA.

D E P A R T A M E N T O : MEDICINA INTERNA

CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

CIUDAD OBREGON, SONORA

1 9 9 1

# I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	3
OBJETIVOS .....	10
MATERIAL Y METODOS .....	11
RESULTADOS .....	13
DISCUSION .....	15
GRAFICAS .....	16 a-b-c
CONCLUSIONES .....	17
BIBLIOGRAFIA .....	19

## INTRODUCCION

El Mieloma Múltiple es una enfermedad frecuente - que incide muy especialmente en edades avanzadas y -- que deriva de la proliferación atípica de las células plasmáticas. Las células linfoplasmocitoides y plasmáticas, son secretoras de inmunoglobulinas, las cuales se presentan revestidas del carácter monoclonal - en el caso del mieloma la banda monoclonal puede ser de tipo IgG, IgA, IgD, IgE ó bien de fragmentos identificables con cadenas ligeras.

La proliferación plasmática propiamente dicha ó - mieloma puede ubicarse en la medula ósea, que es con- mucho la localización más frecuente; o bien nacer de- tejido extramedular (Mieloma óseo, ó extraóseo).

Sólo en el caso del mielomamedular, la punción me- dular evidencia la proliferación plasmocitaria atípi- ca, dicha punción es normal, al menos en las fases i- niciales.

El mieloma múltiple ó enfermedad de Kahler, es un proceso de rica semilogía pues, aparte de las altera- ciones citológicas e inmunoglobulínicas que lo carac- terizan, cursa con otras anomalías muy llamativas, en- tre las que cabe citar las lesiones óseas radiológica- la hipercalcemia, los trastornos neurológicos y o-- tras alteraciones derivadas de un aumento de hipervis- cosidad ó de una degeneración amiloidea.

Presenta además participación renal lo que ha si- do factor pronóstico y de estadificación la cual se - puede manifestar de una manera aguda ó bien crónica.

Se trata bien en el presente estudio encontrar la incidencia de mieloma múltiple en nuestra entidad, -

así como de revisar la respuesta terapéutica del mismo con y sin alteraciones renales.

Se inicio el presente protocolo en base a la necesidad del servicio de contar con su propia estadística y evaluar significativamente el valor real de la terapéutica implicada en el tratamiento del mieloma.

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los trastornos de plasmocitos son neoplasias monoclonales que guardan relación mutua a causa de su ascendencia común, es decir el hecho de provenir de progenitores de la línea de linfocitos B; el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenstrom, la Amiloidosis primaria y la enfermedad de Cadenas pesadas son los integrantes de este grupo.

El mieloma de células plasmáticas ha sido el prototipo de la proliferación celular tumoral monoclonal que revela una proteína monoclonal en el suero ó en la orina en más del 90% de los pacientes. La enfermedad tiene dos entidades clínicas, incluyendo localizada y diseminada, así como las formas indolente y la agresiva (1-3)

La etiología se desconoce, algunos subrayan la necesidad de evaluar factores inmunológicos y exposiciones ambientales (radiaciones, benceno, asbesto, etc) es posible que actúen produciendo una estimulación antigénica ó suprimiendo la función inmunoreguladora; se ha comprobado en pacientes con Mieloma Múltiple mayor incidencia del antígeno HLA-4c. La incidencia del Mieloma ha aumentado en los últimos años, representando del 2 al 3% de mortalidad por cada 100 000 habitantes. Constituye el 1% de todas las enfermedades malignas y el 10% de los cánceres hematológicos; existe mayor incidencia de mieloma en individuos de raza negra y su frecuencia es ligeramente superior en el sexo masculino.

El mieloma aparece sobre todo en personas de edad pre-senil ó senil, mayores de 50 años con una media de 60 años, con un tratamiento actual más que curativo paliati

vo (4, 5). Los pacientes sucumben despues de una vida me dia de cerca 3 años, aunque hasta el 10% de los paciente actuales sobreviven 10 años (6). El uso de Alfa interfe ron en el control del crecimiento tumoral (7,8) y la ca pacidad del sistema hematopoyético en resistir dosis al tas de citotóxicos han dado esperanzas para un cambio -- fundamental en el pronostico, el cual se había visto es tancado desde melfalán y prednisona hace 25 años..

El diagnostico se establece con la presencia de la célula plasmática tumoral en médula osea, en la cual se tenga más del 10% de plasmocitos anormales (9), ó plag mocitoma con uno ó mas de los siguientes criterios:

- 1.- Proteina monoclonal (proteina M) en suero (Ig G ma yor de 5 grs. Iga mayor de 3 gr./dl.
- 2.- Proteina M en orina ( más de 4 gr. en 24 hrs.)
- 3.- Lesiones líticas en hueso. (10,11). Utilizando los criterios diagnosticos de la SWOG (South West Oncology - group, así como los de Kyle. Las características clini cas es la de un padecimiento de evolución crónica que -- comprende un amplio asprectro de entidades clínicas. Ti picamente el dolor oseo local ó generalizado que se aso cia a anemia, así como insuficiencia renal en personas mayores de 40 años (11, 12, 13, 14, 15, 16). Las infec ciones recurrentes asociadas a inmunodeficiencia, las -- fracturas espontáneas son manifestaciones clínicas rela tivamente frecuentes. Por orden de frecuencia encontra mos: Dolor oseo a la digitopresión 93%

Dolor oseo espontáneo	68%
Debilidad y fátiga	45%
Hepatomegalia	26%
perdida de peso	15%
Infecciones recurrentes	13%

sangrado	10%
artritis	10%
Adenomegalias	8%
esplenomegalia	7%
neuropatia	6%

con los siguientes datos laboratoriales iniciales:

Anemia menor de 12 gr. /dl.	81%	Componente M Suero	76%
Trombocitopenia	29%	Componente M Orina	73%
Leucopenia	6%	Hiperuricemia	52%
Rouleaux	82%	Hipercalcemia	46%
Azotemia	41%	F. Alcalina elevada	25%

Las anomalías radiológicas se presentan hasta en un 85% siendo los huesos planos los más afectados, la combinación de lesiones líticas, osteoporosis y fracturas espontáneas ocurre en el 70%. Cerca del 100% de los paciente con Mieloma presentan anomalías cuantitativas en las proteínas-hiperproteinemia con hipergamaglobulinemia aproximadamente - en el 80% (17,18,19) Reportandose IgG 60%, IgA 25%, IgD1%, IgE 0.3%, Biclinal 1%. Cadenas ligeras Kappa ó lambda (proteína de Bence Jones) 70% (20).

La Amiloidosis se presenta alrededor del 10% de los casos de Mieloma (21).

Beta 2 microglobulina (B2M) Se refiere a la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad y que se encuentra en la membrana de la célula, es liberada por los linfocitos y células plasmáticas, su eliminación es por filtración glomerular, por lo tanto los niveles en suero correlacionan con daño renal, es un parametro desfavorable de respuesta y supervivencia como lo han demostrado R. Kyle, Alexanian y otros autores. (22).

Las alteraciones renales, motivo de este protocolo, han con-

dicionado un factor pronostico y de estadificación clinica (23, 24, 25). Se ha visto que la participación renal ocurre entre el 15 y 50% de los casos de Mieloma y es la segunda causa de muerte en estos pacientes. Su etiología es numerosa: precipitación de cadenas ligeras en los túbulos renales (Rifón de MM) la más frecuente, hipercalcemia-amiloidosis, hiperviscosidad, hiperuricemia, infección renal, acidosis tubular (Síndrome de Falconi del adulto) (26 27)), deshidratación, uso de drogas nefrotóxicas y rara vez infiltración renal por células mielomatosas. La patogenia de la enfermedad renal del mieloma, se atribuye a la precipitación de la proteína de Bence Jones en los túbulos renales distales, sin embargo es ampliamente conocido que algunos pacientes excretan por la orina grandes cantidades de cadenas ligeras por varios años sin desarrollar enfermedad renal. Los hallazgos patológicos clásicos son la atrofia de las células tubulares renales, dilatación y atrofia de los túbulos colectores distales por obstrucción de moldes policromatófilos ó eosinófilos rodeados por células gigantes multinucleadas. Los moldes están formados por precipitación de albúmina, moléculas comoletas de inmunoglobulinas ó solo cadenas ligeras y tiene una estructura laminar o espumosa. También han sido observados cuerpos hialinos en las células tubulares, constituidas probablemente por agregados de cadenas ligeras. Esto puede asociarse a defectos de la resorción tubular y aumento en la eliminación de electrolitos, aminoácidos, glucosa, etc. Se ha descrito engrosamiento de la membrana basal ó mesangio, sin embargo los glomérulos no son afectados excepto cuando existe amiloidosis.

En estos pacientes la insuficiencia renal puede presentarse en forma aguda (por hipercalcemia, deshidratación, uso-

de antibioticos nefrotóxicos, pielografía intravenosa y misceláneos), 6 crónica (debido a precipitación de proteína de Bence Jones 80 a 90%, hipercalcemia, hiperuricemia, amiloidosis 70%, infiltración por células plasmáticas (rara) y pielonefritis). La frecuencia de insuficiencia renal aguda y crónica es similar. El identificar y corregir los factores precipitantes de insuficiencia renal, permite disminuir la morbi-mortalidad y mejorar las expectativas de respuesta al tratamiento y supervivencia; una vez establecida ha sido necesario en algunos casos implementar medidas terapéuticas de sosten como la plasmaféresis, hemodialisis y algunas veces programas de diálisis crónica (28,29) pero la vital importancia estriba en el inicio del tratamiento a base de quimioterapia, para control del mieloma, disminución de la masa tumoral y reversibilidad de las alteraciones renales. (30,31,32). Como ha sido mencionado antes la función renal ha sido motivo de controversia, así como factor pronóstico de sobrevida de acuerdo a los estadios clínicos de Durie y Salmon en 1975 (33) modificados por Alexanian:

- Estadio I Baja masa tumoral (menos de  $0.6 \times 10^{12}$  cel/m<sup>2</sup>)  
Hemoglobina mayor de 10 gr/dl.  
Calcio en suero menor de 12 mgs/dl.  
huesos normales ó lesión solitaria  
IgG menor de 5g/dl; ó IgA menor de 3 gr/dl  
cadenas ligeras en orina, menos de 4 gr/24 hrs.  
células plasmáticas en M.O. menor de 20%
- Estadio II Masa tumoral intermedia. No llena criterios de I ó III.
- Estadio III Gran masa tumoral (más de  $1.2 \times 10^{12}$  cel/m<sup>2</sup>)  
Hemoglobina menor de 8 g/dl.  
Calcio en suero mayor de 12 mgs-dl  
Lesiones osteolíticas avanzadas.

IgG mayor de 7 gr./dl; IgA mayor de 5 gr/dl.

Cadenas ligeras en orina mayor de 12 gr/24 hrs.

Células plasmáticas en M.O mayor de 20%

A: Sin alteraciones renales Creatinina serica menor de 2 mgs-  
100 ml.

B: Con alteraciones renales Cretinina Serica mayor de 2 mgs -  
100 ml.

FASE	Mediana de supervivencia en meses.
IA	61
IIA,B	55
IIIA	30
IIIB	15

Respecto al tratamiento en Mieloma es de sosten y especifico (ó antitumoral). El de apoyo es dirigido al manejo de las -- complicaciones y manifestaciones importantes de la enferme-- dad Vg. dolor hipercalcemia, falla renal, plasmaferisis pro-- cedimiento de gran utilidad para manejar el Sx. de hipervis-- coidad, la hemodialis para el trataiento de la insuficiencia-- renal, las transfusiones de hamties para mejorar el Sx. ane-- mico, alopurinol en caso de hipeuricemia, analgeiso y corti-- coides en el control del dolor.

Respecto al tratamiento especifico, la quimioterapia es el - tratamiento de eleccion, con la introducción de Melfalán en 1958 por Brokin se alcanzaron respuestas objetivas de 25 a - 30% con un promedio de 21 meses de supervivencia, incremen-- tándose la remisión a 35, 45% con la agregación de predniso-- na. Manejo que aún en nuestros días sigue considerandose -- por diversos autores el Standar inicial de tratamiento.

Se ha intentado mejorar resultados con otros medicamentos a-- dicionando el MP, VCR BCNU alcanzando respuesta de 70 a 86% - de supervivencia hasta de 48 meses. Otro esquema útil COMPA-- ciclofosfamida, oncovin , melfalán, prednisona y adriamicina)

con un tiempo de supervivencia hasta de 78 meses. Esquema utilizado en el presente protocolo. Así como VAD como regimen primario (34, 35).

Como coadyuvante a la quimioterapia se ha empleado radioterapia local ó a medio cuerpo y últimamente Kyle, Mandel y col. están usando Interferon (alfa 2) en forma alterna cada 3 meses con el esquema VBMCP. Lograndose mejorar las respuestas en un 20% en comparación con la quimioterapia sola (36, 37, 38, 39).

Por todo lo anterior, las modificaciones respecto al manejo los nuevos avances en materia laboratorial (40), así como un diagnóstico temprano, la sobrevida de los pacientes con Mieloma Múltiple a aumentado favorablemente en los últimos años, con ó sin alteraciones renales. Lo que ha motivado conocer la casuística local de dicha patología así como la respuesta al manejo, así como la frecuencia de pacientes con alteraciones renal y mieloma respondiendo al manejo de acuerdo a los criterios de South West.

### OBJETIVO DEL ESTUDIO

- a.- Conocer la frecuencia de alteraciones renales en pacientes con Mieloma Múltiple.
- b.- Conocer la incidencia de Mieloma Múltiple en nuestra populación.
- c.- Conocer la respuesta terapéutica de pacientes con Mieloma Múltiple con y sin alteraciones renales.

### MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo. Con un universo de trabajo en el que se incluyen pacientes portadores de Mieloma Múltiple los cuales fueron detectados por el Servicio de Hematología y - Medicina Interna desde el año de 1982 a 1990. Utilizando - la técnica de aleatorización para controlar las diferencias situacionales. Tomando como criterio de inclusión, a los pacientes portadores de Mieloma Múltiple de ambos sexos, sin manejo previo, los cuales de presentar alteraciones renales fuera secundario a la neoplasia.

Criterio de No Inclusión, a los pacientes portadores de alteraciones renales secundarias a otra patología. Ejemplo: Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Nefropatía lúpica, etc.

Criterios de Exclusión, pacientes portadores de Mieloma Múltiple que no tuvieron ó no continuaron un tratamiento.

Contando con un grupo experimental en el cual se incluyeron a los pacientes portadores de Mieloma Múltiple con alteraciones renales secundarias al mismo. Así como un grupo control de pacientes con Mieloma Múltiple de acuerdo con los - criterios de Kyle y sin alteraciones renales.

Se plantea la problemática de que la respuesta al tratamien

to en pacientes con Mieloma sin daño renal era diferente a la respuesta encontrada al tratamiento en pacientes con daño renal secundario a Mieloma. Se identificaron 2 variables Variable Independiente, pacientes portadores de Mieloma Múltiple con ó sin daño renal.

Variable dependiente, respuesta al tratamiento (quimioterapia).

Definición operacional de las variables.

Se llamó paciente con Mieloma Múltiple a los que reunían los criterios diagnosticos establecidos por Kyle y lo establecido por SWOG ( South West Oncology Group).

Se definió paciente portador de Mieloma Múltiple con alteraciones renales a los que cumplieron con los requisitos implementados por Kyle y SWOG, además de lo especificado por Duri y Salomón.

La respuesta se consideró buena cuando cumplió con los requisitos según SWOG y Kyle (reducción del 50% de la proteína sérica monoclonal y urinaria, aumento de hemoglobina, reducción del 50% ó más de células plasmáticas de la MO, recalcificación de las lesiones óseas. Mejoría del edo. general y disminución valorable del dolor).

Especificación de los indicadores de las variables.

Variable independiente, paciente con MM portado de alteraciones renales.

Variable dependiente, el encontrar respuesta buena al tratamiento, ó parcial y mala.

Las escalas de medición de las variables, independiente y dependiente se consideraron nominal, discreta y finita.

La hipótesis : La respuesta al tratamiento de los pacientes portadores de Mieloma sin daño renal es diferente a la res-

puesta al tratamiento de los pacientes con daño renal secundario a Mieloma.

Con la siguiente Hipotesis Nula:

Ho. La respuesta al tratamiento en los pacientes con alteraciones renales con Mieloma Múltiple es igual a la respuesta encontrada en pacientes sin daño renal.

El procedimiento para obtener la muestra es básicamente de los pacientes que asistieron a la consulta Externa de Hematología y hospitalización del Servicio de Medicina Interna del Centro Médico Nacional del Noroeste, dentro del periodo comprendido de 1982 hasta 1990. El sistema de captación de la información fué a base de cuestionarios.

El análisis estadístico de la información que se obtuvo -- fué en base de la probabilidad exacta de Fisher tomándose como significativa una P menor de 0.05.

Una vez valorado el paciente fueron manejados interna y externamente y por el mismo médico. Obteniéndose un seguimiento y valorización de la respuesta al tratamiento una vez terminado el sexto ciclo de quimioterapia a base de -  
COMPA.

## R E S U L T A D O S

Se encontraron 23 pacientes portadores de Mieloma Múltiple en un periodo comprendido de 1982 a 1990. Todos cumplen los requisitos de Kyle y SWOG para criterios diagnósticos de Mieloma. 15 hombres (65.2), y 8 mujeres (34.7 %)

Con edades comprendidas entre 45 y 73 años, una media de 58 años. Se encontraron 2 plasmocitomas (8.6%). 3 pacientes fueron excluidos, 1 no termino tratamiento, 2 se rehusaron el manejo.

El estadio clinico fué: IIIA 8 pacientes (40%), IIIB (40%) 8 pacientes; IIA 1 paciente, IIB 1 paciente. En el (30%) de los pacientes se encontró enfermedad hipertensiva-concomitante, 1 fué diabético; y solo 3 de ellos (15%) contaban con el antecedente a exposición fertilizante. Dentro del cuadro clinico detectamos que el 100% de los pacientes estaban sintomaticos; 95% presentaban Síndrome de lorcoso, el 60% síndrome anémico y en el 50% había alteraciones neurológicas.

Laboratorialmente la proteína de Bence Jones estuvo presente en el 65%, la hemoglobina se encontró disminuida en el 85% y con un rango promedio de 6.8 gr./dl. Leucopenia solo estuvo presente en 2 pacientes al igual que las plaquetas. Rouleux se encontró en el 85%. La hiperuricemia se manifestó solo en el 31%. DHL fué normal en todos los pacientes. Con una fosfatasa alcalina elevada en un 10%. El 90% de los pacientes presentó anomalías cuantitativas en las proteínas. Hiperproteinemia con hipergamaglobulinemia. Reportándose IgG en un 65% e IgA en un 15%.

Se identificaron alteraciones renales en un 50% de los pacientes. Encontrándose insuficiencia renal aguda en 8 pacientes (40%). 4 de ellos con hipercalcemia y deshi-

dratación; hiperuricemia en 3 de ellos y gran masa tumoral en el 100% de los pacientes que presentaban alteraciones renales y un estadio IIIB.

Practicamente en todos los pacientes se encontraron anormalidades en el mielograma, con un aumento de células plasmáticas anormales e infiltración medular con una media de 62%.

La serie ósea metastásica mostró una combinación de lesiones líticas, osteoporosis y fracturas patológicas hasta en un 90%. El tipo de tratamiento empleado fue COMPA (Ciclofosfamida, oncovin, melfalán, prednisona y edriamicina), en un 65% y COMPB 20% y Melfalán, prednisona en un 20%. Los 2 plasmocitomas fueron tratados a base de Radioterapia local y melfalan prednisona con una buena respuesta al mismo.

La remisión fue completa en 5 pacientes portadores de Mieloma, y remisión parcial en 3 de ellos, con daño renal.

En el grupo control de pacientes portadores de Mieloma múltiple sin alteraciones renales la respuesta y remisión completa fue en 9 pacientes, con una respuesta parcial en 2 de ellos encontrándose una  $P=0.264$ , con lo que se rechazó la hipótesis alterna y se acepta la hipótesis nula.

La respuesta al tratamiento fue valorada al término del 6to. ciclo de quimioterapia. Encontrándose vivos en la actualidad un 65% de los pacientes con rango de supervivencia de 6 a 32 con una media de 17 meses libre de enfermedad.

De los pacientes en estadio IIIB 6 de los 8 (75%) están vivos libre de enfermedad, con una supervivencia promedio de 16 meses con un rango de 9 a 30 meses.

De los pacientes portadores de Mieloma sin alteraciones renales se encontró una supervivencia 17 meses con un rango de 6 a 32 meses. De los pacientes muertos libres de alteraciones

nes renales se encontró una sobrevida de 60.4 meses con un rango de 72 a 24 meses; siendo el motivo de su muerte la reactivación tumora.

#### DISCUSION

Se analizan los resultados obtenidos de un grupo de pacientes estudiados en forma retrospectiva, observacional longitudinal y comparativamente. De acuerdo a un protocolo de investigación diseñado para evaluar la incidencia de Mieloma multiple con alteraciones renales y su respuesta al tratamiento, casuística en el Centro Médico Nacional del Noroeste, Cd. Obregón Sonora, en pacientes que fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios de SWOG en un periodo comprendido de 1982-1990. (9,10,11,12) Los resultados obtenidos difieren en parte con lo escrito en la literatura ya que se encontró que la respuesta al tratamiento en los pacientes con alteraciones renales es igual a la respuesta encontrada en pacientes sin daño renal (34) concluyendo que la respuesta al tratamiento es independiente al daño renal; pero no interfiriendo dicha respuesta con la sobrevida. Las alteraciones renales encontradas fueron del tipo de la insuficiencia renal aguda, encontrándose como causa en estos pacientes hipercalcemia, con deshidratación secundaria; hiperuricemia y gran masa tumoral en todos ellos con gran filtración de cadenas ligeras.

La frecuencia respecto a sexo fué mayor en el masculino que en el femenino. La edad obtenido es similar a la referida en la literatura (4,5) grafica no. 1

El estadio que con mayor frecuencia se encontró fué el III concordando con el estadio reportado por otros autores mexicanos en nuestro país. Grafica no 2.

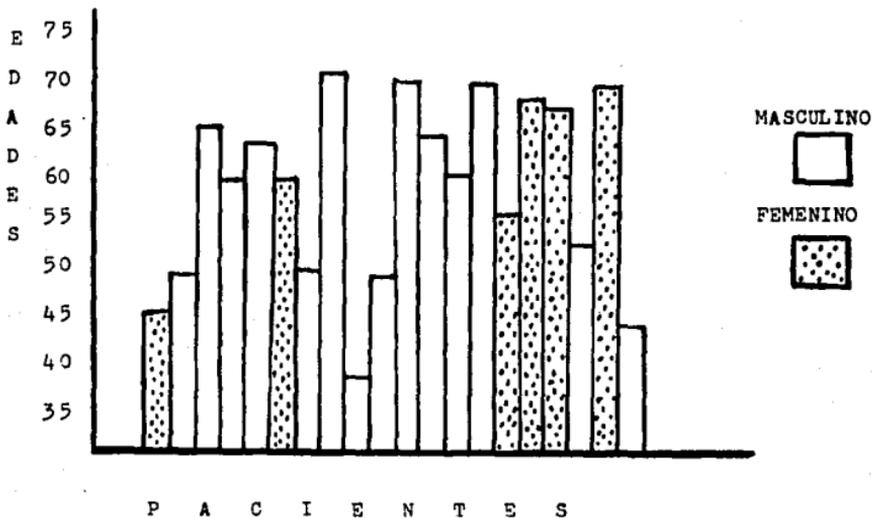
El cuadro clinico : sindrome doloroso, sindrome enemico y las alteraciones laboratoriales correspondientes a hemoglobina baja, proteina M serica y en orina, la hiperproteinemia con hipergamaglobulinemia mostr6 en nuestro estudio porcentajes muy semejantes a los referidos en la literatura. Grafica 3. Se identifico de igual manera que en nuestra entidad que la inmunoglobulina de mayor incidencia es IgG seguida de IgA .

Las alteraciones renales encontradas en el 50% de nuestros pacientes concuerdan tambien de igual manera a lo ya escrito en otras publicaciones(13,14, 15,16).Grafica 4

El tratamiento utilizado en el presente estudio fu6 CO MPA, Melfalan/prednisona y COMPB. valorandose la respuesta a la quimioterapia el termino del 6to. ciclo de la misma, obteniendose similar respuesta terapeutica en pacientes con y sin daño renal, pero sin modificación en la sobrevida. Grafica no. 5 Cabe mencionar que en los pacientes con daño renal se observ6 gran sindrome enemico, disminuci6n importante de albumina y gran masa tumoral (factores pronosticos ampliamente conocidos).

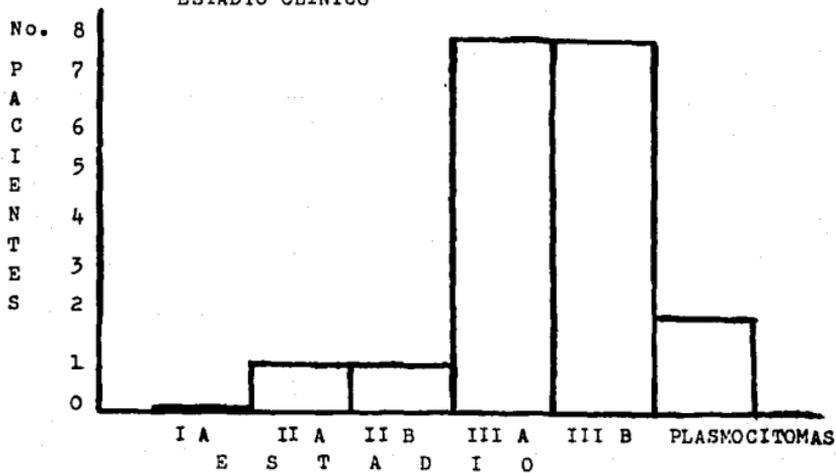
Con respecto a la sobrevida sigue siendo con gran ventaja el estadio A (Durie y Salm6n (33).) la mayor observada 60.4 meses en este estudio. Cabe mencionar que la sobrevida de los pacientes vivos sin daño renal es aparentemente corta porque cuentan con un tiempo corto de recite diagnostico. Grafica no. 6.

GRAFICA No. 1  
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

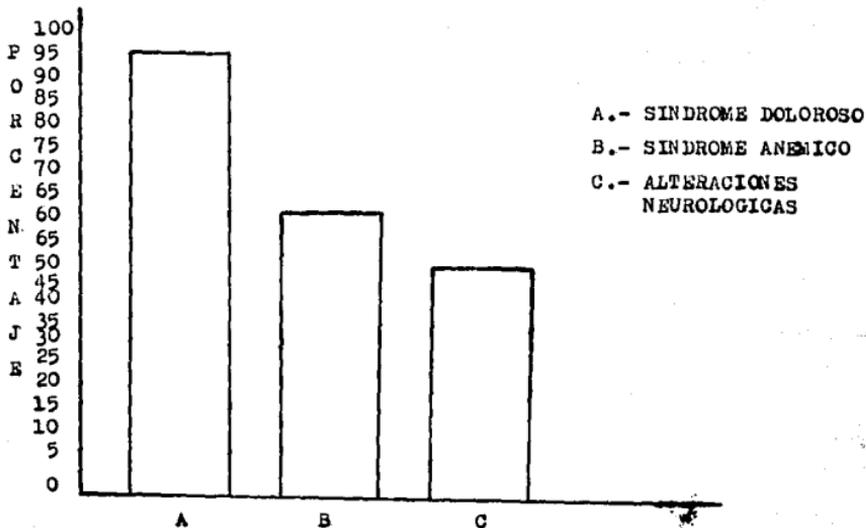


GRAFICA No. 2

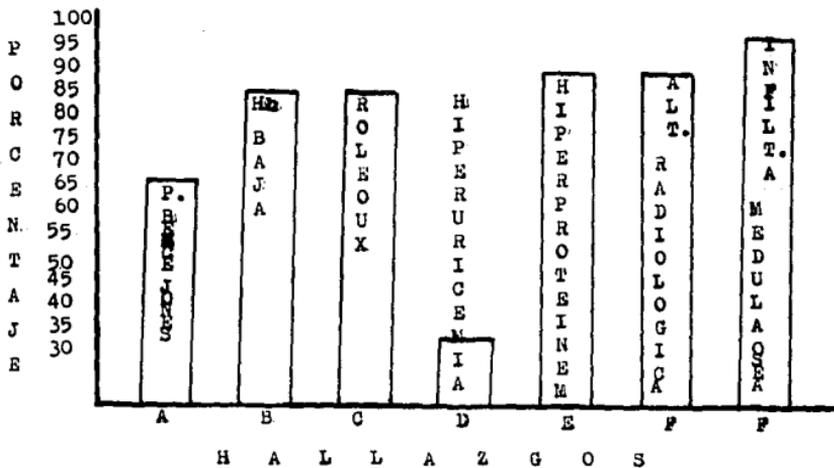
ESTADIO CLINICO



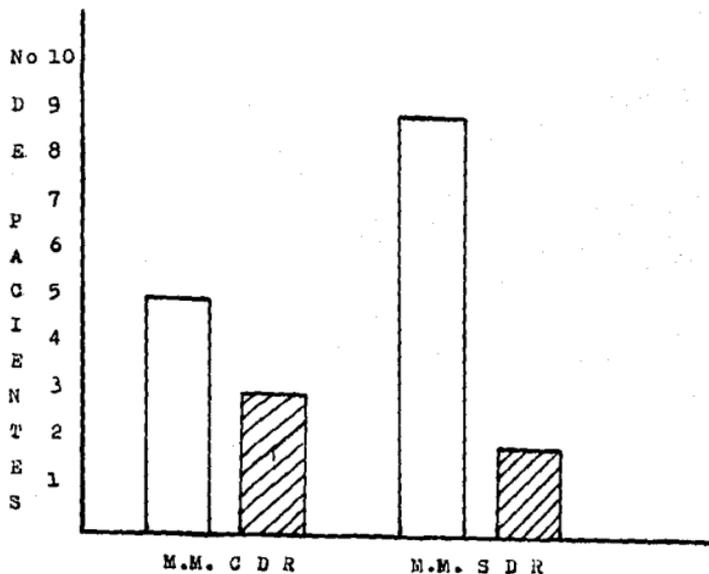
GRAFICA N° 3 CUADRO CLINICO



GRAFICA N° 4 LABORATORIO Y GABINETE



GRAFICA No. 5 RESPUESTA AL TRATAMIENTO



BUENA



PARCIAL

### CONCLUSIONES

- 1.- Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo de un grupo de pacientes portadores de Mieloma Múltiple con y sin alteraciones renales - manejados en el Servicio de Hematología del CMN NO
- 2.- Se analiza la incidencia de Mieloma en nuestra entidad-- la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia de acuerdo a un estadiaje I,II, III, A y B (Duri y Selmón).
- 3.- Esta patología afecta a pacientes seniles ó presentiles - en nuestro grupo las edades comprendidas fueron entre 45 y 73 años con una media de 58 años; y predominio de 2:1 en el sexo masculino. (6)
- 4.- El mieloma múltiple tienen una evolución natural hacia la muerte y su manejo tiende a ser paliativo y de sosten (4 y 5) aunque la supervivencia puede alargarse y las complicaciones pueden corregirse con apoyo de un regimen de -- quimioterapia adecuado.
- 5.- El estadio de mayor incidencia fué el III, estadio en -- que regularmente encontramos a nuestra población mexicana al momento del diagnóstico
- 6.- Las manifestaciones clinicas se encuentran manifiestas - hasta en un 100%, llevando la batuta el Síndrome doloroso, seguido por el síndrome anémico. Las alteraciones radiológicas presentes en un 90%.
- 7.- Laboratorialmente sigue vigente la triada: De proteína - Sérica y urinaria monoclonal, hemoglobina baja y calcio-elevado.
- 8.- IgG sigue a la cabeza, seguida de IgA en la hiperproteinemia con hipergamaglobulinemia.

- 9.- Las alteraciones renales se encontraron el 50% de los pacientes, dato que concuerda con lo ya reportado por la literatura. Siendo la alteración de tipo agudo en todos los pacientes, y respondiendo todos ellos al uso de quimioterapia (14,15, 16). En los pacientes portadores de falla renal aguda se observó gran masa tumoral, sx. anémico severo e hiperproteïnemia con albumina muy disminuida, además de hipercalcemia.
- 10.- La respuesta al manejo a quioterapia fué similar en ambos grupos (con y sin alteraciones renales) pero la sobrevida no cambió, siendo menor en el grupo con falla renal. La sobrevida actual de nuestros pacientes en estadio IIIA vivos es muy similar a la de los IIIB, pero esto se explica porque los primeros pacientes están recientemente diagnosticados.
- 11.- La incidencia de la patología en estudio fué menor a la reportada en la literatura, pero esto se explica por solo se tomó en cuenta los pacientes captados dentro del Instituto, quedando sin capturar los de otras Instituciones de salud como : ISSTESON, SSA, y el nivel particular.
- 12.- Concluimos pues que en nuestra localidad los pacientes portadores de Mieloma Múltiple se encuentran respondiendo adecuadamente a Melfalán prednisona, ó a esquema COMPA y COMPAB, independientemente de falla renal ó no, pero la so

brevida sigue siendo más breve en los estadios IIIB por lo que las alteraciones renales siguen siendo - factor pronostico de sobrevida.

- 13.- Por último típicamente el dolor óseo local ó generalizado que se asocia a anemia, así como insuficiencia renal en personas mayores de 40 años, debe hacernos pensar en Mieloma Múltiple, es triste observar como muchos de estos pacientes transcurren varios meses por varios Servicios Hospitalarios sin llegar a ser diagnosticados tempranamente; por lo que el medico de concientizarse de la presencia de esta patología y llegar a pensar en ella; es deber de todo medico Internista diagnosticar Mieloma.
- 14.- Considero de igual manera que el presente estudio debe de servir de base para estudios prospectivos venideros y continuar observando la sobrevida de nuestros pacientes y las modificaciones de su respuesta al tratamiento.

#### B I B L I O G R A F I A

- 1.- Bataile R. Localized plasmacytomas. In Salmon SE (ed) Clinic in Hematology. Phyladelphia, Saunder, 1982 pg. 3.
- 2.- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Review, in Saknib SE (ed): Clinic in hematology. London, Saunders, 1982, p 123
- 3.- Alexanian R. Localized an indolent myeloma. Blood 56 521, 1980.
- 4.- Bergsagel DE: Controversies in the treatment of plasma cel myeloma. Postgrad Med. J 61:109, 1985
- 5.- Cohen H.J. Bartolucci A: Age and treatment of multiple myeloma SWOG. Experience. Am J Med 1985 79:316.

- 6.- Alexanian R; Ten year survival in Multiple M. Arch Intern Med. 145: 2073, 1985
- 7.- Mendelli F. et al: Maintenance treatment with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. N Eng J Med. May 17 1990-322(20) p 1430-4
- 9.- Pasqualetty P; et al- Multiple myeloma: relationship between survival and cellular morphology. Am J Hematol feb. 1990 33 (2) p 145-7.
- 10.- Alexanian RA Diagnosis and management of multiple myeloma: Neoplastic diseases of the blood,- 1985 p 529-51
- 11.- Bartl R. et al Histologic Classification and staging of multiple myeloma. Am J Clin pathol. 1987 87:3 342-55
- 12.- Ludwig H; Fritz E; kotzmann H. Gisslinger. M. Erythropoietin treatment of tumor associated anemia in patients with multiple myeloma. Oncologie feb. 1990 13 (1) pg. 46-9
- 13.- Carole B Mill MD., Richer J. Jones, Md. Steven P. et al. Decreased erythropoietin response in patients anemia of cancer.
- 14.- Alexanian R, Bart Bartogic, Dennis Dixon. Renal failures in multiple myeloma. Arch. Int. Me. - vol. 150 August 1990 p 1693-5
- 15.- Mac Cleannan IC et al. Renal failure in myelomatosis Eur J Haematol suppl 1989 5 p 60-5
- 16.- Port FK, Nissenson AR. Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure QJMED Dec.1989 73(272) p1161-5
- 17.- Kyle R.Garton J. Laboratory Monitoring of Mye-

- loma proteins. Seminars in Oncology, vol 13 No 3, p 310-17.
- 18.- J.Sans-Saorafén, C. Besses Raebel, R. Castillo - C. et al Hematología Clínica, 2da. ed. 1988 514-
  - 19.- Kyle R.A. Greipp P R: Inmunoglobulins and laboratory recognition of monoclonal proteins. Neoplastic disease of the blood 1985 vol 1 p 431 -
  - 20.- Bridgen M, Neel ed. McNeely. The optimum urine - collections for the detection and monitoring of - bence jones proteinuria. Am J clin pathol may 19 90 93 (5) p 689-93.
  - 21.- Carrera M. et al Primary renal amyloidosis G Clin Med. May 1990 71 (5) p 379-83
  - 22.- Durie B. Stock-Novack, Salmon S. Prognostic value of pretreatment serum B2 microglobulin in myeloma: SWOG blood vol. 75(4)1990 pp823-30.
  - 23.- Corrado C, Santarelli M Prognostic factors in - multiple definition of risk group in 410 previously untreated pat. J Clin Oncol Dec 1989 7(12)1113
  - 24.- MacLennan IG. et al Renal failure in myelomatosis. Eur J Hematol Suppl 1989 51 p60-5.
  - 25.- Alexanian R, Bart Barlogie, Dennis Dixon. Renal failure in Multiple myeloma. Arch int. med. vol. 150 augt 1990 p 1693-5.
  - 26.- Uchida S, Metsuda O. Yokota T. Adult Fanconi syndrome secondary to kappa-light chain myeloma: improvement of tubular functions after treatment for myeloma. Nephron 1990 55 (3) p 332-5
  - 27.- Díaz M. et al. Función renal aguda y mieloma múltiple análisis de 13 casos. Medicina clínica 1985; 650-52.

- 28.- Johnson Wj. Kyle R. Pineda AA. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasma--pheresis, hemodialysis, and chemotherapy. Arch - Intern Med. apr 1990 150 (4) p 863-9
- 29.- Iggo N, Palmer, Severn A. et al Chronic dialysis--in patients with multiple myeloma and renal faily re: worthwhile tratment. Q J Med. oct 1989 73 (27 0) p 903-10
- 30.- R. Alexanian, Bert Berlogie, Dennis Dixon. Renal--failure in multiple M. Pathogenesis and prognos--tic implications. Arch Int Med. voll50, agust 1990
- 31.- Lazarus HM et al Long Term survival of patients--multiple myeloma and acute renal failure at presen--tation. Am J Kidney Dis 1983; 11 521-25.
- 32.- Bersteins S.P. Humes D. Reversible Renal Insufien--cy in multiple myeloma Arc Int med 1982 2083-86
- 33.- Duri B GM, Salmon SE. A Clinical staging systems--for multiple myeloma Cencer 1975; 36 842-54.
- 34.- V Vázquez V, J. L Delgado, Romero. G. Et. al che--motherapy in multiple myeloma the COMPA combinati--on vol 41 october 1989.
- 35.- R. Alexanian, B Berlogie, S. Tucker, VAD-based - regimens primary treatment for multiple myeloma - Am J. Hematol 33: 86-89.
- 36.- Blade J, Urbano A. Lopez G. et al . Treatment of multiple myeloma, using vincritinè, cyclophospha--mide, melfalan and prednisona (VCMP) Long-term re--sults in 63 patients. Sangre april 1990 p 93-7.
- 37.- Alexanian R. Bertologie B. Tucker. Vad- based re--gimen as primary treatment for multiple myeloma.- Am J Hematology feb. 1990 33 (2) p 86-9
- 38.- Kyle RA, Greipp PR, and Morie A. Gertz, treatment--of refractory multiple myeloma and considerations -