

11227  
16  
2y

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

T E S I S

QUE para obtener el reconocimiento uni-  
versitario de post grado en la  
Especialidad de MEDICINA INTERNA  
presenta:

Dra. Carmen Lorena Cervantes Rosas

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

Cd. Obregón, Sonora; Marzo de 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.

## INDICE

1. Contenido . . . . .	1
2. Objetivos . . . . .	2
3. Introducción . . . . .	2
4. Material y métodos . . . . .	11
5. Resultados . . . . .	13
6. Discusión . . . . .	16
7. Conclusiones . . . . .	18
8. Gráficas . . . . .	19
9. Bibliografía . . . . .	25

## [ SOBREVIDA DEL PACIENTE CON DAÑO RENAL

## SECUNDARIO A MIELOMA MÚLTIPLE ]

## Objetivos del estudio:

1. Determinar la sobrevida del paciente con daño renal secundario a mieloma múltiple.
2. Determinar la sobrevida de paciente con mieloma múltiple sin daño renal.
3. Comparar la sobrevida de los pacientes con mieloma múltiple sin daño renal con la de los paciente con daño renal secundario a mieloma múltiple.

## Introducción:

El mieloma múltiple es una enfermedad clonal que se caracteriza por la proliferación maligna atípica de células plasmáticas, generalmente de la médula ósea en forma generalizada y/o los huesos con un amplio espectro clínico (1,2).

Se considera que estos plasmocitos proceden de linfocitos B a través de diversas fases madurativas intra y extrafoliculares. Las células linfoplasmocitoides y plasmáticas secretan inmunoglobulinas que se presentan revestidas de un carácter monoclonal. Aunque se desconoce su etiología, se advirtió esta neoplasia aparición con mayor frecuencia en personas expuestas a las radiaciones de ojivas nucleares en la Segunda Guerra Mundial, después de un período

de latencia de 20 años (3).

Hay algunas observaciones que sugieren que los oncogenes juegan un papel muy importante, demostrado esto a través de las observaciones de que la línea de linfocitos B pudiera ser susceptible de desregulación de su crecimiento por la acción de los oncogenes (4). Se han considerado en su etiología factores como contactores con tóxicos (arsénico, plomo, benceno, asbestos) y a fármacos (difenilhidantoínato, cloranfenidol) y se han visto con mayor frecuencia relacionado con enfermedades tales como la artritis reumatoide, enfermedades crónicas del tracto biliar y alérgicos. El análisis del contenido nuclear del DNA ha demostrado hiperdiploidia en 70% de los casos, diploidia en el 20% e hipodiploidia en el 10%, ésta última condición se ha asociado con resistencia al tratamiento con melfalán y prednisona. Se han observado también translocaciones - cromosómicas y del material genético (5,6,7).

El mieloma múltiple es el prototipo de las proliferaciones tumorales de las células plasmáticas y que muestra en más del 90% una proteína monoclonal en suero y /o orina.

constituye el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias malignas. Es básicamente una enfermedad de ancianos y su incidencia aumenta con la edad, el promedio de la edad es de 60 a 62 años y su presentación antes de los 40 años es rara (2%).

La incidencia anual es de 3 casos por 100 000 personas, con ligero predominio en hombres y es sujetos de raza negra la incidencia es al doble que en blancos.

El diagnóstico se establece con la presencia de la célula plasmática tumoral en la médula ósea. Los criterios mínimos con: 1. Médula ósea con más del 10% de plasmocitos

anormales con uno o más de los siguientes criterios: -

a) Proteína monoclonal (PM) en suero con IgG mayor de 5 gr o IgA mayor de 3 gr; b) PM en orina mayor de 4 gr en 24 hrs y c) Lesiones líticas en hueso. (8). Los pacientes con mieloma múltiple deben diferenciarse de los pacientes con gamopatía monoclonal de significado indeterminado. Las características morfológicas de las células plasmáticas son variables y Bart y colos. han propuesto una clasificación morfológica en base al grado de diferenciación como alto, intermedio y bajo grado de malignidad, habiéndose de mostrado una correlación en respuesta al tratamiento y supervivencia (9, 10). Es el mieloma múltiple un padecimiento crónico de principio insidioso, con amplio espectro clínico (forma generalizada, localizada, asintomática o agresiva) (2, 12). Dolor óseo, anemia e insuficiencia renal en un paciente mayor de 40 años deben hacer sospechar el mieloma múltiple. En ocasiones el diagnóstico es casual al encontrarse una VSG muy acelerada, banda monoclonal o imágenes osteolíticas que los pueden sugerir. El dato más frecuentemente encontrado es el dolor óseo a la digitopresión en el 93% de los casos y el 69% en forma espontánea, debilidad y fatiga en 45%, hepatomegalia en 26%, pérdida de peso e infecciones recurrentes en 15% y 13% respectivamente, sangrado y artritis en 10% cada uno, y otras menos frecuentes serían las adenomegalias, esplenomegalia y la neuropatía con porcentajes entre 5 y 10. (11).

Las anomalías laboratoriales son: anemia (menor de 12 gr/L Hb) en el 81%, Roleaux en el 82%, PM (proteína monoclonal) en suero 76%, PM en orina (proteinuria de Bence Jones) 73% (13), hiperuricemia en el 52%, hipercalcemia en 46%, hiperazoemia en el 41%, trombocitopenia - 29%, fosfatasa alcalina elevada en el 25% y leucopenia en el 26% (14).

Las anomalías radiológicas se presentan en el 85% de los casos aproximadamente, pueden observarse diversas imágenes tales como: lesiones osteolíticas redondeadas (en sacabocados), casi siempre múltiples y más evidentes en la calota craneal. En la columna vertebral pueden observarse se diversas imágenes tales como plasmamiento en "emparedado", o "cola de pescado". En las escápulas, la costillas y la pelvis pueden observarse imágenes que simulan en apollillado "nido de abeja" o "piel de leopardo". Los huesos que más suelen afectarse son la calota craneal, las costillas, la columna vertebral, esternón, clavículas, huesos ilíacos, húmeros y fémures.

Las manifestaciones neurológicas se encuentran en gran número de pacientes con una amplia gama de posibilidades y entre las más frecuentes las radiculalgias, las neuralgias intercostales, las paraplejias secundarias a la compresión de la médula por aplastamiento vertebral y por consiguiente trastornos de esfínteres. Otros datos del sistema nervioso central como letargia, debilidad, confusión y depresión puedeberse a efectos de la hipercalcemia. El síndrome de hiper viscosidad (derivado de la hiperproteinemia) aparece sobre todo en el Mieloma por IgA y puede ocasionar cefaleas, fatiga y alteraciones visuales más retinopatía. Puede encontrar se además a nivel del sistema nervioso periférico infiltración de los nervios por amiloide condicionando síndrome del tunel carpiano y otras poli o mononeuropatías sensoriales, motoras o ambas.

Las manifestaciones renales se presentan en un porcentaje aproximado del 50% y existen innumerables factores contribuyentes para tal situación y la causa más común de la insuficiencia de este órgano es la hipercalcemia. Esta complificación es el parámetro que condiciona el peor pronóstico si se comprueba su presencia en el momento del diagnósti-

co. La causa más importante de disfunción renal es la eliminación por el riñón de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (proteinuria de Bence Jones). Esta condición de insuficiencia renal es la segunda causa en frecuencia que conduce a la muerte a los paciente afectados de Mieloma Múltiple (15, 16, 17). Como ya se mencionó la precipitación de cadenas ligeras en los túbulos renales es la causa más frecuente de disfunción renal, seguida de hipercalcemia, amiloidosis, hiperviscosidad, hiperuricemia, infección renal, acidosis tubular renal, deshidratación, uso de drogas nefrotóxicas y rara vez infiltración renal por células mielomatosas. Es ampliamente conocido que algunos pacientes excretan por la orina grandes cantidades de cadenas ligeras por varios años sin desarrollar enfermedad renal, pero casi siempre que existe lesión tubular esta guarda relación con la excreción de cadenas ligeras que en circunstancias normales son filtradas, resorbidas en los túbulos y catabolizadas. Los hallazgos patológicos clásicos son la atrofia de las células tubulares renales, dilatación y atrofia de los túbulos distales por obstrucción con moldes policromafílicos o eosiófilos rodeados por células gigantes multinucleadas. A estos "cuerpos hialinos de inclusión" se agregan otras sustancias como albúmina, fibrinógeno y otras inmunoglobulinas que forman moldes. Estas lesiones junto con la fibrosis intersticial, la atrofia tubular, la nefrocalcinosis constituyen la histología típica del "riñón de mieloma". En algunas ocasiones se comprueba un defecto en la reabsorción tubular renal que ocasiona un síndrome de Fanconi del Adulto (17, 18, 19), con aumento de la eliminación de los electrolitos, aminoácidos y glucosa. Los glomérulos solo se alteran en caso de que exista amiloidosis (24).

En algunos pacientes la insuficiencia renal puede presentarse en forma aguda (por deshidratación, uso de nefrotóxicos, pielografía intravenosa, etc). La frecuencia de -



insuficiencia renal aguda y crónica es similar (20, 21, 22, 23). El identificar y corregir los factores precipitantes de la insuficiencia renal permitirá disminuir la morbimortalidad y mejorar las expectativas de respuesta al tratamiento y supervivencia.

La amiloidosis ocurre en aproximadamente 10% de los casos (24) de mieloma múltiple. La sustancia amiloide infiltra corazón, lengua, tracto gastrointestinal, nervios, riñón, piel y entre sus manifestaciones más importantes se encuentra la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía, produciendo además síndrome del túnel del carpo, síndrome nefrótico, diarrea, artritis. Ocasiona la muerte por insuficiencia cardíaca.

Otras manifestaciones del mieloma múltiple son la crioglobulinemia que puede ocasionar fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, y púrpura y en casos graves el síndrome de crioglobulinemia (vasculitis, artritis, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y esplenomegalia).

La inmunodeficiencia se debe a la disminución de las inmunoglobulinas normales por la incapacidad de producir anticuerpos ante un estímulo antigénico. Otros factores que contribuyen son la leucopenia por mieloptisis, o bien, secundaria a quimioterapia, opsonización y fagocitosis disminuida de los neutrófilos.

El estadio clínico propuesto por Durie y Salmon, modificado por Alexanian ha conducido a una mejor evaluación pronóstica y adecuación del tratamiento y se enlista enseguida (25):

ESTADIO I: Baja masa tumoral (menos de  $0.6 \times 10^{12}$  cél/m<sup>2</sup>)

1. Hemoglobina mayor de 10 gr /dl.
2. Huesos normales o lesión solitaria.
3. Calcio menor de 12 mg/dl.
4. IgG menor de 5 gr /dl o IgA menor de 3 gr /dl.
5. Cadenas ligeras en orina de menos de 4 gr/gr en 24 hrs.
6. Células plasmáticas e MO menor de 20%.

ESTADIO II: Masa tumoral intermedia.

No llena criterios de I o III.

ESTADIO III: Gran masa tumoral (mayor de  $1.2 \times 10^8$  a  $1.2 \times 10^{12}$  células por metro cuadrado).

1. Hemoglobina menor de 8 gr.
2. Calcio en suero mayor de 12 mg/dl.
3. Lesiones líticas avanzadas.
4. IgG mayor de 7 gr/dl o IgA mayor de 5 gr/dl.
5. Cadenas ligeras en orina mayor de 12 gr/ 24 hrs.
6. Células plasmáticas en Médula ósea mayor del 40%.
7. B<sub>2</sub> microglobulina menor de 5.5 mg/dl.

Subclasificación:

A: creatinina normal

B: creatinina aumentada.

\* La beta 2 microglobulina se refiere a la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad y que se encuentra en la membrana de las células. Es liberada por los linfocitos y células plasmáticas por lo que aumenta en algunos pacientes con mieloma múltiple y linfomas. Su eliminación es por filtración renal (glomerular) y por lo tanto los niveles en suero correlacionan con el daño renal. Sin embargo en casos en que no es evidente el diagnóstico de insuficiencia renal, niveles elevados (6 mg/dl) es un parámetro desfavorable de respuestas y supervivencia como lo han demostrado R Kyle, Alexanian y otros autores (26).

Tratamiento:

El objetivo del tratamiento del mieloma múltiple, como en otros padecimiento malignos tumorales, es la curación definitiva o si esto no es posible, prolongar y mejorar la calidad de vida. El tratamiento se divide en: 1. De Sostén y 2. Específico o antitumoral.

El tratamiento de sostén o apoyo es tan importante como el antitumoral y debe ser dirigido para el manejo de las com

plicaciones y manifestaciones importantes de la enfermedad.

La hidratación debe compensar las pérdidas hídricas (hipercalcemia, hipercalciuria) con la administración de 3000 ml de líquido por día. La hipercalcemia suele mejorar solo con la hidratación, más aún con suero isotónico y administración de diuréticos (furosemide), los corticoides reportan su utilidad en las primeras 48-96 horas. La mitramicina tiene solo utilidad transitoria. En algunos casos ha sido útil la calcitonina.

Los fosfatos inorgánicos son útiles en la hipercalcemia pero están contraindicados en los pacientes con insuficiencia renal e hiperfosfatemia. La movilización es importante. La hipercrúremia se controla con alopurinol y alcalinización de la orina o bien, acetazolamida. La plasmaféresis es de gran utilidad en el manejo del síndrome de hiperviscosidad. La hemodiálisis o programa de diálisis ambulatoria es útil en el tratamiento de la insuficiencia renal. Transfusión de hematíes en caso necesario. Analgésicos y corticoides en el control del dolor, cuando es muy intenso se puede tratar con radioterapia local. Apoyo ortopédico.

antes del a quimioterapia la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple era de 6 meses a partir del diagnóstico. Con la introducción del melfalán en -- 1958 la supervivencia aumentó a 21 meses en 25 a 30%, con prolongación a 30 meses al agregar prednisona. (27). Esta combinación es la aceptada como tratamiento estándar inicial de estos enfermos. Actualmente el tratamiento utilizado, con resultados favorables en nuestro medio es el COMPA (28) (ciclofosfamida, oncovin, melfalán, prednisona y adriamicina) con remisión de hasta 75%.

Con otros medicamentos como la carmustina (BCNU), vincristina, ciclofosfamida (protocoloM2) se alcanzan respues

tas entre 70 a 86% con supervivencias hasta de 48 meses. Otros medicamentos que se están empleando son la hidroxorrubicina, octopósido, Ara C, cis-platinum sobre todo para casos de mieloma múltiple refractario. Para los casos resistentes se emplea el esquema de VAD (vincristina, adriamicina, dexametasona), con respuesta en 25 a 30% de los casos y supervivencias cortas (29). La adición al esquema de tratamiento de la radioterapia local o medio cuerpo, también se ha empleado. Ultimamente Kyle y Mandelli (28, 29, 30) están usando el interferón alfa 2 en forma alterna con el esquema de VEMCP (vincristina, carmustina, melfalán, ciclofosfamida, y prednisona ) logrando mejorar las respuestas en comparación con la quimioterapia sola. (31). UNA expectativa es el uso de anticuerpos antiidiotípicos y trasplante de médula ósea pero hasta el momento actual se han presentado serias dificultades para su preparación y empleo. También existe la posibilidad de utilizar factores de crecimiento hematopoyético. (32).

#### Pronóstico y supervivencia:

Sin tratamiento es de 3.5 a 8.5 meses. Sometido a quimioterapia la supervivencia alcanza los 3-4 años. La fase aguda terminal del mieloma múltiple se caracteriza por un rápido crecimiento tumoral, fiebre no infecciosa y pancitopenia con médula ósea hiper celular. Los pacientes no responden a QT convencional. En el 2-6% aparece leucemia aguda precedida de pancitopenia inexplicable. Est sucede en los pacientes tratados con alquilantes. La supervivencia para los pacientes tratados en estadio I fué de 64 meses, para el estadio II de 32 meses, y para el III de 6 meses. En los pacientes con función renal alterada con más de 80 mg/100ml de Urea la sobrevida fué de 2 meses que se elevó a 21 meses para los pacientes con función renal normal.

**MATERIAL Y METODOS:**

Se estudiaron pacientes portadores de mieloma múltiple, - con y sin daño renal, detectados y controlados en la consulta externa y hospital del servicio de Hematología en el Centro Médico Nacional del Noroeste, conocidos en el servicio desde 1982 a 1990. Se excluyeron aquellos - pacientes en que se perdió el seguimiento y no se incluirían aquellos pacientes que tuvieran insuficiencia renal secundaria a otras patologías tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial y glomerulonefritis, etc. Tanto el grupo experimental como el grupo control estaba congtituido por pacientes de ambos sexos, cualquier edad y sexo. Se dividieron en dos grupos de estudio: El GRUPO A estuvo constituido por pacientes con daño renal secundario a mieloma múltiple y el GRUPO B por pacientes con mieloma múltiple sin daño renal. Se consideró como daño renal con insuficiencia la elevación de la urea sobre los 80 mg% y/o la creatinina sobre 1.8 mg%. Como mieloma múlple se diagnosticó todos aquellos casos que cumplieron los requisitos mínimos de Mieloma Múltiple (más del 10% de - plasmocitos anormales en Mo o plasmocitoma, proteína monoclonal en suero y/o orina, lesiones líticas en hueso).

La variable independiente fué el daño renal secundario a Mieloma y la dependiente la sobrevida. Las escalas de medición para las variables independiente fueron nominales, discretas y finitas, para la variable dependiente escalar, discreta y finita. Es un estudio observacional, retrospectivo, comparativo, longitudinal (Estudio de casos y controles). La técnica utilizada para controlar las diferencias entre sujetos fué la selección homogénea., y para controlar las diferencias situacionales fué la aleatorización. Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron de los - expedientes en el archivo general del hospital y del archivo del servicio de Hematología. La determinación estadís-

tica del tamaño de la muestra fué igual a 6, con la siguiente fórmula:  $n = \frac{z^2 \times P \times Q}{D^2}$

La hipótesis general fué: Los pacientes con daño renal secundario a mieloma múltiple tienen menor sobrevivida que los pacientes con mieloma múltiple sin daño renal.

Para el análisis estadístico se utilizó la T crítica cuyo valor se obtuvo en 1.083, con criterio de rechazo de la hipótesis si T experimental es menor que de -2.083 o P mayor de 0.05.

La fórmula de la T =  $\frac{x_1 - x_2}{\left( \sqrt{\frac{n_1 - s_1 + n_2 s_2}{n_1 + n_2 - 2}} \right) \left( \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right)}$

.....para diferencias de pruebas pequeñas.

Recursos materiales: expedientes clínicos, hojas, papel, borradores, máquinas de escribir, bolígrafos, lápices, reglas, transportadores, calculadoras.

## RESULTADOS

Se capturaron 25 pacientes portadores de mieloma múltiple, de los que se excluyeron siete pacientes por dificultades en la localización de sus expedientes, dos pacientes no se incluyeron por no haber aceptado el tratamiento específico (antitumoral). Fueron aceptados un total de 16 pacientes, de los cuales 9 (56.25%) correspondieron al sexo femenino y siete (43.75%) fueron del sexo masculino. Sus edades variaron entre los 37 y los 77 años de edad, con promedio de 60.6 (ver gráfica número 1) El grupo A estuvo constituido por 6 pacientes y el grupo B por 10 pacientes. (ver gráficas 2). El tiempo de evolución fue muy variable con mínima de 12 meses y máxima de 72 con promedio de 47 meses para los pacientes del grupo A, Para los pacientes del grupo B la mínima es de 6 meses (recientemente diagnosticado) y máxima de 108, el promedio de supervivencia actual es de 40.7 meses (ver gráfica # .).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el dolor óseo espontáneo y a la digitopresión en 96% de los casos y la debilidad generalizada con un 85%. Las infecciones recurrentes, de predominio en vías urinarias, ocuparon un porcentaje idéntico al de la pérdida de peso (56.25%), en algunos casos (2) fué el dato clínico que obligó al estudio del paciente. Las manifestaciones hematológicas se observaron prácticamente en el 100% de los pacientes, de ambos grupos la anemia fué la manifestación más frecuente y se encontró en el 93.75% de los casos (14 casos), fué leve en 10 pacientes, moderada en 1 caso y severa en 5, grave en uno de ellos. La leucopenia fué la segunda manifestación hematológica en frecuencia que se observó, con un promedio de 31.25%, en un 10% afectaron a los pacientes del grupo B y en 66.66% afectó al grupo A. (ver gráfica 4). La trombocitopenia fue el hallazgo menos frecuente con un 18.75%. y afectó mas al grupo B.

La proteína monoclonal (PM) se encontró positiva en 15 - casos (93.8%) y no se recibió el reporte en un caso, - siendo este el caso de un plasmocitoma. En 13 casos fué por IgG y en dos casos por IgA (81.25 y 18.75%, respectivamente). La proteinuria de Bence Jones se reportó positiva en 12 casos, negativa en 2 casos y no reportada en 2 casos, con porcentajes sw 75, 12.5 y 12.5 % en el orden correspondiente (ver gráfica #5).

Se observó correlación con la elevación de los azoados y de ácido úrico/ calcio encontrándose consistentemente - más elevados en los pacientes del grupo A (con daño renal) que en los pacientes del grupo B. El promedio del calcio sérico fué de 10.8 para los pacientes del grupo A y de 8.5 para los pacientes del grupo B, (ver gráfica #6). El ácido úrico mostró un comportamiento similar encontrándose más elevado en el grupo A que en el grupo B con promedios de 7.1 y 5.4 , respectivamente. Con la albúmina se encontró el fenómeno contrario y los pacientes del grupo A, mostraron niveles séricos más bajos en promedio (2.7mg%) que los pacientes del grupo B (ver gráfica #6).

El porcentaje de pacientes del grupo A con hipercalcemia fué considerablemente más alto que el que se observó en el grupo B, pues 4 de 6 pacientes (66.66%) del grupo A presentaban hipercalcemia contra 1 de 10 (10%) del grupo B. El estadio clínico en que más frecuentemente se integró el diagnóstico de Mieloma Múltiple fué en el III, observándose 6 casos en cada subclasificación (IIIA y IIIB). Le siguió el estadio IIA con dos casos y un caso de estadio IIB, más un caso de plasmocitoma, no hubo casos en que el diagnóstico se hiciera en el estadio I. (ver gráf. # 8). En los esquemas terapéuticos 4 pacientes recibieron COMPA (ciclofosfamida, oncovin, melfalán, prednisona y adriamicina) cuatro pacientes más recibieron COMPA - RT , tres pacientes recibieron VBMCP y otros tres recibieron el proto-



colo M2 ( vincristina, ciclofosfamida, carmustina, melfalán, y prednisona constituyen el esquema de VBMCP y vincristina ciclofosfamida y carmustina son los medicamentos del protocolo M 2. Dos pacientes recibieron solo melfalán prednisona por encontrarse no aptos para recibir quimioterapia agreviva . Uno de ellos era portadora de cardiopatía aterosclerótica. Las respuesta fué adecuada en 14 casos, no se observó respuesta en 2 casos por lo que se sometieron al esquema BAD (vincristina, adriamicina, dexametasona) (ver gráfica -nueve).

Se observó disminución de los azoados séricos en 82,5% de los pacientes del grupo A. En un caso no se observó modificación inicialmente, después tendieron a elevarse. De los diez pacientes del grupo B, en el 30% se observó disminución de los azoados, ambos tenían elevación considerable de los mismos sin llenar criterios para considerarse como insuficiencia renal. Observar gráfica #10).

Del grupo de 16 pacientes se observó una mortalidad general del 18.75%, siendo estas tres defunciones de pacientes que integraban el grupo A, constituyendo un 50% del grupo. No se observaron defunciones en el grupo B. (observar gráfica # once).

Dos pacientes presentaban hipertensión arterial y una paciente era portadora de diabetes mellitus, estos pacientes no llenaron criterios para insuficiencia renal por lo que se incluyeron en el grupo B.

La sobrevida hasta el momento de la revisión de los casos, en el grupo A era de 44 meses al 50% y de 40.7% meses al 100% para los pacientes del grupo B con una T experimental de 0.2069 (mayor que la T crítica de -2.92).(Graf 12)  
Las causas de la 3 defunciones fueron 1. Sepsis, 2. Actividad tumoral y 3. Actividad tumoral/Insuficiencia cardiaca.

## DISCUSION

Este estudio comprendió 16 pacientes que se incluyeron - para valorar la influencia del daño renal en la sobrevida de los pacientes portadores de mieloma múltiple. Los hallazgos clínicos más relevantes fueron el dolor óseo, la debilidad y la anemia. Se estudiaron 16 pacientes y la incidencia fue rara en los menores de 50 años y más - frecuente entre los 51 y 70 años con un ligero predominio en el sexo femenino, lo cual no concuerda con los datos de autores mencionados previamente. La proteína monoclonal se encontró positiva en los 15 casos que se reportaron y la PM en orina fue positiva en el 75% de los casos siendo ambos porcentajes superiores a los reportados en la literatura mundial.

Se observó una clara correlación entre creatinina con el calcio y el ácido úrico encontrándose que estos dos últimos tenían más altos niveles séricos en el grupo A que en el grupo B, considerándose entonces la hipercalcemia y la hiperuricemia como coadyuvantes al daño renal. La albúmina sérica se encontró con niveles más bajos en los pacientes del grupo A y es ampliamente conocido que la hipoalbuminemia constituye un factor de mal pronóstico e influye adversamente en la sobrevida de los pacientes, acortándola. La edad, el nivel sérico de albúmina, la calcemia, la creatinina sérica y - la B2 microglobulina son factores que juegan un papel muy importante en la sobrevida como ya se ha reportado en múltiples estudios. En nuestra investigación encontramos que la creatinina elevada y la albúmina si correlacionaron con la sobrevida. En la edad no se observaron diferencias - (60 vs 60.5). La b2 microglobulina no se consideró debido a que su determinación no se realiza en el medio.

En los pacientes que mostraban retención azoada (del grupo A). se evidenció disminución de sus niveles séricos (excepto en un caso) después de la quimioterapia, fueron con-

siderados como "riñón de mieloma" puesto que se observó bu  
na respuesta al tratamiento antitumoral. Otras patologías  
tales como el síndrome de Fanconi no se consideraron por la  
nula disponibilidad de exámenes como los electrolitos urina-  
rios. En una paciente los azoados continuaron elevándose  
a pesar del tratamiento. No se identificó falla renal aguda.  
Las causas de defunción (todas se produjeron en pacientes -  
del grupo A) fueron en un caso Sepsis, en el segundo acti-  
vidad tumoral y en el tercero se presentó la muerte a cau-  
sa de actividad tumoral e insuficiencia cardíaca (en este -  
paciente se demostró amiloidosis por biopsia).

La muestra es pequeña, pero puede observarse que la par-  
ticipación renal influye adversamente en la evolución de los  
pacientes portadores de mieloma múltiple, todas las defun-  
ciones se presentaron en pacientes del grupo A. El hecho de  
que no se hay observado diferencia estadística en la sobré  
vida con la técnica estadística obedece al azar o bien por -  
variaciones propias del muestreo, ya que los pacientes con  
daño renal secundario a mieloma múltiple tenían más tiem-  
po de evolución que los pacietntes del gpo. B encontrándo-  
se casos que solo tenían 6 meses de evolución.

## CONCLUSIONES

El Mieloma múltiples es más frecuente de los 51 a los - 70 años.

Su incidencia fue mayor en mujeres (43.75 en hombres vs 56,25% en el sexo femenino).

De las anormalidades hematológicas la más frecuentes es la anemia.

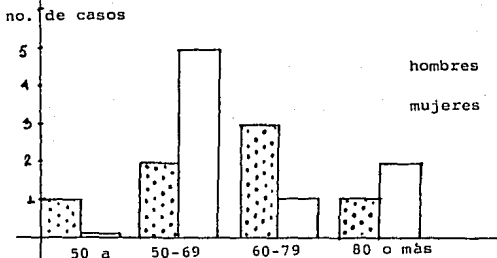
La proteína monoclonal sérica se observó en el 100% de los estudios reportados, la PM urinaria en 75%.

La hiperazoemia correlacionó con niveles séricos más elevados de calcio y ácido úrico e inversamente con la albuminemia, por lo que se consideró que el daño renal era multifactorial.

La sobrevida en los pacientes con daño renal fué de 50% a 44 meses.

La sobrevida en los pacientes con mieloma múltiple pero sin daño renal fué de 40.7 meses, el 100%.

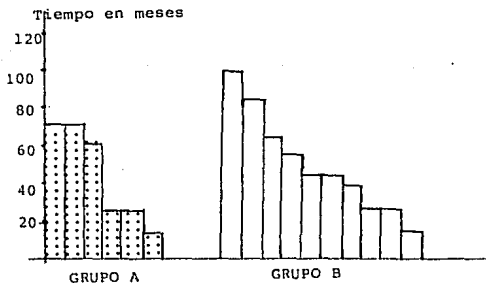
GRAFICA # 1



Distribución de pacientes por grupos de edad y sexo en pacientes con Mieloma Múltiple.

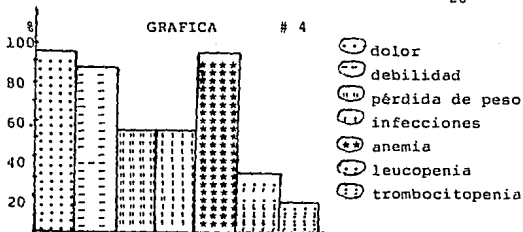
Fuente: Expediente clínico. IMSS. Obregón, 1991.

GRAFICA # 2

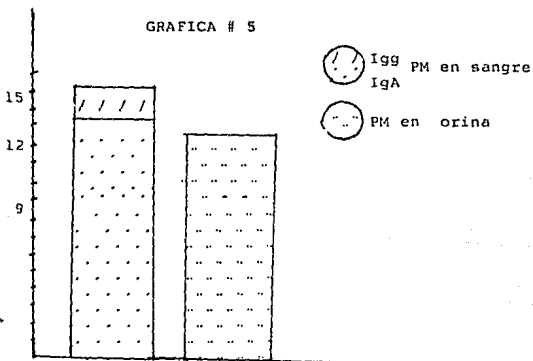


Distribución de pacientes por grupos, según función renal y tiempo de evolución.

Fuente: Expediente clínico. IMSS, CMNNO. Febrero '91.



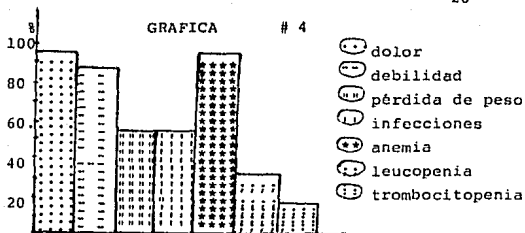
Porcentajes en que se presentaron los datos clínicos más frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Fuente: Expediente clínico.



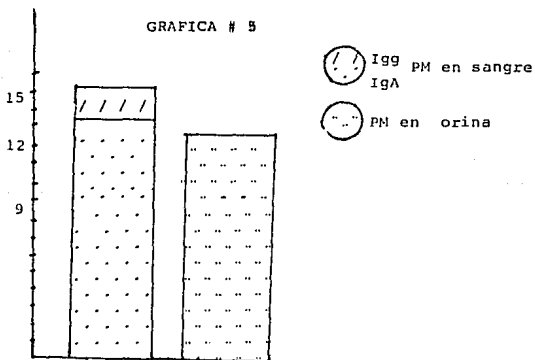
Número de casos con pico monoclonal y tipo, en sangre y orina en portadores de mieloma múltiple.

Fuente: Expediente clínico.

C. Obregón, Sonora, Marzo de 1991.



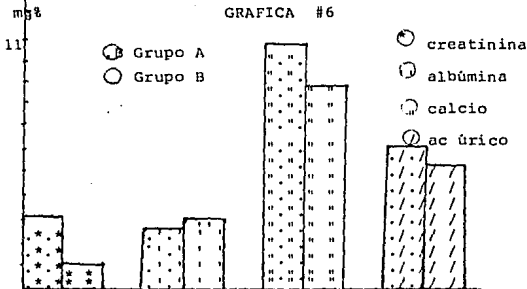
Porcentajes en que se presentaron los datos -  
clínicos más frecuentes en los pacientes con  
mieloma múltiple. Fuente: Expediente clínico.



Número de casos con pico monoclonal y tipo, en san-  
gre y orina en portadores de mieloma múltiple.

Fuente: Expediente clínico.

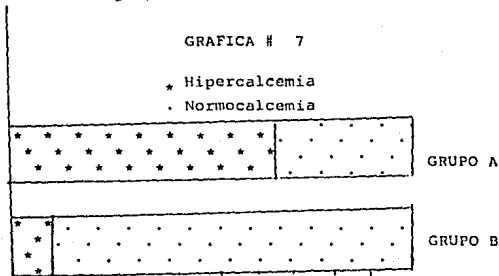
C. Obregón, Sonora, Marzo de 1991.



Niveles séricos en mg% de creatinina, albúmina, calcio y ácido úrico, por grupos. Gráfica comparativa.

Fuente: expediente clínico.

Cd. Obregón, Son. CMNNO.

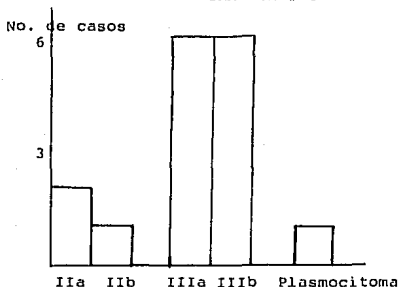


Resultados de la determinación sérica del calcio en los pacientes portadores de mieloma múltiple.

Fuente: expediente clínico, IMSS CMNNO.

Cd. Obregón, Marzo 1991.

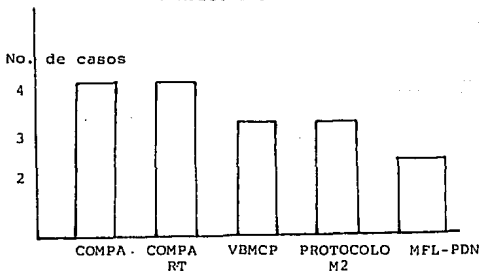




Distribución de pacientes portadores de Mieloma múltiple, por estadios clínicos.

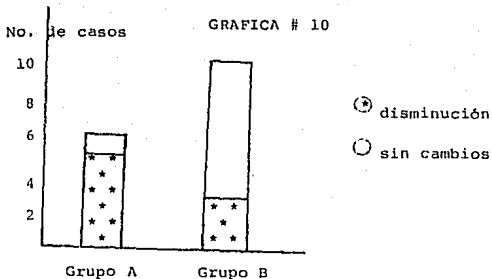
Fuente: Expediente clínico.

GRAFICO # 9



Distribución de pacientes según esquema terapéutico

Fuente: Expediente clínico. CMNNO, IMSS.

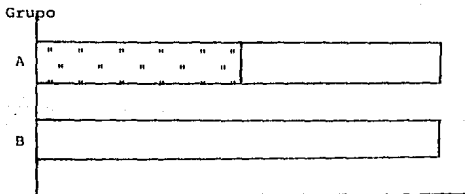


Comportamiento de los elementos azoados séricos post-tratamiento.

Fuente: Expediente clínico. IMSS- CMNNO.

GRAFICA # 11

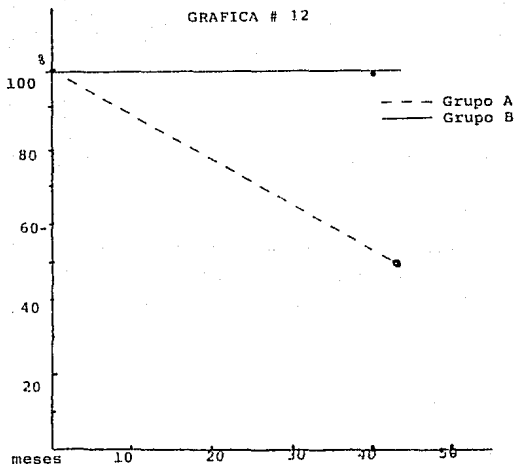
(") Defunciones.



Porcentaje de defunciones por grupo, en pacientes portadores de Mieloma Múltiple.

Fuente: Expediente clínico. IMSS. CMNNO.

Cd. Obregón, Sonora.



Sobrevida en meses, pacientes del grupo A y grupo B

Gráfica comparativa

Fuente: Expediente clínico. IMSS- CMNNO.

Cd. Obregón, Son.

1. Alexanian R. Localized and indolent myeloma. BLOOD 56:521, 1980.
2. Kyle R. Monoclonal gamopathy of undetermined significance (MGUS): Review in Saknib SE (ed): CLINIC IN HEMATOLOGY. London, Saunders, 1982, p 123.
3. Sansbrafen J, Besses R, Castillo C, et al HEMATOLOGIA - CLINICA, segunda edición 1988, pag 514-529.
4. Alexanian R. Diagnosis and manegement of multiple myeloma. NEOPLASTIC DISEASES OF THE BLOOD, 1985 p 529-551.
5. Barlogie B, Epstrein J, Selvanaygan P and Alexanian R: Plasma Cell Myeloma- New biological insights and advances in theraphy. BLOOD 71:453, 1988.
6. Gould J, Alexanian R, Goodacre A, Pathak S, Hecht B, Barlogie B: Plasma cell kariotype in multiple myeloma BLOOD 71: 453, 1988.
8. Durie B, Salmon S: A clinical staging system for multiple myeloma CANCER 1975; 36: 842-54.
9. Bart R et al Histologic classification and staging of - multiple myeloma AM J CLIN PATHOL 1987 87:3; 342-55.
10. Bergsagel D: Controversies in the treatmen of plasma cell myeloma POSTGRAD MED J 61: ,09, 1985.
11. Pasqualety P et al Multiple myeloma: relationship between survival and cellular morphology AM J HEMATOL Feb 1990 22 92); 145-147.
12. Kyle R , Geipp R. Smoldering multiple myeloma N ENG J MED 362: 1347, 1980.
13. Bridgen M, Neall E, Mcneely: The optimun urine collection for the detection and monitorin of Bence Jones proteinuria AM J CLIN PATHOL may 1990 93(5) 689.
14. Kyle R, Garton J: Laboratory monitoring of multiple - myeloma proteins SEMINARS IN ONCOLOGY 1986, 13(3): 310.

15. Alexanian R, Barlogie B, Nixon D. Renal failure in multiple myeloma. ARCH INT MED 150, augus 1990, p 1693-5.
16. MacLennan I et al: Renal failure in myelomatosis. EUR J HAEMATOL SUPPL 1989, 51 p 60-65.
17. Port F, Nissenson A: Outcome of end-stage renal disease in patients with rare causes of renal failure Q J MED Dec 1989 (272) p 1161-5.
18. Hohnson W, Kyle R, Pineda A, O'Brien P, Halley K: Treatment of renal failure associatee with multiple myeloma: Plasmapheresis, hemodialysis and chemotherapy ARCH INTERN MED 1990: 150: 863-869.
19. Ichida S, Matsuda O, Yokota T: Adult Fanconi Syndrome secondary to kappa-light chain myeloma: improvement of tubular functions after treatment for myeloma: NEPHRON 1990: 55 (3): 332-335.
20. Bernstein S, Hummes D: Reversible Insufficiency in myeloma : ARCH INTERNE MED 1982; 142: 2083-86.
21. Diaz M : Fracaso renal agudo en mieloma ultiple, análisis de 13 casos.MEDICINA CLINICA 1988: 650-642.
22. Iggo N, Palmer S, Severn A et al Chronic dialysis e patients with renal failure : A worthwhile treatment. Q J MED oct 1989 73 (270) 903-910.
23. Alexanian R, barlogie b, Dixon D: Renal Failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. ARCH INTERN MED Vol. 150, aug 1990.
24. Carrora M et al: Primary renal amyloidosis G CLIN MED May 1990; 71 (5)379-83.
25. Durie B, Stock Novack D, Salmon S, Finley P, Beckard J, Crowler J and coltmann Ch: Prognostic value of pre-treatment serum b2 microglobuline in myeloma SWOGS 1990; 75: 823-30.
26. Costa G, Engle R, Schilling A , Carbone P, Kochwa S, Glidewell O: Melphalan and prednisone: an effective com

- bination for the treatment of multiple myeloma.  
AM J MED 1988 54: 589.
27. Vázquez V, Delgado L, Romero G et al: Chemotherapy in multiple myeloma: The COMPA Combination Vol 41 oct 1989.
  28. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S: VAD based regimens as primary treatment for the multiple myeloma. AM J HEMATOLOGY 33: 86-89. 1990.
  29. Blade J, Urbano A, López G et al. Treatment of multiple myeloma using vincristine, cyclophosphamide, melphalan. SANGRE, pr 1990 35 92) 93-97.
  30. Cooper R: interferon in the management of multiple myeloma SEMINARS IN ONCOLOGY 1986 13: 326-33.
  31. Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, Zagers G, Spitzer G, Jagannaths S, Horwitz L: High dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma BLOOD 70: 867 (1987).