

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

ALTERACIONES RENALES DE LOS PACIENTES CON
MIELOMA MULTIPLE: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
N E F R O L O G O
P R E S E N T A :
HECTOR HINOJOSA HEREDIA

TUTOR DE TESIS: DR. RICARDO CORREA ROTTER

CO-ASESOR DE TESIS: DR. LUIS EDURADO MORALES BUENROSTRO

TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO CORREA ROTTER



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

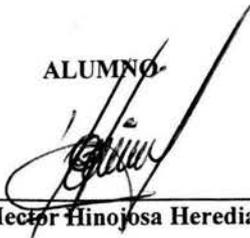
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

FIRMAS

ALUMNO



Dr. Hector Hinojosa Heredia



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Titular del curso de nefrologia



Dr. Ricardo Correa Rotter
Jefe del Departamento de Nefrologia
y Metabolismo Mineral

Co-Asesor de tesis



Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Medico Adscrito de Nefrologia

Coordinador de Enseñanza



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe de la Coordinación de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AGRADECIMIENTO

“El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una beca del Instituto Mexicano del Seguro Social”

DEDICATORIA

**A Dios:
Al Dulce Nombre de Jesús por ayudarme,
iluminarme y bendecirme siempre.**

**A mi esposa: Rocio
Por la comprensión y apoyo incondicional y
Por el sacrificio temporal que ha fortalecido
el amor que te tengo. Este logro es tuyo**

**A mis hijos: Giovanni y Christian
Por el tiempo que he dejado de darles y la
comprensión y apoyo que he recibido de ustedes**

**A mis Padres:
Como un pequeño reconocimiento
a su amor y apoyo incondicional.**

INDICE

	Página
Resumen.....	6
I. Introducción.....	7
II. Justificación.....	19
III. Objetivo.....	20
IV. Metodología.....	21
a) Diseño	
b) Población	
c) Grupo de Estudio	
d) Criterios de inclusión	
e) Criterios de exclusión	
f) Criterios de eliminación	
g) Variables	
h) Definición de variables	
i) Aspectos éticos	
j) Factibilidad	
k) Recolección de datos	
l) Análisis de la información	
m) Recursos	
V. Resultados	26
VI. Discusión	36
VII. Conclusiones	39
VIII. Anexos	40
IX. Bibliografía	41

RESUMEN

Introducción: El mieloma múltiple (MM) se asocia frecuentemente a insuficiencia renal (IR). En 50% de los casos, la IR está presente en el momento del diagnóstico y a menudo, es la forma de presentación de la enfermedad. Se revisa la experiencia en nuestro instituto sobre este grupo de pacientes, con énfasis en la descripción de las alteraciones renales.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 144 pacientes (54.2% hombres) con diagnóstico de MM con registro desde 1987 hasta 2002. Evaluamos variables clínicas, paraclínicas y de desenlace. Se realizó análisis univariado para identificar factores de riesgo para IRCT y mortalidad.

Resultados: La edad promedio en la población fue de 61.8 ± 12.5 años (25-86 años). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron debilidad 88.9%, dolor óseo 86.8%, pérdida de peso 77.8%. Al momento del diagnóstico, el promedio de la CrS 2.03 ± 1.75 mg/dl, Dep. CrS (Levey) 38.4 ± 23.5 ml/min., albuminuria g/L (EGO) 2.5 ± 4.2 , calcio corregido 10.82 ± 1.91 , fósforo 4.06 ± 1.59 , albúmina sérica 2.92 ± 0.75 g/dl, ácido úrico 8.21 ± 3.77 mg/dl, B2 microglobulina 15.08 ± 49.9 mg/L. Al momento del diagnóstico, presentaron Dep. CrS (Levey) menor de 60 ml/min. 79.2% (114 pacientes), CrS mayor de 1.5 mg/dl 50.7% (73 casos), albuminuria 56.9% (82 pacientes), sedimento urinario anormal 45.8% (66 casos), microhematuria 43.8% (63 pacientes). En el 76% (98 casos) presentaban IgG y el 39% (38 casos) presentaban cadenas ligeras tipo Lambda, con una relación 1.6:1 a favor de Kappa. Todos los pacientes contaban con determinación de proteína de Bence-Jones, sin embargo, solo 45 pacientes (31.3%) la tuvieron positiva. Los factores de riesgo para desarrollo de IRCT fueron la presencia de albuminuria, sedimento urinario activo y hematuria. Los factores de riesgo asociados con una mayor mortalidad global fueron la presencia de un sedimento activo y hematuria. Fueron protectores el uso de talidomida como quimioterapia y bifosfonatos. La presencia de cadenas lambda fue un factor de riesgo para mortalidad al año, a los 3 y 5 años. El hecho de ser MM de tipo IgG fue asociado con una mayor mortalidad a los 3 y 5 años. A los 3 años resultó como protector el uso de talidomida.

I INTRODUCCION

El mieloma múltiple, también conocido como enfermedad de Kahler es una enfermedad maligna de las células plasmáticas¹, generalmente derivada de una línea celular de la médula ósea². La interacción entre el microambiente de la médula ósea y las células plasmáticas malignas del mieloma, conocidas como células mielomatosas, frecuentemente causan destrucción ósea por el crecimiento tumoral³, se acumulan en la médula ósea y más raramente penetran en el torrente sanguíneo como una verdadera leucemia. El tumor por sí mismo, sus productos y la respuesta del huésped dan como resultado una gran multitud de síntomas y disfunción orgánica característicos de la enfermedad, incluyendo dolor óseo, falla renal, susceptibilidad a infecciones, anemia e hipercalcemia, entre otras. La característica más importante del mieloma es el resultado de la acumulación de células mielomatosas dentro de la médula causando:

- Alteración de la función de la médula ósea normal, manifestándose comúnmente por anemia.
- Daño óseo caracterizado típicamente por diferentes grados de lesión (osteoporosis, lesiones líticas, fracturas patológicas).
- Liberación de una proteína monoclonal de la clase de las cadenas pesadas (γ , IgG; α , IgA; μ , IgM; δ , IgD; o ϵ , IgE) y una de la clase de las cadenas ligeras (κ o λ) frecuentemente llamado componente (M) o proteína del mieloma.
- Alteración de la función inmune que se manifiesta con la disminución de los niveles de inmunoglobulinas normales y una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Las células mielomatosas pueden también constituir tumores localizados, denominados plasmocitomas. Estos plasmocitomas pueden ser únicos o múltiples y afectar la médula ósea, el hueso o desarrollarse fuera del hueso en los tejidos blandos. Los plasmocitomas desarrollados fuera del hueso se llaman plasmocitomas extramedulares.

La característica propia de la célula mielomatosa es la producción y liberación (o secreción) de una proteína monoclonal a la sangre y/o la orina. Esta proteína monoclonal es llamada proteína M, proteína mielomatosa, para-proteína, o proteína en pico. Se llama en pico pues es la forma como se manifiesta en una electroforesis de proteínas, que es una determinación de laboratorio que separa e identifica a las proteínas, la cual fue descrita por primera vez en 1939⁴. La proteína monoclonal es una inmunoglobulina, componente o fragmento de una inmunoglobulina. En la célula mielomatosa han ocurrido una o más mutaciones en los genes responsables de la producción de inmunoglobulinas. La proteína del mieloma cuenta con una secuencia de aminoácidos anormal y una estructura proteica anormal. Típicamente la función normal de anticuerpo de las inmunoglobulinas se pierde y la estructura tridimensional de la molécula es anormal. Esta alteración de la estructura y de la función tiene consecuencias:

- Al no cumplir su función normal, ésta inmunoglobulina monoclonal se produce en más cantidad por la desregulación de su síntesis y degradación.
- Las moléculas anormales pueden adherirse entre sí o a otros tejidos tales como células sanguíneas, la pared de los vasos sanguíneos u otros componentes de la sangre y trae como consecuencia la disminución del flujo y la circulación, causando el síndrome de hiperviscosidad.

Aproximadamente en el 30 % de los casos se produce mayor cantidad de cadenas ligeras de las necesarias para combinar con las cadenas pesadas para crear una molécula de inmunoglobulina completa. Este exceso de cadenas ligeras se denomina proteína de Bence-Jones. La proteína de Bence-Jones libre, tiene un peso molecular de 22,000 daltons y es suficientemente pequeña para pasar a la orina y producir un aumento en el nivel de proteínas urinarias en 24 hrs. En una electroforesis pueden expresarse como un pico monoclonal y constituyen un elemento de gran importancia en la fisiopatología en las manifestaciones sistémicas y renales de la enfermedad⁵.

Desde el punto de vista estructural, las manifestaciones renales son condicionadas principalmente por el depósito de cadenas ligeras en forma de cilindros en los tubulos, precipitados lineares o nodulares a nivel tubular, glomerular, en la membrana basal glomerular y a nivel del tejido mesangial. Estos depósitos de cadenas ligeras alteran la función renal e incrementan la morbilidad y la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple.⁶

La proteína de Bence-Jones en su forma libre, pueden adherirse entre sí o a otros tejidos (exactamente como la inmunoglobulina completa), resultando en:

1. Amiloidosis AL - Una enfermedad en la cual la proteína de Bence-Jones forma estructuras fibrilares y se deposita en cualquier tejido del organismo, incluyendo riñón, tejido nervioso o músculo cardíaco. Este tipo de depósitos pueden generar sustitución de estructuras normales con estados graves de disfunción orgánica.

2. Enfermedad de depósito de cadenas ligeras - Las cadenas ligeras se depositan al azar, especialmente en los pequeños vasos del ojo o del riñón.

Las proteínas monoclonales anormales también tienen un sin número de otras propiedades como:

- Unión a los factores de la coagulación normales resultando en una mayor tendencia al sangrado, un aumento de la coagulabilidad o flebitis.
- Unión a hormonas o diferentes sustancias circulantes, resultando en una variedad de alteraciones hormonales y metabólicas.

Aún en ausencia de disfunciones orgánicas, las pruebas hematológicas de rutina pueden dar resultados anormales por la viscosidad o hiperviscosidad de las muestras de sangre en los analizadores automáticos y/o interferencias con las reacciones químicas necesarias para las determinaciones de rutina.

Hasta etapas tempranas de la década de los 80, el mieloma múltiple causaba en forma casi inexorable una progresión lenta hacia el deterioro general, disminuyendo la calidad de vida hasta la muerte después de aproximadamente 2 años.⁷ Este patrón cambió en los años subsecuentes, cuando se

describe que administrando dosis elevadas de agentes alquilantes se podían producir estados clínicos de completa remisión o remisión parcial de la enfermedad ⁸⁻⁹

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del mieloma múltiple es de 3-4/100.000 habitantes en EE.UU., representando aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas. Existen aproximadamente 13,500 casos nuevos de mieloma múltiple en EE.UU. cada año. El mieloma múltiple es más común en la población africana-americana que en los caucásicos (por ej.: en el condado de Los Ángeles, hombres afro-americanos 9.8/100.000 vs. hombres caucásicos 4.3/100.000). La incidencia varía de país a país, siendo muy poco frecuente en algunos países como China (<1/100.000) hasta aproximadamente 4/100.000 en la mayoría de los países occidentales industrializados¹⁰. La relación hombre/mujer es 3:2. La incidencia aumenta con la edad, siendo el promedio de edad al diagnóstico de 68 años¹¹. Las mejores técnicas diagnósticas y el aumento en el promedio de la edad de la población en general, puede explicar en parte el aumento de la incidencia del mieloma múltiple en las últimas décadas. Probablemente la presencia de una mayor frecuencia de mieloma múltiple en pacientes menores de 55, sugiere que el micro-ambiente podría ser un factor causal que está favoreciendo este incremento.

La producción monoclonal de gammaglobulinas puede pasar por estadios diversos, algunos de ellos sin repercusión patológica y otros precedentes al desarrollo de un cuadro clínico característico del mieloma múltiple. A continuación presentamos una tabla en la que pretendemos definir estas variantes de gamopatías monoclonales que pudieran corresponder, en algunos casos, a estadios sucesivos de una misma patología.

**DEFINICION DE MIELOMA MULTIPLE Y DE LAS GAMMOPATÍAS
MONOCLONALES RELACIONADAS**

DENOMINACION HABITUAL	NUEVA DENOMINACION	DEFINICION
GMSI (Gammopatía Monoclonal de significado incierto)	GMSI o GM (Gammopatía Monoclonal)	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína monoclonal • Sin enfermedad asociada
MIELOMA LATENTE O INDOLENTE	MIELOMA ASINTOMATICO	GMSI, Con evidencia de aumento del nivel del componente M y/o enfermedad ósea temprana
MIELOMA MULTIPLE	MIELOMA SINTOMATICO	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína monoclonal y • Presencia de uno o más rasgos de disfunción orgánica*

En el idioma inglés se ha establecido una nemotecnia asociada a las iniciales de las alteraciones clínicas más prevalentes en asociación a la presencia de mieloma múltiple. Estas siglas de disfunción orgánica asociada a mieloma son:

***Disfunción orgánica: clasificada como “CRAB” (en inglés)**

C: Calcio > 10 mg/l

R: Insuficiencia Renal (Creatinina > 2 mg/ dl)

A: Anemia (hemoglobina < 10 g/l)

B: (Bone) Enfermedad ósea (lesiones líticas u osteoporosis)

FISIOPATOLOGIA

La descontrolada multiplicación neoplásica de las células mielomatosas trae como consecuencia: destrucción ósea, insuficiencia funcional de la médula ósea e hiperviscosidad, supresión de la producción de inmunoglobulinas normales y finalmente insuficiencia renal. Sin embargo, la enfermedad puede permanecer asintomática por muchos años, como se observa en la GMSI, a la cual nos referimos previamente en la tabla anterior (vide supra). En la fase sintomática, el dolor óseo

es el síntoma de presentación más común. Al momento del diagnóstico, la proteína M está elevada en el suero y/u orina. El tratamiento mejora la situación clínica en alrededor del 75% de los pacientes. Es importante enfatizar que pueden ocurrir períodos múltiples de remisión y de recaída.

A continuación presentamos una tabla que muestra la

CORRELACION FISIOPATOLOGICA CON HALLAGOS CLINICOS

HALLAZGOS ESQUELÉTICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones osteolíticas únicas o múltiples • Osteoporosis difusa (osteopenia)
EFFECTOS ASOCIADOS A LA DESTRUCCIÓN ÓSEA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercalcemia • Hipercalciuria (calcio elevado en orina) • Fracturas óseas • Pérdida de altura (colapso vertebral) • Compromiso de tejido blando más comúnmente en el área de cabeza y cuello (nasofaringe); también hígado, riñones y otros sitios de tejido blando.
MIELOMA EXTRAESQUELÉTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Coagulación anormal • Leucopenia • Trombocitopenia • Leucemia de células plasmáticas • Linfocitos B monoclonales circulantes (precursores de las células mielomatosas)
SANGRE PERIFÉRICA CAMBIOS EN LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperproteinemia (proteínas elevadas) • Hipervolemia (volumen expandido) • Inmunoglobulinas monoclonales (IgG, IgD, IgA, IgM, IgE cadenas ligeras) • Hiponatremia (sodio bajo en suero) • β_2 microglobulina elevada en suero • Disminución de la albúmina sérica • Elevación de la IL 6 y proteína C reactiva (PCR) en suero
ANORMALIDADES RENALES	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria, cilindros sin leucocitos u eritrocitos, amiloidosis • Disfunción tubular con acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi • Insuficiencia renal (uremia)

ENFERMEDAD ÓSEA

Desde que se reconoció al mieloma múltiple por primera vez en 1894, la presencia de la proteína anormal ha sido relacionada con la destrucción ósea. Recientemente se han podido determinar los mecanismos comprometidos en esta destrucción. La primera pista fue encontrar que las células

mielomatosas y el aumento del número de osteoclastos, están presente en los sitios de destrucción ósea. A partir de las observaciones de las células mielomatosas, mejoró la comprensión del mecanismo que produce la activación de factores osteoclásticos (FAO), hasta la caracterización de las citocinas locales, como la IL-1b, IL-6 y FNT α y β y las quimiocinas como las MIP-1 α y las integrinas comprometidas en el proceso de adhesión de célula a célula α v β 3. Todas ellas están involucradas en la producción de un aumento en el número y la actividad de los osteoclastos.

Más recientemente una sustancia llamada ligando RANK (RANK L) ha sido identificada como un mediador crítico en la activación de los osteoclastos. Diversos estudios están evaluando la eficacia clínica de inhibidores específicos del RANK L, como el RANK Fc y osteoprotegrina (OPG), ambos inhibidores han demostrado resultados promisorios en estudios de laboratorio y estudios clínicos preliminares.

Junto a la activación de los osteoclastos, otros rasgos característicos de la enfermedad ósea del mieloma múltiple es la inhibición de los osteoblastos. La unión normal entre la función de los osteoclastos y los osteoblastos es responsable de la remodelación y reparación del hueso normal. Una observación nueva e importante es que las estatinas pueden aumentar la actividad osteoblástica y promover la mejoría ósea. Estos estudios están siendo llevados a cabo para investigar el beneficio que esas drogas pueden tener en el mieloma múltiple.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

La anemia es un rasgo característico del mieloma, la cual se debe a múltiples factores como: la sustitución de la celularidad de la médula ósea por células mielomatosas, además de la inhibición específica de la eritropoyesis por citocinas (como el FNT α) y por moléculas de adhesión del micro ambiente. La anemia puede mejorar con un tratamiento exitoso para el mieloma, y también con el uso de eritropoyetina recombinante.

Una compleja serie de factores de crecimiento, particularmente un incremento de IL-6 a nivel medular, pueden condicionar no solamente anemia sino neutropenia y frecuentemente trombocitopenia. También pueden elevarse los basófilos, eosinófilos y monocitos.

INSUFICIENCIA RENAL

El mieloma múltiple se asocia hasta en el 50% de los casos a insuficiencia renal.¹² La afección renal está presente en el momento del diagnóstico y a menudo, es la forma de presentación de la enfermedad.¹³ Su patogenia es multifactorial: riñón de mieloma, enfermedad por cadenas ligeras, amiloidosis, infiltración por células plasmáticas o glomerulonefritis asociada. En ocasiones, en estos pacientes se produce insuficiencia renal aguda, que suele coincidir con factores precipitantes como deshidratación, hipercalcemia, infección, hiperviscosidad o nefrotóxicos. La recuperación de la insuficiencia renal se produce aproximadamente en 50% de los casos¹⁴ y en los restantes, el pronóstico es malo, aunque ha mejorado gracias al tratamiento actual de la enfermedad y la mayor disponibilidad de tratamiento con diálisis¹⁵. Los pacientes con mieloma múltiple, en general pueden tener una tolerancia pobre al tratamiento hemodiálitico, razón por la cual el indicarlo ha sido motivo de controversia en algunas publicaciones¹⁶.

Las proteínas asociadas al mieloma múltiple pueden causar daño renal por diferentes mecanismos; desde un daño tubular por grandes acumulaciones de proteínas anormales, o como consecuencia del depósito de proteínas mielomatosas o por amiloide a nivel tubular y/o glomerular o bien por daño tubular selectivo que da origen a defectos metabólicos letales como síndrome de Fanconi. Este síndrome es un defecto tubular selectivo que permite la pérdida de aminoácidos y fosfatos por la orina y puede causar trastornos metabólicos óseos adicionales.

Adicionalmente, la función renal puede estar comprometida por el aumento en los niveles de calcio y/o ácido úrico, infecciones y drogas nefrotóxicas como antibióticos, anti-inflamatorios no esteroideos, medios de contraste o tinciones utilizadas para el diagnóstico. Los pacientes con

mieloma múltiple deben mantener una excelente hidratación para evitar el daño potencial producido por estos diferentes factores.

TIPOS DE MIELOMA

Los tipos de proteínas monoclonales producidas varían de paciente a paciente. La más común es la IgG y la más rara es la IgE. La siguiente tabla muestra los porcentajes de los diferentes tipos de mieloma; cada tipo está asociado con una enfermedad ligeramente diferente. Por ejemplo, el mieloma IgA está más comúnmente asociado con manifestaciones fuera del hueso (enfermedad extra-esquelética), mientras que el mieloma IgD está más comúnmente asociado con la leucemia de células plasmáticas y daño renal.

TIPOS DE PROTEINA MONOCLONAL (%)

	%	<i>TOTAL</i>
1. SUERO		75 %
IgG	52	
IgA	21	
IgD	2	
IgE	<0.01	
2. ORINA Bence Jones, o cadenas ligeras solamente κ y λ.	11	11 %
3. Dos o más paraproteínas monoclonales	<1	2 %
Cadenas pesadas solamente (G o A)	<1	
Sin paraproteínas monoclonales.	1	
4. IgM (rara en el mieloma, típicamente asociada a la Macroglobulinemia de Waldenström)	12	12 %
Total		100%

Fuente: Datos sobre 1827 pacientes con mieloma múltiple recogidos y analizados por Prizanski y Ogyzlo, 1970

OTROS SINTOMAS

Alrededor del 70 % de los pacientes con mieloma múltiple presentan dolor óseo de intensidad variable, generalmente en la zona lumbar o en las costillas. Un dolor repentino y severo puede ser un síntoma de fractura o colapso de un cuerpo vertebral.

Son síntomas frecuentes el malestar general y las quejas indefinidas. Es rara la pérdida significativa de peso.

Tanto la neutropenia como la hipogammaglobulinemia aumentan la susceptibilidad a las infecciones. Si bien la neumonía neumocócica es la infección que clásicamente está asociada al diagnóstico de mieloma, otras bacterias como el estreptococo y el estafilococo son frecuentemente aislados en la actualidad. También pueden diagnosticarse infecciones por haemophilus y herpes zoster.

La hipercalcemia, está presente en el 30 % de los pacientes en el momento del diagnóstico, produce cansancio, sed y náuseas. La precipitación de las sales de calcio puede llevar al deterioro de la función renal.

La hiperviscosidad debida a niveles elevados de la proteína mielomatosa puede causar problemas como hematomas, epistaxis, visión borrosa, cefalea, hemorragia digestiva, somnolencia y una variedad de síntomas neurológicos isquémicos causados por la hipoxia. La hiperviscosidad ocurre en menos del 10% de los pacientes con mieloma, afecta al 50% de los pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström (paraproteína IgM o componente M).

La trombocitopenia acentúa el sangrado, así como la unión de las proteínas monoclonales con los factores de la coagulación y/o plaquetas.

Son particularmente frecuentes la compresión de la médula espinal, la meningitis y el síndrome del túnel del carpo. Sin embargo los dos primeros son debidos a la formación de tumores plasmáticos o a infiltración, en cambio el síndrome del túnel carpo es usualmente debido al depósito de amiloide (depósito de proteínas de Bence Jones especialmente en una forma de plegamiento β).

Finalmente, el paciente con mieloma múltiple y afección renal secundaria puede presentar con manifestaciones diversas asociadas a uremia, sobrecarga de líquidos o bien a trastornos electrolíticos. Esto se observa en casos en los que existe retención azoada grave, lo cual no es infrecuente. Adicionalmente, pueden cursar con manifestaciones de acidosis tubular renal y acidosis metabólica secundaria, en casos de afección tubular.

Rota et al¹⁷ examinaron en una serie de 34 pacientes con mieloma múltiple y falla renal severa las manifestaciones clínicas más frecuentes las cuales fueron debilidad, infección, dolor óseo, pérdida de peso náusea y vómito así como sangrado.

ESTADIFICACION Y FACTORES PRONOSTICOS

El pronóstico del mieloma está dado por el número y propiedades específicas de las células mielomatosas en un paciente determinado. Estas propiedades incluyen la tasa de crecimiento (fracción), la tasa de producción de proteínas monoclonales y la producción o no de varias citoquinas y sustancias químicas que dañan o alteran significativamente tejidos, órganos o las funciones orgánicas. En 1975 se desarrolló el sistema de estadificación de Durie/Salmon¹⁸. Este sistema brinda en conjunto los indicadores clínicos mayores en correlación con la cantidad de masa tumoral (el número total de células mielomatosas en el organismo).

La estadificación de Durie/Salmon continúa utilizándose en todo el mundo. Sin embargo numerosos grupos han propuesto nuevos sistemas para una más exacta y simple estadificación y/o clasificación en categorías pronósticas de los pacientes con mieloma. Hasta ahora, ninguna nueva clasificación ha sido aceptada universalmente. En el último año dos nuevas clasificaciones han sido propuestas y se encuentran bajo una activa discusión y consideración. El grupo IFM en Francia ha propuesto un sistema basado en la $\beta 2$ microglobulina sérica y el análisis cromosómico utilizando la técnica FISH. La $\beta 2$ microglobulina sérica pre-tratamiento es el factor pronóstico independiente más importante para predecir la supervivencia de los pacientes con mieloma. Utilizando un valor de corte de 2.5mg/l

el grupo IFM reconfirmó la utilidad de los niveles séricos de $\beta 2$ microglobulina sérica. El grupo investigó otro factor que pueda discriminar y establecer tres grupos entre favorables y desfavorables. La deleción o anomalías del cromosoma 13 por análisis fluorescente de los cromosomas (FISH) demostraron ser el factor adicional más útil ($\Delta 13$) Es por eso que han propuesto el uso de estos dos factores como estudios pronósticos de rutina. No obstante reconocen que se necesitan otros datos en ausencia estudios del $\Delta 13$. Resulta que utilizando rutinariamente la edad, el sexo y el subtipo de proteína mielomatosa como información se puede discriminar en una forma muy similar cuando se combina con la $\beta 2$ microglobulina sérica.

La pregunta adicional respondida por el Southwest Oncology Group (SWOG) y que ha propuesto otra clasificación es si existe o no algún otro factor independiente que agregado a la $\beta 2$ microglobulina sérica, pueda ofrecer un valor predictivo. Sus datos confirman los ya previamente descritos por otros autores en la década de los 80's, que establecen que la albúmina sérica es un factor predictivo muy potente y puede ser combinada con la $\beta 2$ microglobulina sérica para crear un sistema de pronóstico simple y confiable. Es muy importante que la amplia base de datos del SWOG, con un seguimiento prolongado y una larga sobrevivida, confirmen las observaciones precedentes. Por lo tanto, actualmente existen dos sistemas disponibles para una clasificación pronóstica como base de potenciales opciones terapéuticas y una orientación para pacientes individualmente.

II JUSTIFICACION

No contamos con estudios y/o estadísticas nacionales sobre la frecuencia de presentación de mieloma múltiple y afecciones renales secundarias. En nuestra Institución que es un centro de referencia, se estima que en promedio se detectan 10 casos nuevos por año. Si bien, no es un problema de salud pública, tiene una gran importancia dado que su letalidad es muy alta, además de que algunas de las complicaciones con las que cursa, tales como fracturas patológicas e insuficiencia renal crónica, afectan directamente la calidad de vida e incrementan los costos directos e indirectos de la enfermedad.

Por lo anterior, consideramos justificado realizar el presente estudio con la finalidad de conocer las alteraciones renales descritas en los pacientes con mieloma múltiple de nuestra institución, su evolución clínica, la necesidad de utilizar o no terapia sustitutiva de la función renal y evolución ulterior hacia recuperación de la función renal o permanencia en diálisis de los pacientes.

III OBJETIVOS

1. Describir las características clínicas, paraclínicas y de desenlace de una cohorte de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante los últimos 15 años (1987 al 2002), con énfasis en las alteraciones de la función renal.
2. Identificar los factores asociados al desarrollo de insuficiencia renal y a muerte de este grupo de pacientes.

IV METODOLOGIA

a) DISEÑO:

Se trata de una cohorte retrolectiva de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Todos los casos con el diagnóstico referido fueron recolectados y sus expedientes clínicos revisados recabándose una serie de variables (vide infra).

b) POBLACIÓN:

La población del estudio incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de estudio.

c) PERIODO DE ESTUDIO:

Se incluyeron a 167 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple con registro hospitalario y expediente clínico desde 1987 hasta 2002 (15 AÑOS).

d) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple
2. Ambos géneros

e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con Macroglobulinemia de Waldenström
2. Pacientes con Plasmocitoma
3. Pacientes con Gamopatía Monoclonal Benigna

f) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Aquellos cuyos expedientes no fueron recuperables
2. Los casos en que los expedientes estuvieron incompletos o fue imposible obtener la información mínima requerida.

g) VARIABLES RECOLECTADAS:

Se analizaron las siguientes variables: edad, género, tiempo de evolución al diagnóstico, tiempo de sobrevida, fecha de inicio de sintomatología, fecha de ingreso al Instituto, fecha de diagnóstico, fecha de la última visita, estado clínico y función renal en la última visita, , tipo de cadena pesada, tipo de cadena ligera, creatinina sérica, nitrógeno ureico, valor máximo de creatinina sérica al momento del diagnóstico, superficie corporal, resultado de aspirado de médula ósea, depuración de creatinina, presencia de albuminuria, sedimento urinario, clasificación de Salmon-Durie, tipo de tratamiento para la enfermedad de base, biometría hemática, calcio sérico, pico de calcio sérico en el debut, fósforo, ácido úrico, β^2 microglobulina, utilización de terapia sustitutiva, plasmaféresis ó bisfosfonatos, así como el tipo de lesión ósea y sintomatología presente durante el diagnóstico y la evolución. Todas las variables continuas anteriores se recabaron en el los siguientes puntos: al diagnóstico de la enfermedad, a los tres meses del mismo y en la última visita.

DEFINICION DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Años de vida del paciente registrados en el expediente al momento del diagnóstico.	Numérica	Años
Género	Género que aparece en el expediente del paciente.	Nominal	Masculino/ Femenino
Fecha de inicio de sintomatología	Día, mes y año en que iniciaron los síntomas.	Nominal	Día, mes y año
Fecha de Diagnóstico	Día, mes y año en que se hizo el diagnóstico	Nominal	Día, mes y año
Fecha de ultima visita	Día, mes y año en que acudió por ultima vez al INCMNSZ	Nominal	Día, mes y año
Estado Actual	Condición actual del paciente respecto a sobrevida.	Nominal	Vivo/Muerto/ Perdida de seguimiento
Función Renal en la ultima visita	Estado de la función renal según la depuración de creatinina o uso de terapia sustitutiva.	Nominal	Normal/IRC/ IRC sin diálisis /DP / HD
Superficie Corporal	Peso / (Talla) ²	Numérica	m ²
% de células plasmáticas en AMO	Porcentaje de células plasmáticas en relación al total de células observadas en el AMO	Numérica	Porcentaje de cel. plasmáticas
Tipo de Cadenas Pesadas	Tipo de cadenas producidas, determinadas por inmunohistoquímica	Nominal	IgA /IgM /IgG
Tipo de Cadenas ligeras	Tipo de cadenas producidas, determinadas por inmunohistoquímica	Nominal	κ / λ
Filtrado Glomerular	Filtrado glomerular por medio de la formula de Levey	Numérica	ml /min.
Albuminuria	Determinación de albúmina en orina mediante EGO	Numérica	mg/dl
Sedimento Urinario	Datos de la observación microscópica en el EGO	Nominal	Anormal o normal
Presión Arterial	Medida de la presión arterial con esfigomanómetro	Numérica	mmHg

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Nitrógeno Ureico	Producto del metabolismo de las proteínas	Numérica	mg/dl
Creatinina Sérica	Desecho nitrogenado derivado de la creatina	Numérica	mg/dl
Pico de CrS en el Debut	Cantidad máxima de CrS determinada al momento del Diagnóstico	Numérica	mg/dl
Clasificación Salmon-Durie	Clasificación con 5 criterios, para determinar el grado de severidad	Nominal	Estadio I/ II/ III
Tratamiento	Conjunto de prescripciones que el médico ordena, para su mejoría y curación	Nominal	MFL/PDN CFM/ VAD
Biometría Hemática	Análisis Sanguíneo	Numérica	Hb, Hto, VGM, CMHG, Leucócitos, Plaquetas
Calcio Sérico	Concentración de calcio en suero	Numérica	mg/dl
Pico de Calcio en el debut	Cantidad máxima determinada al momento del Diagnóstico	Numérica	mg/dl
Fósforo Sérico	Concentración de fósforo en suero	Numérica	mg/dl
Ácido Úrico	Concentración de ácido úrico en suero	Numérica	mg/dl
B ² Microglobulina	Concentración de B ² Microglobulina en suero	Numérica	mg/dl
Terapia Sustitutiva DP/HD	Uso de cualquier tipo de terapia sustitutiva durante la evolución	Nominal, dicotómica	Sí / No
Tiempo en Terapia Sustitutiva	Tiempo transcurrido en días, meses o años de su uso.	Numérica	Tiempo total
Plasmaféresis	Uso de la plasmaféresis como parte del tratamiento	Nominal, dicotómica	Sí / No
Bifosfonatos	Uso de bifosfonatos como parte del tratamiento	Nominal, dicotómica	Sí / No
Rayos X	Tipo de lesión ósea encontrada en los estudios radiográficos	Nominal	Normal, osteoporosis, lesiones líticas, fracturas patológicas, combinación de estas.
Sintomatología	Pródromos de la enfermedad, que en conjunto determinan un síndrome.	Nominal	(1) (2) (3) (4) (5) (6)
Proteína Bence-Jones	Determinación de su presencia en orina	Nominal, dicotómica	Sí / No
Albumina Sérica	Concentración de albúmina en suero	Numérica	mg/dl

h) RECOLECCION DE DATOS

En el archivo clínico se dispone de una base de datos donde se registran los diagnósticos de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE). Se obtuvo la lista de los números de expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de 1987 al año 2002. Se revisaron todos los expedientes disponibles, que cumplieran con los criterios de inclusión ya mencionados. La información necesaria fue recolectada en una hoja diseñada especialmente para este fin (ver anexo). Dicha información fue capturada en una base de datos y analizada con el programa estadístico SPSS v.10.

i) ANALISIS DE LA INFORMACION

Los datos obtenidos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS v.10. Para la estadística descriptiva utilizamos porcentajes en las variables nominales. Se utilizó media, desviación estándar y límites mínimo-máximo en las variables numéricas continuas. Se utilizó mediana en los casos con distribución anormal.

Para el análisis univariado se utilizó la prueba de X^2 en las variables nominales y para las variables numéricas continuas se utilizó la prueba de t ya sea para muestras independientes como para muestras pareadas según fuera necesario.

Para el análisis de sobrevida se utilizó las curvas de Kaplan-Meier con prueba de Log-Rank.

j) ASPECTOS ETICOS

En vista de las características retrospectivas del presente estudio y del hecho que se respetó la confidencialidad de la información, éste no tuvo implicaciones éticas.

k) RECURSOS

- 1) **Humanos:** Investigador, Tutor y Revisor.
- 2) **Materiales:** Expedientes clínicos, Hoja de recolección de datos (ver anexos) y Computadora con procesador de palabras, hoja electrónica y base de datos

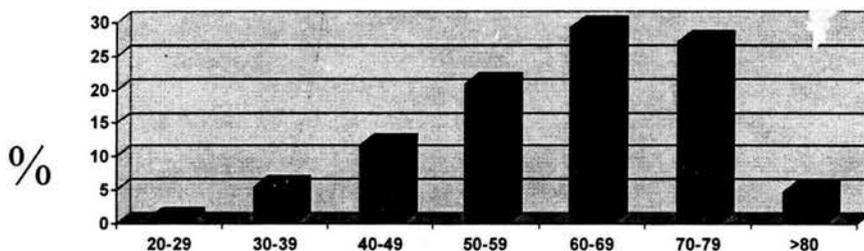
V. RESULTADOS

En el periodo de tiempo estudiado, se encontraron un total de 161 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, de los cuales se excluyeron 8 por estar equivocado el diagnóstico y 9 por no estar disponible el expediente clínico; por lo que se estudiaron un total de 144 casos (89%).

Edad al momento del diagnóstico y género

La edad promedio en la población fue de 61.8 ± 12.5 años (25-86 años), lo cual muestra un claro predominio en los grupos etéreos mayores (ver figura 1). El género masculino fue ligeramente más frecuente con 78 pacientes (54.2%).

Figura 1. Distribución de frecuencias por grupos de edad.



Manifestaciones clínicas al diagnóstico

El tiempo transcurrido desde que el paciente refirió el primer síntoma de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico fue en promedio de 273 días \pm 403 días (0-3653 días). Las manifestaciones clínicas más frecuentes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.
Características clínicas al momento del diagnóstico

Manifestación clínica	Número	Porcentaje
Debilidad	128	88.9
Dolor óseo	125	86.8
Pérdida de Peso	112	77.8
Infecciones	65	45.1
Hipertensión	53	36.8
Nausea y vómito	51	35.4
Sangrado	33	22.9
Asintomático	1	0.7

De los 53 pacientes con hipertensión arterial sistémica al momento del diagnóstico, 47 pacientes tenían hipertensión sistólica y 32 casos hipertensión diastólica. La presión arterial sistólica promedio fue de 126 ± 19.9 mmHg y la TA diastólica fue de 75.1 ± 12.4 mmHg, con una presión arterial media de 92.36 ± 13.98 mmHg.

Indicadores de laboratorio y gabinete al diagnóstico

En la tabla 2 se muestran los hallazgos de laboratorio y gabinete más comunes en este grupo de pacientes al momento del diagnóstico.

Tabla 2.
Indicadores de laboratorios y gabinete al momento del diagnóstico

Valores de laboratorio	N	Media \pm DE
Parámetros hematológicos		
% cel. Plasmáticas en AMO	144	58.7 ± 22.2
Hemoglobina g/L	144	9.56 ± 2.77
Leucocitos	144	6.16 ± 3.24
Plaquetas	144	197 ± 109.8
Indicadores renales		
CrS mg/dl	144	2.03 ± 1.75
BUN mg/dl	144	32.18 ± 22.5
Depuración de CrS ml/min. (Levey)	144	38.4 ± 23.5
Albuminuria g/L (EGO)	82	2.5 ± 4.2
Otros Indicadores		
Calcio corregido mg/dl	144	10.82 ± 1.91
Fósforo mg/dl	144	4.06 ± 1.59
Albumina sérica g/dl	144	2.92 ± 0.75
Acido úrico mg/dl	144	8.21 ± 3.77
$\beta 2$ microglobulina mg/L	86	15.08 ± 49.9

En la tabla 3 se clasificaron los pacientes de acuerdo a diferentes niveles de función renal (en base a la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Levey –MDRD-), así como diferentes niveles de corte de la CrS al momento del diagnóstico.

Tabla 3.		
Variables de la función renal al momento del diagnóstico		
Anormalidades bioquímicas	Número	Porcentaje
Depuración de CrS menor 60 (Levey)	114	79.2
Depuración de CrS menor 30 (Levey)	59	41
Depuración de CrS menor 15 (Levey)	25	17.4
CrS al ingreso mayor de 1.5 mg/dl	73	50.7
CrS al ingreso mayor de 2 mg/dl	48	33.3
CrS al ingreso mayor de 3 mg/dl	22	15.3
CrS PICO mayor de 1.5 mg/dl	85	59
CrS PICO mayor de 2 mg/dl	58	40.3
CrS PICO mayor de 3 mg/dl	31	21.5
Albuminuria	82	56.9
Sedimento urinario anormal	66	45.8
Microhematuria	63	43.8
Hipercalemia mayor de 11.2 mg/dl	42	29.2

En la tabla 4 se presentan los diagnósticos hematológicos establecidos

Tabla 4.		
Alteraciones hematológicas al momento del diagnóstico		
Diagnóstico	Número	Porcentaje
Anemia (menor de 12 g/dl)	112	77.8
Trombocitopenia (menor de 150,000/ml)	55	38.2
Leucopenia (menor de 4,000/ml)	35	24.3
Trombocitopenia (menor de 100,000/ml)	24	16.7
Trombocitosis (mayor de 300,000/ml)	23	16

Estudios radiológicos

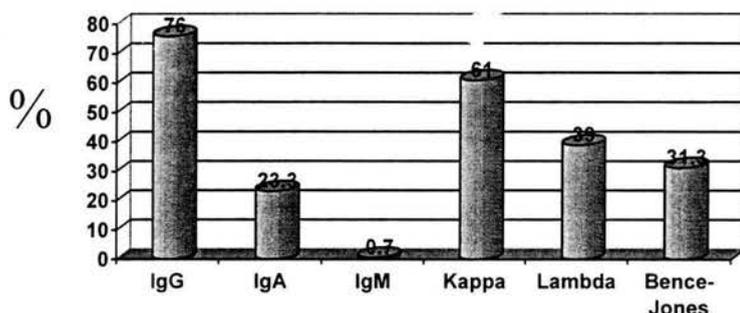
Se cuenta con estudios radiográficos de hueso al momento del diagnóstico en todos los pacientes, solo 2 (1.4%) fueron del todo normales. El resto tuvieron por lo menos alguna de las siguientes alteraciones: lesiones líticas aisladas en 49 casos (34%), osteoporosis sin otra alteración en 8 pacientes (5.6%), fracturas patológicas aisladas en 2 casos (1.4%) y en 83 pacientes (57.6%) se encontró combinaciones de dichos hallazgos.

Caracterización inmunoelectroforética del mieloma

De los 144 pacientes, 129 contaban con inmunoelectroforesis de proteínas para determinar que tipo de gammaglobulina constituía el pico monoclonal. De estos pacientes, 98 casos (76%) eran IgG, 30 pacientes (23.3%) eran IgA y solo 1 (0.7%) era IgM en el cual se descartó macroglobulinemia de Waldeström.

Solo contamos con determinación de cadenas ligeras en 98 pacientes, de los cuales 60 (61%) fueron del tipo Kappa y solo 38 (39%) fue tipo Lambda, con una relación 1.6:1 a favor de Kappa. Todos los pacientes contaban con determinación de proteína de Bence-Jones, sin embargo, solo 45 pacientes (31.3%) la tuvieron positiva, ver figura 2.

Figura 2. Distribución del tipo de gammaglobulinas y cadenas ligeras.



Clasificación pronóstica de Salmon-Durie

Si clasificamos a los pacientes en estadios según Salmon-Durie, se observa un claro predominio de los Estadios IIIA y IIIB con el 86.8% de los casos entre ambos estadios, lo que sugiere una referencia tardía de los pacientes en detrimento del pronóstico, ver tabla 5.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

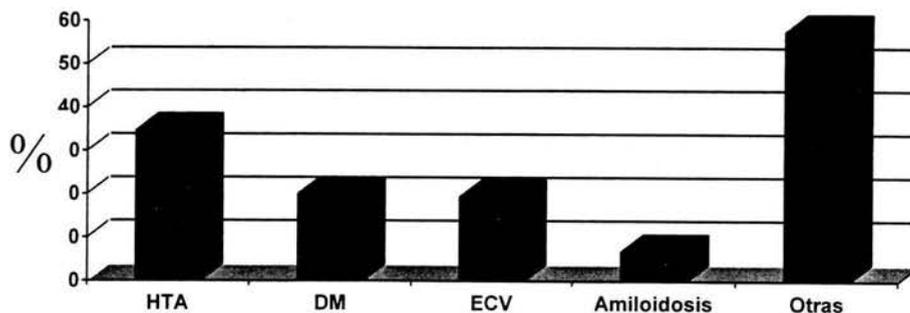
Tabla 5.
Clasificación de Salmon-Durie

Estadio clínico	Número	Porcentaje
ESTADIO I		
Estadio IA	9	6.25
Estadio IB	0	0
ESTADIO II		
Estadio IIA	9	6.25
Estadio IIB	1	0.7
ESTADIO III		
Estadio IIIA	65	45.1
Estadio IIIB	60	41.7
TOTAL	144	100

Comorbilidad

Las comorbilidades que con más frecuencia acompañaban al mieloma fueron: hipertensión en 50 casos (34.7%), diabetes mellitus en 29 pacientes (20.1%), enfermedad cardiovascular en 28 casos (19.4%), amiloidosis en 10 pacientes (6.9%) y otras enfermedades diversas en 83 casos (57.6%). Las tres primeras son muy parecidas a la prevalencia en la población general. Ver figura 3.

Ver Figura 3. Comorbilidad asociada a la presencia de Mieloma Múltiple.



Tratamiento del mieloma

Se utilizó una gran gama de esquemas terapéuticos, sin embargo, el uso de un esquema a base de melfalán/esteroides con o sin ciclofosfamida fue el más frecuente, ya que se utilizó en 64 casos (44.4%), seguido de esquema con VAD (vincristina+adriamicina+dexametasona) en 18 pacientes (12.5%). Llama la atención el uso secuencial de esquemas (esquemas combinados), que se debió a falta de respuesta o recaída en el 42.4% de los casos (61 casos) o en menor frecuencia por cambio de médico tratante. El uso de esteroides como monoterapia fue solo en 1 caso (0.7%).

La frecuencia de uso de cada uno de los agentes farmacológicos, así como otras herramientas terapéuticas las mostramos en la tabla 6, donde se hace evidente la alta frecuencia del uso de Melfalán. Los esteroides se usan casi en la totalidad de los pacientes, dado que son parte de casi todos los tipos de esquema de quimioterapia. También es de resaltar el escaso uso de plasmaféresis, a pesar de la alta frecuencia de afección renal y la presencia de cadenas ligeras.

TIPOS DE TRATAMIENTO	NUMERO	PORCENTAJE
Quimioterápicos		
Esteroides (PDN o Dexametasona)	141	97.9
Melfalán	119	82.6
Adriamicina (Doxorrubicina)	66	45.8
Vincristina (oncovin)	65	45.1
Ciclofosfamida	34	23.6
Talidomida	14	9.7
Metotrexate	1	0.7
Adyuvantes		
Interferon	1	0.7
Neupogen	1	0.7
MESSNA	1	0.7
Otros procedimientos		
Bifosfonatos	28	19.4
Radioterapia	6	4.2
Diálisis Peritoneal	5	3.5
Hemodiálisis	4	2.8
Plasmaféresis	3	2.1

Evolución a los 3 meses y en la última visita

Debido a la alta mortalidad de estos pacientes, no se dispone de información de todos los pacientes a los 3 meses por mortalidad temprana, ya que para muchos, los datos iniciales son los únicos. De cualquier manera, la tabla 7 muestra algunos indicadores de laboratorio en los diferentes periodos y solo para aquellos pacientes que cuentan con ellos (análisis pareado), con lo cual intentamos mostrar el comportamiento de los mismos a través de su evolución.

Tabla 7				
Comparación de Indicadores de laboratorio en diferentes tiempos de la evolución.				
Parámetro	n	BASAL	Diferentes Tiempos de la Evolución	p
CrS basal vs. CrS pico	144	2.03 ± 1.76	2.47 ± 2.32	0.0001
CrS basal vs. CrS 3 meses	94	1.88 ± 1.39	1.32 ± 0.76	0.0001
Dep.Cr (Levey) basal vs. 3 meses	94	41.06 ± 23.99	58.48 ± 29.71	0.0001
Dep.Cr (Levey) basal vs final	83	41.65 ± 23.99	55.18 ± 32.18	0.0001
Ca Corregido basal vs Ca pico	144	10.82 ± 1.91	11.49 ± 2.23	0.0001

Función renal en la última visita del seguimiento

Debido a la alta mortalidad de estos pacientes, sería muy sesgado mostrar la información solo de aquellos sobrevivientes, por lo tanto, se evaluó la información que se tenía sobre la función renal durante la última visita de su seguimiento o la información previa a su defunción, lo que nos da una idea clara de cómo se encontraba al final de su seguimiento respecto a la función renal. En este sentido, solo 62 pacientes (43%) tenían un índice de filtración glomerular (por fórmula de Levey) mayor de 60 ml/min (normal), 29 casos (20.1%) tenían algún grado de falla renal no terminal (TFG entre 30 y 60 ml/min), 45 pacientes (31.3%) con insuficiencia renal terminal sin diálisis (TFG < 30 ml/min), 5 casos (3.5%) se encontraban en diálisis peritoneal y 3 pacientes (2.1%) en hemodiálisis.

Factores de riesgo para el desarrollo de IRCT

Los factores asociados con una mayor mortalidad fueron la presencia de albuminuria, un sedimento activo y hematuria al momento del diagnóstico y por el contrario, fueron factores protectores el uso de melfalán, esteroides y talidomida, sin mostrar cambios en el riesgo con el resto de factores, ver tabla 8A. De los indicadores de laboratorio al momento del diagnóstico, los que mostraron una diferencia significativa fueron: la TFG por Levey, la CrS, la CrS pico, el nivel de calcio sérico, el calcio pico y el nivel de albúmina sérica. El nivel de hemoglobina mostró solo tendencia, tabla 8B.

Tabla 8A			
Factores de riesgo para el desarrollo de IRCT			
Factor de riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Albuminuria	2.326	1.367 – 3.959	0.001
Sedimento activo	1.801	1.157 – 2.802	0.008
Hematuria	1.812	1.171 – 2.802	0.007
Uso de Melfalan	0.486	0.326 – 0.723	0.002
Esteroides	0.355	0.284 – 0.443	0.048
Talidomida	0.179	0.027 – 1.194	0.015

Tabla 8B			
Indicadores de laboratorio al diagnóstico y función renal al final del seguimiento			
Factor de riesgo	TFG < 30 ml/min.	TFG > 30 ml/min.	Valor de p
TFG inicial	24.6 ± 15.5	48.2 ± 23.6	0.0001
CrS inicial	2.7 ± 1.5	1.6 ± 1.3	0.004
CrS pico	3.7 ± 3.3	1.8 ± 1.5	0.016
Calcio inicial	12 ± 2.2	10.4 ± 1.8	0.001
Calcio pico	13.1 ± 2.4	10.7 ± 1.8	0.0001
Albúmina	2.7 ± 0.8	3.0 ± 0.7	0.049

Sobrevida global:

Se incluyeron pacientes diagnosticados hasta el año 2002 con el fin de tener por lo menos 2 años de seguimiento y poder tener información más certera sobre el desenlace.

Al momento de la última visita registrada, 132 pacientes habían muerto (91.7%) y solo 12 (8.3%) se encontraban vivos. La tasa de letalidad al año fue del 49.3%, a los 3 años del 74.3% y a los 5 años

del 84.7%. La media en el tiempo de supervivencia una vez realizado el diagnóstico fue de 25.4 meses \pm 33.1 meses (0.3-202 meses).

Factores de riesgo para mortalidad

Realizamos un análisis univariado para identificar los factores asociados con una mayor mortalidad. Además de analizar la mortalidad global, realizamos un análisis de mortalidad semejante con cortes al año, a los 3 y 5 años, para poder identificar si algunos factores se asociaban a mortalidad temprana o tardía.

Mortalidad global. Los factores asociados con una mayor mortalidad global fueron: un sedimento activo, hematuria y los factores protectores fueron: el uso de talidomida y el uso de bifosfonatos para tratamiento de hipercalcemia aguda. Cabe señalar que la presencia de albuminuria y el uso de ciclofosfamida mostraron tendencia a incrementar el riesgo para mortalidad, ver tabla 9. El género, el tipo de cadenas ligeras o pesadas y el uso de otros fármacos para su tratamiento no tuvieron relación alguna. De los indicadores de laboratorio al momento del diagnóstico, mostraron diferencia estadísticamente significativa la TFG por Levey, el calcio sérico y calcio pico. El resto de estudios de laboratorio no mostraron diferencia estadística sobre la mortalidad global.

Mortalidad a los 12 meses. Al hacer un corte a los 12 meses, se observó que el presentar cadenas lambda tenía tendencia para un mayor riesgo de mortalidad, mientras que el uso de quimioterapia a base de vincristina, adriamicina y talidomida, mostraron ser protectores, ver tabla 9. El resto de factores no mostraron influencia en la mortalidad. Los indicadores de laboratorio que mostraron diferencia fueron la TFG por levey, el nivel de BUN, nivel de CrS, calcio inicial y calcio pico.

Mortalidad a 3 años. Al mostrar la información generada a los 3 años, persiste como factor de alto riesgo de morir el presentar cadenas lambda, el ser de tipo IgG, la presencia de hematuria al momento de diagnóstico. Como factor protector persiste el uso de talidomida. Se mostraron con tendencia para un mayor riesgo de muerte la presencia de un sedimento activo y con tendencia como factor protector el uso de melfalán, ver cuadro 9. El resto de factores analizados no modificaron el

riesgo. A este tiempo de seguimiento, los estudios de laboratorio que mostraron diferencia significativa fueron: la TFG por Levey, calcio sérico y calcio pico.

Mortalidad a 5 años. Dado que el número de pacientes va disminuyendo, solo persisten como factores de mayor mortalidad el hecho de que presente cadenas lambda y que esté compuesto por IgG. La presencia de albuminuria y hematuria solo persistieron con tendencia a un mayor riesgo para mortalidad, ver cuadro 9. A 5 años, los estudios de laboratorio que mostraron diferencia significativa fueron: la TFG por Levey, el nivel de BUN, la CrS, calcio pico y ácido úrico.

Tabla 9			
Análisis de riesgo para mortalidad en los diferentes tiempos analizados			
Mortalidad Global			
Factor de riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Albuminuria	1.092	0.981 – 1.216	0.084
Sedimento activo	1.112	1.011 – 1.223	0.034
Hematuria	1.105	1.006 – 1.212	0.048
Ciclofosfamida	1.122	1.051 – 1.198	0.069
Talidomida	0.761	0.545 – 1.063	0.018
Bifosfonatos	0.829	0.680 – 1.010	0.013
Mortalidad a los 12 meses			
Factor de riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Cadena Lambda	1.507	0.972 – 2.337	0.071
Vincristina	0.621	0.430 – 0.895	0.007
Adriamicina	0.603	0.418 – 0.871	0.004
Talidomida	0.269	0.074 – 0.981	0.006
Mortalidad a 3 años			
Factor de riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Cadena Lambda	1.366	1.072 – 1.740	0.017
IgG	1.318	0.958 – 1.813	0.046
Sedimento activo	1.204	0.996 – 1.456	0.058
Hematuria	1.216	1.007 – 1.467	0.046
Uso de Melfalan	0.812	0.675 – 0.976	0.085
Talidomida	0.552	0.299 – 1.017	0.009
Mortalidad a 5 años			
Factor de riesgo	RR	IC 95%	Valor de p
Cadena Lambda	1.201	1.016 – 1.421	0.049
IgG	1.376	1.050 – 1.803	0.002
Albuminuria	1.126	0.970 – 1.307	0.099
Hematuria	1.127	0.986 – 1.290	0.091

VI DISCUSIÓN

El mieloma múltiple representa el 1% de todos los cánceres y 13% de las neoplasias hematológicas.¹⁹ En este estudio analizamos 144 pacientes en 15 años, lo que promedia casi 10 casos por año, lo cual es alto para un solo centro pero explicable dado que el Instituto es un centro de referencia. Al igual que lo informado en la literatura, se ve un ligero predominio del género masculino y sobre todo, queda claro que es una enfermedad que se presenta después de la quinta década de la vida. Esto último explica la frecuencia de HTA, DM y enfermedad cardiovascular que acompaña al mieloma, frecuencias semejantes a la población general de esa edad en nuestro medio, que en su conjunto predispone a una menor supervivencia.

Los síntomas predominantes fueron los datos de ataque al estado general como la debilidad (88.9%) y la pérdida de peso (77.8%), que van muy de la mano con la alta frecuencia de anemia (78% de los casos con Hb promedio de 9.56 g/dl), así como un nivel de albúmina sérica promedio de 2.9 g/dl. También fue frecuente el dolor óseo característico del mieloma en el 87% de los pacientes, que correlaciona con el hecho de que casi el total de pacientes (98.6%) presentan por lo menos una alteración radiológica a nivel óseo. En este mismo tenor, el 29.2% (42 pacientes) presentaban hipercalcemia (Ca corregido >10.2 mg/dl).

De acuerdo a la inmunoelectroforesis de proteínas el tipo de gammaglobulina monoclonal constituyente del mieloma múltiple más frecuente fue IgG 76% (98 casos), acorde a lo ya publicado. El tipo de cadenas ligeras más frecuente fue Kappa 61% (60 pacientes), con una relación de 1.6 : 1 con respecto a las cadenas lambda, sin embargo, vemos como la presencia de cadenas lambda constituyen un factor de riesgo para mortalidad. En algunas series se refiere a las cadenas lambda como un factor de peor pronóstico para la función renal, aunque en este estudio no se mostró relación con el desarrollo de IRCT.

Alteraciones renales

La falla renal se informa en alrededor del 20% al momento del diagnóstico del MM, pero hasta en el 50% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad.²⁰ En nuestra cohorte, el 79.2% debutaron con depuración de CrS menor de 60 ml/min. y el 57% de los pacientes permanecía así al final del seguimiento, lo que habla de que solo una pequeña parte de estos casos (aproximadamente 22%) presentaba una falla renal aguda, con posterior recuperación.

La incidencia de insuficiencia renal severa en el paciente con MM con necesidad de terapia sustitutiva oscila entre 2% y 3.2%. En nuestra cohorte, 53 pacientes (36.9%) tuvieron insuficiencia renal terminal (definida como una TFG < 30 ml/min por fórmula de Levey –MDRD-), de los cuales solo 8 pacientes (5.6% del total de pacientes con mieloma) recibieron algún tipo de terapia sustitutiva (5 casos diálisis peritoneal y 3 pacientes hemodiálisis), porcentaje ligeramente superior a lo ya referido. Cabe señalar que estos 8 pacientes requirieron terapia sustitutiva desde su diagnóstico y nunca recuperaron función renal.

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de IRCT en nuestro estudio fueron: la presencia de albuminuria, un sedimento activo y hematuria, todos ellos marcadores de daño renal y son factores que de manera consistente se implican en progresión del daño renal en diferentes estudios. Como factores protectores encontramos el uso de melfalán, el uso de esteroides y el uso de talidomida. De ellos la Talidomida, potente inmunomodulador con propiedades de inhibición de angiogénesis y que favorece la apoptosis, por lo que se usa con mayor frecuencia en recaída o cuando el esquema primario falla, alcanzando tasas de respuesta de hasta 37%, con sobrevida a 2 años del 60%.

Mortalidad

El promedio de sobrevida en esta cohorte fue de 25.4 meses, semejante a lo reportado en algunas series donde es de 30 meses. Las tasas de mortalidad al año fue de 49.3%, a los 3 años del 74.3% y a 5 años de 84.7%, comparado con algunas series que reportan en promedio 34% de mortalidad al año y 82% a los 5 años.²¹

Los factores asociados con una mayor mortalidad global en nuestra cohorte fueron la presencia de una menor TFG por Levey al momento del diagnóstico, que va de la mano de un mayor nivel de BUN y CrS, lo cual permaneció significativo al analizar la mortalidad al año, 3 y 5 años, lo cual va de acuerdo a lo reportado con todos los estudios. De hecho en cualquier escala pronóstica o de estadiaje, siempre se toma en cuenta la presencia de falla renal como factor de mal pronóstico. Esto explica también el que la presencia de otros marcadores de daño renal como sedimento urinario activo y hematuria muestren ser factores de riesgo para mortalidad en nuestro estudio.

La presencia de hipercalcemia siempre ha sido considerada como factor de mal pronóstico en la literatura, ya que es bien conocido su efecto nefrotóxico y efecto deletéreo a nivel neurológico y cardiovascular. Esto se reflejó en nuestra cohorte, donde niveles más altos de calcio se asociaron con mortalidad tanto para el análisis de mortalidad global, como para mortalidad al año, 3 y 5 años.

El uso de bifosfonatos para tratamiento de hipercalcemia aguda, mostró ser un factor protector para mortalidad y es explicable, ya que la hipercalcemia es factor de riesgo que al tratarla se busca incrementar sobrevida. El uso de talidomida como parte del tratamiento también mostró ser protectora contra mortalidad, quizás por su efectividad en el subgrupo de pacientes con recaída o resistencia a otras drogas. Ambas drogas persisten como protectoras en los diferentes puntos de corte para mortalidad, al año, 3 y 5 años.

El presentar cadenas lambda mostró ser factor de riesgo para mortalidad de manera consistente al analizar la mortalidad al año, a los 3 y 5 años, lo cual va de la mano con su asociación con mayor daño renal, principal factor de mal pronóstico.

VII CONCLUSIONES

- La mayoría de pacientes se presentan en estadios tardíos de la enfermedad.
- Al momento del diagnóstico, cerca del 80% de los pacientes presentan algún grado de daño renal.
- La información de la última valoración de los pacientes (en los que murieron, la última previa a su muerte), muestra que el 57% de los pacientes presentaba algún grado de daño renal y el 36.9% tenían una TFG < 30 ml/min. Solo 8 pacientes recibieron terapia sustitutiva.
- Los factores asociados al desarrollo de IRCT fueron la presencia de albuminuria, un sedimento activo y hematuria, al momento del diagnóstico.
- Se asociaron al desarrollo de IRCT, una TFG < 30 ml/min, mayores niveles de CrS y calcio, así como niveles bajos de albúmina sérica. Todos ellos tomados al momento del diagnóstico.
- Los factores de riesgo para mortalidad fueron: la presencia de hematuria y un sedimento activo al momento del diagnóstico, así como la presencia de cédulas ligeras tipo Lambda.
- Los indicadores de laboratorio asociados a mayor mortalidad fueron: una TFG < 30 ml/min, mayores niveles de CrS y calcio, también tomados al momento del diagnóstico.

VIII ANEXOS

PROTOCOLO : ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

Nombre: _____ **Registro** _____ **Edad** _____ años **Genero:** M F
Fecha inicio sintomatología (dd/mm/aa) ___/___/___ **Fecha ingreso INCMNSZ** ___/___/___
Fecha diagnostico ___/___/___ **Fecha ultima visita** ___/___/___
Estado actual: Vivo ___ Muerto ___ Se ignora por pérdida de seguimiento ___
Función renal en última visita: Normal ___ IRC ___ IRCT sin diálisis ___ DP ___ HD ___ **SAC:** _____
Tipo de cadenas: K ___ λ ___ ? ___ **Tipo de Ig:** IgA ___ IgM ___ IgG ___ ? ___ **AMO** _____

	Debut	Seguimiento 3-6 meses	Ultima Visita	Observaciones
Dep. Cr (Levey)				
Proteinuria				
Sedimento (EGO)				
T/A				
BUN				
Cr				
Cr Pico en el debut				
Salmon- Durie				
Tratamiento #				
Hb / Ht	/			
VGM / CMHG	/			
Leucos / Plaqueta	/			
Ca				
Ca Pico en el debut				
P				
A				
B ² micoglobulina				
Ter sust DP/ HD				
Tiempo en Ter Sust				
Plasmaferesis S/N				
Bifosfonatos S/N				
Rayos X				
Hueso normal (0), Osteoporosis (1), lesiones líticas (2), Destrucción extensa o Fx patológicas (3)				
Sintomatología				
Debilidad (1), Infección (2), Dolor Óseo (3), Pérdida de peso (4), Nausea o Vomito (5), Sangrado (6)				

PROTEINA BENICE-JONES
ALBUMINA SERICA

ALBUMINA SERICA

ALBUMINA SERICA

CLASIFICACION SALMON-DURIE

Criterio	Estadio I	Estadio III
Hemoglobina	> 10 g/dl	< 8.5 g/dl
Calcio Serico	<12 mg/dl	> 12 mg/dl
Placa de Rx	Estructura Ósea Normal o solo Plasmocitoma Solitario	Lesiones Líticas
Producción de Componente M	IgG < 5 g/dl IgA < 3 g/dl Cadenas ligeras < 4 g/ en orina de 24 hrs.	IgG > 7 g/dl IgA > 5 g/dl Cadenas ligeras > 12 g/ en orina de 24 hrs.

Subclasificación:

A = Función Renal Normal (Creatinina serica < 2 mg/dl)
 B = Función Renal Anormal (Creatinina serica = > 2 mg/dl)

COMORBILIDADES: _____

IX. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Multiple Myeloma Review of 869 casos. Mayo Clin Proc, Jan 1975, Vol 50, pp.29-40.
- ² Kyle RA. Myeloma and related disorders. In : Wiernik PH,ed. Neoplastic Diseases of the Blood. New York: Churchill Livingstone, 1985: 385-676
- ³ Bataille R, Chappard D, Basle M . Excessive bone resorption in human plasmacytomas: direct induction by tumor cells in vivo. Br J Haematol 1995; 90 : 721-24
- ⁴ Longsworth LG, Shedlovsky T , MacLennan DA: Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J Exp Med. 70: 399-413, 1939.
- ⁵ Solomon A. et al. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. N Engl J Med 324: 1845-1851, 1991.
- ⁶ Solomon A. Clinical implications of monoclonal Light chains. Semin Oncol 1986; 13, 341-349.
- ⁷ Alexanian R, Aut. A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA 1969; 208: 1680-85
- ⁸ Mc Elwain TJ, Ponles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma cell leukaemia and myeloma. Lancet 1983; 2 : 822-24.
- ⁹ Powles R, Raje N, Milan S, et al. Outcome assessment of a population based group of 195 patients under 70 years of age offered intensive treatment. Bone Marrow Transplant 1997; 20 : 435-43.
- ¹⁰ Longo DL. Plasma Cell Disorders. In Braunwald E, Kasper D, Fauci A, eds. Harrison's principles of internal medicine, 15 th edn, Vol 1. 2001: 727:33.
- ¹¹ Bhawna Sirohi, Ray Powles. Multiple Myeloma, The Lancet Vol 363: 875-87. 2004.
- ¹² Knudsen LM, Hippe E, Rjorth M, Holmberg E, Westin J: Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 53: 207-212, 1994.
- ¹³ Bataille R, Harousseau JL, Medical Progress: Multiple myeloma. N Engl J Med 336: 1657-1664, 1997.
- ¹⁴ Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal Failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. Arch Intern Med 150: 1693-1695, 1990.
- ¹⁵ Pasquali S, Casanova S, Zuchelli P: Long -term survival patients with acute and severe renal failure due to multiple myeloma. Clin Nephrol 34: 247-254, 1990.
- ¹⁶ Irish AB, Winearls CG, Littlewood T: Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. QJM 90: 773-780, 1997.

-
- ¹⁷ S. Rota et.al. Multiple Myeloma and severe renal failure: A clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine* Vol 66, No 2 pp. 126-137. 1987.
- ¹⁸ Durie BGM, Salmon SE. The current status and future prospects of treatment for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842-54, 1975.
- ¹⁹ Riedel DA, Potteen LM: The epidemiology of multiple myeloma. *Haematol Oncol Clin North Am* 6: 225-247, 1992.
- ²⁰ Knudsen LM, Hippe E, Rjorth M, Holmberg E, Westin J : Renal function in newly diagnosed multiple myeloma: a demographic study of 1,353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 53: 207-212, 1994.
- ²¹ Blade L, Fernández-Llama R, Bosch E, Montoliu J, Lens W, Monoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E: Renal Failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from single institution. *Arch Intern Med* 158: 1889-1893, 1998.