

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**"COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE PACIENTES CON
MIELOMA MULTIPLE ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE DE
MARZO DE 2000 A NOVIEMBRE DE 2005"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

No. DE REGISTRO 124.2006

P R E S E N T A :

DR. JOSE OCTAVIO PLASENCIA LOPEZ

ASESOR. DR. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

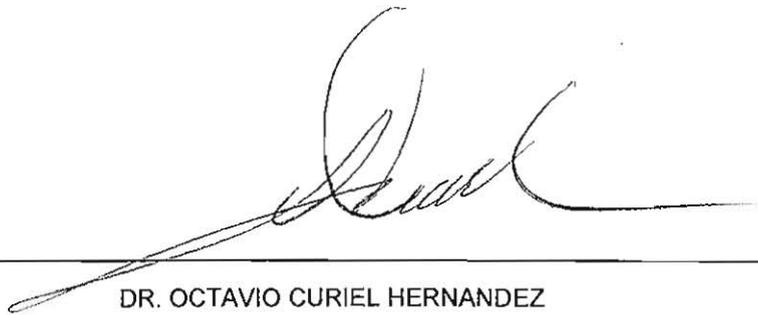


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

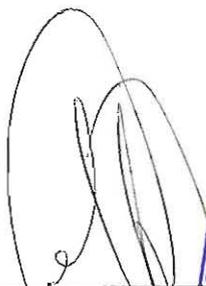
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

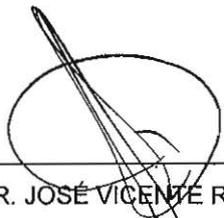
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. OCTAVIO CURIEL HERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DR. GERARDO DE JESÚS OJEDA VALDÉZ
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN DESARROLLO E INVESTIGACIÓN
PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA



DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN
ASESOR DE TESIS



INDICE

Resumen.....	i
Summary.....	ii
Antecedentes.....	1
Planteamiento de Problema.....	16
Justificación.....	16
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	17
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Definición de variables.....	20
Definiciones operacionales.....	22
Análisis estadístico.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	25
Conclusiones.....	26
Cuadro 1.....	27
Cuadro 2.....	27
Cuadro 3.....	28
Cuadro 4.....	29
Cuadro 5.....	30
Cuadro 6.....	31
Cuadro 7.....	31
Cuadro 8.....	31
Bibliografía.....	32

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi familia.

A mis padres, que con su guía y apoyo, dieron dirección a mi vida, para formar a la persona que soy. Y reflejo de su esfuerzo y cariño, es este logro. La herencia que me dejan, en verdad es mi formación. A mi hermana, compañera de hazañas y lecciones. Y a toda mi familia cuyo apoyo es incondicional.

A mis maestros.

A todos por compartir su conocimiento y experiencia, además de su ayuda y confianza depositada en mí para servir en esta profesión. Especialmente agradezco a los que me dieron apoyo más allá del ámbito profesional, cuando lo necesité.

A mis compañeros residentes.

En quienes encontré confianza y apoyo tanto laboral como intelectual, sobre todo, mientras realizaba esta aventura, por haberme llevado además muy buenas amistades.

A Carmen.

Quién estuvo en el momento preciso y menos esperado.

A todos con los que compartí esta empresa: estudiantes y médicos internos con las mismas ilusiones y expectativas que tuve, excelentes enfermeras en su profesión y como personas, personal administrativo y principalmente a mis pacientes, quienes no solo me permitieron realizar mi profesión, si no que me dan la satisfacción y me recuerdan por que soy médico.

Resumen

El Mieloma Múltiple (MM) es una gamapatía monoclonal de células B productoras usualmente de IgG o IgA, con acumulación de células plasmáticas, en médula ósea y tejidos extramedulares ocasionando destrucción ósea, inmunodeficiencia, anemia e insuficiencia renal. Métodos: Se revisó el comportamiento clínico de 28 pacientes con MM valorados por el Servicio de Hematología del Hospital Regional 1º de Octubre, en un periodo de 5 años. Resultados: El promedio de edad de presentación fue 60.2 años (rango 42-85 años). Los síntomas más frecuentes fueron debilidad (89.2%), dolor óseo (57.14%) y el signo más frecuente fue palidez (64.2%). El promedio de leucocitos al diagnóstico fue 7.79×10^3 , el 25% presentó leucopenia. El 50% de los pacientes hospitalizados que fallecieron presentaron leucopenia y el promedio fue 5.07×10^3 ; La hemoglobina promedio al diagnóstico fue 9.33 mg/dL, 80% con anemia y 15% menor de 6 mg/dl, comparada a la hospitalización de los pacientes que fallecieron 6.81 y 50% menor a 6 mg/dL. La albúmina promedio al diagnóstico fue 3.15 mg/dL con 47.82% menor de 3 mg/dL comparado con 2.25 mg/dL y 88.88%. Conclusiones: Los resultados comparados con la literatura preexistente no muestran variabilidad importante. En este estudio se encontró diferencia en los niveles de leucocitos, hemoglobina y albúmina medidos al ingreso de la hospitalización de los pacientes que fallecieron, con respecto a los basales al momento del diagnóstico; debido a limitantes del tipo de estudio, conviene extender la línea de investigación y revisión a otros hospitales de concentración para obtener resultados más precisos.

Palabras clave: Mieloma Múltiple, Cuadro Clínico, Complicaciones, Mortalidad.

Summary

Multiple Myeloma (MM) is a monoclonal B-cell gammopathy with production usually of IgG or IgA, characterized by accumulation of plasma cells in bone marrow and extramedullary tissues, causing bone destruction, immunodeficiency, anemia and renal failure. Methods: Was reviewed the clinical behavior in 28 patients with MM assessed in "1° de Octubre" Regional Hospital's Hematology service in 5 years period. Results: Age average of disease was 60.2 years (range 42-85 years). More frequent symptoms were weakness (89.2%), bone pain (57.14%) and more frequent sign were pallor (64.2%). Leucocytes average at diagnosis was 7.79×10^3 and 25% with presence of leucopenia. 50% of hospitalized patients who died had leucopenia and average was 5.07×10^3 ; Hemoglobin average at diagnosis was 9.33 mg/dL, 80% had anemia and 16% was less than 6 mg/dL as compared to hospitalization of patient who died 6.81 mg/dL y 50% less than 6 mg/dL. Albumin average at diagnosis was 3.15 mg/dL with 47.82% less than 3 mg/dL compared with 2.25 mg/dL and 88.88% at hospitalization's dead.

Conclusions: Results as compared to preexistence literature doesn't show significant differences, An important difference in serum levels of leucocytes, hemoglobin and albumin measured at hospital admission of patients who died was found in relation to basal results at diagnosis. Due to limitation of type study, it's convenient extent investigation line and research to another concentration hospitals to obtained most accurate results.

Key Words: Multiple Myeloma, Clinical Features, Complications, Mortality.

Antecedentes

Introducción

El Mieloma Múltiple es una enfermedad clonal de células B, productoras de IgG o IgA usualmente, caracterizada por la acumulación de células plasmáticas, destrucción ósea e inmunodeficiencia, causando complicaciones como infecciones bacterianas recurrentes, anemia, lesiones osteolíticas e insuficiencia renal ^(1,2).

Epidemiología

Las gammopatías monoclonales tienen una incidencia del 0.15% en la población general, de los cuales, a lo largo de 30 años 16% desarrollan Mieloma Múltiple, este representa el 10% de los cánceres hematológicos y es responsable del 1% de todas muertes relacionadas con cáncer en los países de occidente, el comportamiento epidemiológico aun no es claro y su causa desconocida ^(2,3,5,6).

Como factores de riesgo relacionados se ha observado la edad al diagnóstico, siendo la media de 60-70 años ^(1,2,5,6), solo 2% son menores de 40 años ⁽⁵⁾; la incidencia es mayor en hombres que en mujeres, y más frecuente en raza negra ⁽²⁾, parece haber algún factor genético al observar casos en las mismas familias ⁽²⁾ y sobre todo la fuerte relación con la gammopatía monoclonal de significancia indeterminada, postulándose que un primer evento oncogénico causa esta última y un segundo evento conduce al Mieloma Múltiple ⁽²⁾. Algunos lo asocian con factores como herbicidas, insecticidas, hidrocarburos y solventes orgánicos ⁽⁵⁾, más no hay nada contundente. La supervivencia media es de 3 años ⁽¹⁾.

Menos de 1% de las células mononucleares son células plasmáticas de memoria con larga vida, y producen la mayoría de IgG e IgA sérica (puede exceder 1ng/día/célula); son células bien diferenciadas que no se dividen, con un fenotipo CD38brillante, syndecan-1brillante (CD138), CD19+ y CD56debil-^(2,4). Sus células precursoras son los plasmablastos, con proliferación lenta, que migran de los ganglios linfáticos a la médula por la estimulación de antígenos y citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores, estos cambios inician mutaciones somáticas en los genes de inmunoglobulinas de las células B, cambiando la producción de IgM a producción de IgG o IgA; después de que las células B activadas entran a la médula ósea, detienen su proliferación y diferenciación en células plasmáticas por acción de moléculas de adhesión y factores como la IL-6^(2,4). Las células plasmáticas mueren por apoptosis después de muchas semanas o meses, pero el desencadenante de este proceso no está determinado aun⁽²⁾. En las células de Mieloma, se expresan receptores para IL-6 y por el contrario parecen funcionar como factor de crecimiento y conferirle resistencia contra la apoptosis espontánea y por Dexametasona^(2,4,24,25,26), de hecho la células de Mieloma pueden inducir a las células del estroma óseo y medulares a secretar IL-6^(2,6,27), por lo que se pueden encontrar elevados los niveles de IL-6 séricos.

Las Células de Mieloma, a diferencia de las células plasmáticas, frecuentemente son inmaduras, con apariencia de plasmoblastos, usualmente con fenotipo CD19-, CD56brillante, CD38 y syndecan-1, y producen pocas cantidades de inmunoglobulinas (pocos pg/día/célula)^(2,12,13). En la mayoría de los pacientes las células de Mieloma tienen hipodiploidias o pseudodiploidias y sus cromosomas tienen anomalías estructurales, el 60% lo abarcan las translocaciones 14q32, la región cyclin D1 en 11q13 (15%), FGFR3/MMSET en 4p16.3 (15%), c-MAF en 16q23 (5%) y cyclin D3 en 6p21 (4%) y delección de 13q14 (15%), que es un supuesto gen supresor de tumores, cuya alteración se asocia con mal pronóstico^(2,4,6,14).

Estas anomalías genéticas pueden evitar la diferenciación y la apoptosis normal de las células de Mieloma Múltiple, continuando la proliferación, su acumulación en la médula ósea y la inmadurez celular. La hipodiploidia, el 13q- y 14q+ se correlacionan con la resistencia al tratamiento, curso agresivo de la enfermedad y sobrevida corta ^(2,15,16).

Puede haber mutaciones somáticas en los genes de inmunoglobulinas en las células de Mieloma, o ser idiotipos que no mutan y mantienen la estabilidad en las propiedades antigénicas de la proteína de Mieloma durante el curso de la enfermedad; esto tiene implicación en el último caso, ya que se pueden utilizar marcadores para detectar células residuales de Mieloma después de la quimioterapia, o se pueden crear vacunas contra la inmunoglobulina monoclonal del idiotipo de Mieloma ^(2,17,16).

La causa de la falla en la diferenciación de las células de Mieloma es desconocida, pero existe la teoría de el Mieloma Múltiple como un proceso escalonado, que empieza con las mutaciones ya mencionadas y posteriormente se agregan mutaciones adicionales y activación de los oncogenes c-myc, N-ras, K-ras y el gen p53 ^(2,4, 19,20,21,22), asociados con la progresión de la enfermedad en sus fases inicial, medular y extramedular; en esta última con un pronóstico relacionado a la carga total de células circulantes periféricas ^(2,4,23).

Tres Fases de la progresión de la enfermedad en Mieloma Múltiple

	<i>Fase inicial</i>	<i>Recalda Medular</i>	<i>Recalda Extramedular</i>
Sitio de acumulación o proliferación de las células de Mieloma Múltiple	Médula ósea	Médula ósea	Sangre, líquido pleural, piel y otros
Fración de crecimiento	< 1%	> 1% (1-95%)	> 1%
Evento genético u oncogénico	Desregulación del c-myc	Mutaciones puntuales de N-ras y K-ras	Mutaciones puntuales de p53
Cambios fenotípicos	Se pierde CD19 Se sobreexpresa CD56	Expresión de CD28 y pérdida de LFA-1 y VLA-5	Expresión de CD28 y pérdida de CD56
Cambios citológicos	Plasmoblastos en 15%	Crece # de plasmoblastos	Mayor # de plasmoblastos
Células malignas circulantes	<1%	Aumentan	Aumentan

Los factores de actividad osteoclástica como MIP1 α y la pérdida del equilibrio entre osteoprotegerina OPG y RANKL (ligando de osteoprotegerina) son los principales para el desarrollo de la enfermedad ósea del Mieloma ⁽⁴⁾. RANKL es producido por los osteoblastos y células del estroma medular, que estimulan a los osteoclastos y OPG es un inhibidor natural de RANKL. Los estrógenos y vitamina D3 regulan la expresión de RANKL por el estroma ⁽⁴⁾.

Cuadro clínico

El cuadro clínico suele presentarse con complicaciones como:

Lesiones osteolíticas que ocasionan dolor óseo, principalmente en espalda o pecho (66%), colapso vertebral con disminución de estatura, hipercalcemia en 15-20% de los casos, que se manifiesta con anorexia, náusea, vómito, poliuria, polidipsia, constipación, debilidad, confusión o estupor ^(2,5). Anemia, que se presenta en 68-80%, siendo la debilidad y la fatiga los síntomas principales y el signo más comúnmente encontrado es palidez ^(2,5). Insuficiencia renal, se presenta en 20-25% y se asocia a hipercalcemia o amiloidosis; agravada por la deshidratación, infección, AINES y medio de contraste radiológico ⁽²⁾. Las infecciones bacterianas recurrentes son frecuentes (la fiebre es rara si no es debida a infección) ^(2,5). El síndrome de hiperviscosidad debido a las altas concentraciones de inmunoglobulinas, en especial IgA, raramente se presenta por debajo de 4 centipoises de viscosidad relativa del suero, y es caracterizado por sangrado oral o nasal, visión borrosa, parestesias, cefalea o falla cardíaca congestiva.

Estas complicaciones suelen llevarlos a la muerte, aunque actualmente ya es mayor el número de casos que se detectan en fase asintomática o localizada ^(2,5,6,15,16), definida como enfermedad diagnosticada, sin presencia de síntomas, con menos de 4 lesiones osteolíticas y función renal normal ^(2,11).

Criterio Diagnóstico

El diagnóstico se establece demostrando la paraproteína sérica o urinaria (la elevación de la proteína M se presenta en 90% de los casos). La presencia de las lesiones líticas óseas, presente en 80% de los pacientes, son más frecuentes en vertebras, cráneo, caja torácica, pelvis, fémur y húmero proximal. La presencia de plasmocitomas ó la detección de células plasmáticas mayor a 10% en la médula ósea, Así como el aumento en las concentraciones en suero de beta-2 microglobulina, anemia normocítica normocrómica, disfunción renal o

hipercalcemia inexplicables ^(1,5), son otros parámetros de utilidad para sospechar el diagnóstico.

Las cadenas ligeras séricas aparecen solo si el paciente tiene falla renal severa ^(2,8). Las lesiones óseas, hipercalcemia y anemia están directamente relacionadas con la masa total de células de Mieloma ^(2,9).

Criterios diagnósticos para Mieloma Múltiple de Durie-Salmon.

Criterios Mayores

- Plasmocitosis en médula ósea (>15%) con expresión de una clase de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina.
- Componente M en suero, >3.5 g/dL de IgG o > 2.0g/dL IgA.
- Excreción urinaria de cadenas ligeras > 1 g/24h de una sola clase (κ o λ).
- Biopsia diagnóstica de plasmocitoma.

Criterios Menores

- A. - Menos de 15% de células plasmáticas en la médula, pero con predominio de una clase de cadena ligera de inmunoglobulina.
- B. - Un componente M cuantitativamente inferior al indicado antes.
 - Lesiones líticas en huesos u osteopenia radiológica inexplicable.
 - Disminución de inmunoglobulinas (no del componente M).
 - Anemia normocítica normocrómica inexplicable.
 - Concentraciones de microglobulina β_2 en el suero > 4mg/L.
 - Disfunción renal inexplicable.
 - Hipercalcemia inexplicable.

El diagnóstico de Mieloma requiere, por lo menos de un criterio mayor y otro menor, o de tres criterios menores, incluyendo los A y B

Diagnóstico Histopatológico

Existen características en la morfología de las células plasmáticas que sugieren el diagnóstico precoz de Mieloma Múltiple, pero aun no se estandarizan para tomarlos como criterios diagnósticos, estos cambios suelen ser aneuploidia con anomalías cromosómicas y evidencia histológica de remodelación ósea anormal ⁽²⁾. La identificación de inmunoglobulinas monoclonales en el citoplasma de las células plasmáticas con tinción de la inmunoperoxidasa, es útil para diferenciar las células plasmáticas monoclonales de la plasmocitosis debida a carcinoma metastásico o enfermedad hepática ⁽⁵⁾.

Pronóstico

El estadio en que se presenta la enfermedad de acuerdo con el criterio de Salmón-Durie, tiene un valor pronostico importante y este se determina por los niveles de beta 2 microglobulina, porcentaje de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas y anomalías en el cromosoma 13 ^(1,7).

La resonancia magnética ha mostrado afección de la columna vertebral en el 50% de pacientes con Mieloma Múltiple asintomático ^(2,10).

Estadio pronóstico del Mieloma Múltiple de Durie-Salmon.

Estadio I

1. Hemoglobina > 10g/dL
 2. Calcio sérico <12 mg/dL
 3. Sin lesiones líticas o con plasmocitoma solitario
 4. IgG < 5g/dL, IgA <3g/dL
 5. Proteína de Bence Jones <4g/24hrs
-

Estadio pronóstico del Mieloma Múltiple de Durie-Salmon.

Estadio II

No corresponde a estadio I o III

Estadio III

1. Hemoglobina <8.5 g/dL
2. Calcio sérico > 12 g/dL
3. Lesiones líticas
4. IgG >7 g/dL, IgA >5 d/dL
5. Proteína de Bence Jones >12g/24h

A. Si presenta función renal normal (creatinina <2 mg/dL)

B. Con función renal anormal (creatinina \geq 2g/dL)

Los pacientes asintomáticos en estadio I, función renal normal y ausencia de lesiones óseas, representan del 14 al 44%, puede manejarse sin quimioterapia y tienen una progresión de la enfermedad media entre 2 a 3 años, sin mostrar mayor tasa de respuesta total con la terapia temprana, y los pacientes asintomáticos que tienen al menos una lesión lítica en los rayos X tienen una progresión media de la enfermedad de 8 meses^(1,3,6). Se debe dar seguimiento cada 2 a 3 meses para determinar cuando hay progresión de la enfermedad y recibir tratamiento⁽¹⁾. Los signos de progresión de la enfermedad son la elevación de los niveles de paraproteína, caída de los niveles de hemoglobina, evidencia radiológica de lesiones óseas y un aumento en el porcentaje de infiltración a médula ósea⁽¹⁾.

Tratamiento

No todos los pacientes con criterios menores para MM deben tratarse; si hay duda para iniciar la quimioterapia se puede revalorar en 2 o 3 meses; algunos de estos pacientes pueden permanecer estables por periodos largos y no hay evidencia de ventajas al iniciar una terapia temprana ⁽⁵⁾.

Se define como remisión parcial (RP) a la disminución de la paraproteína en al menos 50% junto con la reducción de la proteinuria de Bence-Jones en más del 90% o menos de 0.2g/24hrs. Como remisión completa (RC) se define a la ausencia de componentes monoclonales séricos o urinarios por análisis de inmunofijación, junto con un nivel de células plasmáticas en médula ósea menor a 5% ^(1,6).

La quimioterapia en pacientes con Mieloma Múltiple, se da inicialmente con Melfalán y Prednisona (MP) o Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (VAD) ^(1,2); siendo el primero el estándar, ya que aunque otros son activos contra el Mieloma, no son más efectivos que MP y tienen más efectos colaterales. Aunque VAD no mejora la sobrevida, su principal ventaja puede ser la rápida inducción a la remisión ^(2,3,28,29,30).

El esquema MP con Melfalán a dosis de 6-8 mg/m²/d y Prednisona 40-60 mg/d por 4-7d a intervalos de 4-6 semanas produce una RP en aproximadamente 50-60% de los pacientes ^(1,5). El Melfalán se debe dar en ayuno, porque el alimento disminuye su absorción en al menos un 35%; si la creatinina sérica es mayor de 2 mg/dL se debe reducir la dosis inicial en 25% para prevenir su toxicidad, si no ocurre la citopenia, la dosis se debe aumentar ⁽⁵⁾.

En pacientes en quienes no se puede usar Prednisona por presentar riesgo elevado de efectos colaterales a los esteroides, o que serán tratados con

transplante autólogo de células madre, se puede usar Melfalán solo a dosis de 7-12 mg/m²/d por 4d cada 3-4 semanas ⁽¹⁾.

Existen también los esquemas de dosis elevadas (140 mg/m² IV) que pueden inducir remisión completa en 20-30% de los pacientes, pero causa mielosupresión severa y a veces irreversible, por lo que suele usarse como quimioterapia previa al transplante de médula ⁽²⁾, e incluso pueden usarse estas dosis en pacientes con falla renal ⁽³⁾; a dosis elevadas suele tener una mortalidad debida a toxicidad de 10% en pacientes recién diagnosticados y mayor a 20% en los que ya han recibido tratamiento ^(2,31,32,33).

Por lo menos deben de darse 3 ciclos de estos esquemas antes de descontinuarlos, porque a veces hay retraso en la respuesta, y los resultados en general se observen hasta después de 6 a 12 meses ⁽⁵⁾, debe de darse seguimiento de la biometría hemática cada 3 semanas ⁽⁵⁾.

El esquema VAD con Vincristina 0.4mg y Adriamicina a 9 mg/m² administrada en infusión continua por 4 días, junto con altas dosis de Dexametasona, produce una respuesta rápida en más de 80% de los pacientes con una tasa de RC de 10 a 25% ^(1,5). La sustitución por Doxorubicina a dosis de 40 mg/m² IV para 1hr un solo día, produce una eficacia similar con menos efectos colaterales como alopecia y requiere menos días de hospitalización ⁽¹⁾.

El uso de (VBMCP) Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida y Prednisona ha mostrado una RP en 70% de los pacientes ^(5,49,50).

El transplante autólogo de células madre (TACM) se a convertido en el tratamiento de elección en pacientes menores de 55 y hasta 65 años, en los últimos 10 años, ó como salvamento en pacientes refractarios al tratamiento inicial aunque en menor proporción en pacientes con Mieloma resistente multitratado ^(1,2,3). Se lleva a cabo después de realizar una aplasia inicial con esquema MP o VAD a dosis elevadas ^(1,2,3). Las células madre de sangre periférica (CMSP), son preferidas sobre las de médula ósea, porque restauran más rápido la hematopoyesis ^(34,35).

son cosechadas y tratadas con una combinación de quimioterapia y factores de crecimiento, por ejemplo: se cosechan CMSP durante 1-3 leucoféresis, seguido de altas dosis de Ciclofosfamida (2 g/m² IV el día 1 y 2) ó Melfalán (200 mg/m²) y después se administra factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (5µg/kg/d del día 5 hasta el último día de leucoféresis). La Aféresis se inicia al recuperarse las células CD34+ por arriba de >10⁷/L. Cada muestra es analizada por citometría de flujo para las células que expresan CD34 hasta que son recolectadas como mínimo 2x10⁷ células CD34+/kg ⁽¹⁾. Con el TACM se logra una tasa de RC mayor a 30%, incluso en pacientes refractarios al tratamiento convencional, con una supervivencia media posterior aproximada de 50 meses; y un riesgo de mortalidad medio por el procedimiento de 2-15% ⁽¹⁾. No se demostró aumento en el periodo libre de la enfermedad agregando radioterapia corporal total y sí aumento en los efectos secundarios ⁽³⁾. El trasplante temprano al diagnóstico es preferible porque se asocia con requerimientos de quimioterapia más cortos y menos efectos tóxicos⁽³⁾.

El trasplante alogénico de células madre (TAICM), es muy riesgoso para considerarlo, pero puede aprovecharse su potencial efecto de injerto contra Mieloma, para detener la progresión de la enfermedad ^(1,2,45,46,47). Se ha visto que en los pacientes que han experimentado compatibilidad de un donador fraterno, la supervivencia puede llegar a 50 meses ⁽¹⁾. Los beneficios de supervivencia libre de enfermedad, se dan principalmente por el efecto injerto contra Mieloma ^(1,2), pero pueden presentarse complicaciones hasta en 25-40% de mortalidad. Los que sobreviven al procedimiento pueden tener oportunidad hasta 60% de RC ⁽¹⁾.

Utilizando este mismo efecto se está estudiando el potencial beneficio de infusiones de linfocitos de donador (ILD) para erradicar las células residuales del tumor ⁽¹⁾.

El INF- α , como tratamiento agudo no ha demostrado mayor beneficio que el convencional, se ha utilizado como terapia de mantenimiento mostrando mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad (+ 4.4 a 15 meses aproximadamente) especialmente en los que no tuvieron RC de la enfermedad; No se observó diferencia importante en la supervivencia total ^(1,2,36,37,38,39,40,41). Así que se puede considerar su uso valorando el riesgo-beneficio tomando en cuenta los efectos citotóxicos del INF- α , especialmente en los pacientes que han recibido esquema de dosis elevadas, porque tienen menor carga residual de células de Mieloma ^(1,2). Otra terapia de mantenimiento es la Dexametasona sola a 2 mg/m² VO en la mañana por 4d mensualmente hasta la recaída, no se observó que fuera más efectivo que el uso de INF- α ^(1,2).

En la recaída de la enfermedad, las opciones son repetir la quimioterapia inicial o cambiar a otro esquema y considerar el TACM en pacientes elegibles ⁽¹⁾.

Los pacientes que han respondido a tratamiento con Melfalán inicialmente suelen responder bien nuevamente a Melfalán en 50% de los casos o a VAD ⁽¹⁾.

Los pacientes que han recibido VAD pueden responder a esquemas de Ciclofosfamida 1.8g/m² dos veces al día más VAD ⁽¹⁾.

En pacientes con autoinjerto previo puede valorarse un segundo TACM ⁽¹⁾.

En pacientes con enfermedad refractaria primaria a VAD puede aún responder a agentes alquilantes y viceversa ^(1,5); y pacientes refractarios a ambos pueden responder a dosis elevadas de Melfalán seguida de TACM que logran RC o RP en 22%, siempre y cuando se administre antes de que curse un año refractario a tratamiento; un período más prolongado disminuye las ventajas ⁽¹⁾.

El uso de Talidomida, a mostrado respuesta en pacientes refractarios hasta en 30% de los casos a dosis escaladas de 200 hasta 800 mg/d, teniendo una reducción de al menos 25% de la paraproteína en alrededor de 37% de los pacientes y 14% han logrado RC o RP muy buena. Y puede dar mejor resultado si se combina con Dexametasona o quimioterapia (Ciclofosfamida, Etoposido y Dexametasona), sin embargo, tienen riesgo elevado de efectos colaterales como somnolencia, constipación, temblor, xerostomía, neuropatía periférica, trombosis venosa profunda y pueden necesitar tratamiento concomitante con anticoagulantes ^(1,3,5,48).

PS-341 (Bortezomib) es un potente inhibidor selectivo de la proteasa 26S, inhibe directamente la proliferación e induce la apoptosis de las células humanas con Mieloma Múltiple, se superpone a la resistencia farmacológica y agrega actividad a la Dexametasona, con tasas de respuesta por arriba de 50%, hasta 85%, después de recibir tratamiento por 6 semanas ^(1,3,5).

Terapia de soporte

Para el manejo de la afección ósea resultante del incremento de la actividad osteoclástica, que no siempre resuelve con la respuesta a la quimioterapia, siempre se deben utilizar los Bifosfonatos, que inhiben la actividad osteoclástica previniendo el desarrollo de los monocitos a osteoclastos e induciendo su apoptosis, interfiere su adhesión al hueso, también induce la apoptosis de células con Mieloma in vitro y reduce la secreción de IL-6 por las células del estroma de la médula ósea ⁽¹⁾.

Clodronato (1,600 mg/d VO) reduce la formación de nuevas lesiones osteolíticas en 50%, en especial el Pamidronato, un bifosfonato de segunda generación, en conjunto con el tratamiento antimieloma ^(2,3,5,42,43,44).

El Zolendronato de tercera generación, es el más potente inhibidor de osteoclastos (4mg en infusión IV p/15min) ^(1,3).

La radioterapia en el manejo de lesiones líticas por Mieloma Múltiple que están asociadas a plasmocitoma extramedular es esencial (4000-4500 cGy) ⁽¹⁾, pero se recomienda limitarla a pacientes con dolor incapacitante que tienen un proceso focal bien definido que no responde a la quimioterapia y analgésicos ⁽⁵⁾.

Para el manejo de la anemia leve y moderada en pacientes con Mieloma Múltiple sin falla renal asociada, se ha demostrado la utilidad de la Eritropoyetina humana recombinante, disminuyendo los requerimientos transfusionales ^(1,3,5,51), especialmente en pacientes que previo al tratamiento, presentan niveles disminuidos de eritropoyetina sérica. La dosis de 5000 UI/d SC ó 150 UI/kg/3er día, aumenta por menos 1.8 a 2g/dL la Hb y elimina los requerimientos transfusionales ^(1,2).

El uso de estimulador de la formación de colonias de granulocitos, ha mostrado que puede elevar la cuenta de neutrófilos, sin embargo no tiene repercusión en la sobrevida ^(1,2).

El tratamiento soporte en la falla renal, inicialmente requiere sobrehidratación para mantener diuresis de 3L/día, corrección de la hipercalcemia, así como el tratamiento de cualquier infección ^(1,5). En cuanto al uso de plasmaferesis, la evidencia de su utilidad aun es controversial y 3 a 12% terminaran en diálisis ó hemodiálisis ⁽¹⁾. Puede ser necesaria la toma de biopsia renal para determinar si la nefropatía es por amiloidosis, por depósito de cadenas ligeras o necrosis tubular aguda ⁽¹⁾. Debido a que la vía de eliminación del Melfalán y Ciclofosfamida es renal, se prefiere iniciar con VAD o Dexametasona sola en aquellos pacientes con deterioro renal ⁽¹⁾.

La alcalinización de la orina suele ser útil ⁽⁶⁾.

El síndrome de hiperviscosidad puede ser manejado con plasmaferesis e hidratación ⁽⁵⁾.

La hipercalcemia debe manejarse con hidratación, preferentemente con solución salina isotónica y Prednisona 25mg c/6hrs, reducir y suspender a la brevedad, es efectiva en la mayoría de los pacientes y si persiste iniciar terapia con Pamidronato ⁽⁵⁾.

Se recomienda la aplicación de la vacuna Pneucococcica e Influenza, así como dar tratamiento oportuno a los cuadros infecciosos, cuando presenta fiebre, realizar urocultivo, hemocultivo y tomar Rx. de Tórax ⁽⁵⁾. El uso de TMP-SMX durante los 2 primeros meses de quimioterapia puede ser útil en reducir infecciones ^(5,52).

No olvidar el apoyo psicológico y emocional ⁽⁵⁾.

Planteamiento del Problema

La mayoría de los datos epidemiológicos proviene de la literatura extranjera, no contamos con datos nacionales completos sobre Mieloma Múltiple; más aun los datos varían entre las entidades de nuestro país, entre las instituciones y en los niveles de atención.

El Hospital Regional 1° de Octubre es un hospital de concentración en el que el servicio de Hematología recibe a los pacientes diagnosticados con esta patología en la zona norte del Distrito Federal, no contamos con una revisión sobre los datos epidemiológicos de los pacientes con esta enfermedad, que a su vez son necesarios para realizar nuevos protocolos de estudio con base en datos de nuestra población y para ser comparada con los resultados de la literatura extranjera.

Justificación

El Mieloma Múltiple es una enfermedad hematológica que representa el 10% de los cánceres hematológicos y es responsable del 1% de todas las muertes relacionadas con cáncer en los países de occidente, siendo una cifra significativa.

El hospital al ser considerado como regional recibe patología de tercer nivel lo que se refleja en el servicio de Hematología, por lo que resulta más "fácil" poder encontrar pacientes con esta enfermedad.

Sin embargo, a la fecha no contamos en el servicio con información del comportamiento clínico de esta patología. El conocimiento de dicho comportamiento puede hacer posible establecer planes de manejo propios del hospital.

Con los datos recabados será posible además analizar posteriormente la concordancia y las diferencias con la literatura extranjera.

Objetivos

1. Reportar el número de casos de Mieloma Múltiple, diagnosticados y valorados por el servicio de Hematología de este hospital en los pasados cinco años
2. Reportar el número de defunciones en estos pacientes con Mieloma Múltiple en el mismo lapso de tiempo
3. Establecer los siguientes datos epidemiológicos:
 - a. Síntomas más frecuentes en su aparición
 - b. Signos más frecuentes de presentación
 - c. Citología hemática a su diagnóstico y al presentar la defunción
 - d. Bioquímica sérica a su diagnóstico y al presentar la defunción
 - e. Inmunología sérica a su diagnóstico y al presentar la defunción
 - f. Presentación de lesiones líticas y fracturas patológicas observadas en los estudios de gabinete y su localización más frecuente
 - g. Porcentaje del infiltrado medular en el que presentan
 - h. Estadío diagnóstico en el que se presentan
 - i. Complicaciones más frecuentes observadas

Material y Método

Este estudio es descriptivo, retrolectivo, observacional de cohortes de pacientes atendidos en el servicio de Hematología del H. R. 1º de Octubre, ISSSTE desde marzo del 2000 a noviembre del 2005.

La primera fase del estudio relacionada a la revisión bibliográfica se efectuó mediante la búsqueda en la base de datos MDConsult Journals/Medline los artículos con las palabras clave "Mieloma Múltiple", obteniendo 3076 resultados; restringiendo la búsqueda a artículos de revisión en humanos adultos de 2003 a la actualidad, se obtuvieron 95 referencias. Se seleccionaron los más relevantes.

La identificación de los expedientes de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple, se realizó buscando el banco de datos de pacientes con Diagnóstico de Mieloma Múltiple diagnosticados y valorados por los médicos de Hematología en la consulta externa de Hematología y hospitalización de Medicina Interna del Hospital 1° de Octubre.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple diagnosticado o corroborado por los médicos hematólogos del Hospital 1° de Octubre
2. Mayores de 18 años
3. Expediente clínico completo:
 - a. Derechohabiente del ISSSTE
 - b. Reporte de datos que corroboren el diagnóstico de Mieloma Múltiple según criterios de Durie-Salmon.
 - c. Reporte de valoración y evolución de hematología

Criterios de exclusión

1. Diagnóstico en otra unidad no corroborado por el servicio de hematología del Hospital 1° de Octubre
2. Falta de seguimiento por el servicio de Hematología
3. En caso de defunción, falta del registro en el expediente
4. No contar con estudios de diagnóstico para cumplir criterios

Se creó una base de datos en el programa de Excel de Microsoft Office 2003, con los nombres de los pacientes recabados en la primera columna, a cada nombre se le asignó un renglón por cada registro de hospitalización.

Se asigno a las columnas restantes de manera individual, basado en los hallazgos más frecuentes encontrados en la literatura preexistente, las siguientes variables:

Sexo, edad, fecha de ingreso, presencia de debilidad, sangrado, cefalea, alteraciones de visión, parestesias, dolor óseo, otros síntomas, palidez, equimosis, tumoraciones, hinchazón por depósito de amiloide, síndrome de túnel del carpo, pápulas, equimosis, leucocitos séricos, hemoglobina, plaquetas, niveles de calcio sérico, creatinina, urea, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, globulinas, Inmunoglobulinas IgM sérica, IgA sérica, IgG sérica, beta-2 microglobulina, PCR, Leucocitos urinarios, bacterias en orina, levaduras en orina, cristales en orina, proteinuria, eritrocituria, depuración de creatinina en orina de 24hrs, proteinuria de 24hrs, proteína de Bence Jones en orina, Alteraciones en placa de tórax, Lisis u osteopenia en serie ósea, fracturas corroboradas por imagenología, Numero de células plasmáticas en el Aspirado de médula ósea, presencia de proteína de Bence Jones por electroforesis, reportes de biopsia de tumoraciones. Se agregaron columnas extras para llenar con los datos anteriores, las variables siguientes: Presencia de complicación por infección, falla renal, fractura, síndrome de compresión medular, plasmocitoma, amiloidosis, síndrome de hiperviscosidad, criterios diagnósticos encontrados, estadio de la enfermedad.

Se vació la información desde los expedientes y por método de paloteo se determino la frecuencia con que se presentaba cada variable cualitativa y el promedio de las cuantitativas, se marco posteriormente los valores encontrados al diagnóstico de la enfermedad y los encontrados en su hospitalización a la defunción, comparando las principales diferencias.

Beta-2 microglobulina	Cuantitativa	Continua
PCR	Cuantitativa	Continua
Leucocitos urinarios	Cuantitativa	Continua
Bacterias en orina	Cualitativa	Nominal
Levaduras en orina	Cualitativa	Nominal
Depuración de creatinina	Cuantitativa	Continua
Proteína de Bence Jones	Cualitativa	Nominal
Placa de tórax anormal	Cualitativa	Nominal
Lisis u osteopenia	Cualitativa	Nominal
Fracturas	Cualitativa	Nominal
Plasmocitos en médula ósea	Cuantitativa	Discreta
Bence Jones en electrofores.	Cualitativa	Nominal
Biopsia de tumoraciones	Cualitativa	Nominal
Complicación por infección	Cualitativa	Nominal
Síndrome medular	Cualitativa	Nominal
Plasmocitoma	Cualitativa	Nominal
Amiloidosis	Cualitativa	Nominal
Síndrome hiperviscosidad	Cualitativa	Nominal
Estadio de la enfermedad	Cualitativa	Nominal

Definiciones Operacionales

Mieloma Múltiple: Es una enfermedad clonal de células B, productoras de IgG o IgA usualmente, caracterizada por la acumulación de células plasmáticas, destrucción ósea e inmunodeficiencia, causando complicaciones como infecciones bacterianas recurrentes, anemia, lesiones osteolíticas e insuficiencia renal. Que se diagnóstica con los criterios de Durie-Salmon.

Mieloma Múltiple asintomático o indolente: Enfermedad sin presencia de síntomas, con menos de 4 lesiones osteolíticas y función renal normal.

Remisión parcial (RP): Disminución de la paraproteína en al menos 50% junto con la reducción de la proteinuria de Bence-Jones en más del 90% o menos de 0.2g/24hrs.

Remisión completa (RC): Ausencia de componentes monoclonales séricos o urinarios por análisis de inmunofijación junto con un nivel de células plasmáticas en médula ósea menor a 5%

Análisis Estadístico

Este estudio contemplo análisis de frecuencias, de distribución central y medidas de dispersión tanto paramétricas como no paramétricas

Resultados

Durante el periodo del 24 de marzo de 2000 al 14 de noviembre de 2005, se localizaron un total de 28 expedientes de pacientes que fueron valorados por el servicio de hematología del Hospital 1º de Octubre con diagnóstico de Mieloma Múltiple, del total de expedientes uno no fue localizado en el Archivo clínico.

La frecuencia de reporte de casos ha ido en aumento con un promedio de 4.8 casos por año, en un rango de 3 a 9 casos al año (Cuadro 1)

De los 28 pacientes valorados, 12 pacientes fallecieron en este periodo y de estos 7 (58.33%) fallecieron en la misma hospitalización en que se hizo el diagnóstico. Las causas principales de fallecimiento fueron: infección y/o sepsis, sangrado, e Insuficiencia renal (Cuadro 2).

La distribución según el sexo fue discretamente con predominio del masculino, con una relación 1:0.86 (Cuadro 3).

El promedio de edad de aparición fue de 60.2 años con un rango de 42 a 85 años, la mayor incidencia fue entre 60 y 64 años y el 50% de los pacientes esta comprendido en el rango de 50 a 64 años (Cuadro 3).

Los síntomas más frecuentes fueron la debilidad 89.2%, el dolor óseo 57.14% de predominio lumbosacro y el sangrado de predominando epistaxis y tubo digestivo; y el signo más frecuente fue la palidez 64.28%. (Cuadro 4).

De los resultados de laboratorio comparados en la hospitalización de los pacientes que fallecieron con los basales obtenidos al diagnóstico solo se observo diferencia significativa en los siguientes: Se observó leucopenia ($< 4 \times 10^3$ leucocitos/mm³) en

25% de los pacientes al diagnóstico y 50% al ingreso de la ocasión en que fallecieron.

La hemoglobina promedio al diagnóstico fue 9.33 y 6.81 mg/dL en la hospitalización de la defunción, remarcando los que tenían hemoglobina menor de 6 mg/dl corresponden a 16% de las registradas al diagnóstico y 50% al ingreso de los que fallecieron. La creatinina al diagnóstico promedio fue de 3.39 y 3.45 mg/dL registrada al ingreso de la hospitalización de la defunción. El promedio de la urea al diagnóstico fue 57.6 y 78.2 mg/dL en su hospitalización al fallecer. La albúmina diagnóstica con promedio de 3.15 mg/dL y al ingreso de la hospitalización al fallecer de 2.25 mg/dL, pero las que eran inferiores a 3g/dL se presentaron en el 47.2% al diagnóstico y 88.88% en el internamiento de los que fallecieron. Los tipos de inmunoglobulina monoclonal tuvieron predominio de la IgG en 53% e IgA en 25%, sin embargo hubo 6 casos (21.4%) en los que no se determinó. La proteína de Bence Jones en orina se encontró en 4/11 36.36% pacientes (cuadro 5).

En otros estudios de imagenología se encontró lisis ósea en 67.8% de los pacientes y en el Aspirado de médula ósea el promedio de células plasmáticas encontradas fue de 39.7% al diagnóstico y de los que fallecieron presentaban un promedio de 53.3% al momento del diagnóstico. Por biopsia, se encontró plasmocitoma en 3 pacientes (10.71%) (Cuadro 6).

En cuanto a las complicaciones, presentaron por lo menos en alguna ocasión 11 pacientes (39.28%), de las que predominaron las de vías urinarias, seguidas de neumonía y luego tejidos blandos. Hubo falla renal en 5 pacientes (17.8%) que ya la presentaban desde su diagnóstico. Fracturas patológicas en 6 (21.42%), síndrome de compresión medular en 1 (3.5%) (Cuadro 7).

El estadio pronóstico de Durie-Salmon encontrado más frecuentemente fue el IIIA con 40.75% (Cuadro 8).

Las variables de PCR y Beta-2 Microglobulina, no pudieron valorarse, porque no se realizaba de manera consistente como método diagnóstico.

Discusión

El hospital 1° de Octubre es un hospital regional, considerado de tercer nivel, por lo que se concentran las patologías de subespecialidad, incluyendo Hematología; lo que nos permitió encontrar un total de 28 casos de Mieloma Múltiple.

Los resultados epidemiológicos no muestran mucha variabilidad con respecto de la literatura preexistente ^(1,2,3,5,6). Se observó un aumento en la frecuencia de presentación de los casos por año, probablemente por los avances en los medios recursos diagnósticos.

No fue posible determinar la sobrevida de los pacientes por no tratarse de un estudio longitudinal, lo que puede ser motivo de un nuevo estudio.

Se observó similar comportamiento en el promedio de edad de aparición, predominio del género ^(1,2,5). Y por tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudieron recolectar datos que no se registraron como historia familiar, exposición laboral, para la búsqueda de factores predisponentes ^(2,5), lo que podría realizarse en estudios longitudinales posteriores.

Se observó que los pacientes que fallecieron al ingreso de su última hospitalización en comparación con los resultados basales al diagnóstico, que predominó una reducción en la hemoglobina por debajo de 6 mg/dL, Leucopenia menor a 4000 células/ml, y Albúmina menor de 3 mg/dL, especialmente en pacientes que al diagnóstico presentaron más de 40% de células plasmáticas en médula ósea. Estos datos son útiles para establecer si estas variables al momento del internamiento de un paciente con Mieloma Múltiple tienen relación pronóstica con el riesgo de mortalidad en esa hospitalización, ya sea por relación indirecta con el estado nutricional o de infiltración corporal; por lo que es conveniente realizar un nuevo estudio al respecto.

Conclusiones

Es conveniente tener una base de datos, para extender la revisión a otros hospitales de concentración para obtener resultados más apegados a la realidad. Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no se puede determinar la relación pronóstica de mortalidad al momento del ingreso a hospitalización, por lo que convendría extender la línea de investigación y hacer la revisión. Esta información es útil para la realización de los estudios posteriores de Mieloma Múltiple en nuestra población.

Cuadro 3. Distribución por rango de edad de acuerdo al género

Rango de edad (años)	Masculino	Femenino	Total
0 a 44	0	2	2
5 a 49	2	1	3
10 a 54	3	2	5
15 a 59	2	1	3
20 a 64	5	1	6
25 a 69	2	1	3
30 a 74	0	3	3
35 a 79	1	0	1
40 a 84	0	1	1
45 a 89	0	1	1
Total	15	13	28

Cuadro 4. Frecuencias de signos y síntomas

<i>Síntoma o signo</i>	<i>Frecuencia en pacientes</i>
Debilidad	25
Dolor óseo*	16
Lumbosacro	9
Tórax	3
Cadera	3
Miembros pélvicos	3
Columna dorsal	2
Generalizado	2
Columna cervical	1
Miembros torácicos	1
Sangrado	5
Epistaxis	2
Tubo digestivo	2
Transvaginal	1
Palidez	18

* Los pacientes que presentaron dolor óseo, pudieron referirlo en más de una localización

Cuadro 5. Promedios de datos bioquímicos al momento del diagnóstico y los que fallecieron

	<i>Al momento del diagnóstico (n=28)</i>	<i>Pacientes que fallecieron (n=12)</i>
Leucocitos (promedio x10 ³)	7.79	5.07
Leucopenia	6/24 (25%)	5/10 (50%)
Hemoglobina (promedio mg/dL)	9.33	6.81
Menos de 12 mg/dL	20/25 (80%)	-
Menos de 6 mg/dL	4/25 (16%)	6/12 (50%)
Plaquetas (mm x 10 ³)	204.08	143.18
Calcio (promedio mg/dL)	9.46	-
Hipercalcemia (>10 mg/dL)	6/28 (21.4%)	-
Creatinina (promedio mg/dL)	3.39	3.45
Urea (promedio mg/dL)	57.6	78.2
Acido Úrico (promedio mg/dL)	6.47	5.84
Proteínas Tot. (promedio mg/dL)	8.9	7.88
Albúmina (promedio mg/dL)	3.15	2.25
Menos de 3 mg/dL	11/23 (47.82%)	8/9 (88.88%)
Globulinas (promedio mg/dL)	5.84	5.58
Immunoglobulina monoclonal		
IgG (g/dL)	15/28 (53.57%)	
IgA (g/dL)	7/28 (25%)	
No determinada	6/28 (21.42%)	
Depuración de creatinina (ml/min)	53.27	
Proteína de Bence Jones	4/11 (36.36%)	

Cuadro 6. Resultados de imagenología, aspirado de médula ósea y biopsia

<i>Variable medida</i>	<i>Resultado</i>
Lisis ósea	19/28 (67.8%)
Plasmocitos en AMO (% promedio)	39.7%
De los pacientes que fallecieron (% promedio)	53.3%
Plasmocitoma	3/28 (10.71%)

Cuadro 7. Frecuencia de las complicaciones

<i>Complicación (localización)</i>	<i>Frecuencia (da localización)</i>	<i>Porcentaje</i>
Infeciosa	11/28	39.28%
Vías urinarias	8	
Neumonía	7	
Tejidos blandos	2	
Bronquitis crónica agudizada	1	
Falla renal	5	17.8%
Fractura patológica	6	21.42%
Compresión medular	1	3.5%

Cuadro 8. Frecuencia del estadio pronóstico al diagnóstico de Durie - Salmon

<i>Estadio pronóstico</i>	<i>Frecuencia</i>
IA	5/27 (18.5%)
IB	0
IIA	5/27 (18.5%)
IIB	1/27 (3.75%)
IIIA	11/27 (40.75%)
IIIB	5/27 (18.5%)

Bibliografia

1. Evangelos Terpos, Jane F. Apperley, Diana Samson, Amin Rahemtulla. Management of multiple myeloma. *Heama* 2002; 5(1): 24-38
2. Bataille R, Harousseau JL. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1657-1664.
3. Ambuj Kumar, Thomas Loughran, Melissa Alsina, Brian GM Durie, Benjamin Djulbegovic. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 293-304
4. Sonja Seidl, Hannes Kaufmann, Johannes Drach. New insights into the pathophysiology of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003; 4: 557-64
5. Robert A. Kyle, MD. Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma in the Elderly. *Clinical Geriatrics* Vol.10, No. 11, Noviembre 2002, p.47-56
6. Bhawna Sirohi, Ray Powles. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363: 875-87
7. Greipp RP, Kyle RA. Clinical, morphological and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering myeloma. *Blood* 1982; 62: 161-71.
8. Durie BGM, Salmon SE. Multiple myeloma, macroglobulinaemia and monoclonal gammopathies. In: Hoffbrand AV, Brain MC, Hirsh J, eds. *Recent advances in haematology*. No. 2. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1977:243-61.
9. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36:842-54.
10. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL. Prognostic Significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma *J Clin Oncol* 1995; 13:251-6

11. Dimopoulos MA, Mouloupoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *Am Med* 1993;94:57-61
12. Harada H, Kawano MM, Huang N. Phenotypic difference of normal plasma cells from mature myeloma cells. *Blood* 1993; 81: 2658-63.
13. Salomon SE. Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin Haematol* 1973;10:135-44.
14. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985; 66:380-90.
15. Barlogie B, Alexanian R, Gehan EA, Smallwood L, Smith T, Drewinko B. Marrow cytometry and prognosis in myeloma. *J Clin Invest* 1983;72:853-61.
16. Tricot G, Barlogie B, Jagannath S. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995;86:4250-6.
17. Bakkus MHC, Heirman C, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K. Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intraclonal variation. *Blood* 1992;80:2326-35.
18. Ralph QM, Brisco MJ, Joshua DE, Brown R, Gibson J, Morley AA. Advancement of multiple myeloma from diagnosis through plateau phase to progression does not involve a new B-cell clone: evidence from the Ig heavy chain gene. *Blood* 1993;82:202-6.
19. Drewinko B, Alexanian R, Boyer H, Barlogie B, Rubinow SI. The growth fraction of human myeloma cells. *Blood* 1981;57:333-8.
20. Greil R, Fasching B, Loidl P, Huber H. Expression of the c-myc protooncogene in multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: an in situ analysis. *Blood* 1991;78:180-91.
21. Corradini P, Ladetto M, Voena C. Mutational activation of N- and K-ras oncogenes in plasma cell dyscrasias. *Blood* 1993;81:2708-13.

22. Neri A, Baldini L, Trecca D, Cro L, Polli E, Maiolo A. P53 gene mutations in multiple myeloma are associated with advanced forms of malignancy. *Blood* 1993;81:128-35.
23. Witzig TE, Dhodapkar MV, Kyle RA, Greipp PR. Quantification of circulating peripheral blood plasma cells and their relationship to disease activity in patients with multiple myeloma. *Cancer* 1993;72:108-13.
24. Kawano M, Hirano T, Matsuda T. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988; 332:83-5.
25. Klein B, Zhang XG, Jourdan M. Paracrine but not autocrine regulation of myeloma-cell growth and differentiation by interleukin-6. *Blood* 1989;73:517-26.
26. Hardin J, MacLeod S, Grigorieva I. Interleukin-6 prevents dexamethasone-induced myeloma cell death. *Blood* 1994;84:3063-70.
27. Carter A, Merchav S, Silvian-Draxler I, Tatarsky I. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in human multiple myeloma. *Br J Haematol* 1990;74:424-31.
28. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-9.
29. Rivers SL, Patno ME. Cyclophosphamide vs melphalan in treatment of plasma cell myeloma. *JAMA* 1969; 207: 1328-34.
30. Medical Research Council. Myelomatosis: comparison of melphalan and cyclophosphamide therapy. *BMJ* 1971; 1: 640-41.
31. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L. Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma. *Blood* 1988;72: 2015-9.
32. Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 1994;12: 764-8.
33. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP. Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood* 1992;79:2827-33

34. Harousseau JL, Attal M, Divine M. Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on Autologous Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood* 1995;85:3077-85.
35. Attal M, Harousseau J-L. Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38: 226-30.
36. Mandelli F, Avvisati G, Amadori S. Maintenance therapy with recombinant interferon alfa-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990;322:1430-4.
37. Salmon SE, Crowley JJ, Grogan TM, Finley P, Pugh RP, Barlogie B. Combination chemotherapy, glucocorticoids, and interferon alfa in the treatment of multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:2405-14.
38. Westin J, Rödger S, Turesson I, Cortelezzi A, Hjorth M, Zador G. Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomised study. *Br J Haematol* 1995;89:561-8.
39. Browman GP, Bergsagel DE, Sicheri D. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2354-60.
40. Peest D, Deicher H, Coldewey R. A comparison of polychemotherapy and melphalan/prednisone for primary remission induction, and interferon-alpha for maintenance treatment, in multiple myeloma: a prospective trial of the German Myeloma Treatment Group. *Eur J Cancer* 1995;31A:146-51.
41. Ludwig H, Cohen AM, Polliack A. Interferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. *Ann Oncol* 1995;6:467-76.
42. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
43. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992;340:1049-52. [Erratum, *Lancet* 1992;340:1420.]

44. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
45. Attal M, Harousseau J-L, Stoppa A-M. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
46. Imrie K, et. Al. The role of high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma: a practice guideline of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 2002; 136: 619-29.
47. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-93.
48. Barlogie B, Zangari M, Tracey S. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38: 250-59.
49. Case DC Jr, Lee DJ 3rd, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. *Am J Med* 1977;63(6):897-903.
50. Oken MM, Harrington DP, Abramson N. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: Results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479. *Cancer* 1997;79(8):1561-1567.
51. Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113(1):172-179.
52. Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996;100(6):624-628.