



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**



**MIELOMA MULTIPLE UNA REVISION DE 5 AÑOS
EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO Y COMPARACION
CON LA LITERATURA MUNDIAL**

TESIS

PARA OBTENER TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. CLAUDIA AVILA GARCIA

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

JUNIO 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).

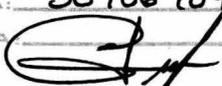
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Claudia Avila García

FECHA: 30/06/04

FIRMA: 



DR. AQUILES AYALA RUIZ
 Director de Investigación y enseñanza.

[Handwritten signature]

SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL JOAQUIN DE MEXICO
 DIRECCION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA



DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
 Jefe de división de enseñanza.

[Handwritten signature]

SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL JOAQUIN DE MEXICO
 DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO.
 Titular del curso de Medicina Interna.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

DR. JORGE CRUZ RICO.
 Jefe del servicio de Hematología.
 Tutor de tesis

[Handwritten signature]

SECRETARIA DE SALUD
 HOSPITAL JOAQUIN DE MEXICO
 DIRECCION DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS Y AMIGOS:

Dr. José Manuel Conde. Manuel Poblano. José S Maldonado.

Jorge Cruz Rico.

De los cuales aprendí el tesón, la fortaleza, así como el interés y el amor por los pacientes.

A MIS PADRES Y A DIOS

Por darme la vida y la oportunidad de conocer y ahora disfrutar de una de las mejores profesiones del mundo. Les debo todo lo que soy.

A MI HERMANA

Por su apoyo, comprensión y estar conmigo en todo momento.

A GABRIEL

Por todo el amor y apoyo que me ha brindado durante toda mi carrera.

INDICE

1.0 Antecedentes.....	1.
2.0 Delimitación del problema.....	4.
3.0 Resultados Mieloma Múltiple.....	7.
3.1 Manifestaciones Clínicas.....	7.
3.2 Diagnostico.....	14.
3.3 Formas clínicas.....	17.
3.4 Pronostico.....	18.
3.5 Marcadores pronostico.....	19.
3.6 Tratamiento.....	20.
4.0 Discusión.....	23.
5.0 Conclusiones.....	26.
6.0 Bibliografía.....	27.

1.0 ANTECEDENTES

Los trastornos de las células plasmáticas son un grupo de enfermedades neoplásicas, o potencialmente neoplásicas, que se relacionan con la proliferación de una clona aislada de células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas derivadas de la serie de células B de inmunocitos.¹

El mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas, mielomatosis, o enfermedad de Kahler) es el proceso maligno más importante de los plasmocitos, que se caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona aislada de células plasmáticas encargadas de producir una inmunoglobulina monoclonal (componente M)¹.

La enfermedad fue descrita hace alrededor de 135 años por Dalrymple, Bence Jones y McIntire.

Aunque la médula ósea es el sitio primario de origen de los plasmocitos, la infiltración con plasmocitos malignos puede producirse en cualquier órgano.

La característica principal de la enfermedad es la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero y/o la orina en el 99% de los pacientes.

La etiología del mieloma múltiple es desconocida; se observó que esta enfermedad aparecía con mayor frecuencia en las personas expuestas a radiación de las cabezas nucleares en la segunda guerra mundial, al cabo de un periodo de latencia de 20 años. No existen pruebas directas de la intervención de los oncogenes en el mieloma humano en algunos casos se ha descrito una expresión exagerada de los genes *myc* o *ras*. Las investigaciones clínicas y epidemiológicas indican que está asociada con dosis altas y dosis bajas de radiación (crónica) así como también en ciertas exposiciones ocupacionales a pesticidas, metales, plásticos, caucho, productos derivados del petróleo y asbesto: encontrándose una frecuencia excesiva de mieloma múltiple en los trabajadores de la industria de la madera y del cuero, los granjeros, trabajadores de granos y los pintores; también se ha presentado mieloma múltiple en los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.²⁶

Según los datos más recientes de incidencia en los EE.UU. el mieloma múltiple es responsable del 1.1% de los procesos malignos de la población blanca y del 2.1% de la población negra. La incidencia promedio anual ajustada según la edad para el mieloma múltiple es de 4.3 y 3 por 100 mil para los varones y mujeres blancos y de 9.6 y 6.7 por 100 mil para los hombres y mujeres negros respectivamente.²⁶ El mieloma múltiple es el proceso linfoproliferativo más frecuente entre los negros representando el 29.7%; en cambio, en los blancos, el mieloma múltiple ocupa el segundo lugar como proceso maligno linfoproliferativo más frecuente 13.7%.

La característica típica del mieloma múltiple es su aparición en edad avanzada con una media de 68.4 años en los hombres y de 69.8 en las mujeres menos del 2% de los pacientes tienen menos de 40 años en el momento de su diagnóstico. El factor de riesgo más importante para el mieloma múltiple es sin duda la edad avanzada, que puede estar relacionada con una pérdida de las funciones reguladoras inmunes.⁹

La predisposición racial también puede reflejar el hecho de que los negros normalmente tienen niveles más elevados de inmunoglobulinas que los blancos, lo cual sugiere que la probabilidad de transformación maligna de la población de linfocitos B con riesgo mayor.

Si bien la secreción no regulada de inmunoglobulinas isotípicas es la característica principal del mieloma múltiple, existe una profunda supresión concomitante de la síntesis de anticuerpos por partes de las células normales secretoras de inmunoglobulinas, lo cual hace que los pacientes con mieloma múltiple sean muy susceptibles a las infecciones bacterianas.

Dado que la inmunidad mediada por células prácticamente no está afectada, no existe una mayor tendencia a las infecciones micóticas y virales. La alteración de la producción de anticuerpos normales se debe principalmente por un aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas normales

y clonales y la secreción por parte de los plasmocitos de un factor que se fija a los macrófagos normales y los estimula liberar una proteína soluble capaz de suprimir la función de los linfocitos B.

Las células del mieloma pueden expresar diversos receptores (IL-5, IL-6, Interferón alfa y glucocorticoides). La IL-6 es uno de los principales factores de crecimiento y diferenciación en el mieloma. Se encuentran niveles séricos más elevados de IL-6 en los mielomas activos que en los mielomas indolentes.⁵

Las citocinas desempeñan un papel importante en la destrucción ósea, la característica típica del mieloma múltiple. Se ha descubierto la presencia de una elevada expresión de RNAm y la secreción en el sobrenadante de médula ósea de IL-1B y del factor alfa de necrosis tumoral y ambos pueden actuar como factores activadores de osteoclastos.

Muchas de las características del mieloma múltiple se deben a que el predominio de plasmocitos en la médula ósea y la acumulación de los derivados productos secretados, incluidos la inmunoglobulina monoclonal, ejercen numerosos efectos sistémicos y locales. Las características sistémicas están determinadas en parte por el tipo de proteína monoclonal producida por los plasmocitos y puede producir moléculas completas de inmunoglobulinas, solo cadenas pesadas o livianas o ninguna otra proteína monoclonal. En ocasiones se producen dos o más proteínas monoclonales (gammapatías biclonales o triclonales).⁵

Otras manifestaciones importantes están relacionadas con la disfunción de la médula ósea, e incluyen anemia, trombocitopenia, neutropenia, disminución de los niveles de inmunoglobulinas normales (hipogammaglobulinemia) y disfunción renal.

Alrededor del 80% de los pacientes con mieloma múltiple presentan como síntoma más importante dolor óseo (en particular en la región lumbar, la pelvis y caja torácica). En la mayoría de los pacientes se asocia con múltiples lesiones líticas individuales. Algunos presentan solo una lesión osteolítica o una osteopenia difusa que se asemeja a una osteoporosis. El dolor óseo puede ser gradual, durar semanas o meses o desarrollarse en forma brusca y puede estar asociado con fracturas.

El dolor suele provocarse por el movimiento y no ocurre por la noche excepto al cambiar de posición. Es posible que la estatura del enfermo este reducida varios centímetros por colapso vertebral. La anemia aparece en cerca del 80% de los pacientes con mieloma, suele ser normocromica-normocítica y está en relación con la infiltración de la médula ósea normal por las células tumorales proliferantes, y con la inhibición de la hematopoyesis por los factores de elaboración de las células tumorales. Además la presencia de una hemólisis leve también puede contribuir a la anemia.

Algunos pacientes llegan a presentar anemia megaloblástica debido al déficit de ácido fólico y vitamina B12. La granulocitopenia y la trombocitopenia suelen ser raras. Las anomalías de la coagulación pueden aparecer debido a la incapacidad de las plaquetas recubiertas de anticuerpos para funcionar adecuadamente, o a la interacción del componente M con los factores de coagulación I, II, V, VII y VIII.

La insuficiencia renal se produce casi en el 25% de los pacientes con mieloma y en más de la mitad de estos enfermos existe algún tipo de alteración renal. Hay muchos factores coadyuvantes.

La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal. Los depósitos glomerulares de amiloide, la hiperuricemia, las infecciones recurrentes y la infiltración ocasional del riñón por las células del mieloma pueden contribuir también a la disfunción renal. No obstante, casi siempre existe una lesión tubular asociada a la excreción de cadenas ligeras. Normalmente las cadenas ligeras son filtradas, reabsorbidas en los túbulos y catabolizadas. Al aumentar la cantidad de cadenas ligeras que alcanzan el túbulo, las células tubulares se ven sobrepasadas por estas proteínas y se produce una lesión tubular directa y por los efectos tóxicos de las cadenas ligeras o indirectas por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La manifestación más precoz de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi (una acidosis tubular de tipo II) con aumento en la pérdida de glucosa y aminoácidos, y alteraciones en la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina.²³

La proteinuria no se acompaña de hipertensión, y esta compuesta casi en su totalidad por cadenas ligeras. Por lo general en la orina hay muy poca albúmina debido a que la función glomerular suele ser normal. Cuando se afectan los glomérulos, la proteinuria no tiene ese carácter selectivo.

Los síntomas de hiperviscosidad aparecen en niveles de 5 a 6, que suelen alcanzar en niveles de paraproteína de alrededor de 40 g/L de IgM, 50 gr IgG y 70 gr/L de IgA. Puede producir cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatías.

Las lesiones óseas y el colapso vertebral pueden ocasionar compresión de la médula espinal, dolor radicular y pérdida del control intestinal y vesical.

La tríada clásica del mieloma múltiple para su diagnóstico consiste en plasmocitosis en la médula ósea (mayor 10%), lesiones óseas líticas y un componente M en la orina, suero o en ambos. El componente sérico M es IgG en el 53%, IgA en el 25% e IgD en el 1% de los pacientes; el 20% de los pacientes presentan únicamente cadenas ligeras en el suero y orina. En menos del 1% de los pacientes no se identifica un componente M. Aproximadamente las dos terceras partes de los pacientes con componente M en el suero presentan también cadenas en la orina.²⁶

El plasmocitoma óseo solitario tiene los siguientes criterios diagnósticos: 1) presencia de un tumor óseo solitario, 2) Histológicamente células plasmáticas en la biopsia, 3) ausencia de células de mieloma en los exámenes de la médula ósea, 4) ausencia de un componente monoclonal o presencia de un componente monoclonal reducido (solo detectable por medio de inmunoelectroferesis o inmunifijación) que desaparezca después de la cirugía o la radioterapia y 5) niveles de inmunoglobulinas o niveles reducidos que aumentan hacia los niveles normales después de la cirugía o radioterapia.

2.0 DELIMITACION E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es considerado como el proceso maligno más importante de los plasmocitos, donde aproximadamente el 15% de los pacientes fallecen durante los tres primeros meses tras el diagnóstico y posteriormente la tasa de mortalidad anual es de aproximadamente del 15%.⁵

Habitualmente, la enfermedad tiene una evolución crónica durante dos a cinco años antes de que aparezca a fase terminal aguda que suele caracterizarse por pancitopenia con una médula ósea celular refractaria al tratamiento.

En virtud de que es un padecimiento que involucra a varios servicios (Neurología, Traumatología y Ortopedia, Hematología, Medicina Interna Oncología, Patología) debe considerarse un protocolo que involucre a todos estos Servicios y así proporcionar una mayor asistencia a este grupo de enfermos de tal forma que quizá sea factible la formación de una clínica de mieloma múltiple.²³

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS:

Proponer alternativas a la resolución del problema detectado.

El mieloma múltiple es un padecimiento grave y cada vez más frecuente que amerita un diagnóstico temprano, para poder instalar un tratamiento adecuado.

OBJETIVO GENERAL:

Realizar una investigación clínico, diagnóstica y terapéutica de los pacientes ingresados en el Hospital Juárez de México con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

Identificación de pacientes con MM, tratamiento, técnicas diagnosticas, sobrevida y compararlos con la literatura mundial.

ACCIONES A EJECUTAR:

Las acciones a ejecutar en éste protocolo son a largo plazo, e incluirá desde la captación de los pacientes, así como la realización de los estudios tanto de laboratorio como de gabinete necesarios para la realización del diagnóstico de los mismos.

DETERMINACIÓN DE VARIABLES:

Dentro de las variables cualitativas a utilizar serán el sexo, la edad, la raza.

En cuanto a las cuantitativas serán: Peso, talla.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La muestra estará conformada por todos los pacientes ingresados en el Servicio de Hematología con DX de Mieloma Múltiple.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

REPLICATIVO

TRANSVERSAL

NO EXPERIMENTAL

ESTUDIO DE CASOS

PROSPECTIVO-RETROSPECTIVO

CLINICO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE ELIMINACIÓN PARA EL ESTUDIO.

Se incluirán en el protocolo aquellos pacientes con el diagnóstico de Mieloma Múltiple y/ o plasmocitoma solitario.

Se eliminarán del mismo aquellos pacientes que no cuenten con dicho diagnóstico.

MATERIAL Y METODOS:

En cuanto a las técnicas iniciales para la identificación de nuestros pacientes incluiremos una buena Historia Clínica, así como una adecuada exploración física para la identificación de los mismos.

El diagnóstico del MM se basa en los siguientes hallazgos; aumento en el número de células atípicas o inmaduras en médula ósea o plasmocitoma histológico.

2. - Pacientes con presencia de una proteína M en tejido conectivo enfermo, enfermedad hepática, carcinoma metastásico o infecciones crónicas serán excluidos. Los pacientes con gammopatía monoclonal de significado incierto, y leucemia de células plasmáticas también serán excluidos. Posteriormente echaremos mano de los estudios de laboratorio dentro de los cuales utilizaremos además de los básicos como son: (BH, Q.S, E.S, TP, TPT, Funcionales hepáticas), los más específicos para dicha patología como son: (Determinación de inmunoglobulinas, Proteína de Bence Jones, Inmunolectroforésis de proteínas y B2 microglobulina. Así mismo para determinar la cantidad de infiltración de MO. Necesitaremos de la colaboración de patología.

Para determinar la extensión ósea de tal proceso mórbido se requerirá tanto de radiografías, así como estudios más especializados de medicina nuclear.

Para diagnosticar a cada paciente nos apoyaremos en los siguientes criterios de diagnósticos.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE

CRITERIOS MAYORES:
I Plasmocitoma demostrado por biopsia.
II Plasmocitosis medular > 30%
III Componente M > 35 g/l (IgG), 20 g/l (IgA), o cadenas ligeras en orina > 1 g/ 24 hrs en ausencia de amiloidosis
CRITERIOS MENORES:
a) Plasmocitosis medular entre el 10 y el 30 %
b) Componente M de menor cuantía que en criterio mayor III
c) Lesiones osteolíticas
d) Descenso de inmunoglobulinas policlonales de IgG < 600 mg/ dl, IgA < 100 mg/ dl, o IgM < 50 mg/ dl.
El diagnóstico se establece cuando un paciente sintomático presenta alguno de los siguientes criterios:
1 I-b, I-c, I-d. (I-a no es suficiente).
2 II-b, II-c, II-d.
3 III-a, III-c, III-d.
4 a-b-c, a+b+c.
SWOG Southwest Oncology Study Group

Así como tomar en cuenta y basarnos en los diferentes sistemas de estadificación, para clasificar a cada uno de nuestros pacientes. La estadificación de los pacientes con Mieloma Múltiple es un sistema de tipo funcional que trata de pronosticar la supervivencia y se basa en una serie de datos clínicos y de laboratorio. Estos rasgos los distinguen de los sistemas de estadificación anatómica que se emplea para los tumores sólidos. Basándose en la hemoglobina, el calcio, el componente M y el grado de afectación esquelética, se calcula si la masa tumoral de todo el cuerpo es baja (estadio I, estadio II, o estadio III) A continuación se dividen los estadios basándose en el estado de la función renal (A: si la creatinina sérica es < de 2 mg / dl. B: si la creatinina sérica es > de 2 mg/ dl).

SISTEMA DE ESTADIFICACION DE MIELOMA MÚLTIPLE DURIE Y SALMON

ESTADIO	CRITERIOS	MASA TUMORAL ESTIMADA X 10 (12) cel/m2
I	Todos los siguientes 1.- Hemoglobina > 100g/dl (10g/dl) 2.- Calcio sérico < 12 mg/dl 3.- Radiología ósea normal. 4.-Producción escasa de componente M a) IgG < 50g/ dl (5g/dl) b) IgA < 30 g/dl (3g/dl) c) Cadenas ligeras en orina <4g/24 hrs	< 0.6 (baja)
II	No cumplen criterios de los estadios I ni II	0.6- 1.20
III	Uno o más de los siguientes: 1.- Hemoglobina < 8.5g/ dl. 2.-Calcio sérico > 12 mg/dl 3.- Lesiones osteolíticas intensas 4.- Producción intensa de componente M. IgG > 7g/dl IgA > 5 g/dl Cadenas ligeras en orina > 12 g/ 24 hrs.	>1.20 (alta)

ESTADIFICACION SEGÚN NIVELES SERICOS DE CREATININA

<i>NIVEL</i>	<i>ESTADIO</i>	<i>SUPERVIVENCIA MEDIA EN MESES</i>
A < 2 mg/ dl	IA	61
B > 2 mg/ dl	IIA, B	55

3.0 RESULTADOS MIELOMA MULTIPLE

Se tomaron un total de 61 pacientes ingresados en el HJM con el diagnóstico de Mieloma Múltiple, en un periodo comprendido entre 1995-2000.

Dentro de la literatura mundial se menciona que en el momento del diagnóstico, la mediana de edad es de 68 años y se considera un proceso raro por debajo de los 40.

Dentro de nuestra población, las edades fluctuaron desde los 30 años hasta los 84 con una media de edad de 60 años.²⁶

Encontrándose 3 pacientes con edad por debajo de los 40 años, lo cual representa un 4.9%.

El mieloma múltiple afecta algo más a varones que a mujeres, dentro de nuestra población se encontraron 28 mujeres (45.9%) y 33 hombres (54.09%) de un total de 61 pacientes.

Dentro del periodo comprendido desde el inicio de los síntomas, hasta el momento del diagnóstico, se encontró lo siguiente:

TIEMPO	PACIENTES	PORCENTAJE
< 1 año	15	24.59%
1 año	28	45.09%
2 años	10	19.67%
> 2años	6	9.80%

Tabla 1. Tiempo de aparición de síntomas.

3.1 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las lesiones osteolíticas, la anemia, insuficiencia renal, e infecciones bacterianas recurrentes son las manifestaciones clínicas más comunes de el mieloma múltiple.

La principal manifestación clínica encontrada dentro de nuestra población fue la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, ya que son uno de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Son más frecuentes en aquellos pacientes con enfermedad avanzada o granulocitopenia causada por quimioterapia.²⁸

Estas infecciones son comúnmente asociadas con mieloma por la combinación que presentan de hipogammaglobulinemia, granulocitopenia y una inmunidad mediada por células deficiente. Las más comunes son: Neumonías y pielonefritis.²⁹

Dentro de los patógenos más frecuentes se encuentran: *Streptococo Pneumonie*, *estafilococo aureus*, *klebsiella pneumonie*, en pulmones y *E. Coli* junto con otros Gram negativos en orina.

En nuestra población 18 de los 61 pacientes (29.50%) presentaron alguna infección de primera vez en el momento del diagnóstico y 36 (59.01%) presentándose con algún tipo de infección durante el curso de su enfermedad.

SITIOS DE INFECCIÓN MAS FRECUENTES

SITIO	PRIMERA VEZ		HOSPITALIZADOS	
	PTES	%	PTES	%
PULMON	6	33.3%	14	38.8%
VIAS URINARIAS	5	27.7%	9	25.0%
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	3	16.66%	5	13.88%

Tabla 2. Principales sitios de infección y porcentaje en pacientes hospitalizados y de primera vez.

Los patógenos encontrados fueron los siguientes:

PATÓGENOS	PRIMERA VEZ		HOSPITALIZADOS	
	PTES	%	PTES	%
ESTREPTOCOC PNEUMONIAE	4	22.22%	11	30.5%
ESTAFILOCOCO AUREUS	3	16.6 %	8	22.2%
PSEUDOMONA AERUGINOSA	1	5.5 %	4	11.1%
E. COLI	6	33.3%	8	22.2%
ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS	2	11.1%	2	5.5%
OTROS GRAM NEGATIVOS (enterococo cloacae, acinetobacter coalcaeticus).	2	11.1%	3	8.3%

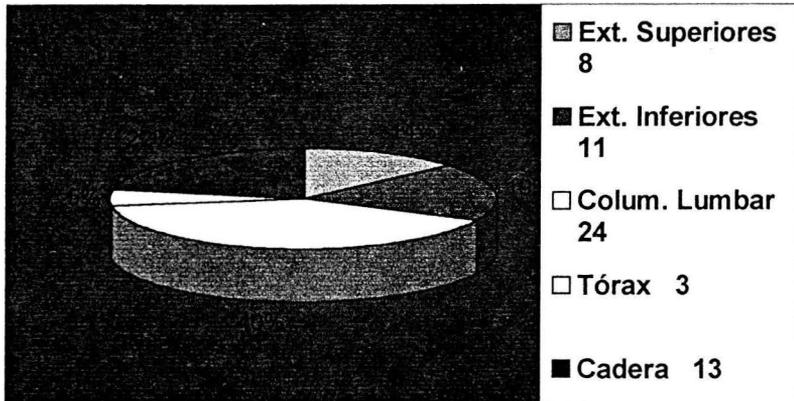
Tabla 3. Principales patógenos aislados en pacientes hospitalizados y de primera vez

La **ANEMIA** fue la segunda manifestación clínica más frecuente aparece en alrededor del 80% de los pacientes con mieloma, la cual puede ser normocrómica-normocítica y esta relacionada con la sustitución de los elementos de la médula ósea por las células tumorales en expansión y con la inhibición de la hematopoyesis secundaria a gran hemólisis que contribuye a la anemia.²⁵ En nuestro estudio la anemia se encontró en 34 de los 61 pacientes (55.73%), con la siguiente distribución.

TIPO	PACIENTES	PORCENTAJE
Normocromica- normocítica	21	34.42%
Normocítica- hipocromica	8	13.11%
Hipocromica-microcítica	5	8.19%

Tabla 4. Principales tipo de anemia.

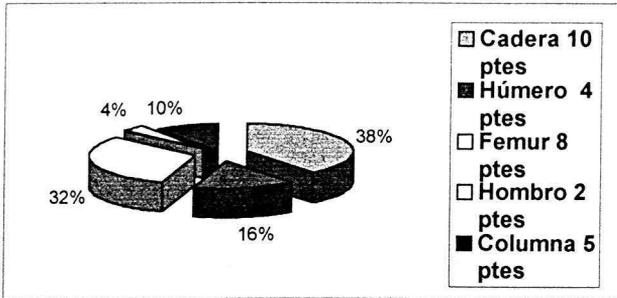
Los **DOLORES ÓSEOS** son el síntoma más frecuente del mieloma y aparecen casi en el 70% de los pacientes sin embargo dentro de nuestra población apareció en tercer lugar. En general se trata de dolores en la espalda y costillas; pero a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas que suelen empeorar en la noche, el dolor del mieloma esta desencadenado por los movimientos.²³ Generalmente un dolor localizado y persistente suele indicar una fractura patológica. En la muestra analizada 59 de los 61 pacientes (96.72%) de los pacientes lo presenta. Los sitios de dolor más frecuente fueron:²⁴



Grafica 1. Principales sitios de dolor óseo

Las fracturas son otras de las manifestaciones del daño óseo. Las lesiones óseas del Mieloma están causadas por la proliferación de las células tumorales y por la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso. Los osteoclastos responden a ciertos factores activadores de osteoclastos (FAO), formados por las células del mieloma, la actividad de FAO puede estar mediada por algunas citocinas como IL-1, linfotóxina, y el FNT.³²

Dentro de nuestra población 29 (47.54%) de los 61 pacientes presentaron algún tipo de fractura espontánea, los sitios más frecuentes fueron:



Gráfica 2. Principales sitios de fracturas

Teniendo como principales sitios de fractura la cadera con un total de 10 pacientes (34.4%) y fémur con 8 pacientes (32%).

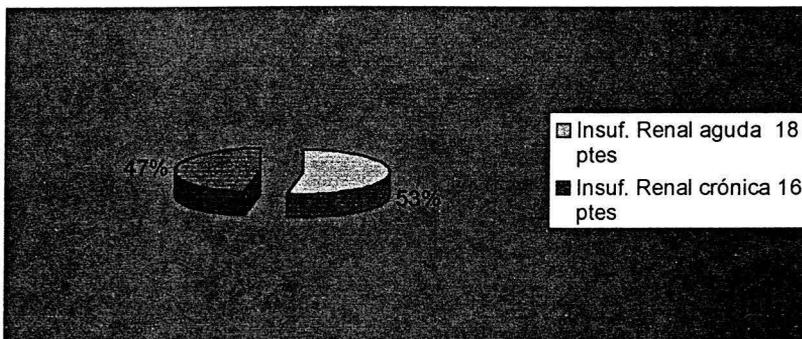
La INSUFICIENCIA RENAL ocurre en el 25% de los pacientes con mieloma múltiple y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal.¹²

Existen muchos factores que la favorecen; la hipercalcemia es la causa más frecuente de la insuficiencia renal aguda pero también contribuye el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas y en ocasiones la infiltración al riñón por las células mielomatosas.

Es la segunda causa de muerte después de las infecciones. Esta complicación es el parámetro que condiciona el peor pronóstico, si se comprueba su presencia en el momento del diagnóstico.

Dentro de nuestra población se detectó insuficiencia renal en 34 de los 61 pacientes; (55%). De los cuales 18 (53.0%) de los pacientes presentaban datos de IRA, revirtiendo con tratamiento a base de hidratación, y alcalinización de la orina.

En el resto de los pacientes 16 de los 34 totales (47.05%) mostraron una insuficiencia renal de tipo crónico.



Gráfica 3. Insuficiencia renal en MM.

FACTORES ASOCIADOS A INSUFICIENCIA RENAL EN MIELOMA MÚLTIPLE

PROTEINURIA DE CADENAS LIGERAS
 HIPERCALCEMIA
 DESHIDRATACIÓN
 INFECCIONES
 FÁRMACOS NEFROTOXICOS
 HIPERURICEMIA
 AMILOIDOSIS
 HIPERVISCOSIDAD
 CRIOGLOBULINEMIA
 NEFROLITIASIS
 INFILTRACIÓN MIELOMATOSA

La causa más importante de la disfunción renal es la eliminación por el riñón de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (Proteinuria de Bence Jones) cuya excreción genera, a nivel tubular la formación de la lesión histológica denominada riñón de mieloma. La lesión caracterizada por la presencia de gran cantidad de material proteináceo.

Como se describe en la literatura existen además otros factores responsables de la insuficiencia renal como son: la hipercalcemia, la deshidratación, la hiperuricemia y la amiloidosis.

Dentro de la población de estudio se encontraron como principales causas de IRA en 18 (54.94%) de los 34 pacientes totales los siguientes:

CAUSA	PACIENTES	PORCENTAJE
HIPERCALCEMIA	10	55.5%
PROTEINURA BENICE JONES	5	27.0%
OTROS	3	16.66%

Tabla 5. Principales Causas de Insuficiencia Renal Aguda en nuestra población.

Ya que dentro de nuestra población no todos los pacientes que presentaban Proteinuria de Bence Jones presentaron insuficiencia renal.

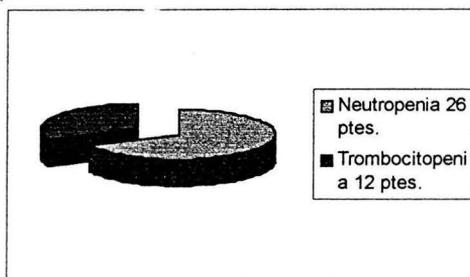
Dentro de la literatura se menciona que la lesión renal sería proporcional al grado de proteinuria excretada; sin embargo a veces se comprueba que pese a la existencia de una proteinuria importante, la función renal se conserva bien.

Además dentro de las causas de insuficiencia renal crónica se encontraron los siguientes factores:

PATOLOGIA	PACIENTES	PORCENTAJE
DM2	6	9.8%
HAS	10	30%

Tabla 6. Principales causas de insuficiencia renal crónica.

La **granulocitopenia** y la **trombocitopenia** se mencionan como raros. En nuestra población se tomo como neutropenia un número por debajo de $1500 \times \text{mm}^3$ (42.62%) y trombocitopenia por debajo de $100.000 \times \text{mm}^3$ (19.67%).⁵



Grafica 4. Neutropenia y trombocitopenia en pacientes con MM,

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Los síntomas neurológicos aparecen en una minoría de los pacientes y sus causas son numerosas:

SX HIPERVISCOSIDAD.

SX HIPERCALCEMICO.

COMPRESIONES MEDULARES Y/O RADICULARES.

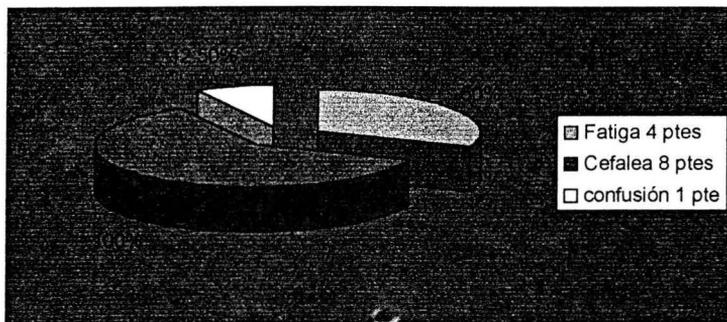
SX HIPERVISCOSIDAD.

El **síndrome de hiperviscosidad** se produce en el mieloma por la presencia de una proteína monoclonal, que por sus características, concentración, propiedades fisicoquímicas e interacción con otras proteínas o células provoca una alteración de la microcirculación. Aparece en un 4-8% de los pacientes con mieloma y es más frecuente en el mieloma IgA por la formación de polímeros y agregados que se comportan reológicamente como macromoléculas.

La medida de la viscosidad se realiza en los viscosímetros capilares que la miden en unidades centipoise (cp). Su valor normal se sitúa entre 1.50-1.72 cp.

Los principales datos clínicos causados por la hiperviscosidad son cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía.

Nosotros encontramos reporte de viscosidad sérica en 8 de los 61 pacientes (13.11%), sus valores oscilan entre 1.92 cp y 3.24 cp teniendo como media 2.58 cp. En dichos pacientes las manifestaciones clínicas principales fueron:

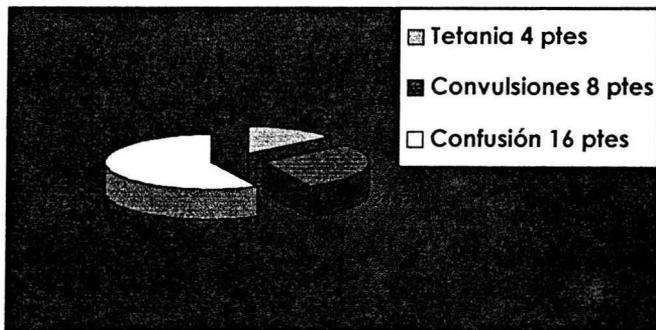


Gráfica 5. Principales síntomas neurológicos

La **HIPERCALCEMIA** es otro factor de daño neurológico. Es una complicación frecuente en pacientes con MM. ; se detecta en 1/3 de pacientes en el momento del diagnóstico y en otro 1/3 en el curso evolutivo de la enfermedad. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en la detección de un aumento de la concentración sérica normal de calcio, y por arriba de 11.0 mg/ dl.

El SNC es frecuentemente afectado con la alteración del estado neurológico; desde apatía, confusión, agitación convulsiones y llegar hasta el coma.

Los resultados fueron:



Gráfica 6. Principales síntomas de hipercalcemia.

Con respecto a las **NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS** destaca por ser la más frecuente la lesión medular o radicular que se presenta en el 6-10% de los pacientes. La columna dorsal es la que se afecta con mayor frecuencia probablemente por el mayor número de vértebras y por el escaso diámetro del canal medular a éste nivel. La compresión se produce por invasión del canal medular y afectación extradural por el plasmocitoma situado en la vértebra adyacente.

El síntoma inicial es el dolor, ya sea localizado en la zona afectada o de características radiculares, que precede siempre a los signos y síntomas sensitivos, motores o esfinterianos.

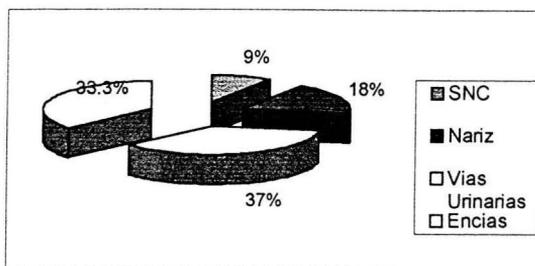
Este tipo de lesiones se encontró en 16 de los 61 pacientes (26.22%) de la población general mostrando como síntomas principales parestias, parestias principalmente de extremidades inferiores.

En 7 de los 16 pacientes se documentó pérdida del control de esfínteres (43.75%).

HEMORRAGIAS

Dentro de las manifestaciones clínicas del Mieloma múltiple se pueden observar también trastornos de la coagulación por falta de un funcionamiento correcto de las plaquetas que se encuentran recubiertas de anticuerpos o por interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII, VIII.

Encontramos un total de 12 pacientes con trombocitopenia (19.67%) del total de la población. De éstos 12, solo el 41.66% es decir 5 pacientes presentaron hemorragias. Los sitios principalmente afectados fueron:



Gráfica 7. Principales sitios de hemorragia en MM.

MASAS TUMORALES

Los plasmocitomas extramedulares primarios de la piel son raros y con mayor frecuencia las tumoraciones cutáneas son extensiones de las lesiones óseas; situación que ocurre en estadios muy evolucionados, comportando así un pésimo pronóstico.

Encontramos dentro de nuestra población a 14 pacientes (22.9%) con plasmocitomas extramedulares; siendo sus principales localizaciones:

LOCALIZACION	PACIENTES
Seno maxilar izquierdo	5
Seno maxilar derecho	3
Hueso frontal	2
Parotida	2
Esternón	1
Fémur derecho	1

Tabla 7. Localizaciones extramedulares de plasmocitomas

3.2 DIAGNOSTICO

La evolución clínica de los pacientes con mieloma múltiple comprende una cuidadosa exploración física en busca de masas y huesos dolorosos a la palpación. Es paradójico el hecho de que solo un pequeño número de pacientes tenga aumento de tamaño del bazo y los ganglios linfáticos. La triada clásica de mieloma es plasmocitosis medular mayor del 10%, lesiones osteolíticas y un componente M en el suero.

Dentro de nuestro grupo de pacientes se encontraron como principales manifestaciones clínicas las siguientes:

Dolor óseo en 34 de los 61 pacientes equivaliendo esto al 55.73%. Los sitios más frecuentes son:

LOCALIZACIÓN	PACIENTES	PORCENTAJE
Miembros inferiores	11	19%
Miembros superiores	8	14%
Cadera	13	22%
Columna Lumbar	24	40%
Torax	3	5%

Tabla 8: Localización de dolor óseo más frecuentes.

Las radiografías óseas y de tórax pueden revelar las lesiones osteolíticas o bien osteopenia difusa. (O.D).

SITIO	TIPO DE LESION	
	OSTEOLITICA	OD
CRANEO	51 ptes	36 ptes.
HUMERO	43 ptes	12 ptes.
CLAVICULA	16 ptes	
ARCOS COSTALES	38 ptes	24 ptes.
ESTERNON	8 ptes	
RADIO Y CUBITO	22 ptes	34 ptes.
CADERA	47 ptes	16 ptes.
FÉMUR	45 ptes	
TIBIA Y PERONE	23 ptes	

Tabla 9. Principales tipo de lesiones óseas.

Otro de los hallazgos identificados en las radiografías son las fracturas que aparecieron en 29 de los 61 pacientes (47.54%) teniendo como principales sitios:

SITIO	PACIENTES	%
CADERA	10	34.4 %
HUMERO	4	13.7 %
FÉMUR	8	27.58%
HOMBRO	2	3.3 %
COLUMNA	5	8.4 %

Tabla 10. Principales sitios de fractura por Rx.

SERIE OSEA METASTASICA:

Únicamente se realizaron a 12 pacientes (19.67%) del total de la población; dentro de los cuales se reportaba; actividad blástica generalizada en más del 20% de la masa ósea.

GAMMAGRAMA OSEO:

Se realizaron en 26 de los 61 pacientes (42.63 %) de la población total reportándose en 15 pacientes (56.69%) zonas de actividad blástica incrementada con zonas de actividad lítica.

En 11 pacientes (18.03%) se reportaron zonas de actividad lítica generalizada.

LABORATORIOS

Dentro De los laboratorios los hallazgos encontrados fueron:

BIOMETRÍA HEMATICA:

La ANEMIA se encontró en 36 pacientes (59.01%) del total de la población. Siendo principalmente de tipo normocrómica normocítica con un total de 23 pacientes (63.88%).

La NEUTROPENIA tomando como base un conteo total menor de 1500 células, se encontró en 26 pacientes en el momento del diagnóstico(42.62%).

La TROMBOCITOPENIA con un conteo total de 100.000 plaquetas, se encontró en 12 pacientes(19.67 %) del total de la población.

La HIPERECALCEMIA se presentó en 28 de los 61 pacientes equivalente al (45.90%).

La HIPERURICEMIA se encontró en 23 de los 61 pacientes, siendo esto equivalente al(37.70)% de la población general.

CREATININA: Dentro de nuestra muestra se encontraron:

33 pacientes con creatinina menor de 2 mg/dl, equivalente al (54.09%).

28 pacientes con creatinina mayor de 2 mg/dl equivalente al (45.90%).

ELECTROFORESIS DE PROTEINAS

El estudio electroforético de las proteínas del suero permiten determinar la cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero. Las distintas inmunoglobulinas se desplazan heterogéneamente en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región gamma. La región del patrón electroforético correspondiente a la gammaglobulina suele aumentar en el suero correspondiente a la gammaglobulina suele aumentar en el suero de los pacientes y animales afectados por tumores de células plasmática. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado componente M (monoclonal).

Dentro del grupo de estudio únicamente se realizaron electroforesis de proteínas a 42 de los 61 pacientes(68.85%) encontrándose lo siguiente:

PICO	PACIENTES	%
GAMMA	35	83.33
BETA	6	14.28
ALFA 1	1	2.38

Tabla 11. Electroforesis de proteínas. Picos principales.

PROTEINA DE BENICE JONES

Para la determinación de la proteína de Bence Jones es necesario analizar una muestra de orina de 24 hrs para medir la excreción de esta proteína.

Esta proteína se encontró en 53 de los 61 pacientes (86.8%) de la muestra y presentándose como causa de insuficiencia renal solamente en 5 pacientes(27%) de los pacientes.

ASPIRADO DE MEDULA OSEA

El AMO es fundamental para establecer el diagnóstico de Mieloma Múltiple. No siempre se consigue obtener material en el mismo debido a la posible mielofibrosis acompañante; en cuyo caso se debe recurrir a una biopsia medular. Prácticamente en todos los mielomas se encuentra aumento de células plasmáticas anormales. En principio una plasmocitosis medular superior al 10 % es sugestivo de Mieloma Múltiple.

Dentro de nuestra población se tomaron AMO a los 61 pacientes encontrándose porcentajes de infiltración plasmocítica del 10 al 99 % con una media de 46% y una mediana de 39 %.

En 12 de los 61 pacientes (19.67%) se tuvo que recurrir a la biopsia de hueso por falla en el AMO. Encontrándose infiltración de tipo intersticial.

3.3 FORMAS CLINICAS

La distribución de las formas clínicas de los pacientes estudiados en el Hospital Juárez de México comparado con la literatura mundial fue la siguiente:

TIPO DE INMUNOGLOBULINA	LITERATURA MUNDIAL	HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO
IgG	55-60%	67.21%
IgA	20-30%	31.34%
IgD	< 2%	1.63%
IgE	Incidencia baja	No se reportaron
IgM	Incidencia baja	No se reportaron
MM. no secretor	1%	16.55%
MM indolente	Incidencia baja	4.9%

Tabla 12. Formas clínicas del MM.

Dentro de la población de estudio el estadiaje de los pacientes fue el siguiente:

ESTADIO	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
IA	6	9.83%
IIA	9	14.75%
IIIA	18	29.50%
IB	0	
IIB	7	11.4%
IIIB	21	34.42%

TABLA 13. Estadiaje de pacientes con MM.

3.4 PRONOSTICO

La sobrevida de los pacientes en estadio IA tienen una mediana de supervivencia sup a 5 años, y los del estadio IIIB de unos 15 meses.

La sobrevida de los pacientes estudiados fue la siguiente:

ESTADIO CLINICO.	SOBREVIDA EN AÑOS				
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
IA	1	2	2	1	
IIA	2	2	3	2	2
IIIA	8	3	2	3	
IB					
IIIB	2	3	2		
IIIB	14	4	2	1	
TOTAL	27	14	10	8	2
PORCENTAJE	44.2%	22.9%	16.39%	13.11%	3.27%

Tabla 14. Nivel de sobrevida en años en los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Juárez de México



Gráfica 8. Sobrevida en MM

En cuanto al tiempo como se observa al inicio con 61 pacientes (100%), a los 3 meses quedan vivos 47 pacientes (77%), a los 6 meses 41 pacientes vivos (67.21%), al año con un total de 27 pacientes vivos (44.2%), a los 2 años 14 pacientes (22.9%), 3 años 10 pacientes (16.39%), 4 años (13.11%), 5 años (2%), notándose una fase de meseta de los 2 a los 4 años.

Dentro de nuestra población se tienen un total de 23 de los 61 pacientes (37.70%) han fallecido en los siguientes estadios clínicos:

ESTADIO CLINICO	PACIENTES	%
IA	2	8.6 %
IIA	0	
IIIA	5	21.73 %
IB		
IIIB	6	26.08%
IIIB	10	43.47 %

Tabla 15. Mortalidad de acuerdo al estadio clínico.

Dentro de las principales causas de muerte se encontraron:

INFECCIONES	12 ptes	52.17 %
INSUFICIENCIA RENAL	11 ptes	47.82 %
EVC	2 ptes	8.69 %

Tabla 16. Principales causas de mortalidad.

3.5 MARCADORES PRONOSTICOS

BETA 2 MICROGLOBULINA:

La beta 2 microglobulina es una proteína de peso molecular de 11.000kb que tiene homología con la región constante de las inmunoglobulinas que representan a las cadenas ligeras de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), que se encuentran en la superficie de todas las células. La B2 microglobulina es quizá el factor pronóstico más estudiado en los últimos años. Un valor inicial al diagnóstico superior a 4 mg/dl o 6 mg/l predice una mediana de supervivencia inferior al año. El nivel elevado se correlaciona con estadio avanzado de la enfermedad.

Dentro de la muestra únicamente 7 pacientes tienen determinaciones de éste marcador (11.47%), los resultados fueron los siguientes:

B2M	PACIENTES	PORCENTAJE
< 4 mg/dl	4	57.14 %
> 4 mg/dl	3	42.85 %

La mediana de sobrevida de los pacientes con B2M fue de 13,75 meses, en los pacientes con un valor de la misma > 4 mg/dl, teniendo como principales causas de muerte a la insuficiencia renal e infecciones. Sus principales estadios clínicos: IIA y IIIB.

PROTEINA C. REACTIVA:

Muy recientemente se ha relacionado el significado pronóstico de los niveles de proteína C reactiva combinados con los de B2 microglobulina, por la asequibilidad de obtención de ambos. La importancia del aumento de la Proteína C reactiva se basa en que su producción esta inducida por la IL-6 que como se sabe es un parámetro muy fiable de actividad de la enfermedad.

En la población estudiada los 61pacientes contaban con al menos una determinación de PCR tomando como valor normal 0.5 mg/l. De éstos 36 pacientes contaban con valores normales y el resto que fueron 25 pacientes (40.98%) tenían valores por arriba de lo normal, teniendo como promedio 2.3 mg/l, sin embargo no hubo ninguna relación con la supervivencia de los pacientes.

La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autócrino, parácrino o de ambos para las células del mieloma; la elevación de los niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad. Desgraciadamente en nuestra unidad no contamos con éste tipo de determinaciones.

El estudio citogenético no se lleva a cabo en nuestra unidad.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

3.6 TRATAMIENTO

Alrededor del 10% de los pacientes con mieloma tienen una enfermedad de curso indolente que progresa de forma muy lenta o a lo largo de muchos años. La inmensa mayoría de los pacientes necesitan recibir tratamiento

No se ha demostrado que la quimioterapia pueda curar al paciente con MM, por lo tanto el tratamiento va dirigido fundamentalmente a eliminar el dolor óseo, resolver las infecciones, recuperar el estado general, reducir el número de células mielomatosas, favorecer la reosificación de las lesiones líticas y mejorar la supervivencia. Por lo tanto el objetivo de la quimioterapia es obtener una buena calidad de vida, con el mínimo de efectos secundarios.

Los principales esquemas de tratamiento utilizados en el servicio han sido:

MONOQUIMIOTERAPIA:

Los agentes alquilantes son los fármacos de primera línea, siendo el Melfalán y la ciclofosfamida los más utilizados. Con su uso y asociado a prednisona se consiguen respuestas en el 40-50% de los pacientes. Las dosis utilizadas son: Melfalán, 8mg/m² SC. Prednisona, 60 mg/m² SC.

Una granulocitopenia de 1000-2000 granulocitos/mm³ o una trombocitopenia < 100.000 plaquetas/ mm³ confirman que el paciente está recibiendo una dosis efectiva del medicamento.

En aproximadamente el 40% de pacientes con Mieloma Múltiple de reciente diagnóstico, cursos intermitentes de Melfalán / Prednisona induce remisión hasta en el 75% de la producción de las proteínas del mieloma, 95% de disminución en la proteinuria de Bence Jones y menos del 5% de células plasmáticas en M.O.

La media de duración de la remisión es de aproximadamente 2 años y la media de supervivencia de cerca de 3 años

Menos del 10% de los pacientes viven más de 10 años y no hay evidencia que algún paciente haya curado.

Así que el principal problema es la resistencia a la droga con una baja frecuencia de remisión completa.

De los 61 pacientes que han ingresado al servicio de hematología, 41 pacientes (67.21%) han iniciado con este tipo de tratamiento; de los cuales solamente 8 pacientes (19.51%) han logrado continuar con este tipo de manejo, de los 33 pacientes restantes (80.48%), se han tomado como mieloma múltiple resistente, teniendo que recurrir a otras pautas terapéuticas.

La media de supervivencia de los pacientes con adecuada respuesta al tratamiento con Melfalán/ Prednisona ha sido de 14.57 meses.

Dentro del grupo de Melfalán/ Prednisona tenemos a 2 pacientes con el diagnóstico de plasmocitomas solitarios; que han mostrado posterior a cirugía una supervivencia de más de 4 años.

De los 8 pacientes que respondieron al melfalán / prednisona, todos han alcanzado la remisión completa. Finados dentro de este grupo 3 pacientes.

MIELOMA MÚLTIPLE RESISTENTE:

Para el tratamiento de los mielomas que ya de entrada se muestran resistentes a la quimioterapia con agentes alquilantes y para los que inicialmente respondieron pero que finalmente también acaban mostrándose resistentes, las combinaciones que se han empleado y que han demostrado mayor eficacia son:

La asociación con vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) es con la que se obtiene un 40-60% de respuestas y una supervivencia superior al año.

La utilización de dosis altas de glucocorticoides (dexametasona/ metilprednisolona) como monoterapia han alcanzado alrededor de un 25-40% de respuestas positivas.

El esquema más utilizado ha sido VAD.

Utilizándose como esquema de primera línea en 20 pacientes (32.78%) dada la gravedad de las manifestaciones clínicas (dolor óseo, fracturas).

El promedio de ciclos a los que han sido llevados los pacientes es de 8, mostrando los siguientes resultados:

Remisión completa	6 pacientes.
Remisión parcial	5 pacientes.
Recaída	5 pacientes.
Defunciones.	4 pacientes.

33 pacientes han recibido VAD como quimioterapia de Mieloma Múltiple en recaída; teniendo como promedio un total de 7 ciclos de VAD. Alcanzando los siguientes resultados:

Remisión completa	6 pacientes.
Remisión parcial	3 pacientes.
Recaída	8 pacientes.
Defunciones	16 pacientes.

Dentro de los pacientes manejados hasta el momento se ha decidido cambio de manejo de melfalán/ prednisona a otro esquema de tratamiento por ejemplo VAD cuando se ha cumplido un promedio general de 8 ciclos de melfalán/ prednisona y cuando el paciente no ha mostrado remisión parcial ni completa. O en cuanto al tiempo en un promedio de 4 meses si no se ha obtenido la respuesta esperada.

En cuanto al manejo con VAD en promedio los pacientes tratados con esta modalidad de quimioterapia es de 7 ciclos; mostrando al menos remisión parcial hacia el tercer ciclo. Y 4 pacientes de los que recibieron VAD como esquema de primera línea tuvo remisión completa hacia el sexto ciclo.

Sin embargo hay pacientes que presentando ya la remisión completa vuelven a presentar aparición de células plasmáticas en médula ósea. En éste tipo de pacientes se utilizan esquemas de rescate, en general de poliquimioterapia, el más utilizado ha sido el llamado M2 que se compone de vincristina, ciclofosfamida, melfalán/ prednisona. Se menciona que este protocolo m2 del Memorial Hospital de New York que combina diversos fármacos alquilantes ha conseguido hasta un 78% de remisiones completas con una mediana de supervivencia de 38 meses nosotros lo hemos utilizado hasta el momento en 2 pacientes, de las siguientes edades: 32 y 76 años respectivamente, en los cuales se han aplicado 2 ciclos, llevando un promedio de sobrevida de 18 meses, en estadio clínico IgG IIIA.

BIFOSFONATOS:

Los bifosfonatos inhiben la actividad osteoclasticas y son efectivos en la hipercalcemia asociada a cáncer. Estas drogas han sido utilizadas como terapia adjunta en el tratamiento de enfermedad ósea en el mieloma. El pamidronato sódico un bifosfonato de segunda generación es un potente inhibidor de la reabsorción ósea a dosis que no afectan la mineralización. 90 mg de pamidronato se ha encontrado que es la dosis más efectiva para normalizar el calcio sérico.

Se ha utilizado en forma de tratamiento en 2 pacientes a los cuales se ha administrado pamidronato (Aredia 90 mg R) en 2 ciclos 1 por semana, mostrando disminución sobre todo en el dolor óseo, aún sin cambios con respecto a la reabsorción ósea. Ambos pacientes se encuentran en estadio clínico IIIA.

RADIOTERAPIA:

En el mieloma múltiple la radioterapia es paliativa o complementaria. Es de gran utilidad en las siguientes situaciones: A) Lesiones dolorosas que no responden a la quimioterapia. B) Compresión de médula espinal o de sus raíces nerviosas. C) Prevención de posibles fracturas patológicas o la irradiación de las mismas. D) reducción de grandes masas tumorales.

En el estudio se encontraron 6 (42.85%) pacientes de los 14 que presentaban plasmocitomas importantes que requirieron quimioterapia recibiendo en promedio 3 ciclos.

De éstos, en 3 pacientes se utilizó para disminuir el tamaño de la lesión, en un paciente como única terapéutica, y en 2 pacientes para disminuir el dolor.

TRANSPLANTE:

Durante los 10 últimos años, algunos pacientes con mieloma múltiple han recibido terapia mieloablativa con transplante de médula ósea alogénico o autólogo.

El transplante de médula ósea autólogo con apoyo de altas dosis de quimioterapia ha sido usado más comúnmente. Con la quimioterapia mieloablativa en apoyo de la infusión de las células extraídas, en el mieloma respondieron en un 60% de pacientes libres de enfermedad, pero los periodos de remisión son muy cortos. El pobre pronóstico se ha atribuido a una inadecuada reducción de la masa tumoral combinado con un rápido crecimiento de subclones resistentes.

Los expertos mencionan que el transplante autólogo con apoyo de altas dosis de quimioterapia no es recomendable en pacientes mayores de 65 años.

Los pacientes jóvenes son los mas beneficiados y se ha aprobado para aquellos que tienen enfermedad avanzada resistentes a la quimioterapia primaria incluyendo VAD o altas dosis de dexametasona. Teniéndose tasas de mortalidad hasta de un 40%. Dentro de los pacientes manejados en nuestra unidad solamente se ha llevado a cabo el trasplante de médula ósea en una paciente femenina de 35 años de edad con mieloma múltiple tipo IgA estadio clínico IIIA. Iniciando acondicionamiento con Busulfán 12 mg/kg dosis total repartida en 4 días y melfalán 140 mg/m²SC en dosis única, siendo este esquema el más aceptado para el trasplante de Mieloma múltiple.

Teniendo una estimulación de Médula ósea posteriormente con ciclofosfamida así como con factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, para posteriormente obtener por medio de aféresis células hematopoyéticas, que se congelaron a -80°C.

Transplantándose posteriormente un total de $2 \times 10^8 \times \text{kg}$.

La paciente fue transplantada, cursando con una evolución tórpida así como con mielosupresión severa, virando a una leucemia de células plasmáticas falleciendo finalmente.

4.0 DISCUSIÓN:

El Mieloma Múltiple, como ya se ha venido observado es una enfermedad muy frecuente que consiste en una proliferación atípica de células plasmáticas. Considerándose que estas provienen de linfocitos B que alcanzan la diferenciación morfológica plasmática a través de diversas fases madurativas intra o extrafoliculares. Estudios recientes indican que la clona tumoral con su alteración monoclonal podría ya detectarse en los linfocitos B precursores (pre-B,B, comprometiendo inmunológicamente a stem cell pluripotente). De confirmarse modificaría el concepto actual que considera al mieloma múltiple como una proliferación neoplásica de células B terminales.

El MM es una enfermedad multisintomática, lo cual ha estimulado su estudio a nivel mundial. E incluso ahora en nuestra unidad. Reportando los siguientes resultados en comparación con la literatura mundial.

Iniciando con la edad, mencionándose una edad de aparición al momento del diagnóstico de 68 años. Teniendo en Hospital Juárez de México, servicio de Hematología una media de edad de aparición de 60 años. Mencionando pacientes de menos de 40 años del menos del 2%, teniendo dentro de nuestra población a 3 pacientes de menos de 40 años con un porcentaje de 4.9%.

De acuerdo al sexo se menciona que es una patología más frecuente en hombres que en mujeres nosotros reportamos 28 mujeres (45.9%) y 33 hombres (54.09%).

En cuanto al inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, mencionado en general como de 1 año, obtuvimos a 28 pacientes (45.90) de los 61 totales.

Comparando las manifestaciones clínicas mencionadas en la literatura y en el HJM los resultados fueron los siguientes:

SÍNTOMA	LITERATURA MUNDIAL (1,12,13,18,19,25,26,27)	HJM
Dolor óseo	70%	47.57%
Fracturas	50%	47.54%
Compresiones medulares *	6%	26.22%
Insuficiencia renal	25%	42.62%
Anemia	80%	57.6 %
Infecciones	25%	79.56%
Síntomas neurológicos	10%	14.0 %
Hemorragias	6%	8.0 %
Masa tumorales		22.9 %
Hipercalemia	45%	45.90%

*El porcentaje de pacientes con compresión medular, iniciaron con dolor óseo.

Dentro de la literatura mundial, la anemia constituye el síntoma de presentación más frecuente (80%), sin embargo en nuestro medio, las infecciones fueron el principal síntoma de presentación (79.56%) dejando a la anemia en segundo lugar con un 57.6%. el mecanismo en la mayoría de los pacientes es una inadecuada producción de glóbulos rojos en combinación con una deficiente producción de eritropoyetina que acompaña a la falla renal o a un reemplazo medular por las células de mieloma.

Como tercer dato clínico de presentación fue el dolor óseo con un 47.57% sin embargo dentro de este porcentaje se incluyeron pacientes con compresión medular con dolor óseo secundario.

Posteriormente las fracturas ocupando el 47.54% siendo los principales sitios afectados; cadera, huesos largos, siendo datos muy concordantes con la literatura mundial.

Dentro de lo reportado en la literatura se menciona a la hipercalemia una frecuencia del 45%, reportándose dentro de la población estudiada en el 45.90% de los pacientes.

Con respecto a la insuficiencia renal se presentó en un porcentaje más elevado en los pacientes del Hospital Juárez de México (42.62%) comparado con la literatura mundial (25%) siendo la principal causa la hipercalcemia, y no el depósito de inmunoglobulinas, quedando esta causa en segundo lugar.

La creatinina sérica se incrementó en poco menos de la mitad de los pacientes, teniendo creatinina sérica > 2.0 mg/dl o más al momento del diagnóstico. La mayor causa de la falla renal en el riñón de mieloma es la precipitación de cadenas ligeras en los túmulos colectores y la hipercalcemia. Otras de las causas incluyen deshidratación e hiperuricemia.

Las compresiones medulares poco frecuentes en la literatura mundial, dentro de la población de estudio se reportó en 26.22%, teniendo como principal manifestación a las parestias y parestesias.

Otro de los síntomas neurológicos más frecuentes fue la cefalea producida por el síndrome de hiperviscosidad, siendo este síntoma raro en la LM.

Dentro de las manifestaciones hematológicas más frecuentes encontradas, fueron la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, principal factor de riesgo para la predisposición a las infecciones.

En cuanto a las formas clínicas encontramos IgG como el tipo más frecuente (67.21%) seguido de IgA (31.34%). IgD e IgE como poco o nada frecuentes, no llegándose a encontrar dentro de nuestra población. Mieloma no secretor (16.55%). Mieloma indolente en 3 pacientes mostrando plasmocitoma tanto en cavidad oral como en antro maxilar, con buena evolución posterior a quimioterapia.

Se menciona en forma especial a la insuficiencia renal aguda, ya que dentro de la literatura, se menciona como principal causa de aparición de la misma a la proteinuria de Bence Jones, sin embargo dentro de nuestra población la insuficiencia renal aguda se presentó en 18 pacientes de los 61 totales correspondiendo esto al 29.50% y de éstos 10 pacientes de los 18 es decir el (55.55%) fueron secundarios a hipercalcemia, ya que no todos los pacientes que presentaron proteinuria de Bence Jones tuvieron IRA.

En cuanto al diagnóstico se refiere nuestro servicio de hematología utiliza los mismos métodos diagnósticos mencionados en la literatura. Los cuales incluyen: Desde los más simples estudios de laboratorio como son biometría hemática, química sanguínea, funcionales hepáticas, pasando por estudios radiográficos, series óseas metastásicas, gammagramas óseos, electroforesis de proteínas, urianálisis, el aspirado de médula ósea y la biopsia de hueso.

Las radiografías mostraron anomalías consistentes en lesiones líticas y osteopenia difusa. Fracturas en el 47.54% encontrándose más frecuentemente lesiones en cráneo y cadera.

La Serie Ósea Metastásica aun usada en nuestro medio se realizó en 12 pacientes (19.67%). Teniendo como hallazgo principal actividad plástica en más del 20% de la masa ósea.

Gammagrama óseo: Efectuado a 42.63% de los pacientes mostrando actividad blástica incrementada en zonas de actividad lítica.

El contenido de células plasmáticas a través del aspirado de médula ósea realizó a los 61 pacientes fueron positivos con un 10% de infiltración, teniendo como promedio en la población general un 42%.

La biopsia de hueso realizada a 12 pacientes reportó infiltrado de tipo intersticial.

La electroforesis de proteínas se realizó en el 68.75% de los pacientes mostrando una banda de localización de 83.33% siendo la más frecuente la gamma.

Con respecto al pronóstico, se menciona que el mieloma múltiple dejado a evolución espontánea tiene una supervivencia de pocos meses, pero con tratamiento la media de sobrevida alcanza los 2-3 años.

Dentro de la población estudiada la sobrevida obtenida fue la siguiente:

A 1 año 27 de los 61 pacientes continúan con vida con un porcentaje de 44.26%

A los 2 años 14 de los 61 pacientes, con un porcentaje de 22.95%

A los 3 años 10 de los 61 pacientes continúan con vida, con un porcentaje de 16.39%

Teniendo en general una sobrevida buena a 2 y 3 años.

Importantes factores pronósticos se identifican en pacientes con MM; algunos de estos han sido identificados como marcadores de alto riesgo de la enfermedad, constituyendo varios de estos herramientas

útiles para la toma de decisiones. Algunos de estos factores tanto clínicos como de laboratorio son: Edad, estadio clínico, conteo plaquetario, hemoglobina, albúmina sérica y creatinina Jérica. Otros factores como los niveles de Beta 2 microglobulina y el índice de células plasmáticas en Medula ósea han mostrado valor pronostico independientes del mieloma.

En el tratamiento: melfalán/ prednisona como esquema de primera línea.

VAD como esquema de poliquimioterapia para pacientes con Mieloma Múltiple resistente. Esquemas de rescate, como el llamado M2 (Vincristina, ciclofosfamida, melfalán, prednisona). Utilizando los bifosfonatos como terapia coadyuvante así como los inmunostimulantes. Llegando hasta el trasplante autólogo de Médula Ósea.

Logrando con esto una sobrevida de más del 15% a los 3 años.

Sin embargo dada nuestras carencias no ha sido posible utilizar algunas otras pautas terapéuticas que se están utilizando en otras partes del mundo como son: Los bloqueadores de los receptores de IL-6 y la terapia antiestrógenos. Sin dejar de mencionar también la actividad antiangiogénica de la Talidomida, la cual ya se ha utilizado en nuestro servicio.

5.0 CONCLUSIONES:

El conocimiento sobre la cinética de las células del mieloma, su proliferación, el papel de las células del mieloma circulantes, los factores de crecimiento, sus receptores y la medición de los marcadores séricos han mostrado un diagnóstico y pronóstico convincente y se ha avanzado en el tratamiento de esta enfermedad. Después del diagnóstico de MM el principal problema es evitar la resistencia a las drogas y encontrar la forma de obtener una remisión prolongada.

La resistencia a los agentes quimioterápicos representa un obstáculo significativo en la mejora de las pautas terapéuticas en un paciente con MM. Investigaciones iniciales se han enfocado a los mecanismos de la resistencia a las drogas, que disminuyen la concentración intracelular de la misma.

Esfuerzos futuros incorporan diferentes estrategias de tratamiento que incluyen mejorar la inducción a la remisión. La consolidación, la terapia de mantenimiento deben ser evaluadas posteriormente para aumentar el tiempo de remisión completa.

Finalmente las terapias conjuntas investigan drogas que apunten directamente al medio ambiente de las células del mieloma. Así como por ejemplo los bifosfonatos; de los cuales hasta el momento el más utilizado es el pamidronato, con buena respuesta al mismo. Pero ahora otros nuevos bifosfonatos se han introducido en el tratamiento del MM tales como el ibandronato y el zoledronato. El zoledronato es aproximadamente de 100 a 1000 más potente que el pamidronato de acuerdo a estudios en animales. Futuras investigaciones clínicas continúan para evaluar la efectividad de éstos nuevos bifosfonatos no solo como inhibidores de la reabsorción ósea, si no también como un tratamiento anticancer.

La Talidomida que actualmente se está utilizando por sus potentes efectos antiangiogénicos. Así como métodos que mejoren o modifiquen la enfermedad de injerto contra huésped en transplantes. El desarrollo de regímenes preparados con gran efecto antitumoral, pero sin aumento en su toxicidad son las metas de las terapias específicas como por ejemplo anticuerpos-radionúclidos conjugados o ácido aminofosfónico.

Otra aproximación para la erradicación del tumor es el desarrollo de inmunoterapia posttransplante por ejemplo el uso de interferón alfa, e IL 2 o más aproximado usando idiotipos genéticos específicos de mieloma como puntos blanco.

Los nuevos agentes promesa como Bortezomid (Velcade PS-341) y (CC5013) un inmunomodulador análogo de la talidomida han mostrado actividad en pacientes con mieloma múltiple avanzado.

Todas estas nuevas pautas terapéuticas involucran la interrupción de la cascada del crecimiento o en las rutas apoptóticas. Característicamente la respuesta inmune del MM puede facilitar el desarrollo de vacunas e inmunoterapia adoptiva con células T. En una visión general, podemos decir que contamos con el material necesario aunque no suficiente para la detección y diagnóstico del mieloma múltiple.

Utilizando las mismas pautas de tratamiento que en la literatura mundial y alcanzando una sobrevida muy similar, aunque por el tipo de pacientes y la calidad de vida de los mismos, varía en forma importante en la causa de mortalidad de los mismos.

Hasta el momento se siguen estudiando muchas y nuevas formas de tratamiento para los pacientes de mieloma múltiple. Sin embargo su pronóstico sigue siendo incierto.

6.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kyle A.R.: SYMPOSIUM OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES
Mayo Clin Proc 1994, 69: 679- 683.
- 2.- R uiz J.G y col: CELL SURFACE MARKERS IN MULTIPLE MYELOMA. Mayo Clin Proc 1994, 69: 684-690.
- 3.-Lust J. A: ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES. Mayo
Clin Proc 1994, 69:691-697.
4. Philip B.R: MULTIPLE MYELOMA: SIGNIFICANCE OF PLASMATIC SUBTYPE IN MORPHOLOGICAL
CLASSIFICATION. Blood 1995, 65: 305-310.
- 5.-Claire C. y col: ANTIGENIC STIMULATION AND MULTIPLE MYELOMA. Cancer 1993, 72: 2148-2153.
- 6.-Rymond. E y col: TRIMED SEQUENTIAL HIGH DOSE CICLOPHOSPHAMIDE AND VINCRISTINA IN
THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA. CANCER 1998,73: 8-12.
- 7.-Kyle A.R. NEWER APPROACHES TO THE MANEGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA. CANCER SUPPL
1993,72: 3489.
- 8.-Dimopoulos M.A: COMBINATION THERAPY WITH INTERFERON-DEXAMETHASONE FOR MEWLY
DIAGNOSED PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA. Cancer 1996,72:2589-2592.
- 9.-Siden M.V: MULTIPLE MYELOMA. Curr-Opin-Oncol 1994, 6: 41-49.
- 10.Dimopoulos M.A: EARLY MIELOABLACTIVE THERAPY OF MULTIPLE MYELOMA. Blood 1994, 15:
4278-82.
- 11.-Dimopoulos M.A: INTENSIVE CHEMOTERAPY WITH BLOOD PROGENITOR TRANPLANTATION
FOR PRIMARY MULTIPLE MIELOMA. Br-J-Haematolo 1994,87: 730-4.
- 12.- Warwiker P: MANAGEMENT OF THE PATIENT UIT MÚLTIPLE MYELOMA AND RENAL FAILURE.
Br-J-Hosp-Med 1998, 51: 583-589.
- 13.- Dimopoulos M, A: THE TREATMEN OF MULTIPLE MYELOMA. N-Engl-J-Med 1996,330: 484-9.
- 14.- Siegel D: BIOLOGY AND TREATMEN OF MÚLTIPLE MYELOMA.Blood 1996, 7: 24-33.
15. Harousseau J.L: DOUBLE- INTENSIVE THERAPY IN HIGH RISK IN MULTIPLE MYELOMA. Blood 1996,
79: 2827-2833.
- 16.- Mariete y col: BONE DENSITOMETRY IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA. Am-J-Med 1992, 8:
234-246.
- 17.-Barlogie B: PLASMA CELL DYSCRACIAS Jama 1992, 268(20):2946-51.
- 18.- Greipp P.R: ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND MANEGEMENT OF MULTIPLE MYELOMA Semin-
Haematol 1995,29:24-45.
- 19.-Saeed S.M: PROGNOSTIC CORRELATION OF PLASMA CELL ACID PHOSPHATASE AND BETA
GLUCORONIDASE IN MULTIPLE MYELOMA blood 1998,78:3282-89.
- 20.-Bartl R: HISTOLOGIC BIOCHEMICAL AND CLINICAL PARAMETERS FOR MONITORING MULTIPLE
MYELOMA Cancer 1997, 68: 22411-50.
- 21.-Korzets A: THE ROLE OF CONTINUOS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS IN END STAGE
RENAL FAILURRE DUE TO MULTIPLE MYELOMA Am-J- Kidney-Dis 1990,16: 216-23.
- 22.-Alexain R y col: RENAL FAILURE IN MÚLTIPLE MYELOMA: PATOGÉNESIS AND PROGNOSTIC
IMPLICATIONS Arch-Intem med 1999,16: 1593-99.
- 23.-Williams W.J.HAEMATOLOGY. fourth ed.International.
- 24.-Blade J: RENAL FAILURE IN MULTIPLE MYELOMA Arch inter
Med 1998, 158: 1889- 1893.
- 25.-Alexain R: THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA N Engl J Med 1999, 17: 484-489.
- 26.-Battaille R y col: MULTIPLE MYELOMA N Engl J Med 1997, 336: 1657-1663.
- 27.-Gahrton y col: TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA The Lancet 1999, 353: 85-86.
- 28.- Maria H. Gilleece, MD, Kenneth C. Anderson, MD. MULTIPLE MYELOMA : GUARDING AGAINST
INFECTION, Infect Med. 2000, 17(7): 500-504.
- 29.-Martin M. Oken, Phillip R. Greipp. MULTIPLE MYELOMA. Mayo Clinic. 1996, 336(8).
- 30.-Roodman GD. NEW INSIGHTS INTO ROLE OF MICROENVIRONMENT IN MULTIPLE MYELOMA. The
Lancet. January; 2000. 355(9200).248-250.
- 31.- Berenson, James R,Dimopoulus: EFFICACY OF PAMINDRONATO IN REDUCING SKELETAL EVENTS
IN PATIENTS WITH ADVANCED MULTIPLE MYELOMA. The New Engl J. Med. February, 334(8). 488-
493.
- 32.-Mundy GR Bertolini DR. BONE DESTRUCTION AND HIPERCALCEMIA IN PLASMA CELL MYELOMA.
Semin Oncol 1986, 13: 291-9.