

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON MIELOMA  
MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO DEL  
2004 AL 2009.**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**



**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
INTERNA**

**PRESENTA: DR. PEDRO MANUEL RAMÍREZ AMBRIZ**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ**

**D.F. México.**

**2010.**



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.

**COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
EN EL PERIODO DEL 2004 AL 2009.**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS.**

**M.C. ANTONIO GONZÁLEZ C. \_\_\_\_\_**  
**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**  
**PROFESOR TITULAR DE CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA**  
**INTERNA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.**

**M.C. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ \_\_\_\_\_**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. O.D.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A MIS PADRES:** Que han estado cerca de mí pese a la distancia; que han apoyado mi sueño de ser médico y que me han enseñado a nunca rendirme, a luchar por mis sueños y ser un buen ser humano.

**A MIS HERMANOS:** Por entender mi esfuerzo, y apoyarme en todo.

**A MIS MAESTROS:** Por dedicar su tiempo a mi adiestramiento, por inculcarme el amor a la Medicina Interna y permitirme crecer día a día.

**A MIS COMPAÑEROS:** por su amistad y apoyo en todo momento.

Finalmente al Servicio de Hematología, en especial al Dr. Juan Collazo Jaloma, Jefe del servicio de hematología por las facilidades brindadas para la realización de este proyecto.

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PAGINA</b>
Resumen en español	6
Resumen en inglés	7
Introducción	8
Marco Teórico	10
Planteamiento del problema	19
Justificación	20
Objetivos	21
Diseño metodológico	22
I. Tipo de estudio	22
II. Diseño del estudio	22
III. Definición de variables	23
IV. Hipótesis	24
V. Universo de trabajo	24
VI. Criterios de inclusión	24
VII. Criterios de exclusión	25
VIII. Criterios de eliminación	25
Recursos humanos	25
Recursos materiales	25
Financiamiento	26
Cronograma de actividades	26
Análisis estadístico	27
Resultados	28
Tablas y gráficas	29
Discusión	34
Conclusiones	36
Referencias	37
Anexo 1	38

## RESUMEN

### **COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO 2004 AL 2009.**

González Chávez Antonio MC\*; Ramírez Ambriz Pedro Manuel MC\*\*,

*\*Especialista en Medicina Interna. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital General de México O.D.*

*\*\* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General de México.*

**Introducción.** El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas las cuales producen inmunoglobulinas monoclonales. Esta proliferación ocurre en la médula ósea y produce una destrucción extensa a nivel óseo produciendo lesiones osteológicas, osteopenia y o fracturas patológicas. El diagnóstico se sospecha de dolor óseo con presencia de lesiones osteolíticas, incremento en la concentración de proteínas totales y presencia de una proteína monoclonal sérica o en orina. Signos sugestivos como anemia inexplicable, hipercalcemia, grados variables de insuficiencia renal. El estudio de las complicaciones permite entender las causas de mortalidad y posibles medidas de prevención.

**Objetivo.** Determinar dentro de las complicaciones de pacientes con mieloma múltiple, cuál de ellas es la principal causa de mortalidad en el Servicio de Hematología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2004 y el 31 de Diciembre del 2009.

**Material y métodos.** Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo; realizado mediante la revisión de un grupo de expedientes de pacientes, que cumplieron con criterios de inclusión para el presente estudio.

**Resultados.** De los 21 pacientes incluidos, el 57.14% eran predominantemente de sexo femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 63.8 años. 52.37% de los pacientes presentaron niveles séricos de creatinina mayores de 2 mg/dl y síntomas de insuficiencia renal crónica. La principal causa de muerte fue la insuficiencia renal crónica en 57.14%

**Conclusión.** La insuficiencia renal crónica constituye y continua siendo la principal causa de mortalidad dentro de la población estudiada de pacientes de mieloma múltiple.

**Palabras clave:** Mieloma múltiple, proteína monoclonal, dolor óseo, síndrome anémico, insuficiencia renal crónica.

## **SUMMARY**

### **MORTALITY AND COMPLICATIONS IN MULTIPLE MYELOMA IN PATIENTS FROM THE GENERAL HOSPITAL OF MEXICO IN THE PERIOD FROM THE 2004 TO THE 2009.**

González Chávez Antonio MC\*; Ramírez Ambriz Pedro Manuel MC\*\*,

*\* Especialista en Medicina Interna. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna, Hospital General de México O.D.*

*\*\* Residente de cuarto año de Medicina Interna. Hospital General de México.*

**Introduction.** Multiple myeloma is characterized by the neoplastic proliferation of a single clone of plasma cells producing a monoclonal immunoglobulin. This clone of plasma cells proliferates in the bone marrow and often results in extensive skeletal destruction with osteolytic lesions, osteopenia and pathologic fractures. The diagnosis is often suspected with bone pain with lytic lesions, presence of monoclonal protein in the urine of serum, suggestive signs, such as unexplained anemia, hypercalcemia, variable rates of renal failure. Study of complications provides knowledge of mortality causes and preventive measures.

**Objective.** Determinate between multiple myeloma complications, the mortality cause most important in the Hematology department of the General Hospital of Mexico, O.D, during the period 2004-2009.

**Material and methods.** It is a descriptive, observational, retrospective study; to carried by means of the revision of a group of files of patients who fulfilled criteria in this study,

**Results.** 21 files of patients were included, of who feminine sex in 57.14% predominated, the age average of the patients was of 63.8 years; 52.37% from the patients with creatinine serum levels above 2 mg/dl, and symptoms of renal failure. The main cause of death was chronic kidney disease in 57.14%.

**Conclusion.** The chronic kidney disease is the first cause of mortality between the patients with multiple myeloma.

**Key words:**

Mieloma multiple, proteína monoclonal, dolor óseo, síndrome anémico, insuficiencia renal crónica.

Multiple myeloma, monoclonal protein, bone pain, anemia, kidney chronic disease.



## **INTRODUCCIÓN.**

El mieloma múltiple es la proliferación neoplásica de células plasmáticas las cuales producen inmunoglobulinas monoclonales. El diagnóstico se sospecha ante una o más de las siguientes características).- dolor óseo con presencia de lesiones osteolíticas descubiertas incidentalmente. 2).- Un incremento en la concentración de las proteínas totales y la presencia de una proteína monoclonal sérica o en orina).- Signos sistémicos o sugestivos de malignidad como anemia inexplicable. 4).-Hipercalcemia la cual puede ser sintomática o descubierta incidentalmente. 5).- Insuficiencia renal aguda o raramente síndrome nefrótico con amiloidosis primaria concurrente.

El mieloma múltiple representa el 1% de los tumores malignos, 10 a 15 % de las neoplasias hematológicas y causa el 20% de muertes por de las mismas. Es más frecuente en hombres que en mujeres (1.4:1) siendo más común en afroamericanos que en caucásicos. La frecuencia se incrementa con la edad, donde 90% de los casos ocurren después de los 50 años de edad, con un pico de presentación a los 70 años de edad.

Los sitios afectados principalmente son a nivel de médula ósea. Lesiones líticas óseas así como masas tumorales de células plasmáticas pueden ocurrir. El sitio más común es en la médula ósea en las áreas hematopoyéticas más activas. Las manifestaciones extramedulares representan manifestaciones avanzadas de la enfermedad. El mieloma múltiple sintomático se define por la presencia de daño a órgano blanco con hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas en un paciente con un componente proteínico monoclonal así como documentación de células plasmáticas mayor al 10% en médula ósea. Las radiografías óseas documentan, lesiones óseas, osteoporosis o fracturas patológicas en 70% de los pacientes al momento del diagnóstico, frecuentemente asociado con dolor óseo e hipercalcemia. La insuficiencia renal es debida a daño tubular resultado de de proteinuria de cadenas ligeras. Las infecciones recurrentes pueden ser en parte consecuencia de la disminución en la producción de inmunoglobulinas. La anemia que se presenta en 67% de los pacientes es resultado del reemplazo de la médula ósea y el daño renal con la consiguiente disminución de eritropoyetina. El componente monoclonal de proteínas se encuentra presente en sangre o en orina de los pacientes hasta en un 97% de los pacientes, siendo de estas Ig G en 50% , Ig A 20%, de cadenas ligeras en 20%, Ig D, Ig E, Ig M se encuentran en menos de 10% de los pacientes. Menos de 3% de los casos es mieloma no secretor. La proteína monoclonal sérica es mayor de 30 g/L de Ig G y mayor de 20 g/L de Ig A. En 90% de los pacientes existe una disminución policlonal de inmunoglobulinas hasta en un 50% por debajo de lo normal. Otros hallazgos de laboratorio incluyen hipercalcemia en 20%, elevación de creatinina en 20 a 30%, hiperuricemia en 50% e hipoalbuminemia en 15%

Dentro de las manifestaciones y complicaciones de mieloma múltiple entre 20 y 25% de los pacientes con mieloma múltiple presentan creatinina sérica igual o mayor a de 2 mg/ dl al momento del diagnóstico. El grado de insuficiencia renal es generalmente moderado con una creatinina sérica menor de 4 mg/dl. La frecuencia de amiloidosis en Mieloma Múltiple varía de acuerdo

a la proteína encontrada. En una serie de pacientes evaluados en la Clínica Mayo se encontró que la incidencia de amiloidosis fue de 2% en Ig A, 5% en Ig G, 13% en cadenas ligeras y 19% en Mieloma IgD. La reversibilidad de Insuficiencia

El síndrome anémico es la complicación hematológica más común. Alrededor de 10 a 35% de los pacientes tienen niveles de hemoglobina entre 8 y 9 gr/dl respectivamente. Esto se asocia con una peor calidad de vida así como con un peor pronóstico. La causa de anemia es multifactorial y puede ser resultado del reemplazo en medula ósea de células plasmáticas, como causa principal e intervienen otros factores como deficiencia relativa de eritropoyetina, insuficiencia renal, quimioterapia, radioterapia, células apopticas no reguladas, deficiencia de folatos o B12 hemolisis autoinmune (raro).

Las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con mieloma. Ocurren episodios infecciosos entre 0.80 a 2.22 de los pacientes por año. Esto es de 7 a 15 veces mayor de lo observado en pacientes hospitalizados por otras causas. El mayor riesgo de infección es durante los dos primeros meses de iniciada la terapia, en recaída o enfermedad refractaria, mientras que los pacientes que responden a la quimioterapia y están en la meseta de la enfermedad tienen bajo riesgo de infección.

El desarrollo de complicaciones óseas es la principal manifestación dentro de los pacientes con mieloma. Hasta 70% de los pacientes presentan lesiones líticas con o sin osteoporosis, mientras que un 20% adicional presenta osteopenia severa sin lesiones líticas. Esto resulta en dolor óseo pudiendo ocasionar fracturas patológicas de huesos largos, y fracturas por compresión. Los sitios más frecuentes de afección ósea incluyen vertebras, esternón, costillas, pelvis, fémur y humero proximal. Las complicaciones neurológicas mas comunes las más comunes incluyen compresión medular, compresión de raíz nerviosa, plasmocitomas intracraneal, involucro leptomeningeo, neuropatía periférica.

## MARCO TEÓRICO

El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación neoplasia de células plasmáticas las cuales producen inmunoglobulinas monoclonales. Esta proliferación ocurre en la medula ósea y produce una destrucción extensa a nivel óseo produciendo lesiones osteolíticas, osteopenia y o fracturas patológicas. El diagnóstico se sospecha ante una o más de las siguientes características:

- 1).- dolor óseo con presencia de lesiones osteolíticas descubiertas incidentalmente.
- 2).- Un incremento en la concentración de las proteínas totales y la presencia de una proteína monoclonal sérica o en orina.
- 3).- Signos sistémicos o sugestivos de malignidad como anemia inexplicable.
- 4).-Hipercalcemia la cual puede ser sintomática o descubierta incidentalmente.
- 5).- Insuficiencia renal aguda o raramente síndrome nefrótico con amiloidosis primaria concurrente

Los dos primeros casos de mieloma múltiple fueron reportados en 1845 por el Dr. Samuel Solly que le asigno el nombre de "mollities ossium". El Dr. Henry Bence Jones estudio especimenes de orina proporcionados, describiendo las proteínas de Bence Jones<sup>2</sup>

El mieloma múltiple representa el 1% de los tumores malignos, 10 a 15 % de las neoplasias hematológicas y causa el 20% de muertes por de las mismas. Es más frecuente en hombres que en mujeres (1.4:1) siendo mas común en afroamericanos que en caucásicos. Es poco común antes de los 30 años de edad. La frecuencia se incrementa progresivamente con la edad, donde 90% de los casos ocurren después de los 50 años de edad, con un pico de presentación a los 70 años de edad. El riesgo de desarrollar mieloma es de 3.7 veces más alto, para individuos con un familiar de primer grado con la enfermedad. En la república mexicana hay poca información sobre la incidencia de mieloma múltiple. La recopilación de datos tanto históricos como epidemiológicos en México ha sido pobre. En el año 2000 de acuerdo con la distribución porcentual de casos de diferentes enfermedades reportadas por la secretaria de salud 780 casos de mieloma multiple<sup>2</sup>

En relación a su etiología, la estimulación crónica frente a antígenos, así como exposición a sustancias toxicas específicas o radiación, se asocia con incremento en la incidencia. Un estímulo antigénico estimula múltiples clones benignas, las cuales pueden ir seguidas por un evento mutante iniciando la transformación maligna. La mayoría de los pacientes no presentan una exposición crónica identificada así como estimulación antigénica

Los sitios afectados principalmente son a nivel de medula ósea. Lesiones líticas óseas así como masas tumorales de células plasmáticas pueden ocurrir. El sitio más común es en la medula ósea en las areas hematopoyéticas más activas. Las manifestaciones extra medulares representan manifestaciones avanzadas de la enfermedad. El mieloma múltiple sintomático se define por la presencia de daño a órgano blanco con hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas en un paciente con un componente proteínico monoclonal así como documentación de células plasmáticas mayor al 10% en medula ósea.

Las radiografías óseas documentan , lesiones óseas, osteoporosis o fracturas patológicas en 70% de los pacientes al momento del diagnóstico, frecuentemente asociado con dolor óseo e hipercalcemia. La insuficiencia renal es debida a daño tubular resultado de de proteinuria de cadenas ligeras. Las infecciones recurrentes pueden ser en parte consecuencia de la disminución en la producción de inmunoglobulinas. La anemia que se presenta en 67% de los pacientes es resultado del reemplazo de la medula ósea y el daño renal con la consiguiente disminución de eritropoyetina. El componente monoclonal de proteínas se encuentra presente en sangre o en orina de los pacientes hasta en un 97% de los pacientes, siendo de estas Ig G en 50% , Ig A 20%, de cadenas ligeras en 20%, Ig D, Ig E, Ig M se encuentran en menos de 10% de los pacientes. Menos de 3% de los casos es mieloma no secretor. La proteína monoclonal sérica es mayor de 30 g/L de Ig G y mayor de 20g/L de Ig A. En 90% de los pacientes existe una disminución policlonal de inmunoglobulinas hasta en un 50% por debajo de lo normal. Otros hallazgos de laboratorio incluyen hipercalcemia en 20%, elevación de creatinina en 20 a 30%, hiperuricemia en 50% e hipoalbuminemia en 15%.

Existen diversas variantes clínicas como el mieloma latente en donde su comportamiento es similar al de una gamapatia monoclonal de significado indeterminado, en cuanto a la ausencia de manifestaciones clínicas. Los pacientes en estadio I de la Clasificación Durie Salmon se agrupan en esta categoría y en algunas series son pacientes asintomáticos con un aparente plasmocitoma solitario pero con anomalías óseas adicionales solo detectables por Resonancia Magnética. Alrededor del 8% de los pacientes con mieloma son asintomáticos. La mayoría tiene entre 10 y 20% de células plasmáticas en medula ósea y el nivel promedio del componente monoclonal sérico es de 30 g/L . Los niveles normales de inmunoglobulinas disminuyen en 90% de los pacientes y el 70% presenta cadenas ligeras en orina. Pueden presentar enfermedad estable por periodos largos pero la probabilidad de progresión a mieloma sintomático ó amiloidosis es del 10% durante los primeros 5 años, 3% por año en los siguientes 5 años y aproximadamente 1% por los subsecuentes 10 años. En aproximadamente 3% de mieloma existe ausencia de la proteína M mediante electroforesis por inmunofijación.

La proteína M citoplasmica se presenta en las células plasmáticas neoplasias en alrededor de 85% de estas cuando son evaluadas por inmunohistoquímica con la disminución consiguiente de inmunoglobulinas ; sin embargo en 15% de estos pacientes no se detectan inmunoglobulinas; esto puede ser debido a mutaciones genéticas en la producción de cadenas ligeras .Las características clínicas del mieloma no secretor son similares al mieloma clásico excepto con menor incidencia de insuficiencia renal e hipercalcemia así como menor disminución de los niveles normales de inmunoglobulinas.

Existe otra variante denominada leucemia de células plasmáticas en la cual se detecta en sangre periférica células plasmáticas mayores  $2 \times 10^9/L$  o el 20% en el conteo diferencial leucocitario ; en esta variedad las células plasmáticas pueden ser encontradas en tejidos extramedulares como en bazo, hígado, en derrame pleural , ascitis, y LCR. Puede ser parte del diagnóstico inicial o ser una característica tardía en el curso del mieloma múltiple. Leucemia de células plasmáticas se encuentra en 2 a 5% de los casos de mieloma. Las características histológicas de leucemia de células plasmáticas abarca bastante del espectro histológico encontrado en otros mielomas pero frecuentemente varias de las células

plasmáticas son pequeñas con menor citoplasma y puede parecerse a linfocitos plasmocitoides. El inmunofenotipo difiere por la ausencia de expresión de CD56. El cariotipo anormal es frecuentemente encontrado existiendo factores citogenéticos desfavorables. La mayoría de los signos clínicos se encuentran en esta variedad; aunque las lesiones osteolíticas y el dolor óseo son menores; mientras que la presencia de linfadenopatía, visceromegalia e insuficiencia renal son más frecuentes, siendo esta una entidad más agresiva con sobrevida más corta.

Por décadas el tratamiento estándar ha sido la quimioterapia oral con Melfalán y Prednisona. Altas dosis combinada con trasplante autólogo de células hematopoyéticas prolonga la sobrevida comparada con la quimioterapia estándar y se considera una estrategia dentro del tratamiento tanto en el inicio de la enfermedad como en recaídas en pacientes candidatos. Recientemente Talidomida, Borzetoimib, y lenalidomida han sido probados como fármacos efectivos para el tratamiento del Mieloma. Hasta el momento no hay evidencia que indique aumento de la sobrevida para indicar iniciar tratamiento en pacientes con mieloma latente.<sup>8</sup>

## **COMPLICACIONES DE MIELOMA MÚLTIPLE**

### **COMPLICACIONES RENALES**

Dentro de las manifestaciones y complicaciones de mieloma múltiple entre 20 y 25% de los pacientes con mieloma múltiple presentan creatinina sérica igual o mayor a de 2 mg/dl al momento del diagnóstico. El grado de insuficiencia renal es generalmente moderado con una creatinina sérica menor de 4 mg/dl. Sin embargo en diversas series se ha observado que la proporción de pacientes con nuevo diagnóstico de mieloma múltiple e insuficiencia renal que requieran tratamiento sustitutivo puede ser mayor al 10%. Dentro de la patogénesis de la insuficiencia renal por mieloma múltiple se encuentra el daño tubular por depósito de cadenas ligeras las cuales son filtradas por el glomérulo y catabolizadas por las células del túbulo proximal. Una característica principal es la presencia de infiltrado eosinófilo junto con cadenas ligeras dentro del lumen de los túbulos renales envueltos por células gigantes multinucleadas externas en los túbulos distales y en los túbulos colectores; este depósito de cadenas ligeras consiste en inmunoglobulinas dando como resultado síndrome nefrótico. El depósito amiloide consiste en estructuras fibrilares compuestas de cadenas ligeras mostrando tinción de Congo rojo positiva; estos depósitos se encuentran principalmente en la membrana basal glomerular o en el mesangio.<sup>4</sup>

La frecuencia de amiloidosis en Mieloma Múltiple varía de acuerdo a la proteína encontrada. En una serie de pacientes evaluados en la Clínica Mayo se encontró que la incidencia de amiloidosis fue de 2% en Ig A, 5% en Ig G, 13% en cadenas ligeras y 19% en Mieloma IgD. La reversibilidad de insuficiencia renal en estos pacientes es variable. Alrededor del 50% de los pacientes con creatinina sérica menor a 4 mg/dl recuperan función renal. En contraste los pacientes con creatinina mayor a 4 mg/dl el grado de recuperación es menor a 10%. Los factores asociados con el grado de recuperación de la función renal son: Niveles séricos de creatinina menores de 4 mg/dl, una excreción urinaria de proteínas séricas

por 24 horas menores a 1 gramo, así como niveles de calcio séricos mayores de 11.5 mg/ dl.  
5

## **COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS**

El síndrome anémico es la complicación hematológica más común. Alrededor de 10 a 35% de los pacientes tienen niveles de hemoglobina entre 8 y 9 gr/dl respectivamente. Esto se asocia con una peor calidad de vida así como con un peor pronóstico. La causa de anemia es multifactorial y puede ser resultado del reemplazo en medula ósea de células plasmáticas, como causa principal e intervienen otros factores como deficiencia relativa de eritropoyetina, insuficiencia renal, quimioterapia, radioterapia, células apopticas no reguladas, deficiencia de folatos o B12 hemolisis autoinmune (raro).<sup>6</sup>

Así mismo los pacientes con niveles séricos elevados de IgG e IgA presentan niveles elevados de anemia por hemodilución; esto debe ser tomado en cuenta en pacientes con mieloma asintomático, en los cuales el grado moderado de anemia no debe ser indicación para iniciar tratamiento con quimioterapia. En pacientes pretratados con agentes alquilantes como el melfalan, el desarrollo de anemia inexplicable puede ser la primera característica de mielodisplasia. Usualmente la respuesta a la quimioterapia ocasiona rápidos incrementos en los niveles de hemoglobina. Granulocitopenia severa y trombocitopenia al momento del diagnostico son poco comunes. Grados moderados de granulocitopenia y trombocitopenia se reportan en medula ósea en alrededor de 10% de los pacientes con insuficiencia medular, conteos plaquetarios menores de 20,000 también son raros.<sup>6</sup>

El síndrome de hiperviscosidad con requerimientos de recambio plasmático es raro en los pacientes con mieloma múltiple. La hemorragia masiva aparecen en pacientes con estadios avanzados de mieloma, cuando la invasión a medula ósea por células plasmáticas y el efecto de la quimioterapia pueden llevar a trombocitopenia severa. Los pacientes que presentan amiloidosis sistémica presentan incremento en cuanto a la tendencia a sangrado debido a involucro vascular amiloidea. Estos pacientes tienen riesgo de hemorragia masiva de localizaciones poco comunes por procedimientos quirúrgicos. Además 10% de los pacientes con amiloidosis sistémica tienen deficiencia adquirida del factor X como consecuencia del factor de absorción de laminillas amiloideas. Si el factor X cae por debajo del 25% de lo normal, existe riesgo de sangrado severo así como requerimientos para reemplazo del factor X.

## **COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

Las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con mieloma. Ocurren episodios infecciosos entre 0.80 a 2.22 de los pacientes por año. Esto es de 7 a 15 veces mayor de lo observado en pacientes hospitalizados por otras causas El mayor riesgo de infección es durante los dos primeros meses de iniciada la terapia, en recaída o enfermedad refractaria, mientras que los pacientes que responden a la quimioterapia y están en la meseta de la enfermedad tienen bajo riesgo de infección. El incremento a la susceptibilidad de infecciones es multifactorial , siendo la principal causa la disminución de producción de anticuerpos, llevando también a disminución de inmunoglobulinas no complicadas otras causas reconocidas son la perdida de relación

entre CD4/CD8, defectos en opsonización, adhesión granulo citaría disminuida, así como migración leucocitaria, función renal alterada, granulocitopenia inducida por quimioterapia siendo esta un factor de riesgo adicional, particularmente en pacientes ancianos en fases avanzadas de la enfermedad. El tratamiento con dosis altas de dexametasona también contribuye al riesgo de infecciones. Dentro de los microorganismos asociados tenemos a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* y *Haemophilus Influenzae* son las agentes causales más comunes de infecciones en tracto respiratorio, mientras que *Escherichia Coli*, *Pseudomona sp*, *Proteus sp*, *Enterobacter* y *Klebsiella* son las causas comunes de infecciones en tracto urinario. En 15% de los pacientes con mieloma la presentación inicial puede ser infección bacteriana. En estos pacientes no tratados *S. pneumoniae* es el agente más común. Esta población tiene riesgo de infecciones recurrentes dentro de los primeros meses de iniciada la quimioterapia. También en los pacientes en quienes se administran los primeros ciclos de quimioterapia este es el agente causal de los procesos infecciosos; mientras que en los pacientes con insuficiencia renal así como en aquellos en estadios avanzados y que reciben quimioterapia de rescate, más del 90% de los episodios infecciosos son causados por bacilos gramnegativos o *S. Aureus*.<sup>1</sup>

Bacteriemia ocurre en más del 50% de los pacientes con mieloma e infecciones severas, ocurriendo en pacientes sin granulocitopenia. La actividad de la enfermedad es un factor crucial para desarrollo de la infección.

## **COMPLICACIONES OSEAS**

El desarrollo de complicaciones óseas es la principal manifestación dentro de los pacientes con mieloma. Hasta 70% de los pacientes presentan lesiones líticas con o sin osteoporosis, mientras que un 20% adicional presenta osteopenia severa sin lesiones líticas. Esto resulta en dolor óseo pudiendo ocasionar fracturas patológicas de huesos largos, y fracturas por compresión. Los sitios más frecuentes de afección ósea incluyen vertebras, esternón, costillas, pelvis, fémur y humero proximal. El involucro óseo resulta de una desproporción entre el incremento de la reabsorción y una disminución en la formación ósea. Este incremento en la actividad osteoclastica es mediada a través de la liberación de factores estimulantes de osteoclastos por el microambiente en medula ósea. Las células plasmáticas malignas, así como las células del estroma en medula ósea producen citocinas como la IL-1 beta, IL-6 factor de necrosis tumoral alfa, los cuales incrementan la actividad osteoblastica. Estudios recientes han demostrado la interacción del receptor activador para el factor nuclear Kappa-beta y sus ligandos, jugando un papel importante en el cáncer asociado a enfermedad ósea. En síntesis el mieloma óseo es determinado por la alteración de citocinas dentro del microambiente en la medula ósea, pudiendo ser responsable del involucro óseo uniforme en algunos pacientes. Otras complicaciones óseas en estos pacientes incluyen:

### FRACTURAS PATOLÓGICAS

Algunos pacientes desarrollan fracturas de huesos largos, requiriendo intervención ortopédica, seguida de radioterapia en los casos de lesiones extensas. Los pacientes que presentan lesiones líticas extensas con riesgo de fractura una intervención ortopédica profiláctica puede ser útil

## HIPERCALCEMIA

Se observa entre 15 a 20% de los pacientes al momento del diagnóstico. Esto se asocia con polidipsia, poliuria, deshidratación, constipación así como manifestaciones neurológicas. Incluyendo confusión y coma. Las alteraciones en la función renal causadas por nefritis intersticial también forma parte de las complicaciones

## **COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS**

Las más comunes incluyen compresión medular, compresión de raíz nerviosa, plasmocitomas intracraneal, involucro leptomeníngeo, neuropatía periférica.

### COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión medular ocasionada por un plasmocitoma en un cuerpo vertebral es la complicación neurológica más severa y frecuente, ocurriendo entre 10 y 20% de los pacientes. La columna dorsal es el sitio más afectado, seguido de la columna lumbar y sacra.

El escenario clínico de la compresión medular usualmente consiste en dolor óseo y paraparesia con duración de días a semanas, aunque el inicio puede ser abrupto llevando a paraparesias severas en pocas horas, provocando un nivel sensitivo y la afección vertebral puede ocasionar un síndrome de cauda equina, con dolor bajo de espalda y dolor radicular con debilidad de extremidades inferiores; siendo la compresión medular una urgencia médica y al ser sospechada debe realizarse a la brevedad resonancia magnética de la región para recibir el tratamiento oportuno.

### COMPRESIÓN RADICULAR

Algunos pacientes experimentan dolor radicular sin evidencia de compresión medular, manifestándose como dolor lumbar con irradiación radicular, presentando involucro sensorial radicular en algunos casos <sup>1</sup>.



## PLASMOCITOMA INTRACRANEAL

Aunque el cráneo se ve frecuentemente involucrado dentro del mieloma; el mieloma intracraneal que afecta cerebro es extremadamente raro; sin embargo el mieloma que afecta la base del cráneo puede extenderse hacia las orbitas causando dolor orbitario, exoftalmos y diplopía. La diplopía puede ser resultado de efecto directo de un plasmocitoma orbitario o de oftalmoplejia causada por involucro a nervios craneales dentro de las orbitas. Cuando se sospecha de involucro orbitario; estudios de imagen particularmente tomografía de cráneo debe explorar cuidadosamente todas las regiones. Excepcionalmente la expansión de mieloma en cráneo puede originar un plasmocitoma subdural, infiltración leptomenígea directa o incluso plasmocitoma cerebral; siendo este ultimo muy raro y puede estar asociado con hemorragia intratumoral. La infiltración directa leptomenígea puede ocasionar paraparesias espásticas, con imágenes en resonancia magnética sugerentes de meningioma parasagital

## .AFECCIÓN LEPTOMENINGEA

El involucro del sistema nervioso central, con detección de células plasmáticas en el líquido cefalorraquídeo es raro. Su frecuencia es del 1% y sus características más relevantes son paraparesias, síntomas de hipertensión intracraneal, parálisis de nervios craneales (especialmente nervios IV, V) y confusión. El examen del LCR muestra células plasmáticas con morfología plasmablastica, así como niveles aumentados de proteínas e inmunofijación positiva para proteína M. La resonancia magnética muestra aumento leptomenígeo difuso, con ó sin hallazgos adicionales como masas prominentes. Los factores asociados de peor pronóstico son anomalías citogenéticas (deleción del cromosoma 13, anomalías del cromosoma 11), enfermedad extramedular en otros sitios (65% de los casos), así como leucemia de células plasmáticas en un cuarto de los casos. A pesar del tratamiento activo con quimioterapia intratecal (metrotexate, hidrocortisona, citarabina) radiación intracraneal, en casi la mitad de los pacientes, solo con tratamiento sistémico. El pronóstico es pobre, con una supervivencia de 3 meses después de hacer el diagnóstico de involucro en sistema nervioso central.

## NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Neuropatía periférica clínicamente relevante al momento del diagnóstico en estos pacientes es poco común. Proteína M puede jugar un papel dentro de la patogenia, como en la neuropatía asociada con la glicoproteína asociada a anti-mielina IgM. En estos pacientes se encuentran anticuerpos entre 50-65% de los casos. Los pacientes con neuropatías asociadas a IgM se caracterizan por alteraciones sensitivas y tienden a presentar un curso moderado con discapacidad manifestada por temblor en manos y ataxia. El tratamiento debe reservarse para pacientes con discapacidad severa

## NEUROPATÍAS ASOCIADAS A FÁRMACOS NEUROTÓXICOS

En décadas pasadas, el fármaco neurotóxico más utilizado en pacientes con mieloma múltiple fue vincristina, asociándose con dolor ocasional, entumecimiento, y parestesias llevando a la reducción de la dosis o interrupción del tratamiento en un alto porcentaje del

paciente; también se han asociado con constipación e íleo paralítico. Otro fármaco utilizado es la talidomida ocasionando neuropatía periférica sensitiva relacionada con la dosis y con el tiempo de exposición siendo no reversible; otros efectos secundarios incluyen temblor distal, inestabilidad y ataxia; los cuales pueden ser reversibles con la disminución de la dosis o suspensión del fármaco. Borzetoimib causa neuropatía periférica y dolor neuropático en 35% de los pacientes; llama la atención que pueden ser reversibles estos efectos secundarios hasta en un 70% de los casos con disminución de la dosis o suspensión del fármaco. El Borzetoimib puede ocasionar hipotensión ortostática en alrededor del 10% de los casos siendo reversible con la suspensión del fármaco y posteriormente 2 meses después de suspender el fármaco, el tratamiento puede ser reiniciado a dosis bajas de Borzetoimib.

## PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTIVOS

El mieloma múltiple es incurable, con una supervivencia de 3 a 4 meses, pero con rangos variables entre 6 a 10 meses. El sistema de estadificación Durie Salmon utiliza parámetros clínicos validados para medir el grado de afección en el mieloma. Existiendo diferencias significativas entre cada uno de los tres estadios; la función renal normal y la insuficiencia renal definen los pacientes de bajo riesgo contra los pacientes de riesgo elevado en cada estadio. Otros indicadores adicionales para definir pacientes de alto riesgo incluyen B<sub>2</sub> microglobulina, albumina sérica baja, DHL elevada, proteína C reactiva elevada, actividad de células plasmáticas incrementada. Un sistema de clasificación Internacional (ISS por sus siglas en inglés), utiliza correlaciones pronósticas significativas, utilizando combinación de B<sub>2</sub> microglobulina y albumina dividiéndola en 3 estadios.

Los pacientes con anomalías citogenéticas también presentan una supervivencia más corta; siendo los factores pronósticos negativos más importantes translocaciones cromosómicas t(4:14), t(14:16) y t(14:20) deleción en la secuencia 17p/TP53 y elevación en la B<sub>2</sub> microglobulina. Una señal molecular de alto riesgo basada en la expresión entre 17 y 70 genes quizás sea el indicador pronóstico independiente más importante.

## **SISTEMA DE ESTADIFICACION DE MIELOMA MÚLTIPLE MODIFICADO POR DURIE SALMON.**

### **ESTADIO I:**

- Niveles séricos de proteínas monoclonales: IgG <50 g/L, IgA <30g/L, Bence Jones urinaria <4 gr / 24 hr.
- Lesiones óseas ausentes o solitarias.
- Hemoglobina normal, calcio sérico, inmunoglobulinas (no monoclonal).

### **ESTADIO II:**

- Valores totales entre estadio I y III

### **ESTADIO III:** Cualquiera de las siguientes:

- Niveles séricos de proteínas monoclonales elevados :Ig G > 70 g/L, IgA >50 g/L, Cadenas ligeras urinarias > 12 g/ 24 hr

– Lesiones líticas óseas múltiples  
Hemoglobina < 8.5 gr/ dl, calcio sérico mayor de 12 mg/dl.

**SUBCLASIFICACION:** Basada en la función renal.

A: Creatinina sérica < 2 mg/dl

B: Creatinina sérica  $\geq$  2 mg/dl

### SISTEMA DE CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

ESTADIO	CRITERIOS	SOBREVIDA
I	B.-2 microglobulina <3.5 mg/L	62 meses
	Albumina sérica > 3.5 g/dl	
II	B-2 microglobulina 3.5 mg/L independiente del valor de albumina ó B2M <3.5 mg/L con albumina < 3.5 g/dl	44 meses
III	B-2 microglobulina sérica mayor de 5.5 mg/L	29 meses.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Dentro de las complicaciones de los pacientes con Mieloma Múltiple, cuál de ellas es la causa principal de mortalidad dentro del servicio de hematología del Hospital General de México?

## **JUSTIFICACIÓN.**

El mieloma múltiple se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas las cuales producen inmunoglobulina monoclonal. Esta proliferación ocurre en la médula ósea y produce una destrucción extensa a nivel óseo produciendo lesiones osteolíticas, osteopenia y o fracturas patológicas, siendo una causa importante de discapacidad, así como de complicaciones como insuficiencia renal crónica e infecciones, siendo estas últimas las que se relacionan con mortalidad. En la república mexicana existe poca información sobre la incidencia y complicaciones del mieloma múltiple, por lo cual es esperado no tener reportes amplios sobre esta entidad. Por lo que consideramos necesario conocer dentro de la experiencia del servicio de Hematología cuales son las complicaciones y cuáles son las causas de mortalidad de esta patología, para de esta manera como parte del servicio de Medicina Interna ofrecer medidas de control y prevención de tales eventos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar dentro de las complicaciones de pacientes con mieloma múltiple, cuál de ellas es la principal causa de mortalidad en el Servicio de Hematología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2004 y el 31 de Diciembre del

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Describir las características demográficas de los pacientes encontrados con esta patología durante el periodo mencionado.
- Describir el cual tipo de componente monoclonal es el más común dentro del grupo estudiado.
- Describir el grado de insuficiencia renal, así como de anemia.
- Actualizar datos estadísticos en relación a mortalidad con pacientes con mieloma múltiple.

## DISEÑO METODOLÓGICO.

### – TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo; realizado mediante la revisión de un grupo de expedientes de pacientes, que cumplieron con criterios de inclusión para el presente estudio.

### – DISEÑO DEL ESTUDIO

Se incluyeron pacientes diagnosticados con mieloma múltiple cumpliendo con los criterios de International Mieloma Working group, que tenían edad de 44-83 años, con una evolución mayor a un año, con datos clínicos compatibles con la enfermedad, con presencia de determinación de proteína M sérica o urinaria, con aspirado de medula ósea con presencia mayor de 10% de células plasmáticas, con hipercalcemia, cualquier grado de insuficiencia renal, cualquier grado de anemia y lesiones líticas a nivel óseo detectadas por examen radiográfico; que no tenían otras comorbilidades como otras neoplasias, hipertensión arterial, o diabetes mellitus. A los cuales se les realizó como tratamiento a base de Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona, con número variable entre 3 a 5 sesiones, con seguimiento en la consulta externa de Hematología, los cuales ingresaron a hospitalización por complicaciones asociadas a mieloma múltiple, con defunción durante ese internamiento.

Esto fue realizado en el periodo del 01 de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2009, en el servicio de Hematología del Hospital General de México O.D. Realizando la recolección de datos del expediente clínico en un formato diseñado para tal motivo. (ANEXO 1).

## III. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

### – VARIABLE INDEPENDIENTE.

– Mieloma múltiple

A). *Definición conceptual:* Definida de acuerdo a los criterios del International Myeloma Working Group que incluyen:

- Células plasmáticas en medula ósea  $\geq 10\%$
- Presencia de una proteína monoclonal sérica o urinaria (excepto en pacientes con

- mieloma no secretor verdadero).
- Evidencia de lesiones líticas óseas, anemia, hipercalcemia o insuficiencia renal que pueden ser atribuibles a la proliferación de células plasmáticas.

B). *Definición operacional*: Pacientes ingresados al servicio con diagnóstico de mieloma múltiple.

– **VARIABLE DEPENDIENTE.**

Complicación de mieloma múltiple

a). *Definición conceptual*: Proceso evolutivo dentro de la historia natural de la enfermedad que origina alteraciones relacionadas como insuficiencia renal, hipercalcemia, infecciones y lesiones óseas que requieren tratamiento específico independiente.

b). *Definición operacional*: se mide en base a la evolución clínica y exámenes de laboratorio.

– **VARIABLES CUALITATIVAS.**

1. Género: agrupándose en femenino y masculino.
2. Subtipo de la enfermedad en relación a componente monoclonal: Ig G, Ig D, IgM, cadena ligera, o no secretor.
3. Presentación clínica: Anemia, insuficiencia renal, dolor óseo, infecciones.

– **VARIABLES CUANTITATIVAS.**

1. Edad: se agruparon en <50 y >50 años. .
2. Edad de inicio de la enfermedad.
3. Relación hombre- mujer.
4. Niveles séricos de Calcio
5. Niveles séricos de Creatinina, Hemoglobina, B-2 microglobulina.
6. Grado de insuficiencia renal
7. Estadio clínico según clasificación de Durie- Salmon.



#### **IV. HIPÓTESIS**

- *Hipótesis Nula:* Dentro de las complicaciones de mieloma múltiple, la insuficiencia renal crónica es la causa principal de mortalidad en los pacientes diagnosticados con esta patología en el servicio de Hematología del Hospital General de México, en el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2009.
- *Hipótesis alterna:* Dentro de las complicaciones de mieloma múltiple, la insuficiencia renal crónica no es la causa principal de mortalidad en los pacientes diagnosticados con esta patología en el servicio de Hematología del Hospital General de México, en el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2009.

#### **V. UNIVERSO DE TRABAJO.**

Se encontraron 30 expedientes con diagnóstico de mieloma múltiple, sin embargo se incluyeron a 21 pacientes quienes cumplían con los criterios diagnósticos del Comité Científico de la Fundación Internacional de Mieloma Múltiple así como los criterios de inclusión del estudio, con edades entre 44 y 83 años, con más de 1 año de diagnóstico, que no tenían otras comorbilidades como otras neoplasias, hipertensión arterial o Diabetes Mellitus, quienes recibieron tratamiento a base de Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona, con número variable entre 3 a 5 sesiones, con seguimiento en la consulta externa de Hematología, los cuales ingresaron a hospitalización por complicaciones asociadas a mieloma múltiple, con defunción durante ese internamiento. Todo esto encontrado en el archivo del servicio de Hematología del Hospital General de México OD durante el periodo del 01 de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2009.

#### **VI. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple quienes fallecieron en el servicio de Hematología del Hospital General de México, O.D, entre el 01 de Enero del 2004 y 31 de Diciembre del 2009
2. Edad mayor de 18 años
3. Cualquier género
4. Tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 1 año.
5. Datos clínicos de insuficiencia renal crónica
6. Datos clínicos de síndrome anémico.
7. Cualquier tipo de componente monoclonal.
8. Estadificado con el Sistema Durie-Salmon.
9. Con determinación de B-2 microglobulina.
10. Tratamiento a base de quimioterapia con esquema de Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona.

## **VII. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

1. Expedientes fuera del periodo de tiempo estudiado
2. Edad menor a 18 años
3. Evolución menor a 1 año
4. Ausencia de determinación de B-2 microglobulina
5. Ausencia de determinación de componente monoclonal.
6. Aquellos que no recibieron tratamiento con esquema VAD

## **VIII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Expedientes de pacientes que hayan solicitado alta voluntaria previo a el manejo con quimioterapia señalada.
2. Expedientes de pacientes que hayan fallecido cuando aun no estaba completo el protocolo de estudio.

## **RECURSOS HUMANOS**

- Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna

## **RECURSOS MATERIALES**

- Expedientes clínicos
- Papelería básica
- Equipo de cómputo
- Equipo de oficina

## **FINANCIAMIENTO**

- Se llevo a cabo mediante autofinanciamiento por el autor de la tesis.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>MES</b>	<b>ACTIVIDAD REALIZADA</b>
MARZO	Búsqueda de la información necesaria para el marco teórico de la patología y del manejo de esta, existente dentro de la literatura internacional como nacional.
ABRIL	Revisión de la relación de pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el servicio de Hematología del Hospital General de México, durante el periodo del 01 de enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2009 Separación de los expedientes de pacientes que fallecieron con diagnostico de mieloma múltiple. Selección de los expedientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio Vaciamiento de los datos obtenidos de los expedientes en la hoja de registro
MAYO	Reporte de resultados Análisis de resultados obtenidos
JUNIO	Estructuración de la tesis Presentación de los resultados a profesor titular y revisores de tesis Realización de correcciones Elaboración del reporte final de tesis.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se llevara a cabo a través del ingreso de datos al paquete Excel, y verificación de estos en el programa SPSS 15 de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizara medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, varianza, rango, valor mínimo y valor máximo), estimación de medias y proporciones.

## **RESULTADOS**

Fueron revisados en total 30 expedientes de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, quienes fallecieron durante el periodo de 01 de Enero del 2004 al 31 de Diciembre del 2009, de los cuales se incluyeron en el estudio a 21 pacientes quienes presentaban los criterios de inclusión.

De estos 21 pacientes, 9 pacientes eran de sexo masculino (42.85%) y 12 de sexo femenino (57.14%). Las edades de los pacientes estudiados variaron desde los 44 años hasta los 83 años, con una media de 63.8 años de edad, con una derivación estándar de 16.91; Sus edades se dividieron en intervalos: de 40 a 49 años fue un paciente (4.76%); de 50-59 años fueron 4 pacientes (19.04%), de 60 a 69 años fueron 9 pacientes (42.85%), de 70 a 79 años fueron 6 pacientes (28.57%), de 80 a 89 años fue un paciente (4.76%).

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema Durie-Salmon encontrando que el 66.6% se encontró en estadio IIIB, seguidos por el estadio IIIA con 14.28%. En tercer lugar se encontró el estadio IIA con 9.52%. Solo se reportó un paciente con estadio IIB (4.76%), y otro con IIIC (4.76%). (grafica 5)

66.6% de los pacientes que fallecieron presentaron durante su internamiento final concentraciones séricas de Calcio mayor a 10 mg/dl; con una media de 10.27 mg/dl, y desviación estándar de 2.5.

Se observó una cifra de Hemoglobina inferior a 8 gr/dl en 57.14% de los pacientes, de este grupo de pacientes, 1 paciente (8.3%), ingresó con una cifra inferior a 4 gr/dl.

71.42% presentaron una cifras de B-2 microglobulina mayores de 5.5 mg/l; 23.8% cifras entre 3.6 y 5.4 mg/l y 4.76% cifras menores de 3.5 mg/l. (grafica 3)

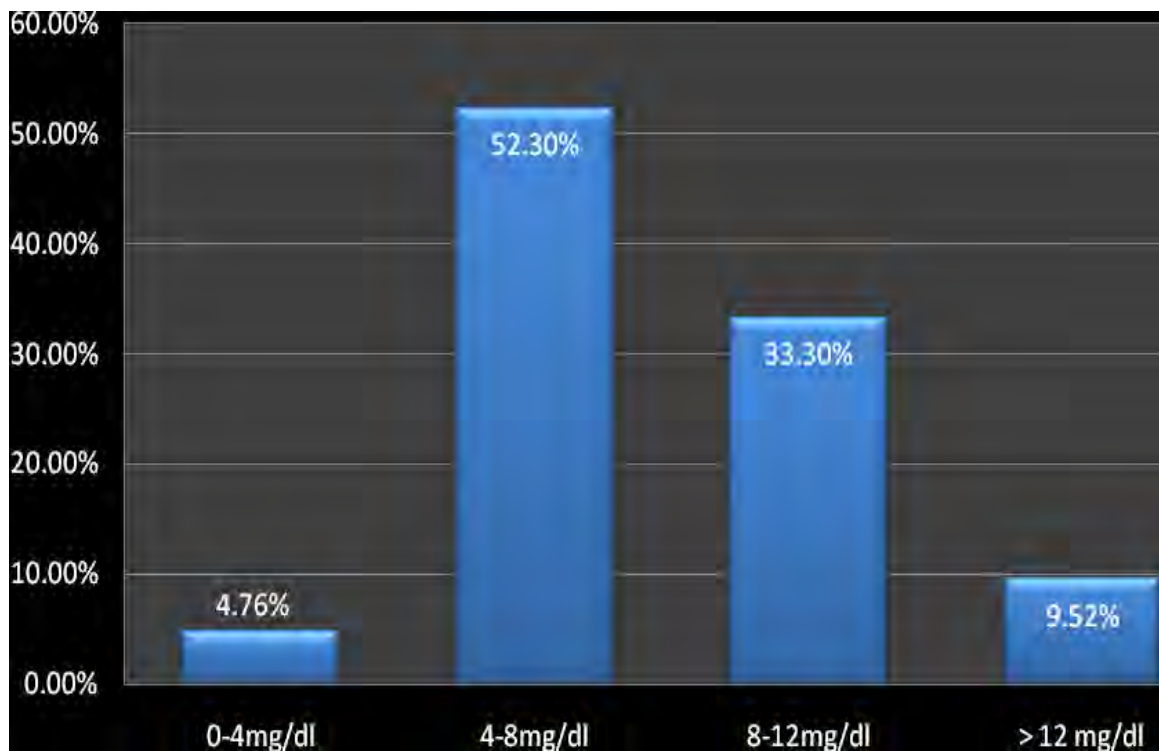
Dentro del componente monoclonal de proteínas se identificó la mayoría siendo de tipo Ig G en 11 pacientes (52.3%), continuando de tipo Ig A en 6 pacientes (28.5%); Ig E en 3 pacientes (14.2%) y encontramos un paciente con mieloma no secretor (4.76%). ( grafica 4).

52.37 % de los pacientes presentaron cifras de creatinina sérica mayores de 2 mg/dl así como datos francos de insuficiencia renal crónica en estadio IV según la clasificación National Kidney Foundation ; con una cifra de Creatinina promedio de 4.28 mg/dl , con una desviación estándar de 5.22. (grafica 1)

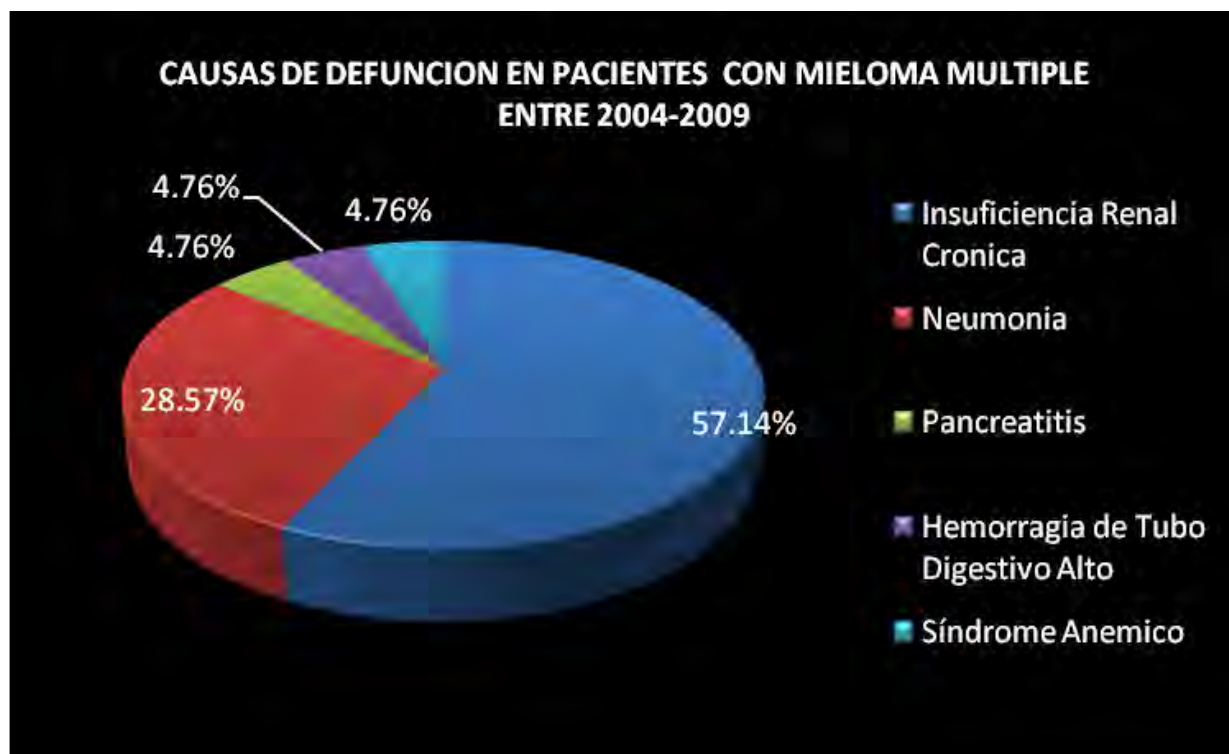
Las causas de defunción se agruparon de la siguiente manera 57.14% fueron secundarias a insuficiencia renal crónica, siendo catalogada en su mayoría en estadio IV. 28.57 % de las defunciones fueron secundarias a procesos infecciosos siendo Neumonía en su totalidad, la causa. En el resto de los pacientes una defunción fue por hemorragia de tubo digestivo alto (4.76%), otra fue por pancreatitis (4.76%) y la restante fue por insuficiencia cardiaca aguda (4.76%). (grafica 2).

**GRAFICA 1.**

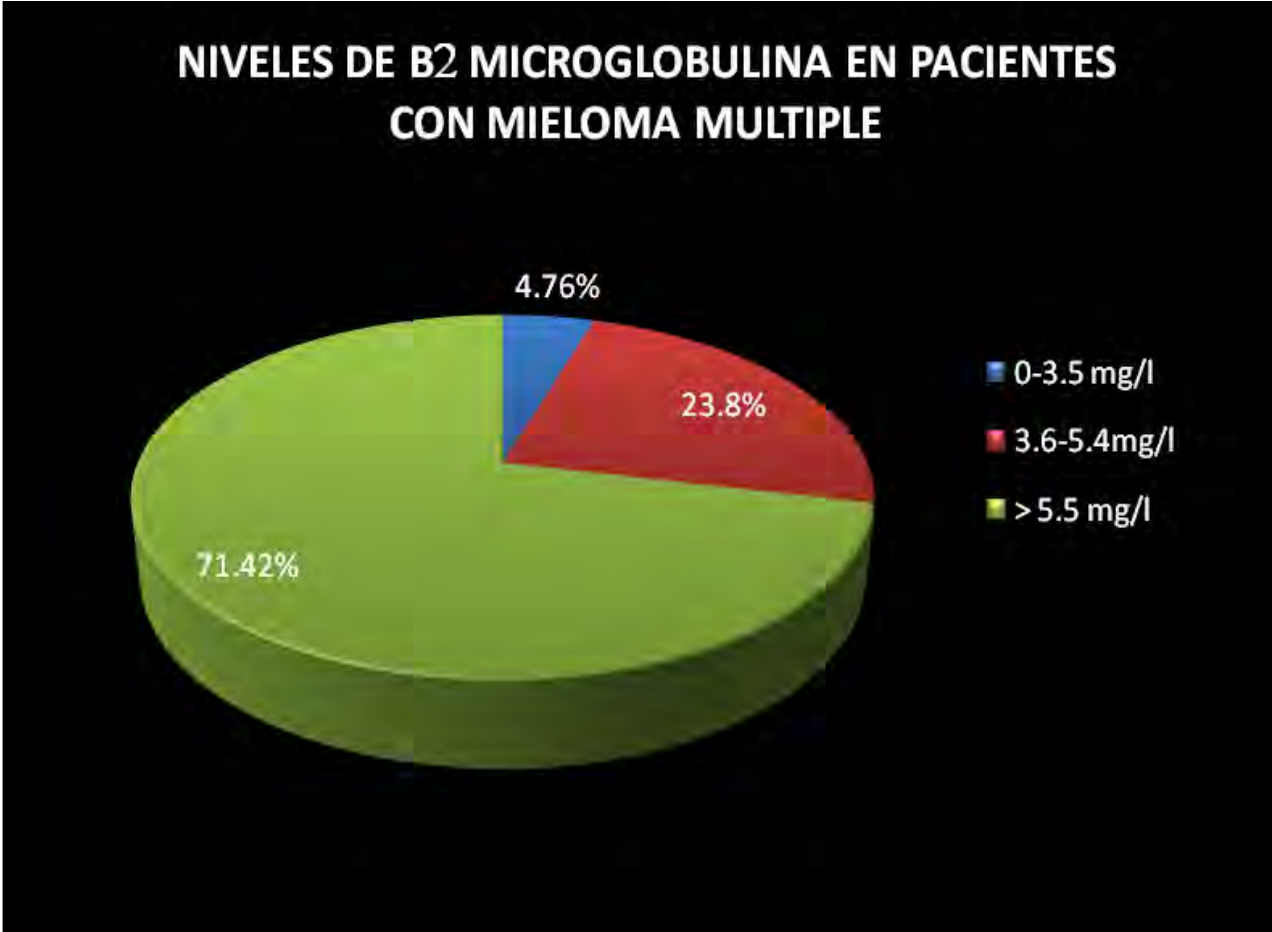
**NIVELES SERICOS DE CREATININA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE FALLECIDOS ENTRE 2004-2009.**



**GRAFICA 2. CAUSAS DE DEFUNCION EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE MULTIPLE ENTRE 2004 Y 2009.**

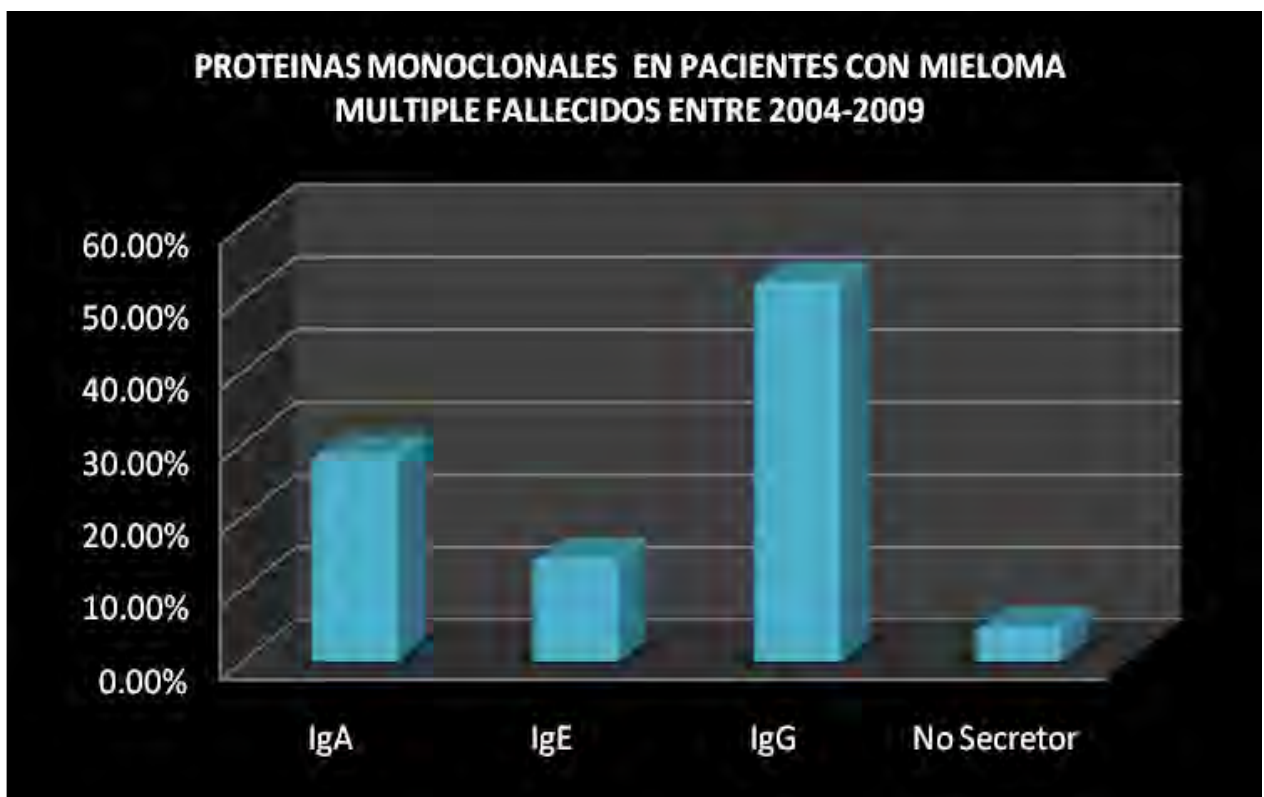


**GRAFICA 3. NIVELES SERICOS DE B2 MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE**

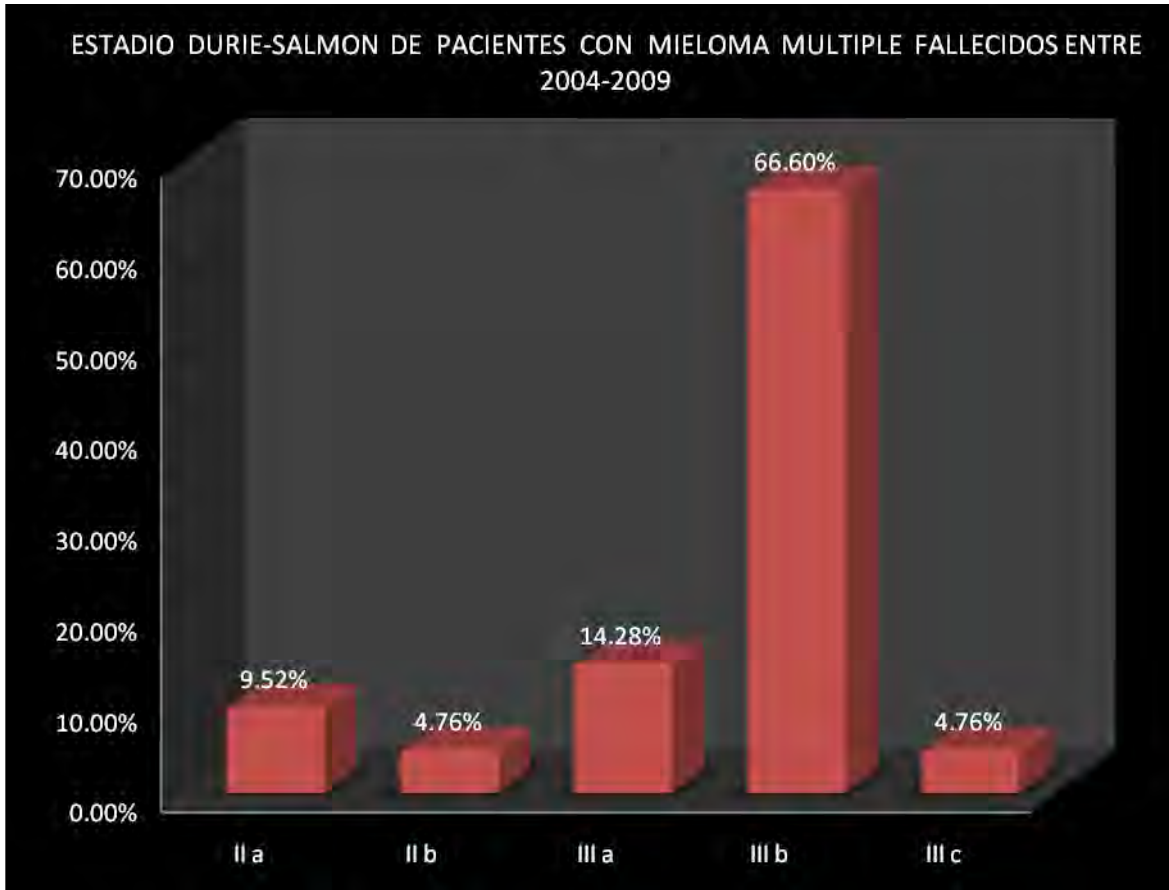




**GRAFICA 4. NIVELES SERICOS DE INMUNOGLOBULINAS EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE**



**GRAFICA 5. ESTADIO CLINICO DURIE SALMON EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE**



## DISCUSIÓN.

En México, el mieloma múltiple es menos frecuente que en países caucásicos. Se realizó un estudio multicentrico en 2,416 pacientes adultos con neoplasias hematológicas encontrando que el mieloma múltiple representa el 4.2% de todas las neoplasias hematológicas; mientras que en países caucásicos representa entre 10 y 15%

En la presente revisión, se encontraron 21 pacientes quienes fallecieron con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron incluidos en el estudio y que cumplían con los criterios diagnósticos propuestos por el comité científico de la Fundación Internacional de Mieloma múltiple, esto durante el periodo de 6 años, lo cual aporta datos estadísticos nuevos sobre las complicaciones y causas de mortalidad en estos pacientes.

De estos 21 pacientes, el 42.85% eran de sexo masculino y 57.14% del sexo femenino, en contraste con lo reportado en la literatura donde se observa mayor frecuencia en hombres que en mujeres.

Las edades de los pacientes estudiados variaron desde los 44 años hasta los 83 años, con una media de 63.8 años de edad, similar a lo reportado en la literatura donde se considera que 90% de los casos ocurren después de los 50 años de edad.

En cuanto a las manifestaciones clínicas así como criterios diagnósticos; en nuestro medio el diagnóstico se apoya en la disfunción orgánica, así como el dolor, con fracturas patológicas y lesiones osteolíticas, todo esto asociado con síndrome anémico no explicado e insuficiencia renal crónica de causa no determinada hace el inicio del protocolo diagnóstico para corroborarlo

En nuestro estudio observamos que los pacientes fallecidos presentaron en el 52.37% de los casos cifras de creatinina sérica mayores a 2 mg/dl; así como síntomas de insuficiencia renal crónica, clasificado en estadio IV de la National Kidney Foundation, requiriendo en dos casos tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, sin embargo esto no mejoró la sobrevida de los pacientes condicionando la principal causa de mortalidad en los pacientes estudiados,

Dentro de las complicaciones hematológicas, se observó una cifra de Hemoglobina inferior a 8 gr/dl en 57.14% de los pacientes, de este grupo de pacientes, siendo el síndrome anémico la complicación hematológica mas común coincidiendo con los reportes en la literatura mundial , lo cual se asocia con una mala calidad de vida así como un pronóstico mas sombrío; cabe señalar que el resto de complicaciones hematológicas como trombocitopenia o neutropenia no las presentaron este grupo de pacientes estudiados durante su internamiento final, El manejo que recibieron estos pacientes fue a base de hemotransfusiones.

Mientras que en las complicaciones infecciosas el 28.57% de las defunciones fueron secundarias a procesos infecciosos siendo Neumonía en su totalidad. En reportes de la literatura mundial se ha observado que las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con mieloma. Ocurren episodios infecciosos entre 0.80 a 2.22 de los pacientes por año. El mayor riesgo de infección es durante los dos primeros meses de iniciada la terapia, en recaída o enfermedad refractaria, mientras que los pacientes que responden a la quimioterapia y están en la meseta de la enfermedad tienen bajo riesgo de infección.

Los pacientes analizados fueron estadificados de acuerdo a la clasificación Durie Salmon donde el 66.6% de los pacientes se encontraban en estadio IIb; esta clasificación continua siendo útil en cuanto al pronóstico y sobrevida a 55 meses después de realizar el diagnóstico. También se les realizó B-2 microglobulina que el 71.46% presentaba niveles por encima de 5, .5 mg/l sin embargo los niveles séricos de albumina no estaban reportado en 4 expedientes de los estudiados, por lo cual no se le realizó una clasificación de acuerdo al sistema internacional.

En cuanto al tipo de proteínas monoclonales en los pacientes estudiados la Ig G fue el tipo de proteína mas frecuente con 52.3% lo cual coincide con cifras reportadas las cuales nos indican porcentajes hasta de 50% de este tipo de inmunoglobulina.

Finalmente cabe señalar que en cuanto a la mortalidad observamos que la causa principal siguen siendo complicaciones asociadas a insuficiencia renal crónica, con un porcentaje del 57.14%, lo cual no difiere de lo reportado en la literatura mundial, mientras que los procesos infecciosos, entre ellos la neumonía constituyo la segunda causa de muerte. Un paciente falleció por pancreatitis, lo cual se explica porque recibió tratamiento a base de talidomida, quien dentro de sus efectos colaterales se han reportado casos de pancreatitis, cuyo mecanismo aun no está del todo documentado, El paciente que falleció por insuficiencia cardiaca aguda fue secundaria a síndrome anémico, y posiblemente a síndrome de hiperviscosidad aunque esto último no pudo ser corroborado ya que no se le realizó panel de coagulación completo. El paciente fallecido por hemorragia de tubo digestivo, no presentaba datos de insuficiencia hepática, se realizó endoscopia que reportaba ulcera duodenal Forrest IIa así como manifestaciones de síndrome anémico severo que pudieron contribuir a su fallecimiento.

Aunque no fue el motivo principal de estudio evaluar el tratamiento cabe señalar que 11 pacientes (52.38%) del grupo estudiado, recibieron el esquema de tratamiento a base de Vincristina, Doxorubicina y dexametasona, con una sobrevida promedio de 22 meses después de iniciado el tratamiento.

## **CONCLUSIONES.**

- Los rangos de edad en cuanto a la presentación de la enfermedad no se modifican respecto a la literatura, solo hubo discreta modificación en cuanto al sexo siendo más frecuente en mujeres en este estudio.
- A pesar de los esquemas de quimioterapia empleados actualmente con Vincristina, Dexametasona y Doxorubicina la sobrevida no se ha incrementado.
- La insuficiencia renal crónica constituye la principal causa de mortalidad dentro de la población estudiada de pacientes de mieloma múltiple.
- El registro adecuado de las complicaciones así como el tiempo de evolución del padecimiento en relación al tratamiento permitirá ayudar a evaluar esquemas de tratamiento y mantener el seguimiento de los pacientes,
- En cuanto a la prevención de procesos infecciosos será necesario evaluar esquemas de vacunación a los pacientes, así como el uso profiláctico antimicrobiano en los casos que sean requeridos, como infecciones respiratorias de repetición, ya que las neumonías constituyeron la principal causa de muerte.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.- Blade J. MD, Rosiñol L. MD, PhD. Complications of multiple myeloma. *Hematol Clin N Am*; 2007:1231-46.
  - 2.- Diaz-Macqueo JC. Historia del mieloma multiple. *Rev Biomed* 2006;17:225-29
  - 3.- Fonseca R, MD, San Miguel J MD, PhD. Prognostic factors and staging in Multiple Myeloma .*Hematol Clin N Am*;2007:115-40
  - 4.- Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693–5.
  - 5.- Blade´ J, FernándeZ-Lama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in a series of 94 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1889–93.
  - 6.- Blade´ J. Management of renal, hematologic, and infectious complications. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, et al, editors. *Myeloma: biology and management*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2004. p. 251–67.
  - 7.- Hill GS, Morel-Maroger L, Me´ry JP, et al. Renal lesions in multiple myeloma: their relationship to associated protein abnormalities. *Am J Kidney Dis* 1983;4:423–38.
  - 8.- [5] Sanders PW. Pathogenesis and treatment of myeloma kidney. *J Lab Clin Med* 1994;124: 484–8.
  - 9.- Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated to multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1990;150:863–9.
  - 10.- Randall RE, Williamson WC, Mullinax F, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976;60:293–9.
  11. Dhodapkar MV, Merlini G, Solomon A. Biology and therapy of immunoglobulin deposition diseases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:89–110.
  - 12.-Pozzi C, Pasqualli S, Donini U, et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: review of 50 cases. *Clin Nephrol* 1987;28:1-9
  - 13.- Berguin Y, Yerna M, Loo M, et al. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992;82: 648–53.
  - 14.- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoietin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100:2303–20.
- ANEXO 1- HOJA DE DATOS ESTADISTICOS DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE  
ANEXO 1- HOJA DE DATOS ESTADISTICOS DE PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

## PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE

2004

EDAD	SEXO	SINTOMAS	Durie Salmon	Hb	Cr	Ig	BJ	B2 M	Ca	tratamiento	defuncion
63 (2002)	M	Lumbalgia síndrome anémico	IIIb	5.1	7.4 (40%)	A	+	10	13	VAD	Neumonias
70	F	Dolor óseo	IIIb	6.4	1.79	E		7	12	Alkeran Prednisona	Neumonía
65	F	Síndrome anémico	IIa	7	1.5	G	+	8	12	CHOP	Neumonía
66	M	Síndrome urémico	IIIb	5.5	2.8	E	+	9	11	VAD ( 6 ciclos) Talidomida	IRC

2005

EDAD	SEXO	SINTOMAS	Durie Salmon	Hb	Cr	Ig	BJ	B2 M	Calcio	Tratamiento	defuncion
62	F	Dolor óseo	IIIb	6	2.5	G	+	10. 6	12. 3	VAD	IRC
44	M	Dolor óseo	IIIb	15	1.2	E	+	9	9	VAD	IRC
67	F	Dolor abdomi nal	IIIa	7.2	1.1	A	+	5	9	Melfalan talidomid Prednisona	Pancrea titis.
65	F	Dolor óseo	IIA	12.2	16.4	No secretor	+	6	10. 5	VAD	IRC

2006

EDAD	SEXO	SINTOMAS	DURIE SALMON	HB	Cr	Ig	BJ	B2M	Ca	TRATAMIENTO	DEFUNCION
72	M	Sindrome uremico	IIIb	9.3	7.7	A	+	6.6	7.7	Dexa talidomida	IRC IV
71	F	Dolor oseo	IIIb	10	0.5	G	+	5.4	14.2	VAD (3), talidomida bifosfanat dexameta	EAP ICC HTDA
51	F	Lesiones oseas	IIA	8.4	0.7	G	+	6	6.5	VAD (3)	HTDA

2007

EDAD	SEXO	SINT	D-S	Hb	Cr	Ig	BJ	B2M	Ca		Tx	Def
59	F	Dolor oseo	IIIa	7.1	1.6	G	-	12	12.4		Melf Predni	IRC III
64	M	Dolor oseo		6.7	3.5	G	-	13	7.1		Talid dexa	IRC III
76	F	uremia	Iib	6.5	2.01	G	+	12	11.6		Talid Pred	IRC IV
72	F	Dolor oseo		6.7	3.5	G	-	13	7.1		Talid dexa	IRC III

2008

EDAD	SEXO	SX	D-S	Hb	Cr	Ig	BJ	B2M	Ca		TX	DEF
78	M	Sx anemico	IIIb	8.1	9.4	A	+ Kappa	73.2	13		Dexa Talid	IRC
54	M	Sx hiperviscosidad	IIIb	8.7	1.5	G	+ Lambda	1.58	12		Dexa Talid VAD	IRC
83	M	Dolor oseo	IIIb	3.1	1.1	A	+ lambda	4	7.6		Dexa Talid	Sx anemico
56	F	Dolor oseo	IIIb	9	1.2	G		5	13.4		VAD	NAC



2009

EDAD	SEXO	SX	D-S	Hb	Cr	Ig	BJ	B2M	Ca		Tx	Def
67	M	Dolor oseo	IIIb	5.9	20	G	kappa	6	12 .8		VAD	NAC sepsis IRC
61	F		IIb	9	2.5	A	kappa	4	12		VAD	NAC