

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"MIELOMA MULTIPLE"

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL IGSS, DURANTE
EL PERIODO DE 1970-1979.



DAVID COYOY MARIN

Guatemala, mayo de 1981.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

MIELOMA MULTIPLE

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL IGSS, DURANTE
EL PERIODO DE 1970-1979.



Trabajo de tesis presentado a la
Junta Directiva de la Facultad de
Ciencias Médicas de la Universidad
de San Carlos de Guatemala

POR

David Coyoy Marin

En el acto de Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, mayo de 1981.

“CONTENIDO”

—INTRODUCCION

—OBJETIVOS

—ANTECEDENTES

—MATERIAL Y METODOS

—CONSIDERACIONES GENERALES

—PRESENTACION DE RESULTADOS

—ANALISIS Y DISCUSION

—CONCLUSIONES

—RECOMENDACIONES

—BIBLIOGRAFIA

"INTRODUCCION"

El Mieloma Múltiple es una entidad nosológica de amplia repercusión biológica y social en el paciente que la padece, por lo que bien vale la pena cualquier esfuerzo que se realice científicamente para conocer la importancia y tener una visión más clara de esta enfermedad.

Es por ello que consideramos importante el efectuar un estudio dirigido y una revisión retrospectiva de los casos de Mieloma Múltiple detectados en el Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período comprendido de 1970 a 1979, teniendo como objeto el hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre este tema, con la inquietud de conocer los patrones de comportamiento de esta entidad en nuestro medio, la importancia que tiene el hacer un diagnóstico acertado y un tratamiento oportuno de la enfermedad.

Se determinará además la supervivencia de los pacientes desde el momento de su diagnóstico hasta su fallecimiento, y las complicaciones secundarias que lo condujeron a la muerte, mediante la elaboración de un protocolo específico de investigación que contenga parámetros a evaluar en cada uno de los expedientes clínicos de los pacientes con Mieloma Múltiple.

Esperamos que este trabajo sea un estímulo para que en Guatemala se hagan investigaciones sobre este tema, ya que es muy escasa la investigación de Mieloma Múltiple en nuestro medio.

"OBJETIVOS"

OBJETIVOS GENERALES:

- 1.—Dar a conocer la importancia de la morbi-mortalidad de Mieloma Múltiple en nuestro medio.
- 2.—Lograr conocer con más exactitud los patrones de comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.—Determinar la incidencia de Mieloma Múltiple en el Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- 2.—Hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre Mieloma Múltiple.
- 3.—Determinar cuáles son los términos de supervivencia de los pacientes desde el momento de su diagnóstico hasta su fallecimiento y las complicaciones secundarias que lo condujeron a la muerte, mediante la elaboración de un protocolo específico de investigación que contenga parámetros a evaluar en cada uno de los expedientes clínicos de pacientes con Mieloma Múltiple.
- 4.—Determinar en qué edad y sexo existe mayor incidencia de Mieloma Múltiple, en nuestro medio.
- 5.—Efectuar una revisión de los diferentes esquemas terapéuticos utilizados y dirigidos para el tratamiento de esta entidad.
- 6.—Determinar cuál es la procedencia y ocupación más frecuente en las personas con este tipo de enfermedad.

"ANTECEDENTES"

El Mieloma Múltiple, es una neoplasia maligna de células plasmáticas, que cuenta con múltiples investigaciones y una amplia literatura extranjera. En Guatemala, se cuentan con dos trabajos de investigación sobre este tema: el trabajo de Tesis titulado "Mieloma Múltiple", del Dr. Guillermo Valenzuela Marroquín, efectuado en 1963, en el cual hace un análisis de seis casos de Mieloma Múltiple detectados en el Hospital Roosevelt con razgos típicos de la enfermedad.

Otra investigación fue efectuada por la Dra. Evelyn Vargas de Anzueto, en su trabajo de tesis titulado "Mieloma Múltiple", revisión de 10 años, efectuada en los Hospitales: San Juan de Dios, Roosevelt y el Instituto Nacional de Cancerología, en donde detectó un total de 31 casos de pacientes con este tipo de enfermedad.

"MATERIAL Y METODOS"

MATERIAL:

En el presente trabajo de tesis se hace un análisis de los expedientes clínicos de los pacientes que fueron detectados con Mieloma Múltiple en el Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el período comprendido de 1970 a 1979, lográndose recopilar un total de 11 expedientes clínicos, los cuales se investigaron según los objetivos trazados, para lo cual se diseñó un protocolo de investigación específico con parámetros a evaluar en cada uno de dichos expedientes.

METODO

El método empleado en esta investigación es el deductivo, basado en las conductas y parámetros que se investigaron, obteniéndose resultados por medio de una tabulación de datos con la evaluación de expedientes clínicos, se discutieron dichos resultados y se procedió a formular las conclusiones y recomendaciones pertinentes de la investigación.

"CONSIDERACIONES GENERALES"

DEFINICION:

El Mieloma Múltiple, es un tumor maligno de células plasmáticas, caracterizado por la presencia de lesiones osteolíticas con destrucción ósea, y usualmente asociado a anemia refractaria, hipercalcemia, disfunción renal, y disminución de la capacidad de producir resistencia a las infecciones.

ASPECTOS HISTORICOS:

El Mieloma Múltiple ha sido reconocido desde mediados del siglo pasado cuando, Dalrymple describió el aspecto microscópico de las lesiones óseas. Bence Jones identificó la proteína excretada en la orina, y Macyntire subrayó los aspectos clínicos. En 1873 Von Rutizky delineó en detalles los hallazgos clínico-patológicos propios de la enfermedad. Algunos la denominan enfermedad de Kahler, pero no es sino hasta este siglo que se ha logrado conocer la significación de los aspectos fundamentales de la enfermedad.

INCIDENCIA:

El Mieloma Múltiple es la neoplasia más común de los huesos de los adultos. Esta representa aproximadamente la mitad de todos los tumores malignos. El registro Nacional del Cancer en USA encontró en 1973, una incidencia de dos a tres casos de Mieloma por cien mil personas, lo que corresponde a la misma frecuencia que para la Enfermedad de Hodgkin y la Lucemia Linfocítica Crónica. Los países escandinavos han observado un incremento en su tabla de incidencia, mientras que la enfermedad es rara en el Japón. Ello ha hecho sospechar que la detección de los casos de Mieloma ha mejorado, o bien que efectivamente la enfermedad se ha hecho más frecuente. Así mismo, la tabla de incidencia para negros jamaiquinos ha aumentado. Esta enfermedad también afectó a los indios prehistóricos americanos.

SIGNOS Y SINTOMAS:

El dolor, es el signo cardinal inicial, simulando neuralgia o artritis, y está presente en más del 75% de los pacientes tempranamente en el curso de la enfermedad. La localización del dolor es variable, pero está particularmente en la pelvis, espina y caja torácica. Generalmente es un dolor difuso, usualmente no explicable y nunca asociado a traumas. El dolor es mucho más frecuente durante el día, y los pacientes suelen estar más confortables y usualmente sin dolor en la cama. La actividad y el ejercicio reactivan el dolor. El dolor referido hacia las extremidades inferiores es usualmente asociado a Mieloma y los pacientes pueden en ocasiones ser tratados por hernia de los discos intervertebrales, ciática o lumbago, antes de que sea establecido el diagnóstico correcto. La inflamación de los tejidos blandos está presente en cerca del 10% de los pacientes, y las fracturas patológicas suelen no presentarse como síntoma prematuro pero pueden ocurrir tardíamente en aproximadamente el 20% de los pacientes. Raramente un trauma insignificante puede resultar en fracturas y compresión medular espontánea. Las fracturas más comunes se suceden entre quinta y la doceava costillas. El involucrimiento de los tejidos blandos en ocasiones se presentan en áreas extensas. El tiempo transcurrido entre las manifestaciones tempranas y el diagnóstico suelen ser desde un mes a tres años, con una media de trece meses.

En los estadios más avanzados de la enfermedad es común dolor intolerable por las fracturas múltiples, la excesiva pérdida de peso y la anemia. El involucrimiento de las vértebras y costillas o esternón pueden resultar en deformación de la caja torácica en una forma bizarra, la xifoesciosis, así como disminución de la estatura de cinco pulgadas o más. Mientras más pronto se establezca el diagnóstico es más efectiva la quimioterapia y se establece un mejor pronóstico general. Un incremento en la susceptibilidad a las infecciones en toda clase, complica el cuadro clínico de la enfermedad. Esto puede estar relacionado con una deficiencia en la producción de anticuerpos y su actividad, aumentando la morbilidad de los pacientes o bien inmunosupresión, o el efecto lucopénico de la quimioterapia masiva. Lesiones mandibulares están asociadas a pérdida de los dientes.

Durante la fase asintomática o pre-sintomática del Mieloma, las proteínas tipo M en el suero y las proteínas urinarias pueden ser detectadas con una explicable elevación de la sedimentación de los eritrocitos o proteinuria persistente.

Como una consecuencia de la destrucción ósea, los pacientes presentan hipercalcemia, la que en presencia de una inadecuada hidratación progresa a hipercalcemia y azotemia. Virtualmente todos los pacientes tienen una anemia normocítica normocrómica durante el curso de la enfermedad, la cual es más severa mientras la enfermedad y la diseminación progresan. La anemia también puede ser macrocítica y usualmente está asociada a una médula megaloblástica; es refractaria al hierro, a B12, a ácido Fólico o vitaminas del complejo B. Esto probablemente esté relacionado con sustitución de la médula normal por células tumorales, el incremento en la destrucción de los eritrocitos, así como otros factores similares. La formación de Rouleaux por los eritrocitos también puede ser observada. La elevación en la sedimentación eritrocítica y crioglobulinas es encontrada en muchos pacientes con Mieloma Múltiple. Cerca del 10 al 25% de los pacientes con Mieloma Múltiple clásico tienen Amiloidosis generalizada.

Un considerable número de pacientes tienen serológicamente evidenciada una gamopatía monoclonal antes de que aparezca radiográficamente evidencia de destrucción ósea. Ocasionalmente los plasmocitomas tienen asiento en sitios extraóseos, así como en el tracto respiratorio que es el sitio más común. Algunos pacientes presentan lesiones de células plasmáticas en otros sitios y pueden exhibir un cuadro clínico de un Mieloma óseo diseminado.

Los pacientes que tienen enfermedad de Gaucher por un tiempo prolongado, pueden desarrollar elevaciones policlonales de IGG y Mieloma. Un grupo de pacientes con enfermedad de Paget de los huesos han desarrollado Mieloma Múltiple. El Síndrome de Fanconi en los adultos puede ser una manifestación de Mieloma latente. Existen algunos reportes de la incidencia familiar implicando factores genéticos en la patogénesis del Mieloma Múltiple.

LOCALIZACION:

Cualquier hueso conteniendo médula hematopoyética y una extensión de médula amarilla puede ser asiento de nódulos de Mieloma. Los cuerpos vertebrales, costillas, huesos pélvicos y el cráneo son los sitios envueltos más frecuentemente pero ningún hueso está exento de estar envuelto de la enfermedad. En muchos casos es difícil sino imposible establecer el sitio inicial del involucrimiento esquelético.

El Mieloma Múltiple envuelve la mandíbula y el maxilar en aproximadamente 30% de los casos, pero algunos investigadores consideran esta cifra muy baja. Las lesiones mandibulares son mucho más frecuentes que las lesiones maxilares. Cualquier parte de la mandíbula puede estar envuelta, pero especialmente las áreas molares y pre-molares, en general el Mieloma Múltiple raramente envuelve huesos pequeños.

Característicamente el Mieloma presenta predominantemente lesiones osteolíticas como "sacabocados", con áreas de destrucción ósea, sin reacción o mínima reacción perióstica. Estas lesiones osteolíticas son frecuentemente irregulares y difieren en tamaño. Algún grado de esclerosis puede ser visto usualmente en la periferia de las lesiones radiolúcidas. En huesos planos las áreas de destrucción ósea son frecuentemente ovales sin reacción ósea.

El Mieloma Múltiple envuelve los cuerpos vertebrales presentando una estructura difusa indistinguible de la osteoporosis de la columna espinal. Casos excepcionales de osteoporosis severa postmenopáusica ocasionalmente sugiere Mielomatosis envolviendo todo el sistema esquelético. En los huesos largos las lesiones son circulares u ovoides y suelen ser silenciosas aunque extensas. La destrucción medular envolviendo el periostio y la corteza da la apariencia de sacabocados o perforaciones. Algunas áreas intralesiones de destrucción tiene apariencia de "sacabocado". Especialmente en la mandíbula el Mieloma puede presentarse extensamente, tener apariencia multiloculada en la radiolucencia simulando un Ameloblastoma. La corteza de la mandíbula usualmente está perforada por el tumor.

Las lesiones en "sacabocado" de tipo osteolítico son el sello de Mieloma Múltiple y como consecuencia de ellas resulta un estado de balance negativo de calcio severo, que ocasionalmente es reversible con corticosteroides. El mecanismo exacto por el cual las células del Mieloma producen este daño osteolítico es desconocido.

Estudios recientes han implicado un factor estimulante osteoclástico, un polipéptido movilizador de calcio puede ser el responsable de una activación osteoclástica de las áreas de resorción ósea.

La fosfatasa alcalina sérica derivada de los huesos se mantiene generalmente normal durante todo el transcurso de la enfermedad.

En muchas circunstancias, la metastasis osteolíticas de un carcinoma no pueden ser separadas de los tejidos radiográficos del Mieloma Múltiple. La presencia de tejido blando para-espinal favorece el diagnóstico de Mieloma.

La osteoporosis asociada con el Mieloma Múltiple es usualmente más difusa y pronunciada que las vistas relativamente en áreas no envueltas sistemáticas de un tumor metastásico. Las áreas osteolíticas de esta entidad son marcadamente más radiolucetas en Mieloma Múltiple que el carcinoma metastásico. El involucrimiento temprano del pedículo vertebral caracteriza al carcinoma metastásico, mientras que ésta es tardía en el curso de Mieloma Múltiple. Estos hallazgos son referidos como un "signo del pedículo vertebral". Un caso ocasional de Equinococosis puede estimular Mieloma Múltiple.

Una asociación definida de polineuropatía progresiva y Mieloma oteo esclerótico ha sido reportado en un número considerable de pacientes.

Las lesiones en sacabocado típicas pueden hacerse oteo escleróticas por la quimioterapia sistémica o en curso de la radiación.

No debe ser olvidado que las metastasis osteoblásticas de una lesión primaria no detectada pueden simular un foco oteo esclerótico de Mieloma. La diseminación agresiva del Mieloma oteo esclerótico no es distinguible por ejemplo de la mielofibrosis observada en la policitemia Vera.

HALLAZGOS PATOLOGICOS:

En el examen grueso la apariencia de las lesiones esqueléticas revelan considerable variación. Más frecuentemente, los espacios medulares son difusamente sustituidos por nódulos tumorales confluentes, de consistencia gelatinosa y de color rojo oscuro o de color café pardo. Estos nódulos miden aproximadamente un centímetro. Sólo en raras circunstancias se pueden apreciar nódulos tumorales en la médula ósea. Cerca del 70% de los casos aparece diseminación extra-ósea de células plasmáticas o de células de Mieloma. Las células del Mieloma difusamente sustituyen la médula y destruyen la traveculación ósea en conjunto con la corteza.

Dependiendo de la presencia o ausencia de reconocimiento grueso extra-esquelético tumoral, el Mieloma puede subdividirse en tres estadios: lesión intra-ósea, lesión paraesquelética con extensión directa de los tejidos blandos adyacentes y lesión extra-esquelética; presumiblemente diseminación metastásica. Pasmantier y Azar, también encontraron clara correlación entre el estadio grueso de la enfermedad y el grado histológico de las células del Mieloma. Las células plasmáticas mejor diferenciadas aparecen en estadios iniciales de la enfermedad y los componentes tumorales celulares mal diferenciados parecen ser más prevalentes en los estadios más avanzados de la enfermedad. Otros factores importantes de pronóstico en cuanto a la extensión Mielomatosa que garantizan una mayor conservación esquelética son: niveles de hemoglobina y calcio sérico, y los niveles normales de proteína en el suero, también como en la orina.

HALLAZGOS MICROSCOPICOS:

Las lesiones en el Mieloma Múltiple muestran una densidad tumoral característica, las células se agrupan en racimos y en agregados continuos. En el estroma alrededor se esparce un séptum fibroso delicado con una red de reticulina, los divide en racimos y células tumorales en lámina.

Una pared delicada de vasos sanguíneos aparece en el estroma con hemorragias adyacentes. Las células tumorales estrechamente imitan células plasmáticas y tienen un citoplasma usualmente basófilo que adquiere un característico color rosado con preparaciones sometidas a verde metil pirona. En algunos casos, las células plasmáticas inmaduras se entremezclan con otras células plasmáticas reticulares menos diferenciadas. Por métodos de inmunofluorescencia usando fluoresceína y rodamina, una inmunoglobulina monoclonal puede ser directamente demostrada de las células del Mieloma.

CELULAS DEL MIELOMA Y SU FUNCION:

El impresionante parecido entre las células plasmáticas maduras y las células del Mieloma fue originalmente reconocido por Wrigth en este siglo. Subsecuentemente está establecido que, tanto las células del Mieloma como las células plasmáticas participan en algunos cambios morfológicos, siendo diferentes en muchas vías citológicas. Las células del Mieloma son generalmente tan grandes como las células plasmáticas y miden tanto como 20 micras en sus mayores diámetros. Las "ruedas de carreta" del material nuclear se encuentra ausente, pero los nucleolos prominentes o un nucleolo solitario pueden ser vistos. El halo perinuclear presenta la región del Golgi es menos conspicua y su caracterización se puede efectuar con microscopio de luz.

Los cuerpos celulares, acidófilos, hialinos, llamados cuerpos de Russell están raramente presentes. El poliformismo y la multinucleación no necesariamente son diagnósticos de células del Mieloma. Los Mieloma pueden ser clasificados en tres grados histológicos de acuerdo a sus muy variadas formas, bien diferenciadas a través de su moderada diferenciación de los mal diferenciados anaplásticos. Las células del Mieloma bien diferenciado son realmente difíciles de distinguir de las células plasmáticas normales.

Las células del Mieloma anaplástico por otro lado, pueden simular carcinomas indiferenciados, sarcomas inmunoblásticos, especialmente con células marcadas tipo B y las células pequeñas del sarcoma indiferenciado.

Las células plasmáticas son primariamente responsables de la producción de inmunoglobulinas. Las células del Mieloma están frecuentemente acompañadas por una de las cinco clases de proteínas séricas, IGG, IGA, IGM, IGD, IGE, o cadenas ligeras (Bence Jones), elevación de las inmunoglobulinas monoclonales. En la mitad de los casos se elabora IGG, seguida de IGA, proteína de cadena ligera Bence Jones e IGD.

En la leucemia de células plasmáticas una infiltración difusa de la médula ósea por células plasmáticas está presente, acompañada de proteinuria de Bence Jones y una secreción de inmunoglobulina monoclonal. La presencia constante de una cantidad de incremento de células plasmáticas en sangre periférica, así como la pronta aparición en la médula ósea similares a otros tipos de Leucemia Aguda, y la frecuente y generalizada adenopatía caracteriza esta forma de Leucemia. Algunos de los pacientes con Mieloma con IGE, pueden presentar por el ejemplo de Leucemia de Células Plasmáticas.

El examen de la médula ósea por la aspiración o por biopsia es necesario para el diagnóstico de Mieloma. En la mayoría de los casos la muestra de la médula de la cresta ilíaca, esternón o cuerpo vertebral puede demostrar un incremento en el número de células plasmáticas, alcanza el 20% especialmente cuando agregados o láminas de células plasmáticas son observados, el diagnóstico de Mieloma es seguro particularmente cuando el componente celular es de tipo inmaduro o tiene formas anormales o multinucleadas.

Los hallazgos clínicos, el examen radiográfico y la electroforesis sérica y urinaria e inmunoelectroforesis son componentes indivisibles de un diagnóstico certero.

Aproximadamente del 10 al 25% de los pacientes con Mieloma Múltiple clásico desarrollan amiloidosis generalizada. Estos depósitos amiloides predominantemente ocurren en el sistema cardiovascular y en el tracto gastrointestinal, incluyendo lengua, y menos frecuentemente los riñones, hígado, bazo y glándulas adrenales.

Trazas de amiloide han sido encontradas en franca relación con las células del Mieloma, sugiriendo producción de esta substancia por estas células. De 66 casos de Mieloma, Dahlín identificó en 14 circunstancias en las cuales el material amiloide pudo ser demostrado en el material tumoral. Los tumores amiloides se mezclan con células plasmáticas inmaduras, las cuales han sido descritas en el cuerpo del esternón, vértebras, así como en la pélvis. La macroglosia y el Síndrome del Túnel del Carpo pueden estar asociados con amiloidosis.

La detección de Proteína de Bence Jones en orina es de considerable importancia en el diagnóstico de inmunocitoma. Solamente el 20% de los pacientes con Mieloma tiene Proteína de Bence Jones en orina con una paraproteína no detectable en el suero, pero la presencia de Proteína de Bence Jones en orina es probablemente uno de los criterios más importantes para decidir que la paraproteína sérica sea de origen maligno. El método de inmunofijación en agarosa gel ha demostrado ser realmente efectivo en la detección de la proteína de Bence Jones.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO:

Al parecer, cuando la proliferación plasmocitaria que caracteriza al Mieloma Múltiple se evidencia clínicamente, la proliferación de células tumorales supera la cifra del 10%. En este momento la fracción de crecimiento es lenta y el tiempo de doblamiento es muy prolongado, del orden de 3-6 meses. Sólo un pequeño porcentaje de células anómalas se halla en proliferación activa, estando las restantes inhibidas, por lo menos en parte, por un posible mecanismo inhibitor de retroalimentación, muy probablemente relacionado con la acción de un factor inhibitor producido por las propias células proliferantes. El porcentaje de células quimiosensibles es pues bajo; lo que, unido al lento tiempo de doblamiento, justifica un tratamiento citostático a dosis bajas y continuas.

Con todo, a valorar algunos autores la posible existencia de dos poblaciones tumorales una quimiosensible y la otra quimioresistente, se inclina por efectuar una quimioterapia intermitente con la intención de anular primero, al administrar el ciclo, a las células sensibles, aún aceptando de que se interfiere con ello con el mecanismo inhibitor del crecimiento de estas células sensibles sobre la población celular letal-resistente. En la fase de abstención terapéutica se permite que las células sensibles entren de nuevo en la proliferación activa y desarrollen, entonces, su acción inhibitora sobre esta temible población resistente, que resulta, pues, entonces indirectamente atacada. Ocurre luego que la proporción progresiva de células sensibles requiere una nueva acción quimioterápica que se lleva a cabo con la administración de una nueva dosis.

Antes de proceder al tratamiento de Mieloma, hay que investigar si existe insuficiencia renal acompañante, en cuyo desencadenamiento influyen la hipercalcemia, la hiperuricemia y los precipitados proteicos, factores todos que incrementa su nocividad con la deshidratación que puede resultar favorecida por la existencia de una poliuria hiperclacémica.

La frecuente concomitancia de un déficit de hidratación, hiperuricemia, hipercalcemia e insuficiencia renal, favorecen estas alteraciones, deterioran rápidamente a estos pacientes, en general ya de por sí frágiles, debido a su edad avanzada. A menudo la Mielomatosis les conduce a una inmovilización prematura que, con las algias, les sume en una progresiva situación de invalidez y deterioro general.

El tratamiento de Mieloma debe abordar, en primer lugar, el cuidado de todas estas alteraciones, incluso antes de emprender cualquier terapéutica citostática.

A. Medidas Generales:

- Debe lucharse contra la deshidratación, procurando mantener una diuresis de 1.5 a 2.5 litros diarios. La hidratación se incrementará cuando exista una manifiesta poliuria hipercalcémica o por insuficiencia renal o bien naturalmente, si existen factores de deshidratación, como diarreas, o vómitos, que también pueden derivar de la aludida hipercalcemia.
- Contra la hipercalcemia, a este respecto, en los pacientes que con sólo hidratación no mejoran adecuadamente, puede prescribirse 50 a 60 mgs. diarios de prednisona, que se sabe disminuyen a menudo la hipercalcemia. En casos refractarios cabe probar la mitramicina por su efecto inhibitor de la actividad osteoclástica del Mieloma.
- Contra la hiperuricemia, se administrará más de 3 litros diarios, con 300-600 mgs. de Halopurinol y Bicarbonato Sódico con objeto de alcalinizar la orina.
- Contra la inmovilización, movilizándolo al paciente, quien a menudo no se presta a ello. Su edad avanzada y la algias que sufre lo atenazan en el lecho. Los dolores se combatirán lógicamente con analgésicos oportunos.

B. Terapéutica Citostática:

Los agentes alquilantes son los citostáticos de elección. Se utilizan principalmente el Melfalán (Alkerán) y la Ciclofosfamida (Enoxán). En caso de resistencia de uno de los dos se puede ensayar el otro, y viceversa. La adición de prednisona mejora los resultados. En cuanto a otros citostáticos cabe subrayar que con el BCNU se obtienen resultados similares y que la Vincristina (Oncovín) y el Uretano se han ensayado con buenos resultados. La adición de procarbación no siempre se ha demostrado favorable.

Los pacientes Mielomatosos presentan a menudo, previamente a la terapia con Ciclofosfamida o Melfalán, anemia, leucopenia y trombocitopenia, que pueden mejorar al resultar efectiva la terapéutica citostática. Una leucopenia de 2000-3000/mm³ y una trombopenia de 50000-150000/mm³ se observan en la mayoría de los pacientes tratados, no por atención a estas cifras hay que suprimir o reducir precipitadamente la dosis de citostáticos, sin interrumpir la terapia de sostén. En todo caso, si las cifras son inferiores a las precipitadas, pasar a la dosis de 2 mgs. alternos o al de 1 mg. diario, o bien a la de 2 mg. por semana.

a) Pautas de Administración Continua:

1) Ciclofosfamida. Con ella se obtienen un 60-65% de respuestas favorables. La dosis de ataque es de 200 mg. diarios I V hasta alcanzar los 6-8 g. de dosis total, en dosis fraccionadas. La dosis de sostén es de 2000 mg. dos o tres veces por semana, I, V, o bien de 50 a 100 mg. diarios orales.

Se añadirá prednisona a la dosis de 5-10 mgs. diarios por tiempo prolongado. Al existir hipercalcemia valorable se darán dosis de 1 mg. por kg. de peso no aumentando a más de 60 mgas. diarios. Puede resultar útil la adición de fenilpropionato de norandros tenolona (Durabolín) a la dosis de 25 mg. por semana IM.

2) Melfalán. Con este fármaco se consiguen de 60-70% de respuestas favorables.

El melfalán sólo se administrará si el paciente no responde a a la ciclofosfamida o bien ya de entrada, si las algias son muy intensas (posee un efecto antiálgico inespecífico), posponiendo entonces la ciclofosfamida para el caso en que no se obtenga respuesta al melfalán. La dosis de ataque es de 8-10 mg. diarios, vía oral durante 7-10 días, o sea, una dosis total oscilante entre 56 y 100 mg., según la superficie corporal del paciente, estado hematológico y edad. La dosis de sostén debe establecerse al cabo de dos semanas de la dosis de ataque, si los recuentos hemáticos lo permiten y a razón de 2 mg. diarios.

Se añadirá prednisona a la dosis de 5-10 mg. por día. Sólo si existe hipercalcemia la posología será superior.

Puede ser útil también la administración de fenilpropionato de norandrestenolona a la dosis de 25 mg. cada semana IM.

b) Pauta de Administración Intermitente con Alexanian:

La pauta de Alexanian se trata de un curso de administración intermitente de melfalán más prednisona, que se repite a cada 6 semanas.

Melfalán 10 mg/m² durante 4 días

Prednisona: 60 mg/m² durante 4 días

Esta pauta de administración intermitente se basa en las argumentaciones sobre cinética celular del Mieloma.

La pauta de Alexanian sólo se aplica en los casos que se muestran rápidamente tendencia progresiva o en los ya muy avanzados y tributarios de una acción enérgica y en los que se muestran resistentes a la terapéutica continua.

C. OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS:

a) Andrógenos y Anabolizantes. Su empleo ya ha sido aconsejado en las pautas de administración continua. A dosis altas, pueden, además, incrementar las cifras de hemáties, contrarrestando asimismo el efecto mieloinhibidor de los citostáticos, aunque con la sola administración de estos últimos a menudo se observa ya el aumento de las tres eries medulares. Así mismo contrarrestan el efecto catabólico y osteoporizante de los corticosteroides. No se sabe actúen sobre la población plasmocitaria. En la práctica pueden administrarse en forma de 100 mg. de enantato de testosterona, una vez por semana, o en forma de fenilpropionato de norandrestenolona a la dosis de 25 mg. IM por semana. Si interesa un efecto estimulante mayor de la mielopoyesis puede administrarse oximetolona a la dosis de 100-150 mg. por día oralmente o también fluoximesterona a la dosis de 15-30 mg. por día oralmente.

b) Inmunoglobulinas. En los casos de infecciones recidivantes, cabe administrar 16-32 mg./Kg./mes de un preparado de gammaglobulina.

c) Uretano. Según Oserman y Cobs, el uretano es un fármaco que debe ensayarse en caso de resistencia a la ciclofosfamida y al melfalán por cuanto, al no ser agente alquilante, posee un mecanismo de acción diferente al de aquellos citostáticos. Responden a un 20-30% de los pacientes. La dosis que se aconseja es de 3-6 g/día p.o. Da lugar a efectos tóxicos gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos. Puede administrarse en supositorios.

d) BCNU. Aisladamente, a la dosis de 100 mg./m² endovenoso, dos días seguidos y repetido a intervalos de 4-6 semanas, o bien con asociación con agentes alquilantes.

e) Radioterapia. Se aplicará localmente si existen focos únicos muy dolorosos o bien trastornos locales comprensivos con posibles complicaciones graves, por ejemplo, amenaza de paraplejía.

Por muchos años el pronóstico había sido terrible y el tratamiento característicamente pesimista de Mieloma Múltiple. En 1955 el 52% de los pacientes fallecían después de tres meses y sólo tres de 6 pacientes sobrevivían dos años.

Las tinieblas en el tratamiento de Mieloma Múltiple han ido progresivamente desapareciendo con el protocolo de las tres drogas alquilantes con prednisona pero añadiendo Vincristina.

Este régimen de drogas ha venido a dar remisiones objetivas en más de 22 meses en 40 de 46 pacientes no tratados, la mayoría en estadio 3 de Mieloma.

f) La utilización reciente de estimuladores de la inmunidad tipo BCG, ha permitido demostrar que las remisiones obtenidas con agentes quimioterapéuticos se prolongan manteniendo la respuesta.

"PRESENTACION DE RESULTADOS"

"CUADRO No. 1"

No. Pte.	Procedencia	Edad	Sexo	Ocupación
1	Izabal	57	M	Maestro
2	Quiché	42	M	Piloto Automovilista
3	Jalapa	60	M	Piloto Automovilista
4	Guatemala	60	M	Catedrático
5	Guatemala	68	M	Limpieza
6	Guatemala	39	M	Ayudante de Almacén
7	Guatemala	67	M	Panadero
8	Jalapa	66	M	Vigilante
9	Baja Verapaz	35	M	Guardia
10	Huehuetenango	62	M	Administrador
11	Guatemala	61	M	Electricista

"DOCUMENTACION DEL DIAGNOSTICO"

"CUADRO No. 2"

No. Pte.	Rx.	Electroforesis de Proteínas	Proteína de Bence Jones	Médula Osea	Biopsia de Médula Osea
1	1-3	1-3	1-2	1-3	0-4
2	1-3	1-3	1-2	1-3	0-4
3	1-3	1-3	1-2	1-3	0-4
4	1-3	1-3	1-2	1-3	0-4
5	1-3	1-2	1-3	1-3	1-3
6	1-3	1-2	1-2	1-3	1-3
7	1-3	1-3	1-2	1-3	0-4
8	1-3	1-3	1-2	1-3	1-3
9	1-3	1-3	1-2	1-3	1-3
10	1-3	1-3	1-2	1-3	1-3
11	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3

CODIGO EMPLEADO

0 = no 2 = negativo
1 = sí 3 = positivo 4 = desconocido

"COMPLICACIONES"

"CUADRO No. 3"

No. Pte.	RENALES			OSEAS		Localización
	Fallo Renal Crónico	Fallo Renal Agudo	Nefrocalcinosis	Fx. Patológicas		
1	1	0	0	0	0	0
2	1	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	1	Húmer
4	0	0	0	0	0	0
5	1	0	0	0	1	Costilla
						Costilla
						Vértebra
						Múltiple
6	0	1	0	1	1	D D

No. Pte.	7	8	9	10	11
	0	0	0	1	0
	0	1	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

"CUADRO No. 4"

No. Pte.	HEMATOLOGICAS			PULMONARES	
	Anemia	Trombocitopenia	Infiltración Médula Osea	Infecciones	
1	1	1	1		
2	1	1	1		
3	1	1	1		NM
4	1	1	1		NM
5	1	1	1		NM
6	1	1	1		0
7	1	1	1		NM
8	1	1	1		NM
9	1	1	1		Virales
10	1	1	1		Virales
11	1	1	1		NM

"CUADRO No. 5"

No. Pte.	BIOQUIMICOS			SISTEMICOS		
	Hiperuricemia	Hipercalcemia	Hiperfosfatemia	Proteinuria	Septicemia	Amiloidosis
1	1	1	1	1	0	0
2	1	1	0	1	1	0
3	1	1	1	0	0	0
4	1	1	0	0	0	0
5	1	1	0	1	1	0
6	1	1	0	0	0	0
7	1	1	0	0	0	0
8	1	1	0	0	0	0
9	1	1	0	0	1	0
10	1	1	1	1	0	0
11	1	1	0	1	1	0

"CUADRO No. 6"

No. Pte.	No.	Ingresos	DIAGNOSTICOS DE INGRESO				
			1	2	3	4	5
1	4	MM AN.	MM NM	MM IRS	IRC NM MM		
2	4	MM	MM	MM	SS IRC MM		
3	3	DIAB. MM	MM	NM MM			
4	4	MM	MM	MM	MM		
5	1	NM MM					
6	5	MM	MM	MM	MM	NM MM	
7	5	MM	MM	MM V	MM	MM	
8	3	MM	MM	DHE MM			
9	3	MM	MM	SS MM		MM	
10	5	MM	MM	AN. MM	MM	IRC MM	
11	3	MM	MM	NM MM			

MM = MIELOMA MULTIPLE NM + NEUMONIA V+ = VIROSIS
 IRC = INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
 IRS = INSUFICIENCIA RESPIRATORIA SUPERIOR
 DIAB = DIABETES
 DHE = DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO
 SS = SCHOCK SEPTICO

"CUADRO No. 7"

No. Pte.	Tratamiento Monodroga	con Quimioterapia		Radioterapia	
		Poliquimioterapia	Rapia	Cantidad	Localización
1	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
2	0	CFA, ALK,	VCR PDN	4500rd	Columna
3	0	CFA, ALK,	VCR* PDN*	0	0
4	0	ALK,	PDN	400rd	Columna
5	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
6	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
7	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
8	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	4000rd	Columna
9	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
10	0	CFA, ALK,	VCR* PDN	0	0
11	0	ALK, ALK,	VCR* PDN*	0	0

CFA = CICLOFOSFAMIDA
 ALK = ALKERAN

VCR = VINCRISTINA
 PDN = PREDNISONA

"CUADRO No. 8"

No. Pte.	TIEMPO DE SOBRE VIDA			Fecha del diagnóstico Anatómico patológico	Tiempo entre diagnóstico y muerte
	Aún vive	Sin Control	Desconocida		
1	0	0	0	IV 74	2 años y 8 meses
2	0	0	0	I 73	7 a 8 m.
3	0	0	0	XI 77	7 m.
4	4	0	0	VIII 70	-
5	0	0	0	XI 78	1 a. 8 m.
6	0	0	0	IX 74	2 a.
7	0	0	0	IV 74	1 a. 1 m.
8	0	0	0	VII 76	1 a. 4 m.
9	4	0	0	V 78	-
10	0	0	0	II 75	4 a. 3 m.
11	0	0	0	IV 73	2 a. 11 m.

" CUADRO No. 9 "

CAUSAS DE MUERTE

No. Pte.	1	2	3	4	1/2
1	IRC		MM		
2	SS	IRC	MM		
3	IRC		TROMB.	MM	
4					
5	DHE		NM	MM	
6	SS		IRA	MM	
7	MM		TROMB.		
8	IRA		DHE	MM	
9					
10	IRC		MM		
11	SS	LMP	*EC	*MM *	

IRC = INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

IRA = INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

SS = SHOCK SEPTICO

NM = NEUMONIA

DHE = DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO

TROMB. = TROMBOCITOPENIA

MM = MIELOMA MULTIPLE

LMP = LEPTOMENINGITIS PURULENTA

EC = EDEMA CEREBRAL

* DIAGNOSTICOS CONFIRMADOS POR NECROPSIA.

"ANALISIS Y SU DISCUSION"

ANALISIS:

1.—Según el cuadro No. 1 se presentaron durante el período comprendido de 1970-1979 un total de 11 casos a quienes se les comprobó el diagnóstico de Mieloma Múltiple. Todos los pacientes de la serie fueron de sexo masculino. El análisis de los pacientes estudiados distribuidos según su edad permitió observar lo siguiente: El 64% de los pacientes de nuestra serie se encontraron entre la sexta década de la vida, un 18% entre las cuarta y sexta décadas y 18% entre la tercera década de la vida.

El 45% (5Ptes.) de los pacientes procedían de esta capital y el 55% (6Ptes.) de los pacientes, procedían de otros departamentos, pero, todos residían en esta capital.

2.—El cuadro No. 2 se relaciona con la documentación del diagnóstico, del cual se obtuvieron los resultados siguientes: Desde el punto de vista radiológico se logró comprobar el diagnóstico en el 100% de los pacientes y lo mismo podemos decir del aspirado de médula ósea. La electroforesis de proteínas presentó una distribución patognomónica en 91% (10 Ptes.) de los casos presentados y un 9% (1 Pte.) de los casos fue negativo.

De la proteína de Bence Jones, podemos afirmar que sólo en un 18% (2 Ptes) de los casos fue informada como positiva y el 82% (9 Ptes) de los casos fue informada negativa. La biopsia de médula ósea no fue efectuada en el 46% de los casos y cuando se efectuó siempre fue positiva.

3.—Los cuadros No. 3, 4 y 5 nos dan la pauta de las complicaciones más frecuentes que se presentaron en nuestra serie estudiada, en la cual la anemia, trombocitopenia e infiltración a la médula ósea se presentaron en todos los pacientes investigados; correlativamente la presencia de neumonías se comprobó radiográficamente y clínicamente en el 64% de los pacientes.

A la presencia de fracturas patológicas correspondió una frecuencia del 46% (5 Ptes.) de los casos, siendo la localización más frecuente en el orden correlativo: Costillas, Apófisis Vertebral, Húmero y Acromióderecho.

La presencia de septicemia se logró documentar mediante hemocultivos en el 36% de los casos estudiados.

La insuficiencia renal crónica constituyó el 45% de las complicaciones presentadas en estos pacientes y el 18% de los casos se documentó con una insuficiencia renal aguda.

En ningún caso se documentó la presencia de material amiloide o la presencia de signos adyuvantes al mismo como macroglosia o Síndrome del túnel del carpo.

La hieruricemia y la hipercalcemia fueron característicamente presentadas en todos los pacientes de nuestra serie estudiada. La presencia de hiperfosfatemia y proteinuria fueron presentados en el 40% de los pacientes de nuestra serie.

- 4.—El cuadro No. 6 nos indica que el promedio general de ingresos hospitalarios fue de cuatro por paciente.

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes en orden correlativo fueron: Mieloma Múltiple, Neumonía, Insuficiencia Renal Crónica, Insuficiencia Respiratoria Superior, Shock Séptico, DHE, Diabetes y Anemia.

- 5.—El cuadro No. 7 nos indica que: todos los pacientes investigados se les instalaron regímenes de poliquimioterapia en quienes se incluyó el protocolo de: Ciclofosfamida (Endoxan).

Alkeran (Melfalan)

Vincristina (Oncovin)

Prednisona.

Ciclos cada 3 ó 4 semanas.

Con dosificación de mantenimiento de alkeran de 2-4 mg. p.o. cada día.

Radioterapia: 38% (3 Ptes.) de los casos recibieron radioterapia a dosis de 4000 y 4500 rds.

- 6.—Según cuadro No. 8, el 81% (19 Pts.) de los casos estudiados en nuestra serie aparecen fallecidos en el momento del estudio. Dos pacientes abandonaron su tratamiento voluntariamente desconociéndose su supervivencia.

El 30% de los pacientes presentó una supervivencia comprendida entre 24 y 36 meses, 20% de ellos están comprendidos entre 12 y 24 meses y 20% con una supervivencia menor de 12 meses.

- 7.—El cuadro No. 9 nos presenta los diagnósticos de defunción de los cuales a un caso se le efectuó estudio de necropsia, siendo éstos en orden correlativos los siguientes:

Mieloma Múltiple

Insuficiencia Renal Crónica

Shock Séptico

DHE

Trombocitopenia

Insuficiencia Renal Aguda

Leptomenigitis Purulenta

Edema Cerebral

Neumonía

DISCUSION:

El análisis comparativo de la frecuencia en relación con la de los pacientes estudiados, demostró que su mayor incidencia en nuestra serie correspondió para la sexta década de la vida, no así como encuentra uniformemente en las demás décadas; es interesante señalar que también se encuentra presente en nuestra serie dos casos en la séptima década de la vida, situación particular que no es común encontrada en otras series descritas.

Reviste especial interés el hecho de haber encontrado en los casos estudiados solamente pacientes del sexo masculino y ninguno del sexo femenino, aunque nuestra serie es aún pequeña, no sigue la distribución esperada para otros países.

Es interesante destacar que los medios diagnósticos comprendidos en el diagnóstico de Mieloma Múltiple investigados, guardan un porcentaje de positividad en nuestro medio. La búsqueda de Proteína de Bence Jones que caracteriza a la enfermedad solamente la encontramos positiva en bajo porcentaje en los casos estudiados, lo que nos hace suponer que la búsqueda de la misma no se efectúa con la metodología adecuada. La aspiración de médula ósea y la biopsia de hueso son métodos específicamente diagnósticos en nuestra serie, así como la descripción radiográfica de las lesiones encontradas compatibles con Mieloma Múltiple.

Dentro de las complicaciones presentadas por nuestros pacientes en el curso de la enfermedad reviste especial importancia las hematólogicas manifestadas como anemia y trombocitopenia, como está ampliamente descrito en las series mayores de la enfermedad. Cabe señalar que la trombocitopenia en múltiples situaciones está adscrita al tratamiento poliquimioterápico, y que guardan relación con los otros cambios hematólogicos que son importantes factores de riesgo en el desarrollo de infecciones multisistémicas. En nuestros pacientes la frecuencia de complicaciones infecciosas pulmonares manifestadas como Neumonías alta, la sépticemia fue documentada en 30% de los pacientes por hemocultivos seriados, siendo tal la susceptibilidad a los agentes microbianos lográndose documentar un caso de Salmonella.

En nuestra serie la insuficiencia renal crónica forma parte de las complicaciones más frecuentes, y fue causa adyuvante a la muerte de los mismos.

No se obtuvo en ningún paciente documentación de depósito de material amiloide como puede estar presente en estos pacientes, y tampoco se encontraron complicaciones de la misma.

La frecuencia de fracturas patológicas encontradas en nuestra serie especialmente costales y vertebrales forma parte de la constelación de complicaciones de estos pacientes. La hipercalcemia e hipercalcemia se documentaron en todos los pacientes estudiados lo que en presencia del cuadro de DHE es causa del cuadro de insuficiencia renal.

El 50% de nuestros pacientes estudiados fallecieron en un período de 36 meses después de establecido el diagnóstico representando una supervivencia no esperada para estos pacientes comparativamente con otras series de pacientes estudiados, con un aumento respecto a la descrita en otros países.

Es evidente que el advenimiento de la quimioterapia a modificado el curso clínico y pronóstico de estos pacientes, así mismo la radioterapia no modifica el pronóstico de vida de los pacientes ya que se usa como un tratamiento paliativo de la entidad. Tampoco poseemos en nuestro medio drogas nuevas como el B.C.N.U. que usado coadyuvante con el régimen descrito de cuatro drogas podrían modificar aún más la supervivencia de estos pacientes.

Tampoco se ha ensayado ningún método inmunoterápico con estos enfermos que podrían ser de utilidad en el mantenimiento de las remisiones.

CONCLUSIONES:

- 1.—La distribución atarea de apareamiento del Mieloma Múltiple responde a la esperada en otra serie de pacientes estudiados.
- 2.—Paradójicamente en nuestra serie no aparecen pacientes de sexo femenino.
- 3.—Los métodos diagnósticos tradicionales son suficientes para efectuar el diagnóstico de Mieloma Múltiple, sin embargo no dan idea precisa en cuanto a la supervivencia de estos pacientes.
- 4.—Anemia, trombocitopenia, infecciones pulmonares, fracturas patológicas, insuficiencia renal y sépticemia corresponden a las complicaciones más frecuentes de nuestros pacientes.
- 5.—El número de reingresos al hospital de los enfermos con Mieloma Múltiple es alto, por las múltiples complicaciones inherentes a esta enfermedad.
- 6.—La poliquimioterapia con cuatro drogas es el régimen quimioterápico más usual en nuestro medio, los términos de supervivencia en la misma no corresponden al de otras series estudiadas con el mismo régimen terapéutico, por lo que hay un aumento de supervivencia en nuestros pacientes estudiados.
- 7.—No podemos establecer niveles comparativos con otras series que utilizan los mismos regímenes quimioterapéuticos con asociación de inmunoterapia no específicos (escarificación con BCG).
- 8.—Las causas de muerte en nuestros pacientes estudiados confunden a las que son las complicaciones secundarias del Mieloma Múltiple las que conducen a la muerte y no en sí el Mieloma.
- 9.—Los métodos para detectar la proteína de Bence Jones en nuestro medio son inadecuados por lo que en nuestra serie dicha detección para el diagnóstico es baja.

RECOMENDACIONES:

- 1.—Todos los pacientes ingresados con diagnóstico de Mieloma Múltiple deben de gozar de una valoración adecuada en cuidados de parte del Internista en el punto de la profilaxis de sus complicaciones y mantenerlos en el punto de la profilaxis de sus complicaciones y mantenerlos en el punto de la profilaxis de sus complicaciones.
- 2.—Todos los pacientes a quienes se investigue la entidad deberán tener estudios clínicos, bioquímicos, hematológicos, radiográficos, tomopatológicos completos para tener una idea clara en cuanto a los términos de supervivencia se refiere.
- 3.—Se deben ensayar regímenes terapéuticos que incluyan además de las cuatro drogas descritas una Nitrosurea, BCNU, para poder establecer la actividad en términos de supervivencia.
- 4.—Debe ensayarse el uso de escarificación con BCG, como inmunoterapia, con tratamiento adyuvante a los pacientes sometidos a quimioterapia, para valorar el mantenimiento de las remisiones.

— BIBLIOGRAFIA —

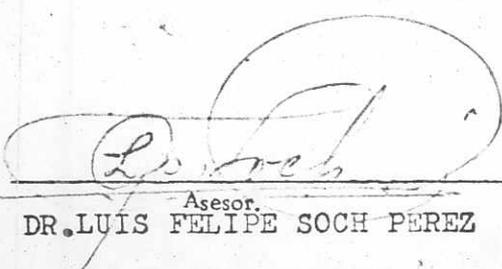
- 1.—Alexanian, R., Salmons, Bonnet, J., et al: Combination therapy for Multiple Myeloma. *CANCER* 40; 2765-2771, 1977.
- 2.—Arend., WID., and Adamson J. W.; Nonsecretory Myeloma Immunofluorescent demonstration of paraprotein within bone marrow plasma cells. *CANCER* 333; 721-728, 1974.
- 3.—Baitz, T., and Kyle R.: Solitary Myeloma in Chronic Osteomyelitis. *Arch Intern Med.* 113; 872-876. 1974.
- 4.—Barchay, WIR.; Multiple Myeloma Metaphalan and neoplasia *JAMA* 236; 1618. 1976.
- 5.—Bersagell, D.E.: Plasma Cells Myeloma. *CANCER* 30; 1588-1594. 1972.
- 6.—Durie, B.G.M., and Salmons. S.E.: A. Clinical staging System for Multiple Myeloma. Correlation of Measured Myeloma Cells mass with presenting clinical fractures, response to treatment, and survival. *CANCER* 36: 842-844, 1975.
- 7.—Glenchur, H., Zinneman, H.H., and Hall W.H.; A review of 51 cases of Multiple Myeloma. Emphasis Pneumonia and other infections as complications., *Arch. Intern. Med.* 104; 173-183. 1974.
- 8.—Huguley, C.M. Jr. Hammach, W.J., Chan I.K., et al Treatment of Myeloma. *Arch Intern. Med.* 135: 153-157. 1975.
- 9.—Huvosa, A.G., et al; Multiple Myeloma, including Solitary Osseous Myeloma. IN: *BONE TUMORS*. W.B. Saunders. Phil 1979 413 - 431.
- 10.—Kyle, R.A. and Bayrd E.D. "Primary" Systemic Amyloidosis and Myeloma Discussion of relationship and review of 81 cases. *Arch. Intern. Med.*, 107; 334-353, 1971.
- 11.—Lee B.J. Sakation G., Clarsson B.D., et al: Combination Chemotherapy in Multiple Myeloma with Alkeran, Cytosan, Vincristine, Prednisone and B.C.N.U. *CANCER*: 33; 533-538. 1974.
- 12.—Dr., Valenzuela Marroquín, Guillermo. Tesis. Mieloma Múltiple 15. 39.53. 1963.
- 13.—Dra. Vargas de Anzueto, Evelyn. Tesis. Mieloma Múltiple. Estudio retrospectivo de 10 años en los hospitales: San Juan de Dios, Roosevelt e Instituto Nacional de Cancerología. 1979.
- 14.—WHICHER JT, L. HAWKINS, AND J. HIGGINSON. Clinical applications Immunofixation: a more sensitive technique for the detection of Bence Jones protein. 779-780. 1980.
- 15.—Sans Sabrafen, J., Rosell Costa. Manual de Quimioterapia Antineoplásica. Cap. XII Pág. 181-185. Ediciones Toray, S. A. Barcelona, 1978.

NOTA:

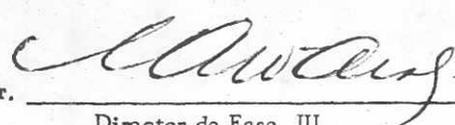
Este documento será firmado por las Autoridades de la Facultad después de haber llenado los siguientes requisitos:

- a) Tener aprobado el protocolo de tesis por la Oficina de Control Académico;
- b) Visto Bueno del Asesor y Revisor; al estar concluido su trabajo de tesis;
- c) Firma respectiva del Director de Fase III; al estar concluido el trabajo de tesis;
- d) Poner los nombres completos a máquina. El interesado deberá poner su nombre como aparece en su Cédula de Vecindad.

Br. 
BR. DAVID COYOY MARIN

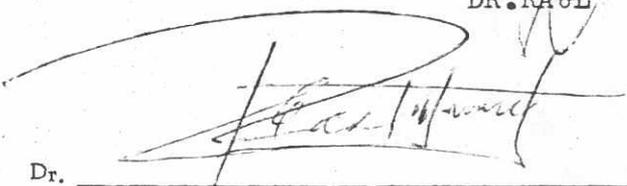
Dr. 
Asesor.
DR. LUIS FELIPE SOCH PEREZ

Dr. 
Revisor.
DR. JOSE ARTURO GARCIA ALVAREZ

Dr. 
Director de Fase III
DR. CARLOS WALDHEIM

Dr. 
Secretario
DR. RAUL CASTILLO R.

Vo. Bo.

Dr. 
Decano
DR. ROLANDO CASTILLO MONTALVO