

Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple

Hyperviscosity syndrome in patients with multiple myeloma

RESUMEN

Objetivos: el mieloma múltiple es una enfermedad de distribución universal. Se determinaron la frecuencia, las características y el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad como complicación de esta enfermedad.

Método: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a 31 pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple atendidos en el servicio de adultos del Instituto de Hematología e Inmunología desde enero del 2007 a junio del 2011.

Resultados: la edad media fue de 61 años con un predominio del sexo masculino y el color de la piel blanca. Los pacientes se presentaron con anemia, eritrosedimentación acelerada, hiperproteïnemia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, una infiltración media de la médula ósea por células plasmáticas de 63.2 % y una viscosidad sérica media de 2.93. El síndrome de hiperviscosidad se observó en 4 (12.9 %) pacientes. Las manifestaciones clínicas principales del síndrome de hiperviscosidad fueron los síntomas generales y los síntomas neurológicos y se presentaron con cifras de viscosidad sérica iguales o superiores a 4.5. La proteína monoclonal identificada como responsable del síndrome de hiperviscosidad fue la IgA y la viscosidad sérica fue proporcional a las concentraciones de la paraproteína ($p < 0.01$).

Conclusión: el síndrome de hiperviscosidad se presentó en los pacientes estudiados con similares características a lo reportado por otros autores. La plasmaféresis y la quimioterapia fueron los pilares del tratamiento con resultados satisfactorios.

Palabras clave: mieloma múltiple, síndrome de hiperviscosidad, urgencias, plasmaféresis.

ABSTRACT

Objectives: multiple myeloma is a disease of worldwide distribution. We determined frequency, characteristics and treatment of hyperviscosity syndrome as a complication of this condition.

Method: we conducted a retrospective study involving 31 patients with a diagnosis of multiple myeloma treated at the Adult Hematology Service of the Institute of Hematology and Immunology from January 2007 to June 2011.

Results: mean age was 61 years with a male predominance and slight predominance in caucasians. The patients presented with anemia, high erythrocytation rate, hyperproteinemia, hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia, a median infiltration of bone marrow by plasma cells of 63.2% and an average serum viscosity of 2.93. Hyperviscosity syndrome was observed in 4 (12.9 %) patients. The main clinical manifestations of hyperviscosity syndrome were general symptoms and neurological symptoms and presented with serum viscosity at or above 4.5. The monoclonal protein identified as the responsible of the hyperviscosity syndrome was IgA and viscosity was proportional to the concentrations of the paraprotein ($p < 0.01$).

Conclusion: the hyperviscosity syndrome is presented in the studied patients with similar characteristics to those reported by other authors. Plasmapheresis and chemotherapy were the mainstays of treatment with satisfactory results.

Keywords: multiple myeloma, hyperviscosity syndrome, emergencies, plasmapheresis.

INTRODUCCION

El mieloma múltiple (MM) constituye el 1 % de todos los cánceres humanos y el 10 % de las hemopatías malignas. Es una proliferación incontrolada de células plasmáticas que en la mayoría de los casos producen una gammaglobulina monoclonal responsable de muchas de sus manifestaciones.¹ La mayor accesibilidad a los servicios de salud y su mayor calidad han hecho posible el diagnóstico precoz del MM, lo que ha permitido un mayor control de sus complicaciones dentro de las cuales se encuentra el síndrome de hiperviscosidad (SHV).²

El SHV se describió por primera vez en la macroglobulinemia Waldenström (MW) y se presenta como manifestación clínica en el 10 % al 30 % en los pacientes.³ En el MM varía desde un 2 a 8 % de los casos y aunque ocurre tanto con la paraproteína IgG y la IgA, es más frecuente que se presente con la IgA.⁴ A pesar de que el SHV ocurre más en pacientes con MW, la hiperviscosidad se relaciona más al mieloma por ser 10 veces más frecuente que la macroglobulinemia.^{5:6}

El aumento de los niveles plasmáticos de la paraproteína da lugar a la hiperviscosidad sanguínea y sus complicaciones. Los mecanismos que producen el incremento de la resistencia al flujo de la sangre que impide su tránsito adecuado a través de la microcirculación son complejos.⁷ Las razones por las que se produce hiperviscosidad son por el gran tamaño de la molécula de IgM con una viscosidad intrínseca elevada, o por los altos niveles de IgG e IgA que forman agregados. A pesar de que puede existir hiperviscosidad con las formas monoméricas de la IgA, la polimerización de esta proteína es la que realmente contribuye a la hiperviscosidad. Por otra parte, es probable que alteraciones en la forma de las moléculas de las inmunoglobulinas contribuyan a incrementar la viscosidad en el mieloma.⁸

En el MM existen otros factores que afectan la viscosidad sanguínea. La anemia disminuye la viscosidad, mientras que la hipoalbuminemia la aumenta al reducir la adaptabilidad celular y aumentar los niveles de fibrinógeno y triglicéridos.^{9:10}

De manera interesante, la policitemia y la hiperleucocitosis que pueden contribuir a al SHV, son muy inusuales en el MM. De hecho los pacientes con altos niveles de paraproteína por lo general tienen un estado avanzado de la enfermedad y tienden a tener anemia. Este puede ser un mecanismo protector indirecto que reduce la incidencia del SHV, por otro lado la hiperleucocitosis se puede observar en los pacientes con leucemia de células plasmáticas, la cual es inusual.¹¹ La hiperviscosidad iatrogénica por la administración de IgG endovenosa necesaria para el control de la sepsis en pacientes con MM es un factor a tener en cuenta en casos determinados.¹² Por otra parte, la paraproteína aumenta la agregación de los glóbulos rojos (pilas de moneda) y su viscosidad interna mientras que se reduce la adaptabilidad de la célula. La presencia de crioglobulinas contribuye a la hiperviscosidad y a la agregación de los eritrocitos.¹³

Las manifestaciones clínicas del SHV se caracterizan por una triada de alteraciones oftalmológicas, neurológicas y diátesis hemorrágicas, aunque la afectación puede ser multisistémica.¹⁴ El examen de la retina muestra una distensión y tortuosidad de las venas conocida como "ristras de salchichas", hemorragias y papiledema.¹⁵

Los síntomas aparecen por lo general cuando la concentración del componente M excede los 50 g/L o cuando la viscosidad del suero es >4.0 centipoises (cp), sin embargo existe variabilidad individual y algunos pacientes no presentan evidencias de hiperviscosidad aún con cifras cercanas a 10 cp.⁸

La hiperviscosidad se caracteriza por sangramiento crónico de la nariz y las encías. En muchas ocasiones el motivo de consulta es la presencia de visión borrosa. Los síntomas neurológicos incluyen cefalea, mareos, vértigo, nistagmo, pérdida de la audición, ataxia, parestesias o diplopía. Pueden presentarse somnolencia, estupor, coma o hemorragia cerebral. Además, puede aparecer insuficiencia cardíaca global y sangramiento gastrointestinal luego de intervenciones quirúrgicas.¹⁶

La viscosidad sérica (VS) se mide a través de métodos de viscosimetría capilar y rotatoria. La unidad de viscosidad es el poise en honor a Poiseuille, fisiólogo que estableció la relación entre las variables que determinan el flujo de líquidos a través de tubos estrechos, en general los resultados de los estudios clínicos se expresan en centipoise (cp).¹⁷

En algunos laboratorios se compara el lapso que requiere un volumen constante de líquido para fluir a través de un equipo llamado viscosímetro con el tiempo que demora el agua. Esta viscosidad «relativa» del suero (flujo del suero dividido por el del agua) es de 1.4 a 1.8 y no se expresa en unidades cp.^{18;19} Se dispone de una prueba rápida que usa una pipeta de glóbulos rojos como viscosímetro. Opera con plasma o suero y los resultados a 37°C y a temperatura ambiente son similares a los obtenidos con los equipos automatizados que expresan los resultados en unidades cp.²⁰ En los sujetos con viscosidad relativa de 2 a 4 casi nunca surgen problemas, pero sí en la mayoría con niveles de 5 a 8 y en casi todos cuando las cifras alcanzan de 8 a 10. Si los valores son superiores a 10 todos exhiben compromiso clínico.²¹

El tratamiento del SHV en el MM tiene 3 aspectos fundamentales que son: la plasmaféresis, las transfusiones y la quimioterapia.³ Es bien conocido que la eficiencia de la plasmaféresis difiere de acuerdo a las diferentes moléculas y varía desde un 15 a un 75 %; es mayor en la IgM por su distribución intravascular y es de 4 a 5 veces menos efectiva para la IgG debido a su amplia distribución extravascular.^{22;23} Independientemente de estos aspectos, no existen datos cuantitativos uniformes en cuanto al efecto reológico de la plasmaféresis y se carece de parámetros con respecto al momento de comenzar el proceder, su frecuencia y cuando finalizarla. Por lo general estas decisiones son empíricas y deben basarse fundamentalmente en las

manifestaciones clínicas, sobretodo en lugares donde no está disponible la determinación de la VS.²⁴

La cantidad de plasma a remover en cada paciente se determina por el médico dependiendo de la situación clínica. La plasmaféresis se lleva a cabo con un recambio de 1.0 a 1.5 del volumen plasmático o aproximadamente 3000 a 4500 ml. Si se remueven menos de 1000 ml en un adulto es posible reponer las pérdidas con cristaloideos solos, si se recambia una cantidad mayor es necesario el uso de coloides. La albúmina humana es el coloide usado por elección. Después del recambio de 1 volumen plasmático, aproximadamente el 62 % del plasma original ha sido removido. La eficacia de la plasmaféresis disminuye con recambios posteriores.²⁵ Todos los síntomas y signos del SHV se atenúan al menos de manera transitoria luego de este procedimiento.^{14,24;26;27}

La transfusión de sangre debe manejarse con precaución en estos pacientes sobre todo en ancianos. El descenso de la masa eritrocitaria va acompañado del incremento del volumen plasmático de manera compensatoria, por lo tanto la hiperviscosidad aumenta. Este factor, unido a la edad del paciente y la posibilidad de enfermedades subyacentes, aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca ante cualquier intento de corregir la anemia mediante la transfusión. Por esta razón se recomienda realizar la plasmaféresis antes de la transfusión de eritrocitos.²¹ La flebotomía puede reducir los síntomas en determinadas situaciones donde la plasmaféresis no está disponible con prontitud.²⁸

Solo el tratamiento de la enfermedad de base puede corregir de manera definitiva el estado de hiperviscosidad. Está indicado el uso de esteroides y la quimioterapia, unido a los avances actuales en el manejo de esta enfermedad.^{14;29-32} Los agentes quelantes como la penicilamina pueden contribuir al tratamiento de la hiperviscosidad al ser capaces de disociar los agregados de inmunoglobulinas y reducir los puentes disulfuro.¹⁴

El presente estudio tuvo como propósito investigar si el SHV se presenta en los pacientes con MM atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), y si la plasmaféresis y el tratamiento onco-específico son efectivos en el control de esta complicación que representa una urgencia y puede comprometer la vida del paciente.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo en un grupo de 31 pacientes con mieloma múltiple diagnosticados en el período comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2011 en el servicio de adultos del IHI, para identificar la frecuencia y manifestaciones clínicas del síndrome de hiperviscosidad.

Se tomaron en cuenta las variables siguientes: edad, sexo, color de la piel, manifestaciones clínicas de hiperviscosidad, hemoglobina, eritrosedimentación, porcentaje de células en la médula ósea, albúmina, proteínas totales, gammaglobulinas, tipo de componente monoclonal, viscosidad sérica mediante el método manual de la pipeta de glóbulos rojos, SHV, tratamiento y resultado del tratamiento. Para medir la viscosidad se tuvo en cuenta el lapso que demoró en fluir el plasma por la pipeta de glóbulos rojos comparado con el agua, a temperatura ambiente. El resultado expresó el radio de estos dos parámetros.

Los datos obtenidos, fueron almacenados en una base de datos confeccionada con el Programa SPSS (PASW Statistics 18), a partir de la cual fueron procesados mediante sistema de gestión de base de datos, empleando la media y desviación estándar, coeficiente de Pearson, así como el porcentaje como medida de análisis. La discusión de los resultados se realizó por el método comparativo con relación a la literatura revisada y los datos estadísticos obtenidos.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes con MM estudiados se observó un predominio del sexo masculino y el color de la piel blanca, con una edad media de 61 años y un rango de 31 a 89 años.

Los pacientes presentaron anemia, eritrosedimentación acelerada en más de 100mm/h, infiltración media de la médula ósea por células plasmáticas de un 63,2 %, hiperproteïnemia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia y una VS media de 2,93.

La paraproteína o componente M que predominó en el grupo de pacientes con MM estudiados fue la IgG-k (51,6 %) (n=16), seguida por la IgA- k (22,6 %) (n=7), la IgG-I (16,1%) (n=5) y la IgA- I (9,7%) (n=3).

El SHV se presentó en 4 (12,9 %) pacientes. Todos los casos presentaron astenia, anorexia, fatiga, somnolencia y cefaleas. Otros síntomas y signos que se observaron en orden decreciente fueron: mareos, desorientación, estupor, visión borrosa, exudados y hemorragia de la retina, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda y derrame pleural. En dos pacientes se comprobó, mediante la resonancia magnética nuclear, la presencia de infartos lacunares en la sustancia blanca encefálica (tabla 1).

De los 4 pacientes con SHV, 3 tuvieron una paraproteína IgA- k y un paciente presentó una paraproteína IgA- I. Ninguno de los casos con paraproteína IgG desarrolló el SHV (tabla 2).

Las cifras de la VS en los 4 pacientes con SHV oscilaron entre 4.5 y 6.0. Un paciente (número 31) presentó además del MM, una hemoglobinopatía SC y tuvo las cifras más bajas de VS y de gammaglobulina. El paciente con mayores cifras de gammaglobulina y VS presentó una paraproteína IgA-I (tabla 3).

Para el tratamiento del SHV se emplearon 4 sesiones de plasmaféresis en un paciente y 3 sesiones en dos. En el caso restante se utilizó una sesión de exanguinotransfusión debido a que padecía además una hemoglobinopatía SC. Los regímenes de tratamiento de quimioterapia específica fueron el esquema MP (melfalán y prednisona), el esquema MOAP (melfalán, vincristina, adriamicina y prednisona) y el esquema VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona). Todos los pacientes respondieron de manera satisfactoria al tratamiento.

Tabla 1. Manifestaciones del síndrome de hiperviscosidad en los pacientes con mieloma múltiple

Manifestaciones clínicas	Pacientes(n = 4)
Astenia	4
Anorexia	4
Fatiga	4
Somnolencia	4
Cefalea	4
Mareos	3
Desorientación	2
Estupor	2
Infartos lacunares (AVE silentes)	2
Visión borrosa	2
Exudados y hemorragias de la retina	2
Insuficiencia cardíaca	2
Derrame pleural	1
Trombosis venosa profunda	1
Afasia motora transitoria	1

Tabla 2. Distribución del componente monoclonal en los pacientes con mieloma múltiple con o sin síndrome de hiperviscosidad

CM	Con SHV n (%)	Sin SHV n (%)
IgA- κ	3 (9,7)	4 (12,9)
IgA- λ	1 (3,2)	2 (6,4)
IgG- κ	0	16 (5,6)
IgG- λ	0	5 (16,1)
Total	4 (12,9%)	27 (87,1%)

CM: componente monoclonal. SHV: síndrome de hiperviscosidad.
Fuente: Historias clínicas.

Tabla 3. Gammaglobulina, componente monoclonal y viscosidad sérica en los pacientes con mieloma múltiple y síndrome de hiperviscosidad

Caso (#)	Gamma (g/L)	CM	VS (cp)	SHV
4	72,7	IgA-□	5,0	Si
11	63,7	IgA-□	4,5	Si
26	77,2	IgA-□	6,0	Si
31	58,9	IgA-□	4,5	Si

Gamma: gammaglobulina. CM: componente monoclonal. VS: viscosidad sérica. SHV: síndrome de hiperviscosidad.

En el estudio se observó que 3 (9,7 %) pacientes presentaron cifras normales de VS, mientras que 4 (12,9 %) presentaron cifras de VS elevadas entre 4,5 y 6, estos pacientes fueron los que desarrollaron el SHV. El mayor número de pacientes (77,4 %) (n=24) tuvo niveles de VS superiores a la normalidad, pero menores de 4 y no presentaron manifestaciones clínicas de hiperviscosidad. Las cifras de la VS fueron proporcionales a la concentración de la gammaglobulina monoclonal ($p < 0.01$) (figura 1). El promedio de la VS fue mayor en los pacientes con la paraproteína IgA (figura 2).

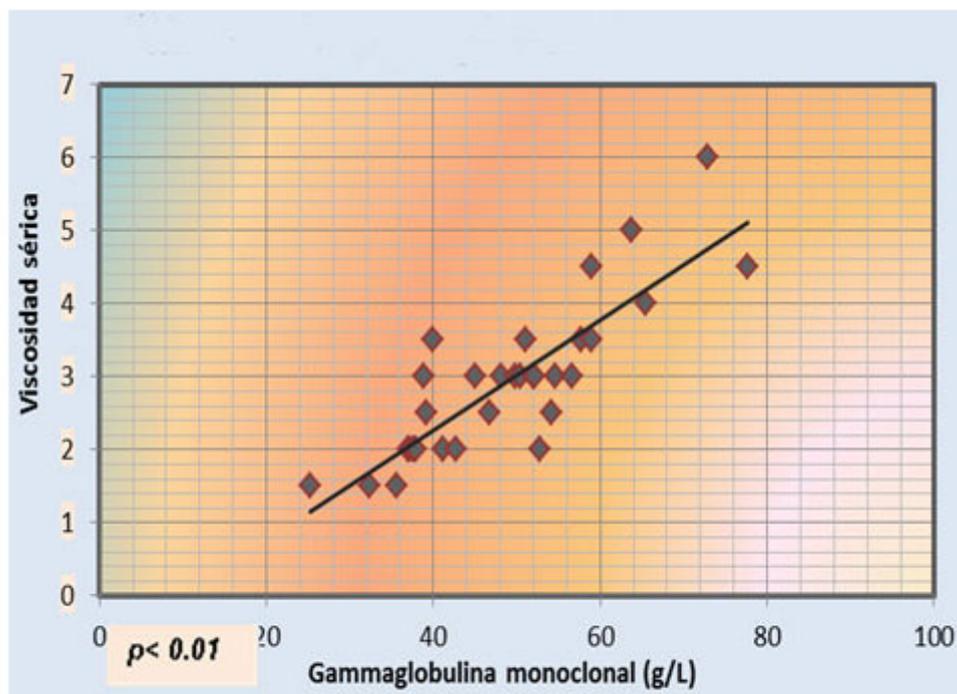


Fig. 1. Relación de la viscosidad sérica con la concentración del componente monoclonal

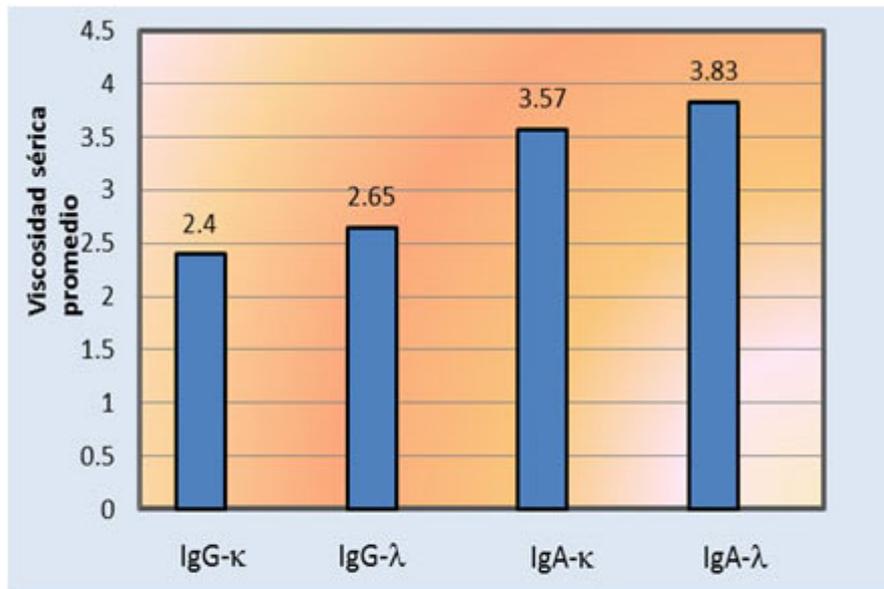


Fig. 2. Promedio de la viscosidad sérica según el componente monoclonal.

DISCUSION

El MM es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y la incidencia en la raza negra es el doble que en la raza blanca. La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años y sólo el 2 % tienen menos de 40 años.³² En el presente estudio predominó ligeramente en hombres (1.2:1), la edad media fue de 61 años y sólo un caso (3,2 %) tenía menos de 40 años. El color blanco de la piel estuvo presente en un número ligeramente superior de pacientes, lo que puede estar en relación con las características de la muestra.

Las principales manifestaciones del MM son: anemia, eritrosedimentación acelerada, dolores óseos, anemia, hipercalcemia y daño renal.³² En el universo estudiado la mayoría de los pacientes presentó cifras bajas de hemoglobina y eritrosedimentación acelerada, con cifras que ascendieron a más de 100mm/h. El daño renal es raro en el SHV,⁵ sin embargo uno de los pacientes que desarrolló el síndrome tuvo un incremento de los azoados que se corrigió pocos días después del tratamiento, aunque en estas circunstancias no se conoce con exactitud si la mejoría de la función renal está relacionada con la disminución de la hiperviscosidad mediante la plasmaféresis o con la quimioterapia.³³

En el MM los hallazgos típicos de la médula ósea son las «células de mieloma» presentes en casi todos los pacientes, estas células son redondeadas u ovoides, en ocasiones son muy grandes y poseen dos o tres núcleos. En el estudio que se presenta la media de la infiltración por células plasmáticas fue superior al 60 %. En el MM el desplazamiento de los elementos normales no explicaría la magnitud de la anemia, en cambio se advierte una mayor correlación entre la anemia y causas extramedulares como por ejemplo la insuficiencia renal.³⁴

Los niveles de VS a partir de los cuales comienzan los síntomas y signos del síndrome es difícil de definir. La mayoría de los pacientes con MM tienen una VS elevada y por lo general no aparecen manifestaciones del SHV con valores hasta 4cp.²⁶ De manera similar en este estudio la mayoría de los pacientes tuvieron cifras elevadas de VS hasta 4.0 y no presentaron el síndrome, por otra parte las manifestaciones comenzaron con una VS de 4.5 o más.

Las manifestaciones neurológicas son muy frecuentes en el SHV. Por lo general dependen del aumento de la viscosidad y enlentecimiento del flujo sanguíneo cerebral debido a la paraproteína, con la consiguiente hipoxia tisular que de ser mantenida, puede provocar accidentes vasculares encefálicos y producir daño permanente del tejido nervioso. Los síntomas y signos dependen del área afectada y pueden estar condicionados o agravados por factores pre-existentes, sobretodo en ancianos que presentan daño vascular previo. Otros síntomas habituales del SHV son la astenia, la anorexia y la fatiga.^{14;21;26,35} Estas manifestaciones predominaron en los pacientes con SHV presentados. En dos de los casos se demostró, mediante la resonancia magnética nuclear, la presencia de pequeños infartos lacunares de la sustancia blanca del encéfalo. Afortunadamente, no dejaron secuelas neurológicas.

Es de destacar un paciente que además de tener un mieloma múltiple presentaba una hemoglobinopatía SC y una diabetes mellitus, esta asociación es muy infrecuente.³⁶ Este caso presentó cefaleas, desorientación, afasia motora transitoria y estupor, además tuvo lesiones pulmonares que se interpretaron como un síndrome torácico agudo, derrame pleural y una trombosis venosa profunda en el miembro inferior derecho. Es muy difícil determinar hasta qué punto contribuyeron a estas complicaciones la hiperviscosidad y hasta qué punto los fenómenos vasocclusivos propios de la drepanocitosis. Por otra parte, es bien conocido que la poca adaptabilidad del glóbulo rojo produce aumento de la viscosidad sanguínea en la drepanocitosis, por lo que ambos mecanismos pudieron estar implicados.²¹ La trombosis que presentó pudo estar relacionada, además a otros factores bien conocidos en la drepanocitosis como son: aumento de la actividad y agregación plaquetaria, alteraciones de la coagulación y la mayor facilidad con que se adhieren los hematíes y los neutrófilos a la superficie del endotelio vascular activado.³⁷

Las manifestaciones oftalmológicas han sido bien descritas y dos de los pacientes presentaron visión borrosa con hemorragias y exudados de la retina. Las alteraciones del fondo de ojo son muy características, las venas de la retina pueden estar dilatadas, tortuosas y adoptar la forma conocida de "ristra de salchichas", además pueden existir hemorragias en forma de "llamas", exudados y edema de la papila.⁵

La insuficiencia cardíaca se debe a la expansión del volumen plasmático y a la hipoxia tisular que pueden producirse por el efecto de la hiperviscosidad en la microcirculación coronaria, lo que condiciona el fallo ventricular.³⁸

A pesar de que el SHV se relaciona más con la paraproteína IgM, el mieloma múltiple IgM es infrecuente y sólo se presenta en menos del 1 de los casos.³⁹ En el MM, el SHV se observa tanto con la paraproteína IgG como con la IgA, sin embargo, es más común que se produzca con la IgA. Las características intrínsecas de su molécula le confieren la propiedad de formar puentes disulfuro que facilitan la polimerización y la formación de grandes conglomerados, responsables de la mayor frecuencia del SHV en el MM IgA.⁸ En el estudio realizado todos los pacientes que tuvieron SHV presentaron un componente monoclonal IgA.

La VS se relaciona logarítmicamente con el nivel de la paraproteína por lo que una reducción modesta de la paraproteína mediante la plasmaféresis puede reducir la viscosidad y mejorar los síntomas de manera significativa. La reducción de los

síntomas es más dramática en la MW, donde representa por lo general el mayor problema. Sin embargo, debido a la gran variabilidad del cuadro clínico en el MM, la mejoría es menos dramática debido a la presencia de otros síntomas y signos propios de la enfermedad. Usualmente se requieren de dos a tres sesiones para reducir rápidamente la paraproteína, el tratamiento onco-específico se inicia simultáneamente y la plasmaféresis se puede discontinuar.⁵

La exanguínotransfusión no es un proceder común en el SHV, en situaciones en que no se disponga de condiciones para realizar la plasmaféresis de urgencia, puede realizarse una flebotomía.²⁸ Sin embargo, la exanguínotransfusión pudiera ser de elección en casos puntuales donde las cifras de hemoglobina son muy bajas, no se dispone de la plasmaféresis con prontitud y la flebotomía puede constituir un riesgo al agravar la anemia. En la casuística presentada se utilizó una sesión de exanguínotransfusión en el paciente con drepanocitosis y MM, de esa manera se dirigió el objetivo al control de las complicaciones de ambas enfermedades. Por otra parte, la cifra menos elevada de VS y paraproteína que presentó este paciente en comparación con el resto de los casos que presentaron SHV, junto a la respuesta dramática que tuvo con una sesión única de exanguínotransfusión, apoyan la hipótesis de que la drepanocitosis contribuyó en la etiopatogenia del síndrome.

En este estudio los pacientes toleraron la plasmaféresis sin complicaciones. A pesar de que la plasmaféresis se realiza de una manera segura en la mayoría de los casos, no está exenta de complicaciones que deben ser bien conocidas por los hematólogos. Como es de esperar, las reacciones son más frecuentes cuando se repone con plasma fresco congelado. Las complicaciones son: sangrado en el sitio de inserción del catéter, hipocalcemia inducida por el citrato, espasmos musculares y las reacciones alérgicas cutáneas. Otras reacciones menos frecuentes son la reacción anafiláctica, el broncoespasmo y las infecciones relacionadas con el catéter. En raras ocasiones la plasmaféresis puede conducir a la muerte por complicaciones respiratorias o cardíacas. La anafilaxia, las complicaciones vasculares, la hepatitis, el SIDA y la trombosis son causas poco frecuentes de muerte.⁴⁰

La plasmaféresis es el tratamiento de elección ante un paciente con MM y SHV. Sin embargo, sin el tratamiento específico de la enfermedad, esta medida sólo alivia los síntomas momentáneamente. Sólo la terapia del MM alivia definitivamente los síntomas y síntomas de la enfermedad al disminuir la producción de la paraproteína causante del síndrome. En los casos presentados se emplearon regímenes de quimioterapia habituales para el tratamiento del MM que combinaron drogas tradicionalmente efectivas en el MM como son el melfalán, la vincristina, la adriamicina, la prednisona y la dexametasona.³⁹ En el IHI estas drogas forman parte de los protocolos establecidos, aunque se han introducido drogas más novedosas como la talidomida⁴¹ para los tratamientos de rescate de la enfermedad refractaria o en recaída.

La estrategia terapéutica actual del MM se relaciona fundamentalmente con la edad y la identificación de grupos de riesgo de acuerdo a las alteraciones citogenéticas. Los datos actuales apoyan la terapia de inducción con talidomida, lenalidomida o bortezomib, seguida del trasplante de células precursoras hematopoyéticas para los pacientes por debajo de 65 años de edad que no presentan disfunción cardíaca, pulmonar, renal o hepática. La terapia convencional combinada con talidomida, lenalidomida o bortezomib se administra a pacientes mayores de 65 años. Se deben considerar tratamientos menos intensivos con toxicidad limitada o que prevengan interrupciones del tratamiento en pacientes por encima de los 75 años, o más jóvenes con enfermedades concomitantes.^(39;40)

La plasmaféresis, o la exanguinotransfusión en el paciente con drepanocitosis, junto a la quimioterapia oportuna, constituyeron la base del éxito del tratamiento y la rápida recuperación de los pacientes que se estudiaron en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun M. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53:5 -26.
2. Dispenzieri A, Lacy M, Greipp P. Multiple Myeloma. Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, Means R, eds. *Wintrobe's Clinical hematology.* 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2009, p2373-2438.
3. Stone M, Bogen S. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood* 2012; 119: 2205-08.
4. Kyrtsolis M, Vassilakopoulos T, Angelopoulou M. Waldenström's macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. *Ann Hematol* 2002; 81: 81:124-27.
5. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity Syndrome in Plasma Cell Dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003; 25:199-208.
6. Mackenzie M, Babcock J. Studies of the hyperviscosity syndrome. II: Macroglobulinemia. *J Lab Clin Med* 1975; 85:227-31.
7. Kwaan H, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25:199-204.
8. Crawford J, Cox E, Cohen H. Evaluation of hyperviscosity in monoclonal gammopathies. *Am J Med* 1985; 79:13-22.
9. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney Int* 1997; 52:761-70.
10. Lane D, L'Anson S. Viscosimetric effect of fibrinogen. *J Clin Pathol* 1994; 47:1004-5.
11. Lokhorst H. Clinical features and diagnostic criteria. In: Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma.* London: Martin Dunitz; 2002: 151-68.
12. Kelleher P, Chapel H. Infections: principles of prevention and therapy. In: Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma.* London: Martin Dunitz; 2002; p223-239.
13. Singh A, Eckardt K, Zimmermann A. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993; 91:251-256.
14. Gómez E, Roncero C, De Pablo J, Rovira M. Síndrome de hiperviscosidad y alteraciones mentales. *Acta Esp Psiquiatr* 2000; 28: 263-66.
15. Menke M, Feke G, McMeel J. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenström's macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1601-04.

16. Dispenzieri A, Kyle R. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Prac Res Clin Haematol* 2005; 18: 673-88.
17. Cooke B, Stuart J. Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1213-16.
18. Bloch HS. Serum protein changes in Waldenström macroglobulinaemia during administration of a low molecular weight thiol (Penicilamine). *J Lab Clin Med* 1960; 56: 212-15.
19. Capra J, Kunkel H. Aggregation of G3 protein: Relevance to the hyperviscosity syndrome. *J Clin Inves* 1970; 49: 610-15.
20. Wright DJ, Jenkins DE. Simplified method of stimulation of serum and plasma viscosity in multiple myeloma and related disorders. *Blood* 1970; 36: 516.
21. Foerster J. Discrasias de células plasmáticas: consideraciones generales. *Hematología Clínica de Wintrobe*. 9na ed. Argentina: Editorial Intermédica; 1995; p. 1909-23.
22. McCulloch J. Therapeutic apheresis In: McCulloch J. (Ed.) *Transfusion Medicine*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; p. 517-47.
23. Zarkovic M, Kwaan H. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Sem Thromb Hemost* 2003; 29:535-42.
24. Ballestri M, Ferrari F, Magistrom R, Mariano M. Plasma exchange in acute and chronic hyperviscosity syndrome: a rheological approach and guideline study. *Ann Inst Super Sanità* 2007; 43: 171-75.
25. Galel S, Nguyen D, Fontaine M, Goodnough, Viele M. *Transfusion Medicine*. Greer J, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber D, Means RT, eds. *Wintrobe's Clinical hematology*. 12th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2009, p673-711.
26. Halfdanarson T, Hogan W, Moyhan T. *Oncology Emergencies*. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 835-48.
27. Zojan N, Ludwig H. *Hematological Emergencies*. *Ann Oncol* 2007; 18: 145-48.
28. Lewis M, Hendrickson A, Moynihan T. *Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Treatment*. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:287-14.
29. Palumbo A, Anderson K. *Multiple Myeloma*. *N Engl J Med* 2011; 364: 1046-60.
30. Kyle R; Rajkumar S. *Treatment of Multiple Myeloma: a Comprehensive Review*. *Clin Lymph & Myeloma* 2009; 9: 278-88.
31. Rajkumar S, Greipp P. Plasma cells and immunoglobulins. In: Mehta J, Singhal S, eds. *Myeloma*. London: Martin Dunitz; 2002: 3-23.
32. Kyle R, Rajkumar S. *Multiple Myeloma*. *N Engl J Med* 2004; 18:1860-73.
33. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988; 33:1175-80.

34. Foerster J. Mieloma Múltiple. Hematología Clínica de Wintrobe. 9na ed. Argentina: Editorial Intermédica; 1995. p. 1924-49.
35. Mullen E, Méndez N. Hyperviscosity Syndrome in patients with Multiple Myeloma. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35: 350-52.
36. Ramón L, Espinosa E, Ávila O, Izquierdo L, Gutiérrez A, Hernández C. Concurrent Multiple Myeloma, Sickle-Cell Disease and Diabetes Mellitus: A case report. *Rev Hematol Mex* 2012; 13: 36-38.
37. De Franceschi L, Cappellini M, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 226-36.
38. Cecchi E, Mannini L, Abbate R. Role of hyperviscosity in cardiovascular and microvascular diseases. *G Ital Nefrol* 2009; 26: 20-29.
39. Kyle R, Gertz M, Witzig T, Lust J, Lacy M, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
40. Blum W, Porcu P. Therapeutic Apheresis in Hyperleukocytosis and Hyperviscosity Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 350-54.
41. Ramón L, Hernández CR, Buchillón RJ, Palsencia A, Agramonte O, Hernández P. Empleo de la Talidomida en un paciente con mieloma múltiple refractario. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [online]. 2002, vol.18, n.3, pp. 61-63. ISSN 1561-2996.

Recibido: 13 de octubre de 2012.

Aprobado: 8 de enero de 2013.