

REPUBLICA DOMINICANA
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad De Ciencias De La Salud
Escuela De Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Clínica

**COMPORTAMIENTO DE LOS SUBTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS
EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DETECTADO EN
LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA EN LA CLÍNICA DR. BONILLA
PERIODO ENERO 2012 - DICIEMBRE 2018**



Tesis de Posgrado para optar por el Título de especialista en:
HEMATOLOGÍA CLINICA

SUSTENTANTE:

Dr. Luis Alberto Cepeda

Asesores

Dr. Ana Nadal Ponce

Dra. Iuminada Vásquez

Santo Domingo, D.N. 2019

Los conceptos emitidos en la presente
tesis de post grado son de la exclusiva
responsabilidad de la sustentante

XII.4. EVALUACIÓN

SUSTENTANTE

Dr. Luis Alberto Cepeda

Asesores:

Dra. Ana Nadal Ponce
Asesora Metodológica

Dra. Iluminada Vásquez

Jurado:

Dr. César Matos

Dra. Esmedalys Romero

Autoridades

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e
Investigaciones

Dra. Esmedalys Romero
Coord. Residencias de Hematología

Dr. César Matos
Jefe del Departamento de Hematología

Dra. Claridania Rodríguez
Coord. Unidad Postgrado y
Residencias Médicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la
Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____

El título:

**COMPORTAMIENTO DE LOS SUBTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS
EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DETECTADO EN
LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA EN LA CLÍNICA DR. BONILLA
PERIODO ENERO 2012- DICIEMBRE 2018**

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
DEDICATORIA	ii
RESUMEN.....	iii
Capítulo I:.....	1
Aspectos Generales Introducción.....	1
I. Introducción	2
I.1 Antecedentes.....	4
I.2 Justificación e Importancia	9
II. Planteamiento del problema y preguntas de investigación.....	11
III. Objetivos	13
III.1 Objetivo General	13
III.2 Objetivos Específicos.....	13
IV. MARCO TEÓRICO.....	14
IV.1 MARCO TEÓRICO.....	15
IV.1.1 Mieloma Múltiple	15
Historia.....	15
IV.2 Definición de Términos	18
IV.2.1 Análisis de sangre: inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).....	18
IV.2.1.1 Por qué se realiza	20
IV.2.1.2 Su Uso.....	20
IV.2.1.3 Preparación	21
IV.2.1.4 El procedimiento.....	21
IV.3 Subtipos de Inmunoglobulinas.....	21
IV.3.1 Cuadro clínico.....	23

IV.3.2 Herencia	24
IV.3.4 Tratamiento	25
IV.3.5 Expectativas	26
IV.4 Probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores normales de referencia con Mieloma Múltiple.....	26
IV.4.1 Potencial probabilístico predictivo para inferir la respuesta al tratamiento de la IgA	27
IV.4.2 Valoración del ÍPRT de la IgA	28
IV.5 Mieloma Múltiple	30
IV.5.1 Genética del Mieloma Múltiple	32
IV.5.2 Epidemiología y Diagnóstico.....	34
IV.5.3 Criterios diagnósticos revisados del IMWG para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente	35
IV.5.4 Nueva definición de mieloma múltiple	35
IV.5.5 Criterios Diagnósticos.....	35
IV.5.6 Mieloma múltiple latente	36
IV.5.7 Un mayor enfoque sobre la prevención del cáncer	37
IV.5.8 Manifestaciones clínicas y Tratamiento.....	38
IV.5.9 Destrucción ósea	39
IV.5.10 Insuficiencia Renal.....	39
IV.5.11 Hiperviscosidad.....	40
IV.5.12 Neuropatía.....	41
IV.6 Sexo más Afectados en Mieloma Múltiples.....	41
IV.8 Niveles de inmunoglobulina sérica en pacientes con MM.....	42
IV.8.1 Niveles de calcio sérico en los pacientes con MM y su relación con lesiones óseas	43
IV.9 Factores Pronósticos Mieloma múltiple.....	44
IV.9.1 Estadificación de Mieloma múltiple:	45

IV.9.2 Tratamiento	46
IV.9.2 Tratamiento De Primera Línea.....	47
V. Hipótesis y preguntas de investigación:	47
VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	48
VII. Material y Métodos.....	49
VII.1. Tipo de estudio	49
VII.3. Universo.....	50
VII.4. Muestra	50
VII.5. Criterios	51
VII.5.1. De inclusión.....	51
VII.5.2. De exclusión	51
VII.6 Instrumento de recolección de datos.....	51
VII.7. Procedimiento	51
VII.8. Tabulación	51
VII.9. Análisis	51
VII.10. Aspectos éticos	52
VIII. RESULTADOS	53
IX. DISCUSIÓN	58
X. CONCLUSIÓN	61
XI. RECOMENDACIONES	63
XII. REFERENCIAS	64

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Tu amor y tu bondad siempre en todo mi camino, y por permitirme concluir mis logros y bendecir este proyecto.

A mis asesoras: la Dra. Iluminada Vásquez, por su comprensión, paciencia y dedicación al compartir sus conocimientos, para la realización correcta de nuestro trabajo de investigación. Con su experiencia e intelecto hicimos posible la culminación de este trabajo.

A la Dra. Ana Nadal: por su accesibilidad en los momentos que se necesitaba cuando se necesitaba algún tipo de apoyo. Gracias por su dedicación.

Al Departamento de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier y sus Encargados: Por ser parte de nuestra formación académica, siendo el fundamento para desarrollar los conocimientos y permitirnos avanzar en el ámbito profesional.

Dr. Luis Alberto Cepeda

DEDICATORIA

El presente trabajo es el fruto de un gran esfuerzo y dedicación el mismo complementa mi crecimiento profesional, va dedicado principalmente a mis queridos y amados **Abuelos: Gregorio Cepeda y Petronila Díaz:** por su amor incondicional, buena formación humana, por siempre estar dispuesto a escucharme y forjar el ser humano que hoy soy.

A mis padres Rosa y Gregorio: por su apoyo y motivación para seguir hacia delante a fin de obtener mis sueños.

A mi esposa Jenny Alonzo (Jemy): por ser el soporte, mi complemento en todos los aspectos de mi vida, te amo.

A mis hijos Amy y Noah. Por ser la motivación de superación en mi vida, cada día deseo entregarle un motivo más de mejores futuros.

A mi amiga Virginia Lugo: Por su apoyo y motivación para hacer realidad el desarrollo de esta tesis.

A mis hermanos: Por ser parte de mi vida.

A mis madres: Milagros y Cristobalina.

A mi suegra y suegro: por ser como los segundos padres para mí.

Dr. Luis Alberto Cepeda

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla período enero del 2012-Diciembre del 2018.

Las gammapatías monoclonales son un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de un clon de células plasmáticas que sintetiza una inmunoglobulina monoclonal, dentro de las que se encuentra el mieloma múltiple, entidad que se caracteriza por la producción anormal de inmunoglobulinas.

El mieloma múltiple es una neoplasia hemática caracterizada por la proliferación de una población de células plasmáticas neoplásicas que habitualmente conduce a la producción abundante de inmunoglobulina monoclonal, también denominada paraproteína o proteína M, así como menores concentraciones de inmunoglobulinas policlonales normales.

Referente al objetivo general se obtuvo que según los datos recopilados se puede apreciar que en relación a la Concentración de Inmunoglobulinas en el Mieloma Múltiple se obtuvo el valor predominante perteneciente a la inmunoglobulina del tipo IgG con 68%, seguida por el 16% para la IgM, un 12% tipo IgA y el menor valor corresponde a la Inmunoglobulina IgD con un 4%. Lo que demuestra que la Inmunoglobulina G es la predominante en los pacientes y la menos predominante la D.

Palabra clave: estadio, edad, sexo, mieloma múltiple, creatinina, Subtipos de Inmunoglobulinas, gammapatías

ABSTRACT

A descriptive, retrospective study was conducted with the objective of Determining the Behavior of Immunoglobulin Subtypes in Patients with Multiple Myeloma detected in the Hematology Consultation at the Dr. Bonilla Clinic period January 2012-December 2018.

Monoclonal gammopathies are a group of diseases characterized by the proliferation of a clone of plasma cells that synthesizes a monoclonal immunoglobulin, within which is multiple myeloma, an entity that is characterized by abnormal immunoglobulin production.

Multiple myeloma is a blood count characterized by the proliferation of a population of neoplastic plasma cells that usually leads to the abundant production of monoclonal immunoglobulin, also called paraprotein or M protein, as well as lower concentrations of normal polyclonal immunoglobulins.

Regarding the general objective it was obtained that according to the data collected it can be seen that in relation to the Concentration of Immunoglobulins in Multiple Myeloma, the predominant value belonging to the IgG type immunoglobulin was obtained with 68%, followed by 16% for the IgM , 12% IgA type and the lowest value corresponds to the IgD immunoglobulin with 4%. Which shows that Immunoglobulin G is the predominant in patients and the least predominant is D.

Keyword: stage, age, sex, multiple myeloma, creatinine, Immunoglobulin subtypes, gammopathies

Capítulo I:

Aspectos Generales Introducción

I. Introducción

Las gammapatías monoclonales son un grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de un clon de células plasmáticas que sintetiza una inmunoglobulina monoclonal, dentro de las que se encuentra el mieloma múltiple, entidad que se caracteriza por la producción anormal de inmunoglobulinas.

El mieloma múltiple es una neoplasia hemática caracterizada por la proliferación de una población de células plasmáticas neoplásicas que habitualmente conduce a la producción abundante de inmunoglobulina monoclonal, también denominada paraproteína o proteína M, así como menores concentraciones de inmunoglobulinas policlonales normales.

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de células plasmática producida de la médula ósea. Las células plasmáticas normales forman parte del sistema inmunológico o de defensa del organismo, son las encargadas de fabricar las inmunoglobulinas, unas proteínas capaces de atacar a gérmenes ante una infección. En condiciones normales, las células plasmáticas maduras fabrican durante toda su existencia un único tipo de inmunoglobulina y no se reproducen.

Determinadas alteraciones genéticas pueden hacer que las células plasmáticas recuperen la capacidad de reproducirse y ocupar parcialmente la médula ósea. Esta situación no siempre produce trastornos clínicos, cuando este proceso es asintomático, hablamos de gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o de mieloma quiescente (MMq).

Las personas en las que se detecta una GMSI o un MMq no requieren tratamiento, pero sí un seguimiento estrecho, puesto que existe el riesgo de desarrollar un MM activo.

El MM clínicamente activo interfiere en el funcionamiento normal de la médula ósea provocando anemia y un riesgo aumentado de infecciones, puesto que interfiere en el funcionamiento normal del sistema inmunológico. También interfiere con los mecanismos de renovación del hueso provocando su descalcificación (las llamadas lesiones líticas) que provocan habitualmente dolor óseo intenso, aumentan el riesgo de fracturas espontáneas y se

asocian con un aumento del calcio en sangre (hipercalcemia) que puede provocar también alteraciones graves.

El dolor óseo es uno de los síntomas principales del mieloma. De la misma manera que las células plasmáticas normales, las células del MM producen una inmunoglobulina, a la que llamamos banda monoclonal o componente monoclonal. Esta inmunoglobulina puede acumularse en el riñón provocando insuficiencia renal.

Cuando el mieloma múltiple provoca alguna de estas alteraciones: anemia, hipercalcemia, lesiones óseas o fracaso renal decimos que está lesionando sus "órganos diana" es necesario empezar tratamiento cuanto antes. En cambio, cuando el mieloma es asintomático o quiescente, no requiere tratamiento de forma inmediata (ya que el mieloma puede mantenerse asintomático durante años o toda la vida). De todas formas hay determinados marcadores (determinables en análisis de sangre, en estudios de médula ósea o por estudios de imagen) que predicen la aparición de síntomas en breve y por tanto se consideran también criterios para iniciar el tratamiento de forma anticipada.

El aumento abrumador de células plasmáticas en la médula ósea con la inhibición conjunta de otras estirpes celulares normales con frecuencia causa la trombocitopenia y anemia, que habitualmente se manifiestan con síntomas de sangrado y fatiga. También puede presentarse la insuficiencia renal, como lo demuestran los aumentos en las concentraciones de nitrógeno ureico y de creatinina en sangre, y esto probablemente se debe a la filtración de cadenas ligeras libres monoclonales relacionadas, que pueden causar daño tubular.

El objetivo de esta investigación es Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla período enero del 2012 - diciembre del 2018.

I.1 Antecedentes

Debido al hecho de que el mieloma múltiple se suele presentar con síntomas muy vagos al momento del diagnóstico, es necesario tener muy claros los signos y síntomas que deben despertar nuestra sospecha para realizar un diagnóstico oportuno y certero. Debido a la importancia de esto, diversas investigaciones se han realizado al respecto a nivel local e internacional.

Silva Ballester, plantea, en un estudio sobre incidencia de proteinuria de Bence Jones en Matanzas, que predominan los mielomas tipo IgG, Conté y colaboradores, señalan, que en su investigación, también predominaron los pacientes con MM IgG (51,8 %), seguido de IgA (25,3 %), fueron raros los tipos IgM e IgD. Arce Hernández y colaboradores, plantean, en una investigación en 206 pacientes cubanos con MM, que predominan los casos secretores de IgG (72,3 %) y a continuación los MM IgA (25,6 %), no reportan cifras promedio. Ramón Rodríguez y colaboradores, en un estudio realizado en el instituto de Hematología e Inmunoglobulina, señalan que en el 64% de los pacientes, la proteína monoclonal más frecuentemente encontrada fue IgG y en el 21,8 % fue IgA aunque tampoco reportan las concentraciones promedio.

En los pacientes con mieloma múltiple estudiados, los valores de inmunoglobulinas IgA e IgM disminuidos presentaron una respuesta al tratamiento muy buena ya desde los seis meses, aunque continuó mejorando a los 12 meses, los pacientes con MM de tipo IgA e IgM, que por lo regular presentaron valores aumentados de esta inmunoglobulina, como es lógico, no se comportaron de la misma manera.

La IgM a los seis meses de tratamiento sufrió una modificación hacia valores aumentados en un número importante de pacientes con MM en la muestra estudiada, lo que hizo que este marcador clasificara en este momento como refractario. Lo anterior se revierte a los 12 meses y aumenta el número de pacientes con valores de IgM dentro de los de referencia antes del tratamiento, clasificando así el marcador finalmente como de respuesta buena al tratamiento.

En el año 2012, la Universidad San Francisco de Quito, Colegio de Postgrados; Quito, Ecuador realizó una investigación titulada “Mieloma múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marin estadio clínico al diagnóstico y sobrevida”, presentada por Luján Jiménez, María Fernanda. En esta investigación fueron incluidos 87 pacientes con edad promedio de 50.5 años. La mayor parte de los pacientes (59.7%) eran hombres, lo cual es esperado de acuerdo a las estadísticas de la enfermedad.

Los principales hallazgos de la etapa del MM y la asociación a la falla renal fueron los principales influyentes en mortalidad; lo cual va de acuerdo a lo ya descrito en la literatura. Tal circunstancia fue igualmente descrita por Augustson et al. En un análisis combinado de varias series de ensayos clínicos y por Phekoo et al. En un estudio en la población inglesa. Se precisa mayor seguimiento para poder tener una asociación adecuada entre los años de enfermedad (sobrevida) y las variables clínicas incluidas.

En un estudio realizado por Ahn, Jae-Sook et al. Publicado en el 2014, se analizaron retrospectivamente los récords de pacientes que habían recibido re-tratamiento con terapia de rescate basada en bortezomib en pacientes con MM, en un hospital de Korea. Los datos obtenidos abarcaban desde noviembre 2004 hasta abril 2013. La población estuvo conformada por 165 pacientes de los cuales 30 recibieron el tratamiento de interés y cumplían los criterios para ser incluidos en el estudio. La mediana de edad fue 67 años, de los cuales 20% presentaba elevación de cadenas ligeras.

En promedio, el tiempo transcurrido entre diagnóstico y re-tratamiento con bortezomib era de 43.6 meses. El 44% de los pacientes presentaban estadio II o III según el sistema de estadificación internacional. Nuevamente vemos la tendencia de mayor estadio clínico en los pacientes que están sintomáticos y reciben un diagnóstico.

En dicho análisis se pudo observar que la respuesta de la enfermedad fue más efectiva en pacientes que recibían re-tratamiento y su terapia inicial había sido con bortezomib. Ningún paciente falleció debido a efectos adversos relacionados a este medicamento. Se pudo concluir que este esquema es efectivo en pacientes que presentan recaída mucho tiempo luego de terapia inicial con bortezomib.

En el 2014, Manasanch Elisabet et al. Presentaron una investigación referente a consideraciones especiales en el tratamiento de MM latente. Señalan el hecho de que se ve mejor respuesta de la enfermedad y mayor tiempo de supervivencia en general con el inicio de tratamiento tempranamente. Sin embargo, el hecho de que el MM latente no siempre avance a MM establecido o de que el avance no siga un tiempo específico, significa retos para el inicio oportuno del tratamiento. Aunque el tratamiento de MM es más tolerado en la actualidad que en tiempos anteriores, efectos adversos serios pueden ocurrir. Es obligatorio considerar los riesgos/beneficios para cada paciente antes de iniciar al paciente en un estudio que investigue tratamiento.

Para el primer consenso nacional de MM por hematólogos del ISSSTE en el 2015, Alvarado-Ibarra Martha et al. Elaboraron dicho consenso debido a la necesidad existente de uniformar los criterios diagnósticos, de tratamiento y para el seguimiento en dichos pacientes. Sugieren enfocar el proceso diagnóstico basándose en la historia clínica, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación eritrocitaria, pruebas de función renal, entre otras. La evidencia de proteína monoclonal en sangre u orina es fundamental.

En el 2015, Valkovic Toni realizó una investigación que buscaba identificar las infecciones que afectaban principalmente a los pacientes hospitalizados con MM y sus factores de riesgo. Revisaron 240 casos de pacientes con MM hospitalizados, siendo hombres y mujeres en igual proporción y con una edad médica de 69 años.

Los criterios utilizados para identificar los pacientes como infectados fueron temperatura corporal por encima de 37C o aislamiento de un microorganismo en paciente con síntomas clínicos o humorales que señalasen infección. 43 de los pacientes fueron diagnosticados con infección, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el microorganismo más común.

Los pacientes mostraron infección más comúnmente en el tracto urinario y sangre. Se observó mayor riesgo de infección en pacientes de sexo femenino, estado deteriorado general, estadio clínico IIIB según estadificación de Durie Salmon, valores elevados de creatinina, neutropenia, valores elevados de ferritina y pacientes con catéter, sobre todo catetes urinarios.

Las infecciones al ser más comunes en etapas avanzadas de la enfermedad representan un mayor riesgo en pacientes con MM agresivo. Podría valorarse la utilización de profilaxis microbiana en este tipo de pacientes.

En una investigación presentada en el 2016 en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por Ríos Tamayo, Rafael con el tema: Factores Pronósticos Consolidados y Emergentes en el Mieloma Múltiple. Buscaba analizar la tendencia, en un conjunto de paciente con MM en Granada, en cuanto a la supervivencia global en las últimas tres décadas, y el impacto pronóstico de la comorbilidad, relacionado a factores pronósticos consolidados más usados en la práctica clínica habitual y otros factores potenciales.

La muestra de este estudio estuvo conformada por 582 pacientes entre 1984 al 2014 quienes habían sido recientemente diagnosticados con MM. En los últimos años de la investigación, específicamente entre 2010 y 2014, se observó un aumento progresivo de la supervivencia en pacientes menores de 65 años. El sistema de estadio internacional (ISS), nivel sérico de LDH, presencia de insuficiencia renal, realización de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y la presentación de amiloidosis relacionada a MM se vieron asociados a dicha supervivencia. Se puede deducir que el uso de nuevos agentes para el tratamiento pudiese ayudar en el aumento de la supervivencia.

Para 2017, Tandon N llevó a cabo un estudio que buscaba identificar la utilidad clínica del sistema de estadificación internacional revisado en pacientes recientemente diagnosticados o en recaída con MM. Dos cohortes de pacientes fueron estudiadas: la primera con 1900 pacientes que reciente diagnóstico (entre 90 días desde el diagnóstico) y la segunda incluyó 887 pacientes con recaída.

Dentro de los pacientes recientemente diagnosticados, 17% tenían un estadio I, 69.4% estadio II y un 13.7% en estadio III. De los pacientes pertenecientes al grupo con recaída 22.8% tenían estadio I, 64.5% estadio II y 12.7% estadio III. Se observa que el diagnóstico fue más inclusivo para aquellos pacientes que se presentaban criterios para estadio II en ambos grupos. Asociado a estas etapas de estadio clínico se identificó una media de supervivencia a 5 años en los nuevos diagnosticados de 76.3% para el estadio I, 55.7% para el estadio II y 29.5% para el estadio III.

Menor estadio representa mejor posibilidad de supervivencia. Estas diferencias entre estadios podrían ser utilizadas para la selección de tratamientos específicos que se adecuen a las características de cada estadio incrementando así la posibilidad de supervivencia.

En una investigación del año 2018 realizada por Ailawadhi Sikander et al, en la que se tomo información de 9 estudios clínicos realizados entre los años 1988 y 2011 para analizar la relación entre raza/etnia y respuesta de la enfermedad. Se incluyeron 2896 pacientes comprendidos por un 58.5% de hombres y 41.5% de mujeres con una edad media de 61.4 años. Los subgrupos étnicos estuvieron conformados por 81.9% blancos no hispanos, 13.5% afroamericanos no hispanos, 2.6% hispanos y 1.9% de otros no hispanos.

En este estudio se reportaron diferencias importantes en parámetros de laboratorio asociados con enfermedad agresiva, como anemia significativa y LDH, en afroamericanos no hispanos. Sin embargo, a pesar de pronóstico sombrío en ciertos grupos étnicos, los pacientes tuvieron respuestas y supervivencia similares señalando esto lo importante que es el acceso al tratamiento adecuado.

I.2 Justificación e Importancia

El tema justificable para esta investigación es Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

Al tomar en cuenta tan importante tema, se tiene que el mieloma múltiple es una enfermedad que rara vez se presenta en pacientes menores de 30 años, con una frecuencia del 0,3 al 2%, el 90% de los casos se presenta en pacientes mayores de 50 años. En cuanto al tratamiento ha sido mejorado para tener la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes en los últimos años; sin embargo, en nuestro país existe la limitante de que no todos los medicamentos que han sido aprobados para esta enfermedad están disponibles, en caso de que se tenga que pasar a una segunda o tercera línea de tratamiento y aquellos que no son costeados por las aseguradoras o ministerio de salud, nuestros pacientes la mayoría de las veces carecen de los recursos para costearlos por sí mismos.

Es de vital importancia para futuras investigaciones, puesto que otro punto importante, es que existen múltiples complicaciones asociadas a la enfermedad, y ésta es considerada como incapacitante, lo que repercute de forma importante en la calidad de vida del paciente y, por muchos años los recursos terapéuticos disponibles han sido muy limitados, considerando hasta el momento una enfermedad incurable, a pesar de los tratamientos farmacológicos novedosos.

Es de especificar que no existe ningún factor conocido que sea causa directa de la aparición del mieloma múltiple. Factores que aumentan el riesgo de otras neoplasias como las radiaciones, los virus, el tabaco o el alcohol no parece que tengan ninguna relación con esta enfermedad. Los precursores de las células plasmáticas sufren alteraciones genéticas programadas en el ganglio, durante su proceso de “especialización”, posiblemente, errores en estos cambios genéticos están en el origen del desarrollo de familias de células plasmáticas anómalas que se instalarán en la médula ósea más adelante.

En la actualidad, no se ha identificado ningún virus o elemento tóxico que facilite estas mutaciones genéticas erróneas y tampoco se sabe por qué en algunas personas, estas alteraciones llevan al desarrollo de una GMSI solamente que nunca progresará a mieloma, mientras que en otras, el paso de GMSI a MM es muy rápido.

El trasplante de células hematopoyéticas es una terapia relativamente nueva, útil en el tratamiento de diferentes enfermedades hematológicas y no hematológicas propias de la infancia, aunque en nuestro país es un recurso que no está desarrollado por completo, es limitado, principalmente por la inaccesibilidad de nuestros pacientes al mismo tiempo. Los avances que han ocurrido en los últimos años han permitido lograr una tasa de respuesta de la enfermedad en 50-90% de los casos según la patología; sin embargo, hoy en día aún se observan complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida.

Además, se debe tomar en cuenta las tendencias nacionales del incremento de la población adulta mayor, por lo cual podemos esperar que la incidencia de Mieloma Múltiple incremente en los próximos años. Es por esto que se decide a través de este estudio analizar las características epidemiológicas y clínicas, además del pronóstico, la mortalidad y las complicaciones de los pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple.

En vista del alto índice del Mieloma Múltiple y justificando estos argumentos, sobre que la población de la Republica Dominicana ha aumentado la expectativa de vida y puesto que el Mieloma múltiple es una enfermedad que se presenta en los adultos mayores, es importante conocer que tan avanzados en la enfermedad se diagnostican nuestros pacientes en la consulta y su comportamiento.

A través de la investigación se obtendrán grandes beneficios mediante la generación de nuevos conocimientos para la rama médica y que se tomarán en cuenta por profesionales del área como referencia para futuras investigaciones.

II. Planteamiento del problema y preguntas de investigación

Al plantear el tema “Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.”

Se hace tal planteamiento por el auge que en los momentos actuales esta enfermedad, como es apreciable en el mieloma múltiple el ADN de las células plasmáticas está dañado y esto hace que dichas células se conviertan en cancerosas. A diferencia de la mayoría de los tipos de cáncer, el mieloma no aparece en forma de tumor, las células del mieloma se dividen y se extienden dentro de la médula. El mieloma afecta a múltiples lugares del cuerpo (de ahí el nombre de mieloma múltiple), donde normalmente la médula ósea es activa en los adultos, dentro de la columna vertebral, del cráneo, de la pelvis, de las costillas, y en las áreas alrededor de los hombros y de las caderas.

Las áreas no afectadas generalmente son las extremidades: las manos, los pies, y las regiones más bajas de los brazos y piernas. Esto es muy importante puesto que la función de estas áreas generalmente se conserva completamente. La mayoría de los problemas médicos relacionados con el mieloma son causados por la acumulación de las células del mieloma en la médula y la presencia de paraproteínas en la sangre o en la orina. Los problemas más comunes son dolor óseo, fracturas de los huesos, cansancio (debido a la anemia), infecciones frecuentes o recurrentes (tales como neumonías, o infecciones de la zona urinaria), daños del riñón e hipercalcemia.

De acuerdo con (Resumen Oncoguía Mieloma Múltiple 2014). El mieloma múltiple es una enfermedad que se diagnostica cada vez con más frecuencia en hospitales y centros privados de nuestro país, porque con la formación de más y nuevos hematólogos que están distribuidos en diferentes entidades del país, la captación y atención de estos pacientes son cada vez menos tardíos y más eficientes.

La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que implican cambios genéticos tempranos y tardíos en la célula tumoral, así como condiciones selectivas que favorecen un microambiente óptimo en la médula ósea para que sucedan tales cambios.

Con el objetivo de ofrecer información práctica y actual, basada en evidencia que apoye, el reconocimiento oportuno de esta entidad y la toma de decisiones consensuadas y protocolizadas de manera eficiente y expedita; así como también, con el fin de favorecer la mejor práctica clínica que mejore la atención de los pacientes, además del enriquecimiento académico de los profesionales de la salud, planteo la siguiente interrogante: ¿Cuál es el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla período enero del 2012 - diciembre del 2018?

III. Objetivos

III.1 Objetivo General

Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

III.2 Objetivos Específicos

- Determinar la probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores dentro de los rangos normales de referencia.
- Identificar que sexo es más afectado en el mieloma múltiple.
- Determinar que subtipos de inmunoglobulina fue más frecuente en la población a estudiada.
- Indicar el comportamiento de las inmunoglobulinas, a los seis meses de iniciado el tratamiento en los pacientes con mieloma múltiple.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1 MARCO TEÓRICO

IV.1.1 Mieloma Múltiple

Historia

Científicos del Instituto de Investigación del Cáncer de Londres (ICR, en sus siglas en inglés) han descrito por primera vez la historia evolutiva del mieloma múltiple, un tipo de cáncer de la médula ósea en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas. Los autores confían en que dicho hallazgo acerque la medicina personalizada a su tratamiento. En el trabajo, cuyos resultados publica la revista 'Leukemia', los autores seleccionaron pacientes con un tipo común de mieloma múltiple y encontraron que los tumores están compuestos de dos a seis poblaciones de células tumorales diferentes.

Y dentro del mismo entorno, grupos independientes de células cancerosas pueden evolucionar en paralelo adquiriendo mutaciones similares. Los resultados son relevantes porque muestran una instantánea de cómo el mieloma se desarrolla a partir de un conjunto de anomalías genéticas, lo que podría tener implicaciones para la forma en que se trata este tipo de cáncer de la sangre. "Son síntomas de que está ocurriendo una proliferación de las células plasmáticas", ha explicado a SINC Lorenzo Melchor, investigador español en Hematología Molecular del ICR y primer autor del artículo.

En los últimos veinte años se ha conseguido avanzar mucho para alargar la vida de los pacientes y, si antes su supervivencia era de una media de tres años, ahora con los últimos tratamientos esta aproximación ha alcanzado de cinco a siete años. "El problema es que, al cabo de cierto tiempo, los pacientes de mieloma se vuelven resistentes al tratamiento", añade Melchor. "Y aunque le pongas otro ciclo de tratamiento o cambies fármacos, finalmente el paciente acaba falleciendo". Sin embargo, gracias a la descripción del genoma humano y a la caracterización de las mutaciones que existen en los tumores, los autores han valorado que las células que componen un tumor no son todas homogéneas, idénticas unas a otras, sino justo al contrario.

"Existe un conjunto de poblaciones celulares que comparten ciertas mutaciones pero luego cada una de estas poblaciones ha ido adquiriendo mutaciones independientes". El ambiente del tumor pone presión selectiva sobre las células, haciendo que se diversifiquen a medida que evolucionan con el tiempo. El mismo proceso se sabe que sucede en el mieloma, aunque hasta ahora no existe ninguna evidencia directa que mostrara esta evolución.

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde épocas remotas. Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de *mollities ossium*. El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones (BJ). En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes.

Kahler Otto (1889) publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como "Enfermedad de Kahler". Sin embargo, los italianos le suelen llamar "enfermedad de Bozzolo", en honor de su compatriota Canillo Bozzolo (1845-1920). El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. El término de "célula plasmática" fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer– Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.

Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple, y posteriormente, en 1938, Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956.

En 1939 Longsworth y col. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. La crioglobulinemia, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. En 1962 Bergsagel y col. informaron que el melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. (Rev Biomed 2006; 17:225-229)

Los informes aislados de casos se fueron haciendo más frecuentes y el primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen (1894). En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de BJ era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”.

En 1928 Geschikter y Copeland reportaron 13 casos y revisaron los 412 que se habían publicado hasta entonces. Bayrd y Heck (1947), describieron 83 pacientes con demostración histológica de mieloma múltiple y que habían sido atendidos en la Clínica Mayo hasta 1945. El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas tisulares, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.

Los laboratorios de patología del Mass General llevan su nombre desde 1956. Una relación entre las proteínas de BJ y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en honor de estos investigadores).

Con relación a la hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas. En 1939, Longsworth y cols. Emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel que demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales.

Fue este autor quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y descubrió la IgD. La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, fue reconocida por Wintrobe y Buell (1933), aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols., reportaron resultados exitosos con la mostaza lfenilalanina – entonces llamada sarcolisina – y en 1962, Bergsagel y cols.

Informaron que ésta, ahora llamada melfalán, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma. Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del Myeloma Trialists Collaborative Group (1999), demostró, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán/Prednisona.

No se cuenta con información histórica sobre esta enfermedad en Latino América.

IV.2 Definición de Términos

IV.2.1 Análisis de sangre: inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM)

El análisis de inmunoglobulina mide el nivel de ciertas inmunoglobulinas, o anticuerpos, en la sangre. Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunológico para atacar a los antígenos, como las bacterias, los virus y los alérgenos.

De acuerdo con (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. 2018), el cuerpo genera diferentes inmunoglobulinas para combatir cada antígeno. Por ejemplo, el anticuerpo de la varicela no es el mismo que el anticuerpo de la mononucleosis. A veces, el cuerpo puede equivocarse y generar anticuerpos que atacan a su propio tejido, afectando a los órganos sanos ya que los identifica como cuerpos extraños. Esto es lo que se conoce como "enfermedad autoinmune".

Esta prueba mide la cantidad de inmunoglobulinas, también conocidas como anticuerpos, en la sangre. Los anticuerpos son proteínas fabricadas por el sistema inmunitario para combatir sustancias que causan enfermedades, como virus y bacterias. El cuerpo fabrica diferentes tipos de inmunoglobulinas para combatir diferentes tipos de sustancias.

La prueba de inmunoglobulinas generalmente mide tres tipos específicos de inmunoglobulinas. Se llaman IgG, IgM e IgA. Tener niveles de IgG, IgM o IgA demasiado bajos o altos, puede ser signo de un problema de salud grave.

Otros nombres: inmunoglobulinas cuantitativas, inmunoglobulinas totales, IgG, IgM, prueba de IgA

Los cinco tipos de anticuerpos son los siguientes:

1. **Inmunoglobulina A (IgA)**, presente en grandes concentraciones en las membranas mucosas, particularmente en las paredes internas de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, como también en la saliva y las lágrimas.
2. **Inmunoglobulina G (IgG)**, el tipo de anticuerpo más abundante en los líquidos corporales. Brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.
3. **Inmunoglobulina M (IgM)**, se encuentra principalmente en la sangre y en el líquido linfático. Es el primer anticuerpo que el cuerpo genera para combatir una infección.
4. **Inmunoglobulina E (IgE)**, se la asocia principalmente con las reacciones alérgicas (lo que ocurre cuando el sistema inmunológico reacciona de manera exagerada a los antígenos del medio ambiente, como el polen o el polvillo de los animales). Se encuentra en los pulmones, la piel y las membranas mucosas.
5. **Inmunoglobulina D (IgD)**, existe en pequeñas cantidades en la sangre y es el anticuerpo del que menos conocimiento se tiene.

Por lo general tanto la IgA como la IgG y la IgM se miden simultáneamente. Al evaluarse juntas, le brindan al médico información importante sobre el funcionamiento del sistema inmunológico, especialmente en lo relacionado con las infecciones y las enfermedades autoinmunes.

IV.2.1.1 Por qué se realiza

Una vez que un anticuerpo es producido contra un antígeno específico, la próxima vez que el antígeno entra el cuerpo, el sistema inmunológico reconoce dicho antígeno y produce más de los mismos anticuerpos. En así, verificando la presencia de inmunoglobulinas específicas en la sangre pueden ser útil en diagnosticar o excluir las infecciones u otras enfermedades.

Los médicos también utilizan este análisis de inmunoglobulina para ayudarlos a hacer un diagnóstico de las inmunodeficiencias (cuando el sistema inmunológico no funciona correctamente). Es posible que una persona haya nacido con una inmunodeficiencia o que la haya adquirido como consecuencia de una infección, desnutrición, quemaduras o por los efectos de medicamentos. Los médicos sospecharán que un niño sufre de una inmunodeficiencia si éste contrae infecciones frecuentes y poco usuales. Los niveles de inmunoglobulina también se utilizan como parte de una evaluación de las afecciones autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus y la enfermedad celíaca.

IV.2.1.2 Su Uso

Una prueba de sangre de inmunoglobulinas se puede usar para diagnosticar una variedad de afecciones, por ejemplo:

Infecciones bacterianas o virales

Inmunodeficiencia, que reduce la capacidad del cuerpo para combatir infecciones y otras enfermedades.

Un **trastorno autoinmune** como artritis reumatoide o lupus, hace que el sistema inmunitario ataque por error células, tejidos u órganos propios.

Ciertos tipos de cáncer, como el mieloma múltiple.

Infecciones en recién nacidos.

IV.2.1.3 Preparación

El médico le dirá si es necesario realizar una preparación especial antes del análisis, será de ayuda que su hijo lleve una camisa de mangas cortas para facilitar la tarea del personal encargado de la extracción de sangre.

IV.2.1.4 El procedimiento

En general, un profesional extraerá sangre de una vena. En el caso de lactantes, es posible obtener la sangre con una pequeña punción en el talón con una pequeña aguja (lanceta). Si la extracción de sangre se realiza en una vena, se limpia la superficie de la piel con un antiséptico y se coloca una banda elástica (torniquete) alrededor del brazo para ejercer presión y lograr que las venas se hinchen con sangre. A continuación, se inserta una aguja en la vena (por lo general, se hace a la altura del codo en la parte interna del brazo, o en el dorso de la mano) y se extrae sangre que se recoge en un vial o una jeringa.

Después del procedimiento, se retira la banda elástica. Una vez recolectada la sangre, se retira la aguja y se cubre la zona con algodón o una venda para detener el sangrado. La recolección de sangre para este análisis sólo demora unos minutos.

IV.3 Subtipos de Inmunoglobulinas

Los anticuerpos están formados por proteínas llamadas inmunoglobulinas. Existen cinco tipos o clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (véase capítulo Sistema Inmune

Normal). La mayoría de los anticuerpos en la sangre y el líquido que baña los tejidos y células del cuerpo son de la clase IgG.

La clase de anticuerpos IgG se encuentra compuesta por cuatro subtipos diferentes de moléculas IgG llamadas subclases IgG. Estas son designadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.

A los pacientes que sufren de infecciones recurrentes por la falta, o niveles muy bajos, de uno o dos subclases de IgG, pero que tienen los demás niveles de inmunoglobulinas normales, se dice que tienen una deficiencia subclase IgG selectiva. Mientras que todas las subclases IgG contienen anticuerpos, cada subclase cumple diferentes funciones en la protección del cuerpo contra infecciones.

Por ejemplo, las subclases IgG1 e IgG3 son ricas en anticuerpos contra proteínas tales como las toxinas producidas por las bacterias de la difteria y tétanos, así como anticuerpos contra proteínas virales. En contraste, los anticuerpos contra el revestimiento (cápsula) de polisacáridos (azúcares complejos) de algunas bacterias que causan enfermedades (e.g. neumococo y *Haemophilus influenzae*) son predominantemente del tipo IgG2. Algunas de las subclases IgG pueden atravesar la placenta y entrar al torrente sanguíneo del nonato, mientras que otras no lo pueden.

Los anticuerpos de ciertas subclases IgG interactúan de manera pronta con el sistema complemento, mientras que otras lo hacen pobremente, sí es que lo hacen, con las proteínas complemento. Por lo tanto, la inhabilidad de producir anticuerpos de una subclase específica puede hacer que el individuo sea susceptible a ciertas clases de infecciones pero no a otras.

El IgG circulante en el torrente sanguíneo es 60-70% IgG1, 20-30% IgG2, 5-8% IgG3 y 1-3% IgG4. La cantidad de diferentes subclases IgG presentes en el torrente sanguíneo varía dependiendo de la edad.

Por ejemplo, el IgG1 e IgG3 alcanzan niveles normales de adulto a los 5-7 años de edad mientras que los niveles de IgG2 e IgG4 aumentan más lentamente, alcanzando los niveles normales de adulto aproximadamente a los 10 años de edad. En niños jóvenes, la habilidad de producir anticuerpos contra el revestimiento de polisacáridos de bacteria, anticuerpos que

comúnmente son de la subclase IgG2, se desarrolla más lentamente que la habilidad de producir anticuerpos contra proteínas.

Estos factores deben ser tomados en cuenta antes de considerar a un individuo como anormal, ya sea en virtud de tener un nivel bajo de subclase IgG o una inhabilidad de producir cierto tipo de anticuerpos.

IV.3.1 Cuadro clínico

Las infecciones recurrentes de oído, sinusitis, bronquitis y neumonía son las enfermedades más comúnmente observadas en pacientes con deficiencias subclase IgG. Tanto los hombres como las mujeres pueden ser afectados. Algunos pacientes mostrarán un aumento en la frecuencia de infecciones comenzando en su segundo año de vida; sin embargo, en otros pacientes el comienzo de infecciones puede ocurrir más tarde. Frecuentemente un niño con deficiencia subclase IgG buscará atención médica debido a infecciones recurrentes del oído.

Poco tiempo después, pueden aparecer sinusitis crónica o recurrente, bronquitis y/o neumonía. Por lo general, las infecciones sufridas por pacientes con deficiencias selectivas subclase IgG no son tan graves como aquellas que sufren los pacientes que tienen deficiencias combinadas de IgG, IgA e IgM (por ejemplo, Agamaglobulinemia ligada al X, o Inmunodeficiencia Común Variable). En muy raras ocasiones, los pacientes con deficiencia subclase IgG sufren de episodios recurrentes de meningitis o infecciones bacterianas del torrente sanguíneo (e.g. sepsis).

La deficiencia subclase IgG es muy poco frecuente. La deficiencia subclase IgG2 es la deficiencia subclase más común en los niños, mientras que la deficiencia subclase IgG3 es la deficiencia que se observa con mayor frecuencia en adultos. La deficiencia IgG4 ocurre más frecuentemente asociada con la deficiencia IgG2. En la actualidad el significado de la deficiencia aislada o selectiva de IgG4 no es claro.

DIAGNÓSTICO:

La deficiencia subclase IgG se puede sospechar en niños y adultos que presentan una historia de infecciones recurrentes de oído, senos paranasales, bronquios y/o pulmones. Se considera que un individuo tiene una deficiencia selectiva subclase IgG si uno o más de los niveles de subclases en el torrente sanguíneo se encuentran por debajo de los límites normales para la edad y si los niveles de otras inmunoglobulinas (IgG total, IgA e IgM) son normales o casi normales. Un individuo puede tener niveles muy bajos o ausencia de una o más subclases IgG y aun así tener una cantidad total de IgG en sangre normal o casi normal.

Por lo tanto, para diagnosticar la deficiencia selectiva subclase IgG, se requiere medir la subclase IgG junto con el IgG, IgA e IgM del suero. Las deficiencias subclase IgG pueden estar acompañadas por deficiencia de IgA La combinación de deficiencia de IgA con deficiencias de IgG2 e IgG4 se observa con frecuencia. Las deficiencias de IgG2 e IgG4 al igual que las deficiencias de IgA e IgE ocurren también en asociación con Ataxia-Telangiectasia. Muchos pacientes con deficiencia selectiva subclase IgG2 o deficiencia de IgA e IgG2 no pueden producir niveles protectores de anticuerpos cuando son inmunizados con vacunas de polisacáridos no conjugadas contra bacterias *Streptococo pneumoniae* (neumococo) o *Haemophilus influenzae*.

IV.3.2 Herencia

No se ha identificado un patrón de corte claro en las deficiencias subclase IgG. Ocasionalmente dos individuos con deficiencias subclase IgG pueden ser encontrados en la misma familia.

En algunas familias se han encontrado deficiencias de subclase IgG, mientras que otros miembros de la familia pueden tener deficiencia de IgA o Inmunodeficiencia Común Variable.

IV.3.4 Tratamiento

Los pacientes con deficiencia subclase IgG sufren frecuentemente de infecciones recurrentes o crónicas de oído, senos paranasales, bronquios y pulmones. El tratamiento de estas infecciones requiere usualmente del uso de antibióticos. Uno de los objetivos del tratamiento es el de prevenir daño permanente a los oídos y pulmones que pueda resultar en la pérdida de la audición o enfermedad pulmonar crónica.

Otro objetivo es el de mantener a los pacientes tan libres de síntomas como sea posible para que así puedan desarrollar las actividades diarias como la escuela o el trabajo. Algunas veces los antibióticos pueden ser usados para prevenir (i.e. profilaxis) infecciones en pacientes que son inusualmente susceptibles a infecciones en oído y senos paranasales.

Para las enfermedades de inmunodeficiencia en las que los pacientes no pueden producir niveles adecuados de las principales clases de inmunoglobulinas (i.e. IgG, IgA e IgM) y que fallan al producir anticuerpos contra proteínas y antígenos contra polisacáridos (por ejemplo Agammaglobulinemia ligada al X e Inmunodeficiencia Común Variable) la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas (gammaglobulinas) es claramente necesaria.

El uso de terapia de reemplazo de gammaglobulina en pacientes con deficiencias subclase IgG no es de corte tan claro como en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al X o Inmunodeficiencia Común Variable. Los pacientes con deficiencias subclase IgG tienen deficiencias más limitadas de anticuerpos e inmunoglobulinas que los pacientes con Agammaglobulinemia ligada al X e Inmunodeficiencia Común Variable.

En aquellos pacientes en los que las infecciones y síntomas puedan ser controlados con antibióticos, la terapia de reemplazo de gammaglobulina puede no ser necesaria. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que las infecciones no puedan ser controladas a tiempo con antibióticos, o que tengan respuestas anormales de anticuerpos, la terapia de reemplazo de gammaglobulina puede ser considerada. Dado que muchos niños jóvenes parecen sobrepasar

sus deficiencias subclase IgG conforme crecen, es importante reevaluar al paciente para determinar si la deficiencia subclase IgG se encuentra aún presente.

Si se ha resuelto la deficiencia subclase, se puede entonces discontinuar la terapia de reemplazo de gammaglobulina y observar al paciente. Sí la deficiencia ha persistido, se puede reinstaurar la terapia de reemplazo de gammaglobulina, En los adolescentes y adultos, es menos probable la desaparición de la deficiencia subclase.

IV.3.5 Expectativas

El panorama para los pacientes con deficiencia subclase IgG es generalmente bueno. Muchos niños parecen sobrepasar la deficiencia al crecer. Para aquellos pacientes en los que la deficiencia persiste, el uso de antibióticos y, en ciertas circunstancias, el uso de terapia de reemplazo de gammaglobulina puede prevenir infecciones de importancia y el desarrollo de función pulmonar impedida, pérdida de la audición o daño a otros sistemas del organismo.

IV.4 Probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores normales de referencia con Mieloma Múltiple.

Al inicio del tratamiento, los pacientes con valores aumentados de IgA constituían el 12,50 %, los cuales se corresponden con los dos pacientes con mieloma secretor de IgA de la muestra. Por otra parte, los pacientes con valores disminuidos, en este momento, constituían aproximadamente el 38 % de la muestra y con valores dentro del rango de referencia se encontraban el 50 %. A los seis meses de tratamiento, los valores aumentados de IgA habían disminuido al 6,25 %: uno de los pacientes, que al inicio presentó cuantificación sérica aumentada, cedió ante el tratamiento y pasó a valores de referencia; no obstante, aún en este momento quedaba otro en igualdad de condiciones.

Los pacientes con valores disminuidos, a los seis meses, se habían reducido al 12,50 %, es decir, cuatro de los que se encontraban en estos valores, al inicio del tratamiento, habían cedido ante la terapéutica, pasando a presentar valores de referencia.

Ya en este momento, el 81,25 % de los pacientes, se encontraban dentro de los valores de referencia, un aumento aproximado de 31 puntos porcentuales con respecto al inicio del estudio.

A los 12 meses de tratamiento, los valores aumentados de IgA se habían reducido aproximadamente al 6% con respecto al inicio, se mantiene un paciente con valores aumentados, que se corresponde con uno de los casos de MM secretor de IgA. Los valores disminuidos, en ese momento, se redujeron al 6,25 %, un paciente más pasó a valores de referencia. En ese momento el 87,50 % de los pacientes, se encontraban dentro de los valores de referencia, lo que significa, indiscutiblemente, una buena respuesta ante la terapéutica de este marcador, si se tiene en cuenta que, antes de iniciar el tratamiento, se encontraban dentro de los valores de referencia, sólo el 50 % de los mismos.

En resumen, de ocho pacientes que se encontraban fuera de los valores de referencia, al inicio del tratamiento (el 50 % de los casos estudiados), a los seis meses sólo permanecían tres (19 % aproximadamente) y a los 12 meses sólo dos (12 % aproximadamente), de ellos, un paciente se mantenía con valores aumentados, que se corresponde con un MM de tipo IgA, lo que justifica que se mantenga dentro de los valores aumentados.

IV.4.1 Potencial probabilístico predictivo para inferir la respuesta al tratamiento de la IgA

- La probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores dentro de los de referencia, es de un 50,00%
- La probabilidad de que un paciente a los seis meses de tratamiento presente valores dentro de los de referencia, es de un 81,25%

- La probabilidad de que un paciente a los 12 meses de tratamiento presente valores dentro de los de referencia, es de un 87,50%, aumenta 6,25 puntos porcentuales con respecto a los seis meses de tratamiento y 37,50 puntos porcentuales con respecto al inicio del tratamiento.

IV.4.2 Valoración del ÍPRT de la IgA

Respuesta al tratamiento a los seis meses con respecto al inicio del tratamiento: 81,25 % PVR6 meses – 50 % PVRat = 31,25 puntos porcentuales. Respuesta muy buena al tratamiento: esencialmente en los valores disminuidos, los aumentados que no cedieron son los MM de tipo IgA.

Respuesta al tratamiento a los 12 meses con respecto a los seis meses: 87,50 % PVR12 meses – 81,25 % PVRseis meses = 6,25 puntos porcentuales. Respuesta leve al tratamiento: esencialmente en los valores disminuidos, los valores aumentados que no cedieron, son los de tipo IgA.

Respuesta al tratamiento a los 12 meses con respecto al inicio del tratamiento: 87,50 % PVR12 meses – 50,00 % PVRat = 37,50 puntos porcentuales.

Respuesta muy buena al tratamiento: esencialmente en los valores disminuidos, los aumentados que no cedieron son los de tipo IgA.

Distribución de pacientes según valores de IgG al inicio, a los seis y 12 meses de tratamiento.

Tratamiento	IgG						Total
	Valores disminuidos		Valores de referencia		Valores aumentados		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Inicio	5	31,25	3	18,75	8	50	16
6 meses	4	25,00	4	25,00	8	50	16
12 meses	2	12,00	7	43,75	7	43,75	16
Mediana inicio:		19,80	IPRT	6,25	(Inicio a seis meses)		RL
Mediana seis meses:		17,20		18,75	(seis meses a 12 meses)		RB
Mediana 12 meses:		15,60		25,00	(Inicio a 12 meses)		RMB

Al inicio del tratamiento, los pacientes con valores fuera de los de referencia, de IgG, constituían aproximadamente el 81%, dentro de los cuales se encuentran los 14 MM de tipo IgG de la muestra, con valores aumentados estos últimos en su mayoría, como es lógico.

Por otra parte, los pacientes con valores dentro de los de referencia, constituían el 18,75 %. A los seis meses de tratamiento, los pacientes con valores fuera de los de referencia, habían disminuido al 75% de los casos estudiados, esto a expensas, esencialmente, del paso de pacientes con valores disminuidos a valores de referencia, porque los que se encontraban con valores aumentados no cedieron, lo que se justifica porque se trata de los mielomas de tipo IgG, mayormente.

Dentro de los valores de referencia, en ese momento, se hallaban el 25 % de los casos. A los 12 meses de tratamiento, los pacientes con valores fuera de los de referencia, habían disminuido, aproximadamente al 56%, esto a expensas también, del continuo paso de pacientes, con valores disminuidos a valores de referencia, porque los que se encontraban con valores aumentados continuaron sin ceder en su pico monoclonal, pues se trataba de los mielomas tipo IgG. Los valores de referencia, en estos momentos, constituían el 43,75 % de la muestra investigada.

El potencial probabilístico predictivo para inferir la respuesta al tratamiento de la IgG es el siguiente:

- La probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores dentro de los de referencia es de un 18,75 %
- La probabilidad de que un paciente a los seis meses de tratamiento presente valores dentro de los de referencia es de un 25,00 %, aumenta 6,25 puntos porcentuales con respecto al inicio del tratamiento
- La probabilidad de que un paciente a los 12 meses de tratamiento presente valores dentro de los de referencia es de un 43,75 %, aumenta 18,75 puntos porcentuales con respecto a los seis meses de tratamiento y 25 puntos porcentuales con respecto al inicio del tratamiento.

IV.5 Mieloma Múltiple

Según datos de la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL), la incidencia del MM en España es de 12.000 casos y cada año se diagnostican unos 2.000 casos nuevos. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de alrededor de 65-70 años. Se han descrito como factores de riesgo de MM una edad superior a 65 años, sexo masculino, grupo étnico africano y la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (Rajkumar, 2013).

El mieloma múltiple es la segunda neoplasia hematológica en orden de frecuencia. Se define por la presencia de células plasmáticas monoclonales con capacidad para producir una paraproteína monoclonal y causar alteraciones clínicas en forma de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas. La presencia de anomalías cromosómicas o moleculares es una constante que ha mejorado el conocimiento de su patogenia y el método diagnóstico.

Es una enfermedad tratable y, aunque sigue siendo incurable, su pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de supervivencia. Esto se debe a un cambio terapéutico casi revolucionario en el que ya hay indicios que indican la posibilidad de superar al trasplante autólogo. Todo se debe atribuir a la introducción de 3 nuevos fármacos con gran eficacia en esta enfermedad. No obstante, los avances del tratamiento de soporte también han contribuido a mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes gracias a la mejora en la indicación de la diálisis, empleo de agentes como estimulantes del receptor de la eritropoyetina y bisfosfonatos, y el uso de nuevos abordajes quirúrgicos como la vertebroplastia y la cifoplastia. La GMSI está presente en más del 3% de la población mayor de 50 años, y progresa a MM a razón de un 1% por año (Rajkumar, 2013).

Según (García-Sanz R. 2006), el MM es una enfermedad caracterizada por una proliferación clonal de las células plasmáticas y la presencia de una paraproteína (proteína M) en suero y/u orina, hecho que causa deterioro en órganos y tejidos. (Palumbo et al., 2011).

En muchos casos se ha visto que el MM viene precedido por una enfermedad premaligna asintomática llamada GMSI (Rajkumar, 2016), que es un trastorno proliferativo de las células plasmáticas que se caracteriza por un contenido de células plasmáticas de menos del 10% en la médula ósea, un contenido de proteína M inferior a 30 g/L en suero y no presentar afectación orgánica (Paszekova et al., 2014).

El mieloma múltiple (MM) representa el 1% de todas las neoplasias humanas y aproximadamente el 10% de todas las neoplasias hematológicas. Cada año son diagnosticados más de 20.000 casos nuevos en los EE. UU. La incidencia anual ajustada por edad se ha mantenido estable durante décadas en aproximadamente 4/100.000 habitantes (Rajkumar, 2013). Se estima que anualmente se diagnostican cerca de 40.000 casos nuevos en Europa, siendo la causa de unas 25.000 muertes anuales.

De acuerdo con (Mateos MV, Hernández JM, 2006), el MM se clasifica según el tipo de inmunoglobulina monoclonal alterada: IgG, IgA, IgM o IgD. La progresión de GMSI o SMM a MM se produce al azar, a través de lesiones genéticas que incluyen mutaciones,

translocaciones y alteraciones en el microambiente de la médula ósea; más concretamente, el MM surge a causa de cambios genéticos durante la diferenciación terminal de los linfocitos B en las células plasmáticas.

Según (San Miguel JF, Gutiérrez, 2006), en algunos pacientes se ha visto una etapa intermedia, también asintomática, pero con un estado premaligno más avanzado conocido como MM latente o Smoldering Multiple Myeloma (SMM). El SMM progresa a MM en una proporción de aproximadamente un 10% por año.

El International Myeloma Working Group (IMWG) definió el SMM como un trastorno de las células plasmáticas caracterizado por una o dos características de la proteína M en suero de las células plasmáticas, pero sin evidencia de sintomatología relacionada con el MM. Se sabe que muchos de los pacientes con SMM desarrollarán un MM sintomático (Smith & Yong, 2013; Rajkumar, 2016).

IV.5.1 Genética del Mieloma Múltiple

En algunos casos se han podido identificar factores contribuyentes a las alteraciones genéticas que favorecen el desarrollo de la enfermedad, como la exposición ambiental a la radiación ionizante, el contacto con ciertas sustancias químicas o infecciones por el virus del herpes, patógeno presente en las células dendríticas medulares de la mayoría de los pacientes con MM. Prácticamente, en la mitad de los casos se produce una translocación cromosómica, que sitúa al oncógeno en el gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma Este hecho da énfasis al oncógeno, y por lo tanto se produce una proliferación celular desmesurada (Smith & Yong, 2013).

Una de las principales características genéticas de MM es la presencia de translocaciones que involucran el locus de Inmunoglobulinas (14q32) o uno de los loci de IgL (Igk 2p12 e Igd 22q11).

Se piensa que estas translocaciones resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que modifican el ADN: (1) recombinación VDJ; (2) hipermutación somática y (3) switch de isotipo de IgH. La consecuencia de estas translocaciones es la desregulación o aumento en la expresión de un oncogén que se posiciona cerca de uno o más segmentos reguladores (enhancers) de los genes.

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones switch del gen de IgH (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las ciclinas D (ciclina D3 6p21, ciclina D1 11q13), los miembros de la familia MAF (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3 4p16) (13-14)16. Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50% de las muestras primarias de pacientes con MM. La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 2116-18.

La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos comprendida. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de IgH e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más ciclinas D {D1-D3} en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D es un evento clave en la patogenia del MM.

Luego de estas alteraciones genéticas primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, deleciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas17. Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 116-20, todas con importantes implicancias pronósticas. Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como P53 (con la consiguiente pérdida de función), FGFR3, NRAS y KRAS (produciendo la sobreactivación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados

en la diferenciación de las células B. Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen MYC20.

IV.5.2 Epidemiología y Diagnóstico

Según Rajkumar, (2014), el mieloma múltiple supone el 10% de las neoplasias de la médula ósea. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y menos del 15% de los casos se dan por debajo de los 50 años. Se diagnostican cada año 3-5 casos por cada 100.000 habitantes y no hay grandes diferencias entre sexos.

De acuerdo con Mandal (2019) el MM es una enfermedad más frecuente en las personas de raza negra, en las que además suele ser más agresiva. Según investigaciones la incidencia del mieloma en este grupo étnico es de 9,5 por 100.000 personas mientras que, en americanos caucásicos, la incidencia es de 4,1 por 100.000 individuos. En afroamericanos, el mieloma está entre los diez cánceres superiores para causar muerte.

De igual forma, empleos que involucran exposición a contaminantes como herbicidas, insecticidas, metales pesados, y sacuden materiales como el amianto parecen incrementar el riesgo para el mieloma múltiple así como la exposición a las altas cantidades de radiación.

El consenso del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) actualiza la definición de enfermedad del mieloma múltiple para incluir biomarcadores validados, además de los requisitos existentes de las características atribuibles de CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas).

IV.5.3 Criterios diagnósticos revisados del IMWG para mieloma múltiple y mieloma múltiple latente

De acuerdo con el International Myeloma Working Group (2014), durante décadas para realizarse el diagnóstico de mieloma múltiple era necesaria la presencia de daño en el órgano terminal conocido como los criterios CRAB, que constituían el aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas. Con el desarrollo de criterios actualizados, se permite el tratamiento de pacientes con un riesgo tan alto de progresión a enfermedad sintomática que es claro que se beneficiarían de la terapia, aumentando su supervivencia, si fueran tratados antes de presentar daño a órgano terminal.

Con los criterios revisados de IMWG, se utilizan además de las características clásicas de CRAB, tres eventos definitorios de mieloma (MDE). La presencia de al menos uno de estos marcadores es suficiente para un diagnóstico de mieloma múltiple, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas o características de CRAB. En varios estudios realizados de forma independiente, la presencia de alguno de estos factores se ha visto asociado con un riesgo de aproximadamente 80% o más de desarrollar daño a órganos relacionado con mieloma en dos años.

IV.5.4 Nueva definición de mieloma múltiple

De acuerdo con Rajkumar, (2016), células plasmáticas de médula ósea clonales $\geq 10\%$ o biopsia que demuestre plasmacitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes eventos que definen el mieloma:

IV.5.5 Criterios Diagnósticos

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO (GMSI)

Se requieren los 3 siguientes supuestos: • Componente monoclonal (CM) en suero < 3 g/dL.

- Células plasmáticas (CP) medulares.

IV.5.6 Mieloma múltiple latente

De acuerdo con los resultados preliminares de un estudio clínico, el fármaco lenalidomida (Revlimid) podría retrasar el crecimiento del mieloma múltiple en personas con mieloma latente que tiene un alto riesgo de convertirse en cáncer. El mieloma latente es una afección precancerosa que altera ciertas proteínas en la sangre y/o aumenta la cantidad de células plasmáticas en la médula ósea, pero no causa síntomas de la enfermedad. No obstante, aproximadamente la mitad de las personas a quienes se ha diagnosticado esta afección, presentarán mieloma múltiple dentro de los siguientes 5 años.

Debido a que no hay tratamientos aprobados para el mieloma latente, los doctores han adoptado desde hace tiempo el enfoque de "espera y observación", con controles médicos estrictos para detectar rastros del empeoramiento en mieloma múltiple activo (sintomático), como por ejemplo daños en ciertos órganos. Pero al momento en que los síntomas de mieloma múltiple se hacen evidentes, la enfermedad puede ya haber causado problemas médicos dolorosos y debilitantes, entre ellos, fracturas óseas e insuficiencia renal.

En el estudio clínico subvencionado por el NCI, los investigadores hallaron que lenalidomida (que ya se usa para el tratamiento de mieloma múltiple) podría demorar o desacelerar el avance del mieloma latente. Las personas que recibieron el fármaco presentaron un riesgo menor de padecer mieloma múltiple en los 3 años siguientes, en comparación con las personas que estuvieron bajo observación para detectar síntomas de cáncer durante el mismo período, de acuerdo con el doctor Sagar Lonial, director médico del Instituto Oncológico Winship de la Universidad de Emory, quien dirigió el estudio.

Más de la mitad de los participantes del estudio que recibieron el fármaco dejaron de tomarlo debido a efectos secundarios, como el cansancio. En la mayoría de estos pacientes, los efectos secundarios fueron tratables, señaló el doctor Lonial. El doctor detalló los hallazgos el 15 de mayo durante una rueda de prensa en la que se anunciaron los estudios que se presentarán en el próximo congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en Chicago. Los nuevos resultados, junto con hallazgos de otros estudios previos,

señalan la posibilidad de usar terapias como lenalidomida en personas con mieloma latente que tiene un alto riesgo de derivar en cáncer, dijo el doctor Lonial.

IV.5.7 Un mayor enfoque sobre la prevención del cáncer

En 2013, investigadores españoles notificaron los resultados de un estudio clínico que demostró que la combinación de lenalidomida con dexametasona demora el avance a mieloma múltiple en personas con mieloma latente y con alto riesgo de empeoramiento de la enfermedad. Asimismo, las personas que recibieron la terapia combinada sobrevivieron por más tiempo que quienes fueron asignados al azar para ser observados.

En un estudio de seguimiento unos años después, los investigadores señalaron que algunas personas con mieloma latente de alto riesgo podrían presentar sistemas inmunitarios debilitados en comparación con personas sanas. Aún más, los investigadores propusieron que lenalidomida podría ayudar a "reactivar" ciertas células inmunitarias que pueden destruir cualquier célula que se convierta en cancerosa.

Los investigadores han tratado desde hace tiempo de identificar a personas con mieloma latente que tienen mayor riesgo de padecer cáncer y de encontrar maneras de desacelerar o incluso prevenir este avance. La formulación de fármacos como lenalidomida que tiene menos efectos secundarios que la quimioterapia ha permitido a los investigadores probar esta estrategia. Lenalidomida podría mejorar la capacidad de las células inmunitarias de destruir células anormales que derivan en mieloma múltiple.

Cuando una persona recibe el diagnóstico de mieloma latente, los doctores pueden evaluar varios factores clínicos, tales como cambios en las proteínas de la sangre, a fin de determinar si la persona tiene un riesgo alto, intermedio o bajo de padecer mieloma múltiple dentro de los siguientes 2 a 3 años.

De acuerdo con el doctor Lonial, uno de los objetivos del nuevo estudio fue observar si lenalidomida por sí sola podría prevenir que el mieloma latente derive en cáncer (además de los problemas médicos que se asocian a la enfermedad) en pacientes con alto riesgo de avance en un período relativamente corto. "El estudio aborda una cuestión importante: ¿Es posible usar nuevos fármacos para cambiar la evolución natural del mieloma tratando a los pacientes en forma más temprana y, así, prevenir daños a los órganos relacionados con el mieloma?" dijo el doctor Dickran Kazandjian, del Centro de Investigación Oncológica del NCI, quien se especializa en mieloma múltiple pero no participó en el estudio.

Si bien son necesarios más estudios para responder a esta pregunta, continuó el doctor, el estudio sobre lenalidomida es un ejemplo del camino en el que se encuentra la investigación sobre mieloma latente. "Probar lenalidomida para el mieloma latente es un paso adelante", agregó el doctor Kazandjian. "Sin embargo, el enfoque aún no está listo para una aparición estelar. No debe usarse como tratamiento convencional en entornos comunitarios, y en su lugar debe remitirse a los pacientes a participar en estudios clínicos".

IV.5.8 Manifestaciones clínicas y Tratamiento

La sintomatología asociada al MM se resume en la Tabla 4. A continuación se enumeran las consecuencias clínicas relacionadas con la fisiopatología del MM. Paraproteinemia, las proteínas que se encuentran en la sangre están compuestas por cadenas pesadas y cadenas ligeras, que son los anticuerpos normales de nuestro organismo. Las manifestaciones clínicas del MM dependen de la afectación de los órganos terminales o diana. Conocemos cinco tipos de cadenas pesadas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. El MM se puede clasificar según el tipo de cadena pesada involucrada, siendo el más habitual la IgG.

En tanto las cadenas ligeras son kappa y lambda, que solo se encuentran en el 20% del total de cadenas. Los altos niveles de paraproteínas pueden causar tanto sintomatología de hiperviscosidad como cefalea, visión borrosa, epistaxis y confusión, así como sintomatología infecciosa por la disminución de la inmunidad humoral, lo cual puede conllevar frecuentes infecciones bacterianas recurrentes (Smith & Yong, 2013).

IV.5.9 Destrucción ósea

Para ocurrir estos eventos óseos son una de las principales causas de dolor, aunque no la única, que presentan estos pacientes. De forma global, la prevalencia del dolor en el MM es del 80%, con una incidencia del 100% (Niscola et al., 2011).

Un 70% de los pacientes desarrollan lesiones líticas en los huesos debido a que las células del MM interactúan con el estroma de la médula ósea (MO), incrementando el número de osteoclastos e inhibiendo la actividad de los osteoblastos. Este hecho puede conducir a fracturas patológicas de los huesos largos y de las vértebras. La afectación vertebral puede llegar a producir una compresión medular, lo cual es una emergencia médica que requiere un diagnóstico y un tratamiento inmediatos (Glasser et al., 2013; Campbell, 2014).

IV.5.10 Insuficiencia Renal

La insuficiencia renal aparece en casi la mitad de los pacientes con MM en algún momento de la enfermedad, debido a la paraproteinemia, la hipercalcemia, la deshidratación y los efectos adversos de algunos medicamentos. De hecho, la aparición de insuficiencia renal se suele considerar un factor de mayor riesgo de complicaciones precoces y peor supervivencia.

Según Dimopoulos et al. (2008), la presencia de este cuadro puede ser una pista para el diagnóstico y causar un problema importante de manejo. Dependiendo como sea definida, la insuficiencia renal ocurre en 20 a 40% de los pacientes recién diagnosticados con MM. El grado de insuficiencia renal suele ser moderado y con niveles de creatinina sérica inferiores a 4 mg por 100 ml. Sin embargo, en series de hospitales terciarios hasta el 10% de los pacientes con MM recién diagnosticado tienen insuficiencia renal lo suficientemente grave como para requerir reemplazo renal con diálisis en el momento del diagnóstico.

La presencia de los factores mencionados que están relacionados a insuficiencia renal en estos pacientes (hipercalcemia, deshidratación, uso de medicamentos) agravan los efectos tóxicos de las cadenas ligeras y rara vez son la razón principal de la insuficiencia renal. Las cadenas ligeras monoclonales causan daño renal por distintos mecanismos y en varios segmentos de la nefrona, glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos que son responsables de diferentes hallazgos patológicos y clínicos. Otras condiciones clinicopatológicas incluyen amiloidosis, enfermedad por deposición de la cadena ligera (LCDD) o síndrome de Fanconi adulto adquirido. Estas entidades a veces pueden coexistir en el mismo paciente.

IV.5.11 Hiperviscosidad

Este síndrome comprende las secuelas clínicas del aumento de la viscosidad sanguínea. La misma es resultado del aumento de las inmunoglobulinas séricas circulantes y se puede observar en cuadros como la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma múltiple.

La presentación clínica de este cuadro consiste principalmente en la tríada de sangrado de la mucosa, cambios visuales y síntomas neurológicos. Puede también acompañarse de síntomas constitucionales y síntomas cardiorrespiratorios. La confirmación del diagnóstico de hiperviscosidad se confirma mediante la medición de la viscosidad sérica elevada en un paciente con manifestaciones clínicas características. Sin embargo, no existe un límite de diagnóstico exacto para la viscosidad sérica, ya que diferentes pacientes tendrán síntomas a diferentes valores.

La hiperviscosidad se trata con plasmaféresis, el cual es el tratamiento de elección para el tratamiento inicial y la estabilización del paciente a partir de niveles elevados de inmunoglobulina. El tratamiento definitivo es quimioterapia.

IV.5.12 Neuropatía

Una de las limitaciones para el tratamiento de la neuropatía es el hecho de que muchos de los agentes más activos en MM pueden causar o exacerbar una neuropatía existente y se ha demostrado que la NP afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. (Mohty et al., 2010). Puede encontrarse en el momento del diagnóstico, especialmente relacionada con otras causas diferentes al MM (p. ej., diabetes mellitus), pero debe tenerse en cuenta que puede agravarse por la neurotoxicidad de fármacos utilizados en el tratamiento del MM, especialmente talidomida y bortezomib (Campbell, 2014; Glasser et al., 2013; Smith & Yong, 2013).

Por mucho tiempo se consideró que esta sintomatología era secundaria principalmente a la discrasia de células plasmáticas, después de una compresión directa (radicular o medular), por depósitos de cadena ligera (amiloidosis), crioglobulinemia o por mecanismo autoinmune. Los fármacos que causan neuropatía relacionada con el tratamiento incluyen vincristina, agentes que contienen platino, talidomida y el inhibidor del proteasoma bortezomib. Con el advenimiento de estos nuevos medicamentos, la neurotoxicidad iatrogénica se ha convertido en la principal causa de PN.

IV.6 Sexo más Afectados en Mieloma Múltiple

De acuerdo con (Sociedad Americana Contra El Cáncer, 2018), los hombres tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecer mieloma múltiple en comparación con las mujeres. Además la Raza. En los Estados Unidos, el mieloma múltiple se presenta en las personas de la raza negra con una frecuencia mayor al doble de la que se da en personas de raza blanca. La causa de esto se desconoce.

Antecedentes familiares. El mieloma múltiple parece presentarse con más frecuencia en algunas familias. Una persona que tenga un hermano(a) o uno de sus padres con mieloma tiene más probabilidad de padecerlo que alguien que no tenga este antecedente familiar. Aun así, la mayoría de los pacientes no tiene familiares afectados por esta enfermedad. Por lo tanto, este factor de riesgo representa sólo un pequeño número de casos. Obesidad. Tener sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de una persona de padecer mieloma.

El mieloma múltiple no es tan común como los cánceres de mama, colon, pulmón o próstata, pero se considera que es el segundo cáncer sanguíneo más común después de los linfomas no Hodgkin. Su incidencia aumenta con la edad, por lo que se considera una enfermedad típica en personas ancianas. La probabilidad de que una persona en Europa desarrolle mieloma múltiple durante su vida es del 0,31%. Esto significa que, por ejemplo, en Europa serán diagnosticados de 4 a 6 casos entre 100,000 personas cada año. La incidencia es menor para las mujeres. La edad media de diagnóstico es de 72 años. Las tasas de incidencia son más altas en las personas de origen afroamericano y más bajas en los asiáticos.

La edad promedio más frecuente esta de 60.7 años; fue más frecuente en el sexo masculino y en los pacientes con el color de la piel blanca. Los dolores óseos, la astenia y la palidez cutáneo-mucosa fueron los hallazgos principales al inicio de la enfermedad. La anemia, la eritrosedimentación acelerada, las cifras elevadas de creatinina, hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia fueron las manifestaciones de laboratorio más llamativas en el momento del diagnóstico.

La sobrevida global es de 5,2 años y la sobrevida libre de eventos de 3,3 años. Los pacientes que no responden al primer esquema de inducción tienen una sobrevida más corta ($p < 0,01$), al igual que los pacientes con una cifra inicial de hemoglobina inferior a 8 g/dL ($p = 0,043$) y una albúmina menor de 30 g/L ($p = 0,035$).

IV.8 Niveles de inmunoglobulina sérica en pacientes con MM

Las células de mieloma múltiple dejan de producir el anticuerpo que alguna vez produjeron (IgG, IgA, etc.) y en su lugar comienzan de nuevo a producir una versión no

funcional de ese anticuerpo. El anticuerpo no funcional se conoce como proteína M. Los niveles de estas proteínas M son medidos mediante electroforesis de proteínas, que puede realizarse en muestras de suero sanguíneo u orina. En 60% al 70% de todos los casos aumenta la IgG y la IgA en aproximadamente el 20%. (Multiple Myeloma Research Foundation, 2019)

IV.8.1 Niveles de calcio sérico en los pacientes con MM y su relación con lesiones óseas

La causa principal de la hipercalcemia es la destrucción ósea generalizada inducida por tumor. Se han identificado mediadores clave de la resorción ósea osteoclástica en el mieloma, incluido el activador del receptor del factor nuclear-ligando κ B (RANKL) y la proteína inflamatoria de macrófagos- 1α . Información disponible sugiere que RANKL es el mediador común final de la resorción ósea osteoclástica, independientemente de la molécula iniciadora.

De acuerdo a Oyajobi B. O. (2007), la hipercalcemia es aún la complicación metabólica más frecuente en pacientes con MM, y la osteólisis excesiva desempeña un importante papel contribuyente en su patogénesis. La sintomatología clínica relaciona con la hipercalcemia en pacientes varía según el nivel de calcio ionizado, puede ser hasta mortal, como en el caso de una crisis hipercalcémica, que requiere tratamiento médico inmediato para prevenir la muerte.

La hipercalcemia se presenta más comúnmente en aquellos pacientes que tienen mayor volumen tumoral, independientemente del estado sérico de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP). Esto puede estar relacionado con la cantidad de actividad de reabsorción ósea producida por las células de mieloma, así como con el estado de filtración glomerular. A causa del deterioro irreversible en la función renal y aumento de la reabsorción tubular renal de calcio, la capacidad de los riñones para eliminar el exceso de dicho ion de la circulación se ve abrumada, lo que resulta en niveles elevados de calcio en suero.

En tercer lugar, los marcadores de formación ósea, como la fosfatasa alcalina sérica, generalmente no están elevados en pacientes con mieloma, porque la formación ósea a menudo no se altera y de hecho, puede suprimirse por razones que no son del todo claras, pero pueden involucrar a Dickkopf (DKK). Finalmente, los pacientes con hipercalcemia por mieloma generalmente responden muy rápidamente al tratamiento con corticosteroides, principalmente debido a su rápida supresión del crecimiento tumoral del mieloma, a diferencia de los pacientes con hipercalcemia humoral causada por tumores sólidos.

La hipercalcemia del MM se diferencia de la presente en otras malignidades primero, en que la hipercalcemia humoral de malignidad casi siempre se debe a la secreción excesiva de PTHrP por el tumor, lo que resulta en niveles circulantes elevados, lo cual solo se relaciona esporádicamente con el MM. En segundo lugar, en pacientes con hipercalcemia debido a mieloma, casi siempre hay insuficiencia renal y aumento del fosfato sérico que se asocia con una disminución de la tasa de filtración glomerular.

IV.9 Factores Pronósticos Mieloma múltiple

Existen varios factores de relativa importancia para evaluar el pronóstico en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, ya que permiten predecir la evolución de los mismos y así, brindar una adecuada terapéutica. Se consideran factores adversos los siguientes.

1. Aumento de beta-2-microglobulina sérica >5.5 mg/dl (ISS). Un aumento de esta globulina se asocia a una sobrevida corta, no es de utilidad cuando existe insuficiencia renal y no predice la respuesta al tratamiento.
2. Aumento del índice de proliferación de células plasmáticas. El valor del corte es 1 a 2% (citometría de flujo).
3. Proteína C reactiva. Su reactividad es directamente proporcional con el aumento de la IL-6 sérica, un importante factor de crecimiento tumoral.
4. Aumento de creatinina sérica.

5. Edad avanzada (mayor de 60 años) en el momento del diagnóstico.
6. Bajos niveles de albúmina sérica (< de 3.5 g/dl).
7. Hallazgos de plasmoblastos en médula ósea.
8. Células plasmáticas en sangre periférica.
9. Aumento de LDH sérica está asociado con fenotipo mieloma múltiple agresivo, sobrevida corta y presencia de adenopatías retroperitoneales.
10. Alteraciones citogenéticas: La presencia del cromosoma 13 se asocia a sobrevida corta; el cromosoma 11q13 sugiere mal pronóstico. La mutación del oncogén p53 y ras están presentes en 20 a 30% en enfermedad avanzada.

El pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple es muy variable, es de aproximadamente 5 a 7 años, existe una gran variación en la supervivencia según los factores del hospedador, la carga tumoral (estadio), la biología (anomalías citogenéticas) y la respuesta al tratamiento. La enfermedad continúa siendo incurable y hay una importante proporción de pacientes, que fallecen precozmente luego del diagnóstico. La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autócrino, parácrino, o de ambos tipos, para las células del mieloma; la elevación de sus niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad.

IV.9.1 Estadificación de Mieloma múltiple:

Es de tipo funcional que trata de pronosticar la supervivencia y se basa en una serie de datos clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos de estadificación que se usan en los tumores sólidos. La forma clásica de estadificación del mieloma múltiple la dio Durie y Salmon en 1975 toma en cuenta el nivel de hemoglobina, el calcio sérico, función renal, las lesiones radiológicas y el nivel de las inmunoglobulinas en sangre.

Lesiones líticas en 4 o más regiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal.

Se definen seis regiones óseas: cráneo, columna, extremidades superiores e inferiores, pelvis y caja torácica (cintura escapular y costillas). Los pacientes en estadio IA tienen una mediana de supervivencia superior a cinco años y los del estadio IIIB de unos 15 meses.

IV.9.2 Tratamiento

Alrededor de 10% de los pacientes con mieloma tiene una enfermedad de curso indolente que progresa de forma muy lenta a lo largo de muchos años. Estos pacientes sólo requieren tratamiento antitumoral cuando la concentración sérica de la proteína M de mieloma supera los 50 g/L (5 mg/100 ml) o cuando aparecen lesiones óseas progresivas.

En los pacientes con mieloma solitario o plasmocitomas extra medulares cabe esperar que disfruten de una supervivencia prolongada libre de enfermedad después de una radioterapia local con unos 40 Gy. Todos los pacientes pertenecientes a los estadios II o III, y los del estadio I que tienen proteinuria de Bence - Jones, lesiones osteolíticas progresivas, fracturas por compresión vertebral, infecciones repetidas o un componente M que se eleva en el suero, deben tratarse con quimioterapia de combinación.

El tratamiento puede prolongar y mejorar la calidad de la vida de los pacientes con mieloma. El tratamiento convencional consistía en pulsos intermitentes de un fármaco anquilante mostaza de L-fenilalanina (-L-phenylalanine mustard, L-PAM – melfalán), ciclofosfamida o clorambucilo y prednisona administrados durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas. Las dosis habituales son las siguientes: melfalán, 8 mg/m² de superficie corporal al día; ciclofosfamida, 200 mg/m²/día; clorambucilo, 8 mg/m²/día; prednisona, 25- 60 mg/m²/d.

La talidomida, que inhibe la angiogénesis, también consigue respuestas en los casos rebeldes, pero con dosis que pueden causar somnolencia. Los bisfosfonatos (pamidronato, 90 mg o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de la vida del paciente; también es posible que ejerzan un efecto antitumoral. La plasmaféresis puede ser el tratamiento de elección de los síndromes de hiperviscosidad.

IV.9.2 Tratamiento De Primera Línea

Está indicado iniciar tratamiento a los pacientes con MM sintomático.

Clasificar en función de la edad si son candidatos a trasplante:

≤ 65 años: candidatos a TASPE, siempre que no presenten comorbilidad asociada (ECOG ≥ 3, patología cardíaca, respiratoria,...).

> 65 años: no candidatos a TASPE (aunque entre 65-70 años puede reconsiderarse si el estado general es excelente).

V. Hipótesis y preguntas de investigación:

Hipótesis: Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Probabilidad	La probabilidad de que un paciente antes de comenzar el tratamiento presente valores dentro de los de referencia, es de un 50,00 %	mg/L	De Razón
Subtipos inmunoglobulina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo.	g/dl	De Razón
Tratamiento	Existen cinco tipos o clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (véase capítulo Sistema Inmune Normal). La clase de anticuerpos IgG se encuentra compuesta por cuatro subtipos diferentes de moléculas IgG llamadas subclases IgG. Estas son designadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.	Presente ausente	Nominal
Inmunoglobulina sérica	Mide el nivel de ciertas inmunoglobulinas, o anticuerpos, en la sangre. Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunológico para atacar a los antígenos, como las bacterias, los virus y los alérgenos.	mg/dl	De Razón

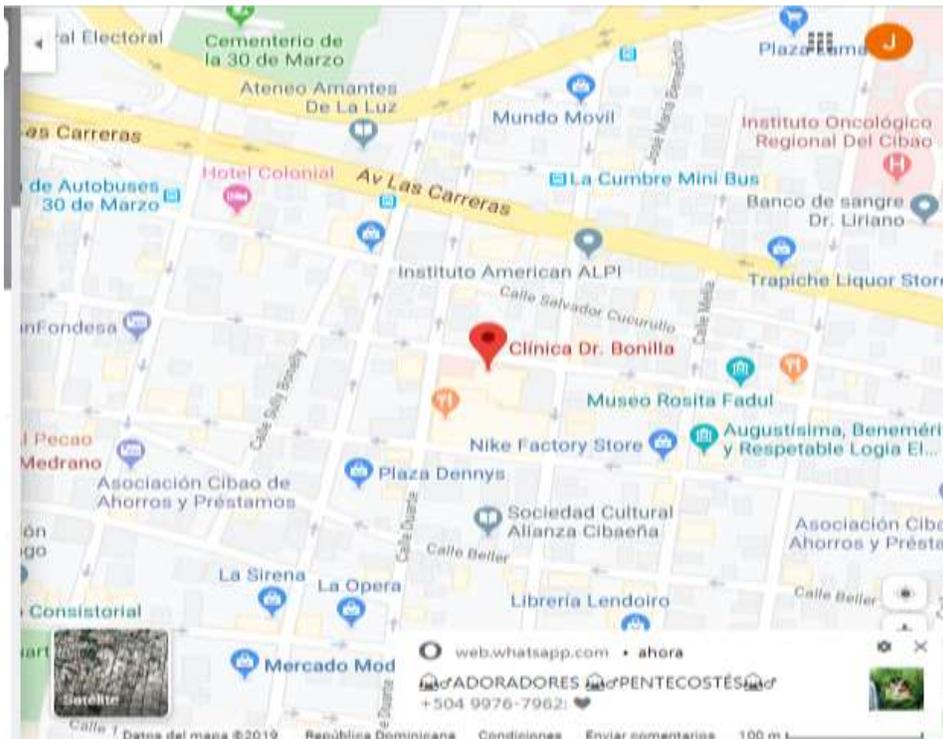
VII. Material y Métodos

VII.1. Tipo de estudio

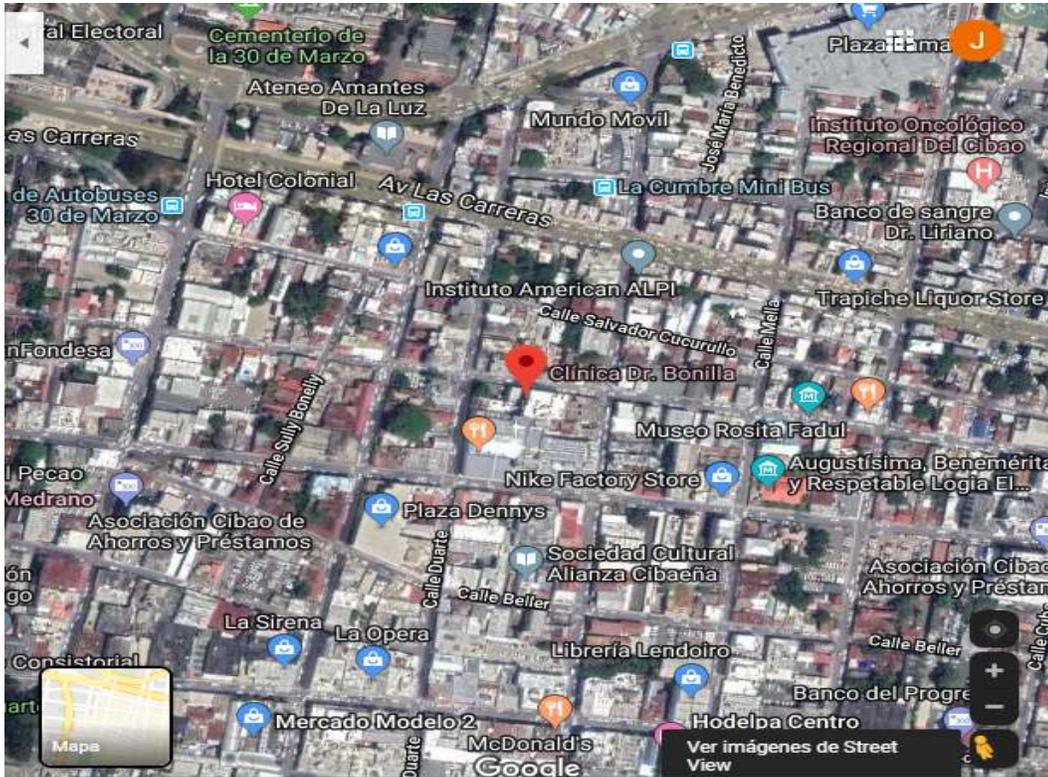
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla período enero del 2012- Diciembre del 2018.

VII.2. Área de estudio

El estudio se realizó en la Clínica Dr. Bonilla, siendo su ubicación, Calle Independencia no. 124 esq. Calle Duarte, Centro de la ciudad, Santiago de los Caballeros, República Dominicana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea) Mapa cartografió Vista aérea



Mapa Cartográfico



Vista Aérea

VII.3. Universo

Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla.

VII.4. Muestra

Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla. Se tomó una muestra de 29 pacientes.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Mieloma Múltiple.
2. Ambos sexos.
3. Adultos (≥ 18 años).

VII.5.2. De exclusión

1. Expedientes Clínicos no localizable.
2. Expedientes Clínicos Incompletos.

VII.6 Instrumento de recolección de datos

Se construyó un formulario que contiene 5 preguntas, cerradas, con datos sociodemográficos como edad, sexo, procedencia y datos relacionados al mieloma múltiple datos del hemograma, inmunoglobulina.

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos, se completó a través de la revisión de los expedientes clínicos por el sustentante.

VII.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados mediante el programa electrónico Microsoft Excel.

VII.9. Análisis

La información obtenida se analizó en frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki 139 y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza de Unión Médica del Norte, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otras autores, será justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

Luego de tabulados los datos del paciente se llegan a los siguientes resultados:

Tabla 1

Edad

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
De 40 a 49 años	4	14%
De 50-59 años	10	34%
De 60 a 69 años	3	10%
De 70 a 79 años	6	21%
Mayores de 80	6	3%
Total	29	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo a la tabla No. 1 sobre la Edad se observa que el mayor porcentaje para un 34% se encontró entre las edades de 50 a 59 años, 21% para las edades comprendidas entre 70-79 años, 14% para los rangos de edades entre 40 a 49 años y un 3% en los mayores de 80 años. Lo que demuestra que la edad más frecuente oscilo entre los 50 a 59 años de edad. .

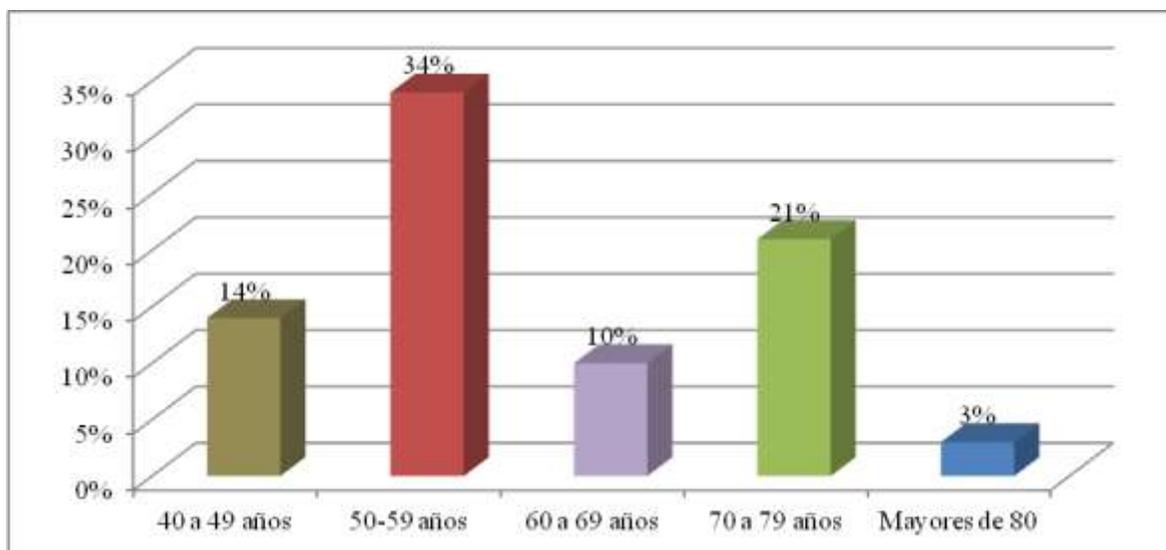


Tabla 2

Sexo

Alternativas	Frecuencia	Porcentaje
Masculinos	12	41%
Femeninos	17	59%
Total	29	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

De acuerdo los resultados obtenidos referente al sexo en la tabla No. 2 se demuestra que la sexo más frecuencia es el sexo femenino con un 59%, mientras que para sexo masculino con un 41% de los encuestados. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple en este centro le corresponde al género femenino.

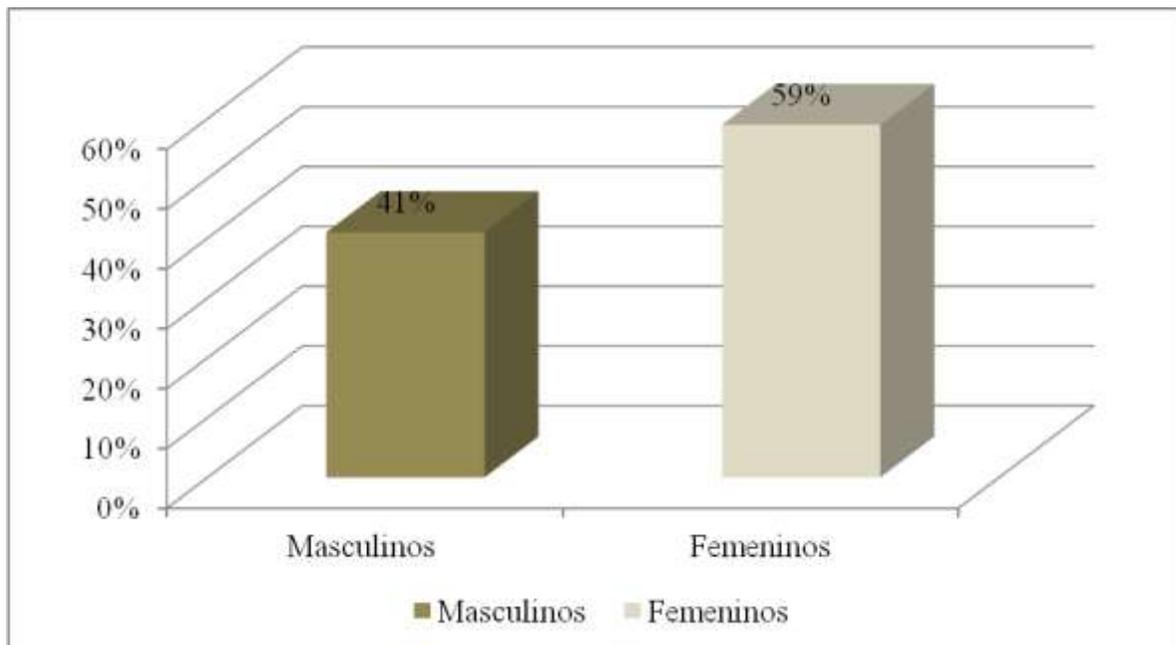


Tabla 3

Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple

Inmunoglobulina mg/dl	Frecuencia	Porcentaje
IgG	25	87%
IgM	1	3%
IgA	2	7%
IgD	1	3%
Total	29	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

En los datos obtenidos sobre Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple arrojó que un 87% eran del subtipo IgG, un 7% del subtipo IgA, y un 3% respectivamente para IgM y IgD. Lo que demuestra que la mayor frecuencia se da del subtipo IgG, encontrando un caso de IgD la cual es rara en una población que resulta elevada para un 3%.

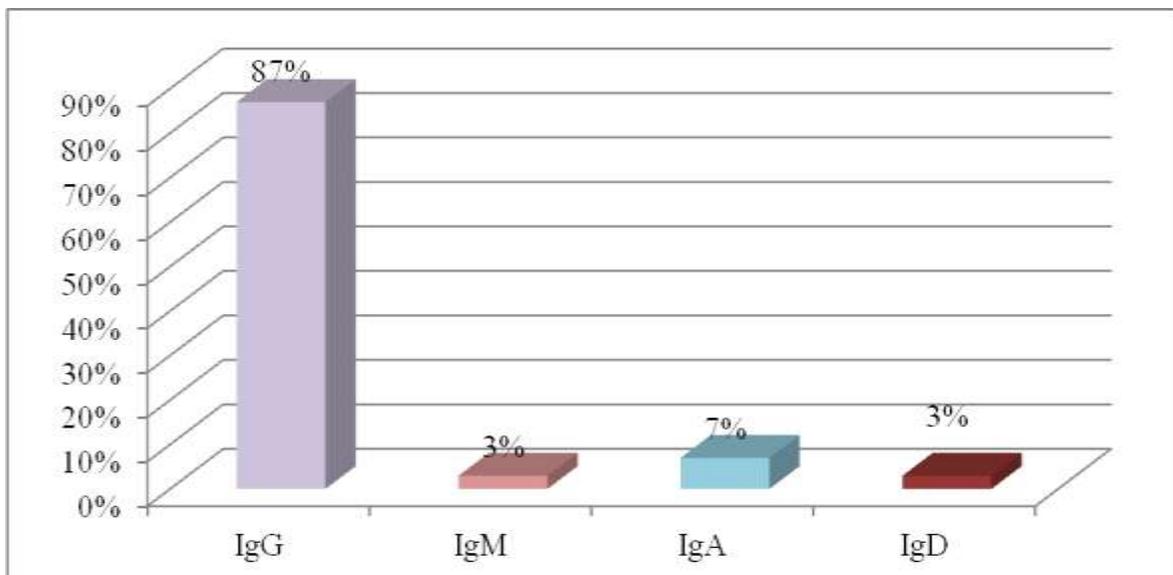


Tabla 4

Concentración de Inmunoglobulina G en el Mieloma Múltiple

Concentración IgG	Frecuencia	Porcentaje
De 700-1600 mg/dl	1	4%
De 1601-5000 mg/dl	17	68%
De 5001-7000- mg/dl	4	16%
Mayor de 7001- mg/dl	3	12%
Total	25	100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

En relación a la Concentración de Inmunoglobulina G en el Mieloma Múltiple se obtuvo que la mayor concentración oscila entre de 1601-5000 mg/dl con 68%, de 5001-7000- mg/dl con 16%, Mayor de 7001- mg/dl con un 12% y De 700-1600 mg/dl con un 4%.

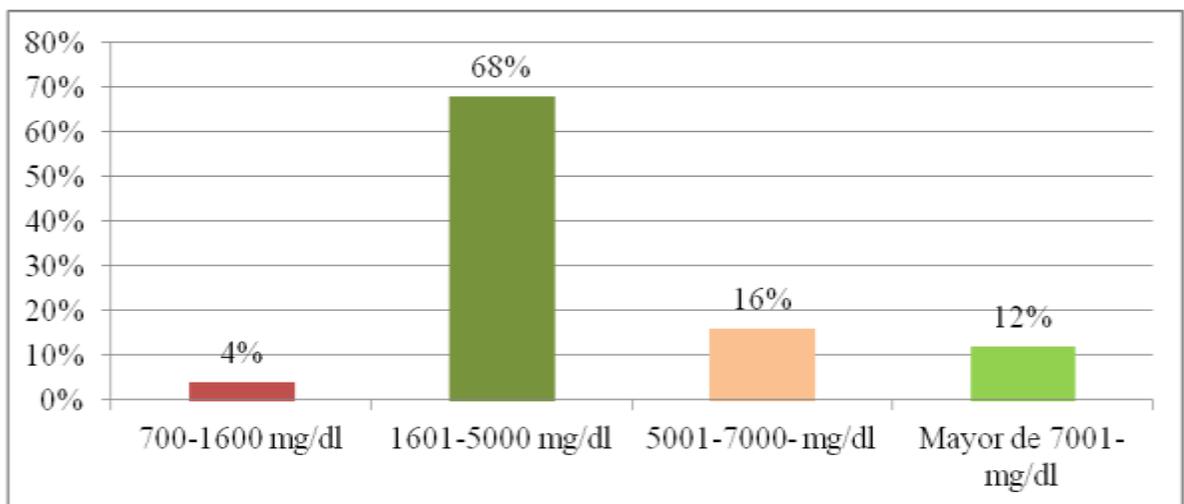


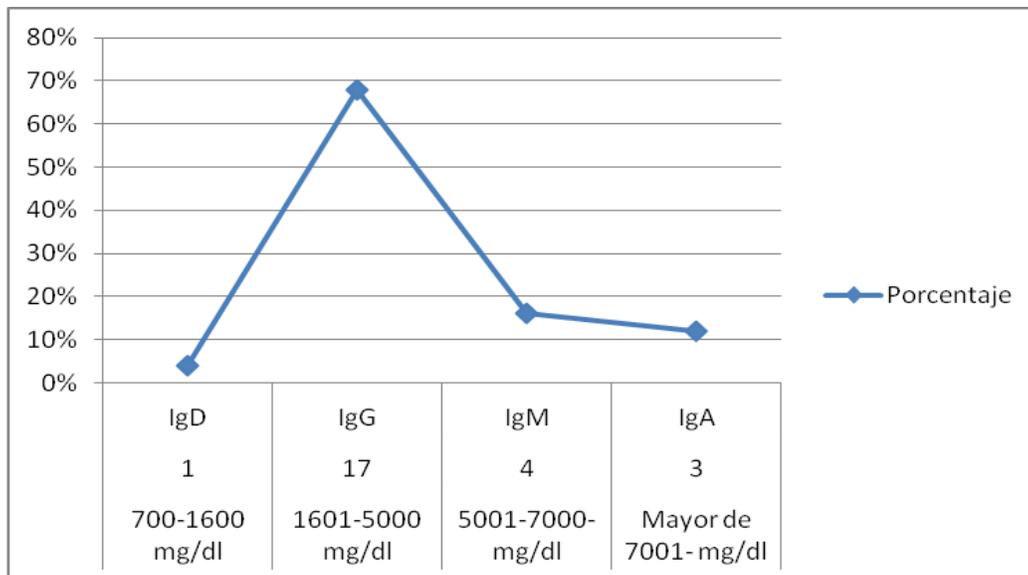
Tabla 5

Niveles de inmunoglobulina de inicio comparado luego 6 meses de tratamiento

Concentración	Frecuencia		Porcentaje
700-1600 mg/dl	1	IgD	4%
1601-5000 mg/dl	17	IgG	68%
5001-7000- mg/dl	4	IgM	16%
Mayor de 7001- mg/dl	3	IgA	12%
Total	25		100%

Fuente: Instrumento aplicado a los pacientes.

Según los datos recopilados se puede apreciar que en relación a la Concentración de Inmunoglobulinas en el Mieloma Múltiple se obtuvo el valor predominante perteneciente a la inmunoglobulina del tipo IgG con 68%, seguida por el 16% para la IgM, un 12% tipo IgA y el menor valor corresponde a la Inmunoglobulina IgD con un 4%. Lo que demuestra que la Inmunoglobulina G es la predominante en los pacientes y la menos predominante la D.



IX. DISCUSIÓN

En relación con los resultados obtenidos en la presente investigación, sobre Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

En los datos obtenidos sobre tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple arrojó que un 87% IgG, un 7% IgA, y un 3% respectivamente para IgM y IgD. Lo que demuestra que la mayor frecuencia se da en el subtipo IgG, encontrándose además un caso del subtipo IgD la cual es rara en una población que resulta elevada para un 3%.

En relación a la Concentración de Inmunoglobulina G en el Mieloma Múltiple se obtuvo que la mayor concentración oscila entre de 1601-5000 mg/dl con 68%, de De 5001-7000- mg/dl con 16%, Mayor de 7001- mg/dl con un 12% y De 700-1600 mg/dl con un 4%.

En una investigación presentada con el tema Comportamiento de las inmunoglobulinas en el seguimiento de pacientes con mieloma múltiple. Hospital Universitario Comandante Faustino Pérez. Matanzas, presentada por Dr. Adalberto Suárez González, I Lic. Alcides González Gil, II Dr. Rodobaldo García Menéndez, I Dra. Nereyda Álvarez Vega, I Lic. Annet Estrada Vaillant, II Dr. Felipe Hernández Ugalde II

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo longitudinal en 16 pacientes con mieloma múltiple de debut, diagnosticados en el Servicio de Hematología del Hospital “Comandante Faustino Pérez” de Matanzas, con el objetivo de describir el comportamiento de la respuesta al tratamiento de las inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG, durante el período comprendido entre el 1ro de Junio de 2013 al 31 de Mayo de 2014.

Las variables objeto de estudio constituyeron la determinación de los valores de las inmunoglobulinas: IgA, IgG e IgM y su comportamiento en tres etapas de tratamiento en el grupo de pacientes estudiados (al inicio, 6 meses y 12 meses).

Los valores de inmunoglobulinas son determinantes en el diagnóstico y evolución del MM, siendo más frecuente el tipo IgG, seguido del MM IgA y mucho menos frecuentes los IgM e IgD.

En un estudio realizado por Pupo Rodríguez y colaboradores,¹³ la clase IgG fue la predominante en los 127 casos estudiados (73,3 %), seguido de la IgA (16,5 %) y de cadenas ligeras (9,5 %).

Silva Ballester,¹⁴ plantea, en un estudio sobre incidencia de proteinuria de Bence Jones en Matanzas, que predominan los mielomas tipo IgG, Conté y colaboradores,¹⁵ señalan, que en su investigación, también predominaron los pacientes con MM IgG (51,8 %), seguido de IgA (25,3 %), fueron raros los tipos IgM e IgD. Arce Hernández y colaboradores,⁹ plantean, en una investigación en 206 pacientes cubanos con MM, que predominan los casos secretores de IgG (72,3 %) y a continuación los MM IgA (25,6 %), no reportan cifras promedio. Ramón Rodríguez y colaboradores, en un estudio realizado en el instituto de Hematología e Inmunoglobulina, señalan que en el 64% de los pacientes, la proteína monoclonal más frecuentemente encontrada fue IgG y en el 21,8 % fue IgA aunque tampoco reportan las concentraciones promedio.

En los pacientes con mieloma múltiple estudiados, los valores de inmunoglobulinas IgA e IgM disminuidos presentaron una respuesta al tratamiento muy buena ya desde los seis meses, aunque continuó mejorando a los 12 meses, los pacientes con MM de tipo IgA e IgM, que por lo regular presentaron valores aumentados de esta inmunoglobulina, como es lógico, no se comportaron de la manera anterior.

La IgM a los seis meses de tratamiento sufrió una modificación hacia valores aumentados en un número importante de pacientes con MM en la muestra estudiada, lo que hizo que este marcador clasificara en este momento como refractario. Lo anterior se revierte a los 12 meses y aumenta el número de pacientes con valores de IgM dentro de los de referencia antes del tratamiento, clasificando así el marcador finalmente como de respuesta buena al tratamiento.

En un estudio realizado sobre la “Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología” presentado en la Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.29 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2013, a cargo de los autores: Dr. Luis G. Ramón Rodríguez, Dr. Carlos Rivera-Keeling, Dr. Alberto Arencibia-Núñez, Dr. Onel M. Avila-Cabrera, Dra. Lissete Izquierdo-Cano, Dr. Edgardo Espinosa-Estrada, Dra. Leslie González-Pinedo, Dra. Yamilé Quintero-Sierra, Dra. Adys Gutiérrez-Díaz, Dr. Carlos Hernández-Padrón.

Dicho estudio de tipo descriptivo retrospectivo incluyó 88 pacientes con el diagnóstico de mieloma múltiple atendidos en el Servicio de Adultos del Instituto de Hematología e Inmunología desde el año 2000 hasta el 2010., concluyeron que la edad promedio fue de 60.7 años, que el sexo más frecuente fue el sexo masculino.

De acuerdo los resultados obtenidos en nuestro estudio referente al sexo, el más frecuente es el sexo femenino con un 59% de los encuestados. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple en este centro le corresponde al género femenino y que la edad promedio oscilo entre 50-59 años, lo que no tiene relevancia estadística en comparación al estudio antes descrito.

X. CONCLUSIÓN

Esta investigación se desarrolló con el objetivo de Determinar el Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

Luego de tabulados los datos del paciente se llegan a las siguientes conclusiones:

De acuerdo a la tabla No. 1 sobre la Edad se observa que el mayor porcentaje para un 34% se encontró entre las edades de 50 a 59 años, 21% para las edades comprendidas entre 70-79 años, 14% para los rangos de edades entre 40 a 49 años y un 3% en los mayores de 80 años. Lo que demuestra que la edad más frecuente oscilo entre los 50 a 59 años de edad

De acuerdo los resultados obtenidos referente al sexo en la tabla No. 2 se demuestra que la sexo más frecuencia es el sexo femenino con un 59%, mientras que para sexo masculino con un 41% de los encuestados. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple en este centro le corresponde al género femenino.

En los datos obtenidos sobre Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple arrojó que un 87% eran del subtipo IgG, un 7% del subtipo IgA, y un 3% respectivamente para IgM y IgD. Lo que demuestra que la mayor frecuencia se da del subtipo IgG, encontrando un caso de IgD la cual es rara en una población que resulta elevada para un 3%.

En relación a la Concentración de Inmunoglobulina G en el Mieloma Múltiple al momento del diagnóstico, se obtuvo que la mayor concentración oscila entre de 1601-5000 mg/dl con 68%, de 5001-7000- mg/dl con 16%, Mayor de 7001- mg/dl con un 12% y De 700-1600 mg/dl con un 4%.

De acuerdo a lo rangos de referencia normales (700-1600mg /dl) encontramos un caso para un 4% donde se evidencio junto con otras pruebas de laboratorio y biopsia de medula ósea, la presencia de células plasmáticas monoclonales, lo que confirma el diagnóstico de mieloma múltiple.

En relación a la respuesta de la concentración de las inmunoglobulinas a los seis meses luego del tratamiento

Referente al objetivo general se obtuvo que Según los datos recopilados se puede apreciar que en relación a la Concentración de Inmunoglobulinas en el Mieloma Múltiple se obtuvo el valor predominante perteneciente a la inmunoglobulina del tipo IgG con 68%, seguida por el 16% para la IgM, un 12% tipo IgA y el menor valor corresponde a la Inmunoglobulina IgD con un 4%. Lo que demuestra que la Inmunoglobulina G es la predominante en los pacientes y la menos predominante la D.

XI. RECOMENDACIONES

De acuerdo con los datos obtenidos en el estudio realizado se sugieren las siguientes recomendaciones: Comportamiento de los Subtipos de Inmunoglobulinas en los Pacientes con Mieloma Múltiple Detectado en la Consulta de Hematología en la Clínica Dr. Bonilla, periodo Enero 2012 – Diciembre 2018.

1. Mejorar la información respecto al mieloma múltiple en la población, personal de salud, autoridades sanitarias, además de concientizar sobre la morbimortalidad y detección temprana realizando charlas, talleres y actualización permanente y sobre todo promover un estilo de vida sano, alejarse de los químicos, ionizantes que pueden ser nocivos a la salud.
2. Que el personal médico en general, incluya en la evaluación de los pacientes con sospecha de Mieloma múltiple, la realización de inmunoglobulinas y tomar en cuenta que el hecho de que estas se encuentren en rangos normales no descartar la posibilidad de que exista dicha patología, por lo que en estos casos se debe referir al departamento de Hematología para la realización de aspirado biopsia de medula ósea.
3. En el paciente con hipogamaglobulinemia además debe realizarse la IgD, ya que esta es una de los subtipos menos frecuentes y con peor respuesta al tratamiento convencional.
4. Es fundamental que los pacientes tengan más acceso a las herramientas diagnósticas, pruebas de laboratorio, imágenes, etc.; aumentar la cobertura que se le brinda, ya que por su alto costo no todos pueden recibir un tratamiento efectivo y oportuno.

XII. REFERENCIAS

1. Alvarado-Ibarra, M., Alvarez Vera, J., & Anaya-Cuéllar, i. (2015). Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Revista De Hematología México*, 16, 306-332.
2. Ananya Mandal, M. Dr. (2019). Epidemiología del mieloma múltiple. Retrieved 14 November 2019, from [https://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Multiple-Myeloma-Epidemiology-(Spanish).aspx)
3. Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematologie* 1929; 38:233-40.
4. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities and fragilitas ossium. *Phil Trans R Soc Lond* 1848; 55:673.
5. Bergsagel DE, Griffith KM, Haut A, et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV: L-phenylalanine mustard (NSC8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21:87-99.
6. Berni Wennekers A, Martín Azara MP, Dourdil Sahun V. Trece tratamientos de la insuficiencia renal aguda secundaria a mieloma múltiple con filtros de high cut off. *Nefrología (Madr.) [Internet]*. 2016 Ago [citado 25 Ene 2018];36(4):418-26. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400418&lng=es
7. Blokhin N, Larionov L, Pervodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958; 68:1128-32.
8. Bravo García-Morato M. Laboratory guidelines for the diagnosis and follow-up of patients with monoclonal gammopathies. *Rev Clínica Española [Internet]*. 2016 Apr [citado 13 Sep 2017];216(3). Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/guia-laboratorio-el-diagnostico-seguimiento/articulo/S0014256515002271/>
9. Campbell, K. (2014). Understanding and managing myeloma. *Nurs Times*, 110(34-35), 12-15.
- Ahn, J., Jung, S., Lee, S., Ahn, S., Yang, D., & Kim, Y. et al. (2014). Clinical Outcome of Bortezomib Retreatment in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Biomed Research International*, 2014, 1-7. doi: 10.1155/2014/145843
10. Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer Imaging*. 2010;10(1):20-31.
11. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, Rojas H. Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y supervivencia. *Rev Med Chil* 2007; 135:1111-1117.
12. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. Institutos Nacionales de Salud. 2018.
13. Dimopoulos, M., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J., & Ludwig, H. (2008). Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8), 1485-1493. doi: 10.1038/leu.2008.131

14. Eslick, R., & Talaulikar, D. (2013). Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician*, 42(10), 684-688.
15. Fardella P., Lois V. Guía Práctica Clínica para diagnóstico y tratamiento de Mieloma Múltiple. Sociedad Chilena de Hematología 2014.
16. García-Sanz R. Thalidomide in multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*, 7 (2006), pp. 195-213. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.7.2.195>
17. Glasser, M.; Nielsen, K.; Smith, S. N. & Gray, C. (2013). Psychosocial needs of rural survivors of cancer and their partners. *J Psychosoc Oncol*, 31(3), 319-333. doi:10.1080/07347332.2013.778935
18. Hameed, A., Brady, J. J., Dowling, P., Clynes, M., & O'Gorman, P. (2014). Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis*, 7, 33-42. doi:10.4137/CGM.S16817
19. Hansford, B. G., & Silbermann, R. (2018). Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Frontiers in endocrinology*, 9, 436. doi:10.3389/fendo.2018.00436
20. <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Deficiencia-Subclase-IgG.pdf>
21. Hyperviscosity Syndrome: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology. (2019). Retrieved 14 November 2019, from <https://emedicine.medscape.com/article/780258-overview#a1>
22. International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. (2019). Retrieved 14 November 2019, from <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
23. Kahler O. Zur Symptomatologie des multiplen myeloma: Beobachtung von albuminurie. *Prog Med Wochenschr* 1889; 14:33-45.
24. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21.
25. Luján Jiménez María Fernanda. Salazar Grace, M.D., Páez José, M.D. Mieloma Múltiple en el Hospital Carlos Andrade Marín, estado clínico al diagnóstico y sobrevida. *Cambios* 2012. Vol XII. No.20 In press.
26. Manasanch, E., Korde, N., Mailankody, S., Tajeja, N., Bhutani, M., Roschewski, M., & Landgren, O. (2014). Smoldering multiple myeloma: special considerations surrounding treatment on versus off clinical trials. *Haematologica*, 99(12), 1769-1771. doi:10.3324/haematol.2014.107516
27. Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, Gutiérrez NC, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood*, 108 (2006), pp. 2165-72. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-04-019778> | Medline

28. Medina S, Espino M, Blanchard MJ. Marcadores pronósticos en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto. *Inmunología* [Internet]. 2014 [citado 22 Jun 2017];33(1):6-10. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-marcadores-pronosticos-pacientes-con-gammapatia-S0213962613000796>
29. Michels, T., & Petersen, K. (2017). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 95(6), 374-383.
30. Mittelman, M. (2003). The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma*, 4, S23-S29. doi: 10.3816/clm.2003.s.005
31. Mohty, B., El-Cheikh, J., Yakoub-Agha, I., Moreau, P., Harousseau, J. L., & Mohty, M. (2010). Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2), 311–319. doi:10.3324/haematol.2009.012674
32. Multiple Myeloma Diagnosis - Diagnosis of Multiple Myeloma. (2019). Retrieved 15 November 2019, from <https://themmrf.org/multiple-myeloma/diagnosis/>
33. Niscola, P.; Tendas, A.; Scaramucci, L.; Giovannini, M. & De Sanctis, V. (2011). Pain in blood cancers. *Indian J Palliat Care*, 17(3), 175-183. doi:10.4103/0973-1075.92333
34. Organización Mundial de la Salud. (2019). Factores de riesgo.
35. Oyajobi B. O. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*, 9 Suppl 1(Suppl 1), S4. doi:10.1186/ar2168
36. Pedroza Vázquez A, Zamora Palma A. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* [Internet]. 2015 [citado 22 Jun 2017];62(1):55-62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt151i.pdf>
37. Pizzolato M. El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de las Gammapatías Monoclonales. *Hematología* [Internet]. 2014 Oct [citado 12 Sep 2017];18:9–11. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/2014/vol18/ex/01-9-11.pdf>
38. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Guía MINSAL 2010. 1–178.
39. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):e538-48. [Medline]
40. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e418-23. [Medline]
41. Ramakrishnan, N., & Jialal, I. (2019). Bence-Jones Protein. Retrieved 15 November 2019, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541035/>
42. Ramos Ortega F. Incidencia [Internet]. España: Sociedad española de Hematología y Hemoterapia. Asociación Española contra el cáncer; 2015 [citado 11 Mar 2015]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/incidencia.aspx>
43. Resumen Oncología Mieloma Múltiple (2014). Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León.

44. Ríos Tamayo, R. (2016). Factores Pronósticos Consolidados y Emergentes en el Mieloma Múltiple (1st ed., pp. 175-179). Granada: Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por Ríos Tamayo.
45. Rodrigo Peñaloza Castro (2016) Estadio Clínico Al Diagnóstico de Mieloma Múltiple en Pacientes de un Hospital Naval Chileno. 1 Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar, Chile.
46. Rodríguez, Ramón Dr. Rivera-Keeling, Arencibia-Núñez Alberto, Dr. et al. (2013). Artículo Original. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.29 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. Versión impresa ISSN 0864-0289
47. San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma.. Eur J Cancer, 42 (2006), pp. 1510-9 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.039>
48. Sánchez-Medal L. The hemopoietic action of androstanes. Progress in Hematology 1971; 7:111-36.
49. Silva Ballester HM. Proteinuria de Bence Jones [Tesis para optar por el título de especialista de 1er Grado en laboratorio clínico]. Matanzas: Universidad de Ciencias Médicas; 1974.
50. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol, 132 (2006), pp. 410-51
51. Smith, D. & Yong, K. (2013). Multiple myeloma. BMJ, 346, f3863. doi:10.1136/bmj.f3863
52. Sociedad Americana Contra El Cáncer, (2018),
53. Tandon, N., Rajkumar, S., LaPlant, B., Pettinger, A., Lacy, M., & Dispenzieri, A. et al. (2017). Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. Blood Cancer Journal, 7(2), e528-e528. doi: 10.1038/bcj.2017.13
54. Valkovic, T., Gacic, V., Ivandic, J., Petrov, B., Dintinjana, R., Hero, E., & Duletic, A. (2015). Infections in Hospitalised Patients with Multiple Myeloma: Main Characteristics and Risk Factors. Turkish Journal Of Hematology, 32(3), 234-242. doi: 10.4274/tjh.2013.0173
55. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1933; 52:156-65.
56. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1933; 52:156-65.

57. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1933; 52:156–65.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS TESIS

COMPORTAMIENTO DE LOS SUBTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS EN LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DETECTADO EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA EN LA CLÍNICA DR. BONILLA, PERIODO ENERO 2012 – DICIEMBRE 2018.

1. Edad

De 40 a 49 años

De 50-59 años

De 60 a 69 años

De 70 a 79 años

Mayores de 80

2. Sexo

Masculinos

Femeninos

3. Tipo de inmunoglobulina más frecuente al diagnóstico de Mieloma Múltiple

IgG

IgM

IgA

IgD

4. Concentración de Inmunoglobulina G en el Mieloma Múltiple

De 700-1600 mg/dl

De 1601-5000 mg/dl

De 5001-7000- mg/dl

Mayor de 7001- mg/dl

XIII.4. EVALUACIÓN

SUSTENTANTE

Dr. Luis Alberto Cepeda

Asesores:

Dra. Ana Nadal Ponce
Asesora Metodológica

Dra. Iluminada Vásquez

Jurado:

Dr. César Matos

Dra. Esmedalys Romero

Autoridades

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e
Investigaciones

Dra. Esmedalys Romero
Coord. Residencias de Hematología

Dr. César Matos

Jefe del Departamento de Hematología

Dra. Claridania Rodríguez
Coord. Unidad Postgrado y
Residencias Médicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la
Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____