

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS Y CADENAS LIGERAS DETECTADAS
EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO EN EL
HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER EN PERÍODO DE JULIO 2018 -
JUNIO 2019.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dr. Jaime Antonio Cuevas Jiménez

Asesores:

Dr. Carlos Montero

Dra. Apolina Ayala

Los conceptos emitidos en la presente
Tesis de pos grado son de la exclusiva
Responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional: septiembre 2019

CONTENIDO.

Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	2
I.2. Justificación	4
II. Planteamiento del problema	5
III. Objetivos	6
III.1. General	6
III.2. Específicos	6
IV. Marco teórico	7
IV.1. Definición	7
IV.2. Historia	8
IV.3. Etiología	11
IV.4. Patogenia	12
IV.5. Epidemiología	13
IV.6. Diagnóstico	14
IV.6.1. Clínico	14
IV.6.2. Anemia	15
IV.6.3. Infección	15
IV.6.4. Nefropatía	16
IV.6.5. Enfermedad extramedular	17
IV.6.6. Neuropatía.	17
IV.6.7. Hiperviscosidad	18
IV.6.8. Hipercalcemia	18
IV.6.9. Otras manifestaciones clínicas	18
IV.6.10. Laboratorio	20
IV.7. Diagnóstico diferencial	27
IV.7.1. Gammapatía monoclonal de significado incierto	27
IV.7.2. Plasmocitoma solitario	28
IV.7.3. Mieloma quiescente o indolente	28
IV.9.4. Mieloma no secretor	29
IV.10. Tratamiento	29
IV.10.1. Terapia de inducción	30

IV.10.2. Terapia de consolidación	31
IV.10.3. Terapia de mantenimiento	31
IV.10.4. Terapia con bifosfonatos	31
IV.11. Tratamiento del mieloma múltiple primariamente resistente	32
IV.11.1. Tratamiento del mieloma resistente a los agentes alquilante	32
IV.11.2. Tratamiento de las recaídas	32
IV.11.3. Inducción a la terapia en pacientes no elegible para trasplante	33
IV.11.4. Trasplante autólogo de stem cell	33
IV.11.5. Doble trasplante	34
IV.11.6. Trasplante alogénico	34
IV.11.7. Terapia de mantenimiento	34
IV.11.8. Talidomida	35
IV.12. Cuidados de soporte y tratamiento especial	37
IV.12.1. Formas especiales de mieloma	38
V. Operacionalización de las variables	47
VI. Material y Métodos	48
VI.1. Tipo de estudio	48
VI.2. Demarcación geográfica	48
VI.3. Universo	48
VI.4. Muestra	48
VI.5. Criterios de inclusión	48
VI.6. Criterios de inclusión	49
VI.7. Instrumento de recolección de datos	49
VI.8. Procedimiento	49
VI.9. Tabulación	49
VI.10. Análisis	50
VI.11. Aspectos éticos	50
VII. Resultados	51
IX. Discusión	62
X. Conclusiones.	63
XI. Recomendaciones	64
XII. Referencias	65
XIII. Anexos	72

XIII.1. Cronograma	72
XIV. Instrumento de recolección de la información	73
XV: Costos y recursos	75

RESUMEN

Se trató de un estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal en los pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador B. Gautier durante el período de dos (2) años, julio 2017-junio 2019. El 41.7 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 60 a 69 años, el 66.7 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino, el 50 por ciento de los pacientes eran de zona rural, el 83.3 por ciento de los signos y síntomas presentados por los pacientes fue el dolor óseo, el 58.3 por ciento del estadio clínico presentado por los pacientes fue IIIA, el 41.7 por ciento de los pacientes presentaron un ISS en III, el 25 por ciento de los pacientes presentaron un % entre 31 a 40%, el 91.7 por ciento de los isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo en los pacientes fue IGG, el 91.7 por ciento de los isotipo cadena ligera en citometría de flujo en los pacientes Kappa (K), el 91.7 por ciento de la molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo por los pacientes CD56 y CD 138 (sindecan – 1).

Palabras clave: isotipos, inmunoglobulinas, cadenas ligeras detectadas, mieloma múltiple sintomático.

ABSTRACT

It was a prospective, descriptive, cross-sectional study in patients who were diagnosed with multiple myeloma at the Dr. Salvador B. Gautier hospital during the period of two (2) years, July 2017-June 2019. 41.7 percent of the patients were aged between 60 to 69 years, 66.7 percent of the patients were male, 50 percent of the patients were from rural areas, 83.3 percent of the signs and symptoms presented by the patients was bone pain, 58.3 percent of the clinical stage presented by the patients was IIIA, 41.7 percent of the patients presented an ISS in III, 25 percent of the patients presented a% between 31 to 40%, 91.7 percent of the immunoglobulin isotype in flow cytometry in patients was IGG, 91.7 percent of the light chain isotype in flow cytometry in patients Kappa (K), 91.7 percent of the cell adhesion molecule determined in c flow itometry by patients CD56 and CD 138 (syndecan-1).

Key words: isotypes, immunoglobulins, detected light chains, symptomatic multiple myeloma.

I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de las células plasmáticas, cuya acumulación en la médula ósea y la producción de inmunoglobulina monoclonal, conllevan a la destrucción del hueso y la insuficiencia del tejido hematopoyético. La Sociedad Americana del Cáncer estimó 21.700 nuevos casos de MM en Estados Unidos en 2012, con 10.710 muertes, con edad media de afectados de 62 años para los hombres (75 % mayores de 70 años) y 61 años para las mujeres (79% mayores de 70 años). La tasa de supervivencia a 5 años en base a datos epidemiológicos aumentó de 25 % en 1975 al 34% en 2003, debido a las opciones nuevas y más eficaces pautas de tratamiento disponibles. Los recientes avances en el tratamiento incluyen el uso de Talidomida, Lenalidomida, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib.

Es incluido por la World Health Organization (WHO) dentro de las enfermedades neoplásicas de tejido linfóide. Representa el 1 por ciento de los nuevos casos de cáncer en USA⁴⁷, con una incidencia de 3 por cada 100,000 habitantes. En República Dominicana no hemos encontrado información sobre incidencia.

La enfermedad se caracteriza por lesiones osteolíticas/dolor óseo, fallo renal, anemia e hipercalcemia. Las manifestaciones clínicas del mieloma varían como resultado de la biología heterogénea. Existe en la enfermedad una gran complejidad cariotípica y de factores moleculares en el microambiente medular vinculados a la progresión de esta enfermedad y su respuesta a tratamiento. Ninguna etiología específica ha sido encontrada, pero se han descrito algunos factores predisponentes (radiación, estimulación antigénica crónica, exposición a productos químicos, virus).

Los nuevos criterios diagnósticos requieren la presencia al menos de 10 por ciento de células plasmáticas en el examen de médula ósea, proteína monoclonal en el suero u orina y la presencia de daño orgánico final.⁴

El diagnóstico diferencial de mieloma múltiple incluye Gammapatía de significado indeterminado (MGUS), *Smoldering Myeloma* (asintomático), Amiloidosis primaria, Plasmocitoma solitario, Linfoma de bajo grado, LLC y carcinoma metastático. Los recientes avances han identificado nuevos

marcadores pronósticos, los cuales unidos a los marcadores ya establecidos ayudan a la determinación de sobrevida de cada paciente.

El propósito de la presente investigación es conocer los isotipos más frecuentes de inmunoglobulinas y de cadenas ligeras secretadas en paciente con mieloma Mieloma múltiple en el Departamento de Hematología de Hospital Dr. Salvador B. Gautier IDSS. En República Dominicana no hemos encontrado investigaciones en este aspecto. En la revista médica de Chile en 2007 encontramos una investigación elaborada por Guillermo Conte L y col. sobre “Mieloma múltiple en Chile. Características clínicas y de sobrevida” donde valoraron los tipos de inmunoglobulinas monoclonal y cadenas ligeras como parte de su estudio.

I.1. Antecedentes

Cepeda Luís Alberto (2019), 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 gammopatías 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.⁴⁹

Rellano Aroca María Del Carmen (2020) en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal en el periodo de enero 2015 a enero 2019. Se incluyeron 151 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple. La mortalidad general fue de 39.1%. La media de supervivencia fue 27.7 meses. Los esquemas de primera línea basados en Talidomida se usaron en el 73.1%, y Bortezomib se usó en el 18.5%. La remisión parcial fue la principal respuesta terapéutica en el 30.5% de pacientes. Las complicaciones asociadas al tratamiento fueron principalmente neuropatía periférica, trastornos infecciosos respiratorios y urinarios. Solo el 4.8% recibió trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El riesgo de mortalidad se incrementa con la edad (OR: 1.573, $p=0.047$), cariotipo hipodiploide (OR: OR: 3.090, $p=0.05$), Estadio III (OR: 3.026, $p=0.044$), componente M tipo IgG (OR: 2.352, $p=0.013$), hipercalcemia (OR: 1.610, $p=0.018$), hipoalbuminemia (OR: 2.541, $p=0.012$) e incremento de beta 2 microglobulina (OR: 3.192, $p=0.04$). Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron similares a la literatura internacional.⁵⁰

Howland-Álvarez I, Cruz-Gómez Y, Zambrano-Mera JG. (2018) Analizaron la relación entre las bandas monoclonales detectadas en la electroforesis de proteínas séricas y el daño renal. Materiales Y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo efectuado a partir de la revisión de los resultados de electroforesis de proteínas efectuado en el Laboratorio de Diagnóstico Clínico del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de La Habana, Cuba, entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Criterios de inclusión: pacientes con componente monoclonal detectado en la electroforesis y confirmado por inmunofijación, y pacientes sin componente monoclonal en la electroforesis de proteínas, pero detectado en la inmunofijación realizada por impresión diagnóstica de mieloma múltiple. Los estudios de electroforesis de proteínas en suero y orina de 24 horas se efectuaron en gel de agarosa, con el sistema automatizado Hydrasys 2 (Sebia®). Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, χ^2 y t de Student. Se consideró estadísticamente significativo el IC95% ($\alpha = 0.05$). Resultados: Se registraron 73 pacientes con gammapatías monoclonales. En 17 se reportaron concentraciones de inmunoglobulinas en los límites de referencia. La mayoría de los pacientes tuvo concentración elevada de creatinina en suero (129 ± 46

µmol/L), aunque solo 7/73 tenía diagnóstico de insuficiencia renal asociada con el componente monoclonal. La concentración de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), según sus valores de referencia, se relacionó con el tipo de componente monoclonal detectado. Se encontró un caso de mieloma IgD, con inicio de insuficiencia renal y estudio de electroforesis de proteínas séricas normal.⁵¹

1.2. Justificación

El mieloma múltiple actualmente es considerado como la segunda neoplasia hematológica más común, sólo superado por el Linfoma No Hodgkin. Representa un 1.4 por ciento de todos los cánceres, y el 10 por ciento de las malignidades hematológicas. Según los datos de la American Cancer Society, en Estados Unidos se reporta un estimado de 32,110 casos nuevos de mieloma múltiple para el año 2019, mostrando así un aumento en comparación con los datos recopilados en el 2014, donde se registraron 24,050 casos con diagnóstico de novo de mieloma múltiple.

A pesar de que en República Dominicana no se conocen datos epidemiológicos precisos sobre casos nuevos de mieloma múltiple en la actualidad, en nuestra práctica diaria observamos un aumento notorio de los casos nuevos evaluados por consulta, y observamos algunas características diferentes a las descritas en los diferentes textos. Por ejemplo: pacientes menores de 40 años de edad, pacientes con manifestaciones iniciales diferentes, entre otros.

Por todo lo antes expresado, es importante determinar los tipos de inmunoglobulinas y de cadenas ligeras detectadas en la citometría de flujo, con fines de relacionar las variaciones en la presentación del cuadro clínico del mieloma, su aumento en frecuencia y la evolución de los mismos. Dichos pacientes se beneficiarán de este estudio, pues con la detección de los isotipos de inmunoglobulinas y de cadenas ligeras, además del porcentaje de células plasmáticas, podremos determinar el pronóstico según el cuadro clínico y los índices de estadiaje, y de esta forma se administrará la mejor opción terapéutica posible.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple es caracterizado por la proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal o una cadena ligera en la mayoría de los casos de manera parcial o total, rara vez se producen combinaciones de las mismas. En el 3% de los casos la proteína monoclonal no es secretada, esto se conoce como mieloma no secretor.

Dicha inmunoglobulina puede ser determinada en suero mediante electroforesis de proteínas por inmunofijación; pero para la determinación intracelular de la inmunoglobulina monoclonal y de las cadenas ligeras que se producen en la enfermedad es necesario el análisis inmunocitoquímico o citometría de flujo.

Teniendo en cuenta la citometría de flujo para determinar el isotipo de inmunoglobulina y/o cadena ligera, la determinación de moléculas de adhesión celular que desempeñan un papel importante en la diseminación del tumor y en la traducción de señales importantes para la proliferación y/o diferenciación, nos preguntamos:

1. ¿Cuál es la inmunoglobulina monoclonal intracelular más frecuente encontrada en la citometría de flujo de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador B. Gautier en el período julio 2018-junio 2019?
2. ¿Cuál es la cadena ligera intracelular más frecuente encontrada en la citometría de flujo de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador B. Gautier en el período julio 2018-junio 2019?
3. ¿Cuáles moléculas de adhesión celular determinadas en la citometría de flujo se encuentran expresadas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador B. Gautier en el período julio 2018-junio 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Identificar los isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en período de julio 2018 - junio 2019.

III.2. Específicos

1. Determinar la frecuencia de pacientes afectados por cada isotipo de inmunoglobulina en las citometrías de flujo (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE).
2. Establecer la frecuencia de cadenas ligeras en las citometrías de flujo [λ (lambda) y κ (kappa)].
3. Conocer las moléculas de adhesión celular expresadas por las células plasmáticas en estos pacientes.
4. Identificar el sexo y la edad de afectación de los pacientes.
5. Enumerar las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico.
6. Describir el porcentaje de plasmocitosis medular al momento del diagnóstico en la biopsia de medula ósea.
7. Establecer el estadio clínico Durie-Salmon y el ISS de cada paciente al momento del diagnóstico.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Definición

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad maligna de células B, caracterizada por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea y producen una inmunoglobulina monoclonal de manera parcial o total.¹

Las gammopatías monoclonales (GM) engloban a un conjunto de trastornos caracterizados por la proliferación de un clon de células B en sus últimos estadios madurativos, las células plasmáticas (CP) y los linfoplasmocitos.¹⁻³ Conviene diferenciar dos conceptos dentro de las GM, el de proliferación clonal, como sucede en la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que puede desarrollarse durante muchos años sin requerir ningún tratamiento, únicamente observación, y el de proliferación neoplásica maligna, siendo el mieloma múltiple (MM) su ejemplo más paradigmático.⁴ En condiciones fisiológicas las CP son las responsables de la inmunidad humoral; ya que producen y secretan las inmunoglobulinas o anticuerpos cuya función es unirse a un antígeno para desactivar o eliminar toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas y nocivas para el organismo.⁵ La clona celular anómala produce una inmunoglobulina, o bien un fragmento de ella, de forma idéntica y homogénea, que se manifiesta en el proteinograma electroforético como una banda densa, estrecha y picuda, llamada componente monoclonal (CM).^{6,7}

El antiguo término de “paraproteína” ya no es adecuado por presuponer, de forma errónea, que la inmunoglobulina monoclonal es anómala a nivel funcional o estructural; se prefiere denominarla proteína monoclonal.⁸ El CM es un marcador tumoral natural, de forma que sus variaciones en un mismo paciente reflejan con bastante exactitud la magnitud de la masa clonal proliferante;⁹ no obstante en las fases finales del MM puede perderse esta correlación por desdiferenciación celular.¹⁰ La incidencia de las GM ha aumentado en los últimos años, ya que se realizan con frecuencia analíticas a sujetos sanos que incluyen un estudio electroforético sérico y, por otra parte, al aumento en la esperanza de vida.¹¹

IV.2. Historia

El 15 de abril de 1844 fue ingresada al Hospital Saint Thomas en Londres, la Sra. Sarah Newbury, de 39 años de edad, quien había sido paciente del Dr. Samuel Solly (1805-1871) desde octubre de 1843, por presentar dolores óseos generalizados y fracturas múltiples que había padecido en el curso en los últimos cuatro años. Al momento de su ingreso, manifestaba mal estado general, con fracturas localizadas en ambos fémures, clavículas, radio y cúbito derecho, y deformidad de las costillas y de la columna vertebral.³

Dicha paciente tuvo una mala evolución y murió de <<asfixia>> cinco días después del internamiento. Solly recolectó orina de la paciente y encontró que contenía grandes cantidades de “fosfato de lima entre tres y cuatro veces lo de una orina normal”.³

El estudio postmortem, realizado por el Dr. Solly y el Dr. Birquet del Hospital Guy reveló múltiples fracturas y material grumoso rojo en la médula de los huesos. Ellos mismos examinaron microscópicamente el «material grumoso» y describieron dos tipos de células: el primero de células redondas con núcleos y nucléolos, pero pocas en número; y el segundo de células con bordes distintivos marcadamente, con un halo central claro englobando un núcleo brillante central, rara vez dos.³

En septiembre de 1844 el Sr. Thomas Alexander McBean, de 45 años de edad, comerciante de Londres, mientras estaba de vacaciones presentó como un chasquido en el pecho y cayó en una intensa agonía; siendo tratado por el Dr. Thomas Watson con medidas de soporte (supresión del dolor y aplicación de sanguijuelas), esto mejoró considerablemente su dolor por seis meses. En septiembre de 1845 el dolor recurrió y subsecuentemente empeoró.³

Luego, en octubre de 1845 el Dr. Thomas Watson buscó una segunda opinión de un amigo, el Dr. William Macintyre de 53 años de edad, quien examinó la orina de Sr. McBean, pero no encontró evidencia de azúcar. Ambos enviaron una muestra de orina al Dr. Henry Bence-Jones de 31 años de edad, quien tenía reputación de patólogo químico; Bence Jones después de revisar la orina confirmó el encuentro de que la adición de ácido nítrico produjo un precipitado que fue redissuelto por calor y formado de nuevo por el frío.^{3,4}

Bence Jones concluyó que el paciente excretó 67 gramos (g) de proteína por día y concluyó que la proteína fue específicamente deutóxido hidratado de albúmina. De este modo la proteína de Bence-Jones fue descubierta.^{3, 4}

Mr. Thomas Alexander McBean murió el 1 de enero de 1846. En la autopsia las costillas se encontraron blandas, a punto de quebrarse y fácilmente cortadas con un cuchillo. Las costillas anteriores estaban ocupadas por una sustancia gelatiniforme de color rojo sangre.³

Un fragmento de costilla fue enviado al Dr. John Dalrymple, quien encontró una sustancia roja gelatiforme que al análisis microscópico había células nucleadas que constituían el volumen de la masa gelatiniforme, la mayoría eran redondas u ovaladas y cerca de dos veces la mitad del promedio de una célula sanguínea conteniendo de uno a tres núcleos, cada uno con un nucléolo brillante.³

Dalrymple y Macintyre creían que la alteración primaria era una enfermedad maligna primaria de los huesos. En el 1850 Macintyre describió las características de la «proteinuria», fue Bence-Jones que puso énfasis en que dicho hallazgo era importante en el diagnóstico del antes llamado *mollities ossium*.³

El término mieloma múltiple fue introducido por un médico ruso llamado J von Rustizky en 1873, durante una autopsia de un masculino de 47 años de edad él encontró ocho tumores separados en la médula ósea lo cual designó como mieloma múltiple (o tumores múltiples medulares). En Rusia, en honor al galeno, se conoce esta patología como “enfermedad de von Rustizky”.^{3, 4}

Sin embargo, en Alemania, este trastorno se denomina «enfermedad de Kahler» por el Dr. Otto Kahler, quien en el año 1888 reportó otro caso de mieloma múltiple en el Dr. Loos, un médico de 46 años de edad, cuyos primeros síntomas se presentaron en 1879 y consistieron en dolor repentino y severo en la parte superior derecha del tórax el cual fue agravado por la respiración profunda con dolor intermitente agravado por el ejercicio en las costillas, espina dorsal, hombro izquierdo, parte superior del brazo y la clavícula derecha.^{3, 4}

Todo esto se acompañó de albuminuria y palidez. Kahler notó que la costilla inferior del paciente tocaba la cresta iliaca y que por la cifosis, el mentón estaba en contacto con el esternón, lo cual le produjo una úlcera en este sitio.³

El 26 de agosto de 1887 el Dr. Loos murió, y en la autopsia se descubrió una gran célula redonda en la masa encontrada en las costillas y en las vértebras torácicas. Kahler reconoció que la proteína urinaria tenía las mismas características de la descrita por Bence-Jones, y que esto diferenciaba el mieloma de la osteomalacia.³

En Italia, esta neoplasia es conocida como «enfermedad de Bozzolo», en honor al médico italiano Camillo Bozzolo.⁴

Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer introdujo el término célula plasmática en 1875.^{3,4} Ehrlich y Westphal dividieron esta célula en eosinófilas, violetófilas (células cebadas) e incoloras.³ Santiago Ramón y Cajal caracterizó la célula plasmática en 1890 en un estudio de condiloma sifilítico.^{3,4} En 1895, Tamas von Marschalkó describió la característica esencial de la célula plasmática incluyendo el bloqueo de cromatina el núcleo excéntrico, un área pálida perinuclear correspondiente al aparato de Golgi, y un citoplasma esférico o irregular.³

El primer caso de mieloma múltiple en los Estados Unidos fue publicado por los doctores Herrick y Hektoen en 1894.⁴

En 1900 James Homer Wright describió un masculino de 54 años de edad con mieloma múltiple y que el tumor consistía en células plasmáticas.^{3, 4} Él enfatizó que la neoplasia no se originaba de las células de la médula roja colectivamente, sino de un tipo de células, la célula plasmática. Este paciente fue probablemente el primero en quien los rayos X revelaron cambios en las costillas y así contribuyó al diagnóstico de mieloma múltiple.³

En 1903 Weber y colaboradores concluyeron que la proteína de Bence-Jones se producía en la médula ósea, que su significado era fatal y que siempre, o casi siempre, era indicativo de mieloma múltiple.⁴ En 1922, Bayne-Jones y Wilson reconocieron dos grupos distintos de proteína de Bence-Jones.³

En 1929 una aspiración esternal de médula ósea fue reportada por Arinkin, con lo cual se aumentaba considerablemente el reconocimiento pre-mortem del mieloma múltiple, y considerando el aspirado de médula como método diagnóstico esencial para el mieloma múltiple, mientras que en el 1928, Perlzweig y colaboradores reconocieron la hiperglobulinemia.⁴

En 1937, Tiselius uso una técnica de electroforesis para separar las globulinas séricas en tres componentes, designados como alfa, beta y gamma. Dos años más tarde, en 1939, junto con Kabat, Tiselius localizó actividad de anticuerpo en la fracción gamma de la proteína plasmática. En este mismo año, Longsworth y colaboradores utilizaron la electroforesis como método para diagnosticar el mieloma múltiple, y demostraron la existencia del pico monoclonal en esta patología.³

Bayrd y Heck describieron 83 casos con resultados histológicos de mieloma múltiple examinados en la clínica Mayo en diciembre de 1945. En 1953, Grabar y Williams describieron la inmunoelectroforesis, facilitando el diagnóstico de mieloma múltiple.⁴

En 1956, Korngold y Lipari demostraron la relación entre la proteína de Bence-Jones y la proteína sérica del mieloma múltiple, y que la orina de los pacientes con mieloma múltiple tenían dos proteínas antigénicas diferentes, y en honor a estos dos investigadores, por las iniciales de sus apellidos, se designaron como Kappa y Lambda.^{3,4}

En 1962, Edelman y Porter demostraron que la cadena ligera preparada del suero de un mieloma múltiple IgG y la proteína de Bence-Jones de la orina del mismo paciente fueron idénticas en cuanto a secuencia de aminoácidos.³

IV.3. Etiología.

La etiología del MM y sus mecanismos de progresión aún son desconocidos. Varios reportes epidemiológicos demostraron un riesgo elevado de MM en familiares de primer grado de individuos afectados por discrasia de células plasmáticas. Además, el MM se asocia con un riesgo elevado de cáncer de próstata, melanoma, linfoma no Hodgkin, y leucemia linfocítica crónica. Estudios de asociación de genomas han identificado seis polimorfismos de nucleótido simple en los cromosomas 2p23.3, 3p22.1, 3q26.2, 6p21.33, 7p15.3, 17p11.2, y 22q13.1 que son asociados al riesgo de MM.¹

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre un elevado índice de masa corporal y riesgo de MM. De manera específica, los individuos obesos tienen niveles más elevados de citoquinas, tales como la interleucina 6 (IL6) y el factor de crecimiento similar a insulina 1 [*insulin-like*

growth factor (IGF-1)], las cuales también son producidas por los adipocitos y son un potente factor de crecimiento para las células plasmáticas.¹

No se han observado asociaciones con alguna dieta en particular, alcoholismo o tabaquismo. La exposición ocupacional a pesticidas, solventes orgánicos como benceno, derivados del petróleo o estireno, o radiación crónica se han asociado con MM en algunos estudios, pero refutado en otros.¹

La exposición a radiación aguda, por ejemplo en sobrevivientes a la bomba atómica, incrementa la tasa en general de gammapatía monoclonal (GM) o de MM después de 15 a 20 años, y acelera la conversión de GM a MM. Las personas expuestas a madera fresca, aserrín o que trabajaban en ebanisterías tuvieron un riesgo incrementado de padecer MM en algunos estudios.¹

Las asociaciones entre las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, anemia perniciosa) o las infecciones por VIH o Hepatitis C con el riesgo de mieloma se han propuesto, basándose en un estudio retrospectivo entre militares norteamericanos de sexo masculino.¹

IV.4. Patogenia

El MM es una proliferación de células linfoides de aspecto maduro. En la mayoría de los casos las células plasmáticas malignas son fenotípicamente IgC+, IgS-, CD138+ (Syndecan-1), y expresan CD19- y CD56+, lo que las diferencian de las células plasmáticas normales, que expresan CD19+ y CD56-.²

Pueden tener, además, expresión variable de otros antígenos de línea B o de otras líneas hematopoyéticas (CD10, CD20, CD22, CD34, CD117). La proporción de células plasmáticas de fenotipo normal (CD19+, CD56-) o patológico (CD19-, CD56+) contribuye a diferenciar el MM de la gammapatía monoclonal de significado incierto.²

Se ha identificado a la interleuquina 6 (IL6) como el factor crucial para la proliferación de células mielomatosas tanto *in vivo* como *in vitro*. Los anticuerpos anti-IL6 bloquean el crecimiento de las células plasmáticas. También se ha identificado que el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) desempeña un papel determinante en la patogenia del MM.²

La baja capacidad proliferativa de las células plasmáticas mielomatosas ha dificultado en gran medida los estudios citogenéticos en el MM. Bajo

estimulación con citocinas el rendimiento de la citogenética convencional aumenta hasta un 50-60%. Existen dos actuaciones complementarias a la citogenética convencional: a) hibridación in situ fluorescente (FISH) y b) la hibridación genómica comparada (HGC).²

En el MM las alteraciones más frecuentes son los cambios numéricos complejos con ganancias (especialmente 3, 5, 9 y 11) o pérdidas (particularmente 8,13 y 16) de cromosomas, así como cambios estructurales del cromosoma 1.²

El rol de la angiogénesis ha sido bien demostrado para el MM, donde la alta densidad de los microvasos fue asociada con pronóstico inferior. Factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial uno (VEGF-1) son expresado por la célula del mieloma y VEGF receptores (Flt-1) están presentes en la células endoteliales.²

IV.5. Epidemiología

La incidencia de MM es de 4 casos nuevos por 100,000 habitantes por año.² El MM representa el 1.4 por ciento de todas las neoplasias y algo más del 13 por ciento de todas las hemopatías malignas.¹ En los Estados Unidos, el riesgo de padecer MM en el transcurso de la vida es de 1 en 132 (0.76%).⁶

Según la Sociedad Americana del Cáncer,^{6, 7} se estima que para el año 2019 serán diagnosticados 32,110 casos nuevos de MM, de los cuales aproximadamente 12,960 morirán. Presenta una supervivencia a los 5 años de un 50 por ciento posterior a tratamiento.

Afecta más frecuentemente a los hombres que a las mujeres, con una relación 1.6:1, y el riesgo de padecer MM se duplica en individuos de raza africana más que en los de descendencia europea. En el caso contrario, es menos prevalente en individuos de descendencia japonesa y latina.¹

La edad al momento del diagnóstico se sitúa entre los 65 y los 74 años de edad, con una media alrededor de los 65 años.^{1, 2} Sólo el 4 por ciento de los casos ocurren antes de los 45 años de edad.¹

IV.6. Diagnóstico

IV.6.1. Clínico

A pesar de que los pacientes con mieloma múltiple pueden presentarse con otros síntomas como dolor óseo, tendencia al sangrado o neuropatía periférica, las principales manifestaciones clínicas conforman parte de los criterios con el acrónimo CRAB (por sus siglas en inglés de *calcium, renal dysfunction, anemia and bone injury*), caracterizados por hipercalcemia, afectación renal, anemia y lesiones óseas.

Estos signos y síntomas generalmente resultan del efecto de masa, o de las proteínas o citoquinas secretadas por las células tumorales, o de las proteínas o citoquinas secretadas por las células tumorales, o células accesorias normales bajo la influencias de producto de células tumorales. ²

Criterios CRAB		
Letra	Significado	Síntoma
C	<i>Calcium</i>	Hipercalcemia
R	<i>Renal dysfunction</i>	Insuficiencia renal
A	<i>Anemia</i>	Anemia
B	<i>Bone injury</i>	Lesiones óseas

Dolor óseo

Varios autores afirman que el dolor óseo es la manifestación clínica más frecuente, apareciendo de un 60 a un 70 por ciento de los casos. Se localiza de inicio a nivel de la espalda y las costillas que empeoran con los movimientos y en la noche, en menor frecuencia se encuentran en las extremidades. Si el dolor es localizado y persistente, se debe sospechar de una fractura patológica.^{1,2,8}

El dolor resulta más frecuentemente de compresión vertebral, fracturas en los sitios de osteopenia o más típicamente, lesiones líticas en el hueso. Estas últimas se producen debido a una excesiva activación del factor osteoclasto (OAF), actividad exagerada de la interleucina uno beta (IL1- β), factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) y/o interleucina seis (IL6), segregados por las células tumorales proliferantes. ^{2, 8}

Estos factores inhiben la actividad compensatoria osteoblástica, aumento de la actividad osteoclástica, conllevando a osteoporosis, osteólisis y fracturas óseas. Dichas lesiones son responsables de la hipercalcemia, que se observa en un tercio de los pacientes con mieloma.¹⁰

Las lesiones líticas se localizan con frecuencia en los huesos con médula ósea roja abundante, dígase huesos del cráneo, costillas, pelvis, vértebras y epífisis de los huesos largos, lugares donde se produce la hematopoyesis.⁸

Cuando la infiltración se presenta en un solo hueso, aparece como un plasmocitoma óseo solitario, y puede conllevar a compresiones neurológicas.¹⁰

IV.6.2. Anemia

La anemia se debe a la insuficiencia medular causada por la infiltración de las células plasmáticas en la médula ósea.⁸ Anteriormente se evidenciaba la anemia en el 25 al 32 por ciento de los casos de mieloma múltiple,^{2, 9} pero los últimos registros en Estado Unidos han determinado la presencia de dicho signo en dos tercios de los casos (75%).

La anemia ocurre debido a que, como consecuencia de la infiltración, existe una respuesta insuficiente a la eritropoyetina, por la producción de citoquinas tales como IL1, TNF- β , Fas ligando, proteína inflamatoria del macrófago 1 alfa (MIP-1 α) o el ligando inductor de apoptosis relacionado al factor de necrosis tumoral (TRAIL, por sus siglas en inglés), los cuales producen apoptosis de eritroblastos.¹

Otras causas de la deficiente respuesta a la eritropoyetina son la hiperviscosidad sérica y la disfunción renal concomitante. Además, la insuficiencia medular puede producir otras citopenias, como trombocitopenia o leucopenia, aunque estas son menos comunes.^{1, 9, 10}

IV.6.3. Infección

Los pacientes con mieloma múltiple padecen de infecciones recurrentes debido a la disfunción de la inmunidad innata y adquirida, ya que hay aumento de la inmunoglobulina alterada, pero a la vez disminuyen las inmunoglobulinas normales.^{1,8}

Esto ocurre por la producción por parte de las células plasmáticas tumorales de factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), IL-6 e IL-10. El TGF- β y la IL-10

suprimen las vías autocrinas de la IL-2, bloqueando las respuestas antitumorales de los linfocitos T y estimulando la proliferación celular T-reguladora. Además, sustentan el fenotipo inmaduro de las células dendríticas, reduciendo su expresión de moléculas coestimuladoras, y p[or tanto, su capacidad estimuladora de antígeno. Por su parte, la IL-6 también inhibe la producción de células dendríticas de los progenitores CD34+.¹

También existen otros factores que influyen en la recurrencia de infecciones, tales como la utilización de quimioterapias (agentes citotóxicos, glucocorticoides, lenalidomida), dependiendo el tipo y la duración; también influyen los factores físicos como la edad, comorbilidades, hipoventilación secundaria a fracturas patológicas, catéteres vasculares permanentes y daño de la integridad de mucosas.¹

Todo esto conlleva al aumento de riesgo de infecciones, principalmente por agentes encapsulados, como consecuencia de la hipogammaglobulinemia. Las infecciones más frecuentes son neumonía y pielonefritis. Dentro de los agentes causales se mencionan:

1. Pulmón: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Klebsiella pneumoniae*.
2. Riñón: *Escherichia coli*.^{1,8}

IV.6.4. Nefropatía.

La elevación de los niveles de creatinina (mayores de 1.5 a 2 mg/dL) se evidencia en 30 al 50 por ciento de los pacientes con mieloma, mientras que el daño renal evidente con requerimientos de hemodiálisis ocurre en el 10 % de los pacientes. La insuficiencia renal depende principalmente de dos factores:

1. Nefropatía moldeada del mieloma (riñón del mieloma): aquí la capacidad de absorción tubular de las cadenas ligeras se sobresatura, conllevando a la formación de moldes tubulares en el túbulo contorneado distal, causando obstrucción de dicho túbulo y parte del asa de Henle, iniciando una gran reacción y produciendo nefritis intersticial y fibrosis. Las cadenas ligeras se unen a la uromodulina (también llamada proteína de Tamm-Horsfall), y añadiendo el ambiente ácido de la nefrona distal y la presencia de cloruro de sodio, conlleva a la formación de dichos moldes tubulares.

2. Hipercalcemia: causa depleción de volumen, natriuresis y vasoconstricción renal, elevando el riesgo de azoemia prerrenal. Además, puede producir depósitos de calcio intratubular, incrementando así la toxicidad de las cadenas ligeras filtradas o causar una forma reversible de diabetes insípida nefrogénica.^{1,8}

Existen otros factores asociados a la nefropatía en el mieloma múltiple, tales como hiperuricemia, amiloidosis, pielonefritis de repetición, síndrome de hiperviscosidad, consumo de AINE e infiltración del riñón por células plasmáticas.⁸

IV.6.5. Enfermedad extramedular

Según la nueva definición en Hematología de Williams,¹ es la presencia de un infiltrado clonal de células plasmáticas fuera de la médula ósea, siempre y cuando dicho infiltrado se encuentre distante a estructuras óseas o de tejidos blandos adyacentes.

Es poco común al momento del diagnóstico. De hecho, se ha visto que sólo el seis al siete por ciento de los pacientes con mieloma ha presentado enfermedad extramedular como hallazgo en los estudios de imágenes como la resonancia magnética o la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT). Puede localizarse en hígado, nódulos linfáticos, bazo, riñón, meninges, mama y zonas cutáneas.¹

Siempre se asocia con niveles séricos de LDH elevados y pobre respuesta al tratamiento. De hecho, se ha especulado que el uso de melfalán a alta dosis y terapias de salvamento modernas aumentan la incidencia de enfermedad extramedular debido a la duración del tratamiento, surgimiento de células dormidas, y la pobre penetración de los medicamentos a zonas como el sistema nervioso central.¹

IV.6.6. Neuropatía.

Las anomalías neurológicas son generalmente causadas por crecimiento regional del tumor, compresión del cordón espinal nervio craneal o depósito de amiloide (vasa nervorum; pero puede ser visto en mieloma osteosclerótico, algunas veces como parte del complejo síndrome POEMS (polineuropatía,

organomegalia, endocrinopatía y gammapatía monoclonal. Los mecanismos humorales y celulares de este síndrome peculiar son desconocidos.¹

IV.6.7. Hiperviscosidad

Ocurre en menos del 10% de los pacientes con mieloma, siendo más frecuente en la macroglobulinemia de Waldeström. Esto se debe a que los casos de mieloma tipo IgM son menos frecuentes, siendo esta inmunoglobulina la de mayor viscosidad intrínseca. Es muy común el sangrado cutáneo o de mucosas, en conjunto con visión borrosa, cefalea, vértigo, mareo, nistagmo, sordera y ataxia. Los problemas circulatorios que afectan la circulación cerebral, pulmonar, renal rara vez sobrevienen en presencia de alta viscosidad sanguínea.¹

Puede observarse también en casos de mieloma tipo IgG3 y en mieloma IgA, éste último en menor frecuencia. Existe una correlación entre los síntomas clínicos y la viscosidad relativa del suero, pero la relación entre los niveles de inmunoglobulina sérica y los síntomas no es consistente.^{1, 8}

IV.6.8. Hipercalcemia

Se encuentra en el 15 por ciento de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple, es la segunda causa de nefropatía en esta patología. Además, puede causar astenia, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, estreñimiento y confusión.^{1, 8} A nivel cardíaco puede prolongar la fase de meseta en el potencial de acción, lo que se registra en el electrocardiograma como un acortamiento del intervalo Q-T y supradesnivelación del segmento S-T.

La hipercalcemia en estos pacientes se produce como resultado de la liberación del calcio a nivel óseo dado por las lesiones osteolíticas.

IV.6.9. Otras manifestaciones clínicas

A pesar de que los síntomas y signos previamente detallados son característicos del mieloma múltiple, dicha patología se comporta de manera heterogénea, ya que puede debutar de diferentes maneras. Por ejemplo, el 25 por ciento de estos pacientes debutan con pérdida de peso, otros debutan con paraparesia o paraplejia, mareos, e incluso tos.

En otros casos, estos pacientes pueden debutar con manifestaciones clínicas raras, que en los libros de texto y guías no se encuentran descritos. Pineda Galindo y colaboradores¹² reportaron un caso en la ciudad de México, hace 2 años, de una paciente que presentó como manifestación clínica inicial púrpura de Henoch-Schönlein, y luego de ser investigada más a fondo, mediante los hallazgos clínicos y de laboratorio, fue diagnosticada con mieloma múltiple IgA lambda estadio IIIB.

En resumen, debemos tomar en cuenta que, para determinar la presencia de mieloma múltiple, se deben seguir los siguientes criterios establecidos por la *International Myeloma Working Group (IMWG)*:

1. Plasmocitosis clonal en médula ósea mayor o igual al 10 por ciento o biopsia con plasmocitoma óseo o extramedular.
2. Cualquiera de los eventos definitorios de mieloma:

Daño de órgano blanco:

- Hipercalcemia: calcio sérico mayor de 11 mg/dL o 1 mg/dL por encima del valor normal.
- Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min o creatinina mayor de 2 mg/dL.
- Anemia: hemoglobina menor a 10 g/dL o 2 g/dL por debajo del límite normal.
- Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas detectadas en radiografía convencional, tomografía computarizada, resonancia magnética o PET-CT.

Biomarcadores de malignidad:

- Infiltración plasmocitaria en médula ósea mayor del 60 por ciento
- Relación de cadenas libres involucradas y no involucradas mayor de 100 (implicadas mayores de 100 mg/L).
- Más de una lesión focal mayor de 5 milímetros detectada en resonancia magnética.^{1, 8, 11}

IV.6.10. Laboratorio

Evaluación inicial

Los requerimientos de evaluación mínimos incluyen evaluación del hemograma con diferencial del conteo de leucocitos, inspección del extendido de sangre periférica por la presencia de rouleaux y células circulantes de mieloma, un panel metabólico en suero para detectar hipercalcemia o falla renal, beta-2 microglobulina (β_2 M), proteína C reactiva y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH).¹

Además, se debe incluir electroforesis de proteínas séricas, cuantificación de inmunoglobulinas, análisis de cadenas ligeras libres en suero, y una colección de orina de 24 horas para cuantificar proteínas totales en dicho fluido.¹

Todo esto se complementa con la realización de aspirado y biopsia de médula ósea, la cual debe incluir citogenéticas, citometría de flujo e hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por sus siglas en inglés).¹ Aparte de esto, se debe realizar estudios de imágenes para la detección de lesiones líticas.

Hemograma y frotis de sangre periférica

Es característico encontrar anemia normocítica normocrómica en más de dos tercios de los pacientes con mieloma múltiple, llegando a reportarse niveles de hemoglobina por debajo de 9 mg/dL, mientras que los niveles de leucocitos y plaquetas suelen estar normales. Puede presentarse trombocitopenia, pero la misma puede ser secundaria al tratamiento, por ejemplo el bortezomib, a enfermedades autoinmunes o en fases avanzadas por la mieloptisis, donde suele manifestarse pancitopenia.^{1,2,8}

Estos pacientes presentan elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o eritrosedimentación, aunque la combinación de anemia y aumento de VSG en ancianos también puede aparecer en arteritis de células gigantes.⁸

En el frotis o extendido de sangre periférica suele evidenciarse eritrocitos en rouleaux (en pila de monedas), pero es raro encontrar células plasmáticas, aún en pacientes con mieloma, ya que estas células por lo general infiltran la médula ósea. En caso de que éstas se evidencien en sangre periférica, se debe sospechar más de una leucemia de células plasmáticas.⁸

Estudio de la hemostasia

Puede encontrarse alteraciones en la coagulación, tales como prolongación del tiempo de sangría por la alteración plaquetaria secundaria a la paraproteína, lo que se conoce como enfermedad de von Willebrand adquirida. Esto ocurre debido a la producción de anticuerpos para el factor de von Willebrand (vWF), por la unión de anticuerpos en el dominio de unión del vWF con la Glucoproteína Ib, o interferencia en la unión del vWF con el colágeno.^{1, 8}

A pesar de que el tiempo de sangría se prolonga, el conteo plaquetario, el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de trombina (TT) se encuentran dentro de los límites normales. Los datos de sangrado suelen verse más en mielomas tipo IgA.¹

Puede estar presente en algunos casos la prolongación del TT de manera asintomática, debido a la interferencia de la formación del coágulo de fibrina por la proteína monoclonal.¹

Pruebas bioquímicas

En los pacientes con mieloma puede evidenciarse hipercalcemia, hiperuricemia e hiperviscosidad sérica. La presencia de LDH elevada debe alertar al médico ante la presencia de una enfermedad extramedular. Entre el 30 al 50 por ciento de los pacientes presentan niveles de creatinina por encima de 2 mg/dL, y el aproximadamente el 10 por ciento presenta datos de insuficiencia renal con requerimientos de hemodiálisis.^{1,2,8}

Una de las pruebas más útiles y fundamentales es la beta-2 microglobulina (β_2 M), una proteína de bajo peso molecular que se encuentra en la superficie de todas las células nucleadas, siendo la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad. Su utilidad radica en que es la gran determinante del pronóstico de un paciente con mieloma, ya que su elevación se ha relacionado con una sobrevida menor en estos pacientes.

Burazerovic y Hasanbegovic realizaron un estudio en Turquía con 69 pacientes para determinar el valor pronóstico de la β_2 M en los pacientes con mieloma, y encontraron que los pacientes que mostraron niveles elevados de esta proteína, independientemente de que presentara falla renal o no, mostraban una peor tasa de sobrevida frente a los pacientes con valores normales de la misma.

Electroforesis de proteínas e inmunofijación

Esta es una técnica de laboratorio que consiste en separar las proteínas presentes en sangre o en orina mediante la aplicación de una carga eléctrica sobre una fina capa de agar, la cual desplaza las proteínas según el tamaño, la forma y la carga eléctrica. Luego, se aplica un colorante que fija y tiñe las proteínas, mostrando un patrón de banda característico.

Después las proteínas se muestran en un gráfico donde, según la cantidad de proteínas de un tipo de banda, se expresa en picos (mucha cantidad) o valles (poca cantidad)

Cuando se busca examinar proteínas específicas, se fijan en el gel mediante uso de anticuerpos específicos, se lavan el resto de proteínas, y luego se tiñen. Esto se conoce como inmunofijación.

Cuando se realiza la electroforesis, las proteínas se separan en cinco o seis bandas principales: albúmina, alfa-1, alfa-2, beta (a veces dividida en beta-1 y beta-2) y gamma. En condiciones normales, la albumina presenta el pico más elevado, mientras que las demás proteínas se grafican en valles.

En el caso de los pacientes con mieloma múltiple, se observa la presencia de una banda densa, homogénea, llamada banda monoclonal, y se expresa en la gráfica como un pico en la banda gamma, ya que las inmunoglobulinas son proteínas tipo gamma, que muchas veces sobrepasa el pico de la albúmina. Esta banda monoclonal se encuentra presente en el 85 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple, mientras que en el 15 por ciento restante, la electroforesis se reporta normal o con una pequeña banda.^{1,2,8,10}

La inmunofijación, tanto en sangre como en orina, sirve para determinar el tipo de componente monoclonal y los isotipos de cadenas ligeras y pesadas. Tomando en cuenta esta técnica, se ha determinado la frecuencia de inmunoglobulinas encontradas en el siguiente orden:

1. IgG: 50 al 60 por ciento
2. IgA: 20 al 30 por ciento
3. Cadenas ligeras : 15 por ciento
4. IgD: 2 por ciento
5. No secretor: 1-3 por ciento
6. IgE e IgM: casos excepcionales.^{2,8}

Cuantificación de inmunoglobulinas

Se determina la cantidad de inmunoglobulinas en suero o en orina, y la que presenta la cantidad que sobrepasa por mucho los límites máximos es el tipo de inmunoglobulina segregada por las células tumorales. Para dicha cuantificación, el estudio más realizado es la nefelometría, que consiste en dispersar la radiación de las partículas atravesadas por la luz.

Análisis de cadenas libres en suero

Es una prueba analítica que permite cuantificar los picos monoclonales. Se utiliza para monitoreo de pacientes que presenten una proteína monoclonal en el plasma, para diagnosticar y monitorizar pacientes en los cuales se piensa en un mieloma no secretor, o en aquellos con proteinuria de cadenas libres.^{1,8} Esta técnica ha hecho muchos aportes al diagnóstico y a la evolución del tratamiento del mieloma múltiple. López-Anglada y colaboradores³² investigaron la importancia del análisis de cadenas libres en plasma como medida de pronóstico y de diagnóstico clínico en tres estudios PETHEMA, y determinaron que esta técnica podría tener valor al momento del diagnóstico y posterior al tratamiento, aunque también encontraron que un índice de cadenas libres en plasma mayor de 100 mg/L implicaba menor supervivencia en los pacientes.

Aspirado y biopsia de médula ósea

Mediante este estudio analítico podemos cuantificar el porcentaje de células plasmáticas presentes. Se considera mieloma múltiple cuando el porcentaje de células plasmáticas tumorales representan más del 10 por ciento de la población celular.

Además, esta técnica de estudio debe incluir pruebas especiales tales como inmunohistoquímica, citometría de flujo, prueba citogenética e hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés).¹

Immunohistoquímica y citometría de flujo

Igual que la célula plasmática normal la célula plasmática del mieloma contiene inmunoglobulina citoplasmática. Consistente con la naturaleza clonal de esta célula B maligna, la célula tumoral madura típicamente expresa una

sola cadena pesada y una cadena ligera. La restricción de las cadenas ligeras kappa y lambda puede ser determinada por inmunohistoquímica o por análisis de citometría de flujo de la célula neoplásica.

Martínez Sánchez y colaboradores⁵ realizaron una revisión bibliográfica acerca de la importancia de la citometría de flujo como método diagnóstico para mieloma múltiple, donde confirmaron que este método sigue siendo el más utilizado en la actualidad.

Cuando se unen con el análisis de ADN nuclear, dos parámetros de análisis de citometría de flujo pueden detectar típicamente células tumorales hiperdiploide con cadenas ligeras kappa y lambda en el citoplasma.

Usando los anticuerpos monoclonales apropiados, se ha encontrado que las células del mieloma expresan un amplio orden de marcadores tempranos y tardíos pertenecientes a linajes mieloides, monocítico, eritroide, megacariocítico, células B, células T, o células tipo *natural killer*.

Algunos de estos marcadores son coexpresados con inmunoglobulinas citoplasmáticas, en fenotipos infrecuentes en el desarrollo de células B normales.

La expresión de moléculas de adhesión celular dependientes de maduración (CD56, CD54, o CD138) probablemente juegan un importante papel en la diseminación tumoral y en la transducción de señales importante para la proliferación de la célula tumoral y / o diferenciación.

Además, es posible detectar marcadores como el CD56 o el CD117 como probables marcadores pronósticos en pacientes con mieloma múltiple, según un estudio realizado por Ceran y colaboradores.¹⁶

Citogenética

La baja actividad proliferativa de las células tumorales morfológicamente reconocible explican la gran dificultad en obtener datos citogenéticos, requiriendo las células ser atrapadas en metafase.

En contraste con el ADN aneuploide en la mayoría de los pacientes, los cariotipos anormales son observados en sólo el 30 por ciento de los pacientes con mieloma no tratados.

El cariotipo del mieloma tiene algunas de las más complejas aberraciones cromosómicas observadas en malignidades humanas. Marcados cambios numéricos y estructurales envuelven virtualmente todos los cromosomas. Sin

embargo, estas anomalías no aparecen al azar, y alteraciones únicas específicas en el mieloma aún no han sido identificadas.

Translocaciones comunes en otras células B como t (8; 14), t (14; 18), son observadas en el cinco al 30 por ciento de los pacientes con mieloma con diferentes puntos de roturas. ²

La mayoría de las translocaciones que involucran el cromosoma 14q32 son no equilibradas y comprometen la región de cambio IgH con una multiplicidad de translocación de pareja.

La aplicación del FISH usando los marcadores apropiados ha hecho posible la detección de mayores aberraciones cromosómicas en células en interfase. Esto representa un importante avance desde que la delección del cromosoma 13 ha sido reconocida como un cuadro de laboratorio previo al tratamiento adverso.

En la actualidad se realizan estudios que utilizan diferentes tipos de FISH para detectar anormalidades cromosómicas. Por ejemplo, en un estudio realizado por Ma y colaboradores³³ se utilizó una técnica llamada Target FISH, que consistía en el uso de tinción May-Grünwald-Giemsa con el estudio FISH, con el objetivo de detectar el enriquecimiento de células plasmáticas en pacientes con mieloma múltiple.

Por otro lado, Linardi y colaboradores³⁴ utilizaron un estudio FISH con especificidad para cadenas inmunofluorescentes de inmunoglobulina, llamado clg-FISH, con el cual detectaron anormalidades cromosómicas tales como la delección del cromosoma 13q14, la translocación de los cromosomas 4 y 14 [t (4;14) (p16.3; q32), y delección del cromosoma 17p13.

Proteína de Bence Jones

Se detecta en orina mediante electroforesis utilizando un antisuero específico. La concentración de esta proteína en la orina depende de la masa tumoral y de la función renal. Aunque es cierto que esta proteína se detecta en el 80 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple, cabe destacar que sólo el 20 por ciento de los pacientes con dicha enfermedad manifiestan esta proteína como único componente monoclonal.^{1,2,17,18}

Una prueba de esto es el estudio realizado por Tomaz y colaboradores³⁵ en la ciudad de Paraná, Brazil; donde se utilizó el método de calor para detectar la

proteína de Bence Jones en pacientes con mieloma múltiple, donde se evidenció que dicha proteína sólo estaba presente en el 14.8 por ciento de los mismos, además de que dicha prueba presentaba baja sensibilidad, a pesar de su alta especificidad.

Imágenes

Los pacientes con mieloma múltiple presentan en un 60 a un 70 por ciento lesiones osteolíticas con o sin osteoporosis, y el 10 por ciento presenta osteoporosis intensa.^{1,2,8} Las zonas de mayor afectación son las vértebras, la calota craneana, la pelvis, la caja torácica y los huesos largos.⁸ Para localizar dichas lesiones, es imprescindible realizar estudios de imágenes, los cuales son muy útiles tanto al momento del diagnóstico y la estadificación pronóstica como en las evaluaciones posteriores al tratamiento.

Es importante tomar en cuenta que la gammagrafía ósea es la menos útil de las técnicas de imagen en el mieloma múltiple. Esto se debe a que en esta enfermedad se suprime la formación osteoblástica de hueso nuevo, lo que conlleva al impedimento de captación de isótopos por el hueso.^{2,8}

Serie ósea

Las radiografías son fundamentales para identificar lesiones osteolíticas, osteopenias o fracturas, ya sean de compresión vertebral o de huesos largos y pelvis.^{1,8} Sin embargo, en la serie ósea las lesiones osteolíticas pequeñas son más difíciles de detectar, y cuando son visibles significa que un 50 por ciento de la estructura ósea ha sido afectada.³⁶

Tomografía computarizada y resonancia magnética

Ambos estudios son sensibles para la detección de lesiones osteolíticas, principalmente en etapas tempranas de la enfermedad, determinan la extensión de las lesiones, y en el caso de la resonancia magnética, visualizar datos de compresión medular. Se utilizan cuando no existe evidencias de lesiones osteolíticas en la radiografía convencional de pacientes con dolor óseo.²

La tomografía computarizada es sensible para detectar lesiones osteolíticas asociadas a masas de tejidos blandos, osteopenias difusas, fracturas, y en algunas ocasiones, osteosclerosis.³⁶

La resonancia magnética se usa en pacientes con mieloma múltiple con diagnóstico *de novo* y en pacientes en recaídas. Este estudio puede diferenciar una médula ósea normal de una con mieloma. Además, permite detectar datos de compresión medular o de raíces nerviosas en pacientes que presentan dolor de origen neuropático, y se recomienda en pacientes con mieloma asintomático.^{8, 11}

Tomografía con emisión de positrones más tomografía computarizada (PET-CT)

Generalmente se utiliza en combinación con la resonancia magnética para evaluar el pronóstico. La combinación de estos dos estudios es más sensible que la radiografía convencional, y permite detectar enfermedades óseas tempranas, la extensión de las mismas, y la presencia de enfermedad extramedular.¹

El PET-CT se utiliza también en sospecha de enfermedad extramedular, plasmocitomas solitarios o también para evaluar la respuesta al tratamiento, en casos donde no es posible realizar la resonancia magnética.¹¹

IV.7. Diagnóstico diferencial

Si en un paciente se detecta la presencia de una proteína monoclonal en plasma o en orina, es imperativo realizar estudios a fondo para poder distinguir entre gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple, mieloma quiescente, amiloidosis y plasmocitoma solitario.¹

Una vez obtenidos los resultados de los estudios analíticos y de gabinete a realizar, se procede a revisar los criterios diagnósticos establecidos para poder diferenciar cada una de estas enfermedades.

IV.7.1. Gammapatía monoclonal de significado incierto

En el contexto de un paciente al cual se le detecta una proteína monoclonal, los criterios para diagnóstico de la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) son los siguientes:

1. Componente M sérico menor de 3 g/dL (ya sea IgM o no IgM)
2. Plasmocitosis clonal de médula ósea menor a 10 por ciento
3. Ausencia de síntomas CRAB (anemia, hipercalcemia, lesiones óseas, disfunción renal).^{8,11}

IV.7.2. Plasmocitoma solitario

El plasmocitoma solitario de hueso o tejido blando requiere para su diagnóstico lo siguiente:

1. Presencia de lesión ósea o extra ósea de partes blandas, infiltrada por células plasmáticas clonales detectadas por biopsia
2. Ausencia de células plasmáticas clonales en médula ósea
3. Ausencia de lesiones en resonancia magnética o tomografía de columna y pelvis (aparte del plasmocitoma)
4. Ausencia de síntomas CRAB.¹¹

En contraste con la mayoría de los pacientes con mieloma de células plasmática, los pacientes con plasmocitoma solitario o gammapatía monoclonal esencial tienen niveles séricos normales de inmunoglobulinas.²

Existe también un tipo de plasmocitoma solitario que presenta compromiso mínimo de médula ósea, con infiltración de células clonales menor al 10 por ciento.¹¹

IV.7.3. Mieloma quiescente o indolente

Esta es una forma poco frecuente del mieloma. Presente las mismas características analíticas del mieloma, tales como la presencia de componente monoclonal mayor de 3 g/dL en plasma o mayor de 500 mg en orina de 24 horas, o la infiltración de células plasmáticas en médula ósea entre 10 y 60 por ciento. Lo que diferencia a esta patología del mieloma múltiple es la ausencia de síntomas CRAB.^{8,11}

Es importante evaluar de manera constante a los pacientes con mieloma indolente, ya que los mismos tienden a progresar al desarrollo de mieloma múltiple, y con el seguimiento constante podemos reducir el riesgo de progresión.

Se ha visto que durante los primeros cinco años, los pacientes con mieloma indolente presentan un diez por ciento cada año de progresión a mieloma múltiple; una vez que el seguimiento alcance ese lapso de tiempo, comienza a reducir el riesgo de progresión, siendo de un tres por ciento anual durante 5 a 10 años de seguimiento, y de un uno por ciento anual al transcurrir de diez a veinte años de seguimiento.¹¹

Para identificar factores de riesgo que pueden llevar a progresión de mieloma indolente a mieloma múltiple, se han establecido criterios por distintos grupos. Dentro de los criterios señalados por la Clínica Mayo se encuentran la relación entre cadenas libres involucradas y no involucradas de ocho a 100, plasmocitosis en médula ósea mayor o igual a 10 por ciento, y componente monoclonal mayor a 3 g/dL, aunque estos dos últimos son criterios propios del mieloma indolente.¹¹

Sin embargo, el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) establece los siguientes criterios: presencia de más del 95 por ciento de células plasmáticas aberrantes por citometría de flujo e inmunoparesia.¹¹

Otros criterios que se mencionan son los siguientes: aumento de células plasmáticas circulantes, componente monoclonal mayor de 4 g/dL, patente evolutivo y componente M en orina mayor de 500 mg en 24 horas, tomando en cuenta, junto con los dos últimos, el incremento del componente monoclonal mayor al diez por ciento en cada una de dos evoluciones sucesivas en un período de seis meses.¹¹

IV.9.4. Mieloma no secretor

Este es un tipo de mieloma raro, representando sólo el tres por ciento de los mielomas. Este se caracteriza principalmente por la ausencia de componente M, aún en presencia de síntomas CRAB.⁸

IV.10. Tratamiento

La terapéutica del mieloma múltiple se encuentra en un cambio constante. A partir del año 1996 se han visto cambios dramáticos en el tratamiento del mieloma múltiple, que van desde el uso de melfalán en altas dosis más trasplante autólogo de células *stem*, la introducción de fármacos tales como las drogas inmunomoduladoras y los inhibidores de proteosoma.¹

Tales avances han incrementado la tasa de supervivencia relativa de 5 años, desde un 28.8 por ciento en los años 1990 al 1992, hacia un 40.3 por ciento en los años 2003 al 2007.¹

Un dato importante que debe tenerse en cuenta es que los pacientes con mieloma quiescente no deben recibir tratamiento hasta que presenten datos inequívocos de progresión de la enfermedad.^{2, 8}

Un concepto de respuesta que se emplea con frecuencia es la fase de meseta estable. Un paciente se encuentra en esta fase cuando tras varios ciclos de quimioterapia, ha mejorado clínicamente y se ha producido una disminución del componente monoclonal, que ya no desciende más a pesar de que se continúe administrando tratamiento con quimioterapia. Si un paciente permanece 4 meses en esta situación se acepta que esta en fase de meseta y en este momento se puede suspender el tratamiento inicial.²

Anteriormente, se observaba la mayoría de beneficio de supervivencia en pacientes jóvenes solamente, pero un análisis mostró que los pacientes mayores de 70 años también presentaban este beneficio.¹

Actualmente el tratamiento inicial está condicionado por factores tales como edad, características clínicas evolutivas del mieloma, condición general del paciente, factores pronósticos, calidad y expectativa de vida, y su preferencia.¹¹

El tratamiento del mieloma múltiple se divide en etapas, las cuales son: inducción, consolidación y mantenimiento. Además, debe evaluarse criterios para manejo con trasplante de células precursoras posterior a la administración de quimioterapia.

IV.10.1. Terapia de inducción

Existen varias opciones de tratamiento en esta etapa, pero para la mayoría de los pacientes se utilizan los regímenes que incluyen inhibidores de proteosoma como el bortezomid y agentes inmunomoduladores tales como la talidomida o la lenalidomida, todo esto en conjunto con la dexametasona. Debemos tomar en cuenta los efectos adversos de estos fármacos, ya que pueden condicionar el esquema de tratamiento.⁸

Esta terapia a su vez incluye profilaxis con antiagregantes plaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico o anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular, debido a los riesgos de trombosis inducidos por los inmunomoduladores, tomando en cuenta la función renal al momento de usar la heparina de bajo peso molecular.⁸

También debe incluirse en este esquema la administración de bifosfonatos como pamidronato o zoledronato, ya que ayudan a disminuir los eventos óseos y beneficios en la sobrevida global.¹¹

IV.10.2. Terapia de consolidación

En esta etapa del tratamiento tiene como objetivo mantener el efecto citorreductor de los fármacos administrados en la inducción, para evitar el surgimiento de nuevas células tumorales. En los pacientes menores de 70 años que no presenten comorbilidades, el principal tratamiento es el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. En estos casos, se debe evitar el uso de melfalán en la terapia de inducción, para evitar que se comprometa la recolección de células hematopoyéticas.^{8, 11}

Los pacientes mayores de 70 años o con comorbilidades pueden recibir esquemas de tratamiento que contenga alquilantes, por un tiempo entre nueve y 18 meses, según respuesta y evolución.¹¹

IV.10.3. Terapia de mantenimiento

Se realiza en todos los pacientes. Según el riesgo, se debe tratar a los pacientes con lenalidomida para los casos de bajo riesgo y con bortezomib en personas con riesgo intermedio o alto. El objetivo de esta terapia es prolongar los períodos de remisión antes de la recaída.

IV.10.4. Terapia con bifosfonatos.

El pamidronato inhibe la actividad de los osteoclastos y media la actividad antitumoral a través de la regulación de las señales de sobrevida del mieloma elaborado por el micro ambiente medular. El pamidronato no solo retarda el comienzo de los eventos esqueléticos del mieloma, sino que además extiende la sobre vida. La extensión de la sobrevida puede ser debida a efecto antitumor directo e indirecto, posiblemente envolviendo la inhibición de citoquinas que sostienen el crecimiento y sobrevida del mieloma. La densidad mineral ósea medida por DEXA, se ha visto que aumenta sustancialmente después de administración de 90-180 mh de pamidronato.^{29,47}

IV.11. Tratamiento del mieloma múltiple primariamente resistente

La median de supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple primariamente resistente a la quimioterapia es de 15 meses. En esta situación el tratamiento de rescate mas eficaz es el auto trasplante, siempre que este procedimiento se efectúe durante el primer año de tratamiento, antes de que aparezcan clones resistentes y se deteriore la condición clínica de los pacientes. Cuando el auto trasplante no es factible, el tratamiento con VAD o con dosis elevadas de dexametasona produce una tasa de respuesta de alrededor de 25 por ciento. En la experiencia del grupo PETHEMA, la respuesta al tratamiento VBAD fue superior en los pacientes primariamente resistente que en los paciente que presentaron una recaída resistente a los agentes alquilantes (48 frente a 24 %).

IV.11.1. Tratamiento del mieloma resistente a los agentes alquilante

Los resultados del tratamiento en los pacientes con mieloma múltiple que presentan una recaída resistente a los agentes alquilantes son malos. El tratamiento con VBAP o VBAD produce un 25 y 35 por ciento de respuesta respectivamente.

Los inconvenientes del tratamiento con VAD radican en la necesidad de una vía central y una toxicidad significativa debido al tratamiento con glucocorticoides, particularmente en forma de infeccione y miopatías esteroideas. Un aspecto del tratamiento con VAD en que se ha hecho poco énfasis es en que la duración de la respuesta es muy limitada, con medianas que no superan los 9 meses.

IV.11.2. Tratamiento de las recaídas

En los pacientes que recaen 6 meses después de haber suspendido el tratamiento⁴, la tasa de respuesta cuando se administra de nuevo el tratamiento inicial se sitúa entre el 50 y el 70 por ciento.³ Sin embargo, su duración disminuye con las recaídas sucesivas. En un estudio la mediana de duración de las primeras, segundas y terceras repuestas fueron de 22, 11 y 6 meses respectivamente. La mediana de supervivencia desde la recaída es de alrededor de un año. En pacientes con mieloma en recaída sensible a la quimioterapia, la intensificación con auto trasplante constituye la mejor opción

terapéutica siempre que la edad y las condiciones del paciente lo permitan.^{3, 23,}

34

En los pasados 5 años, los mayores avances los mayores avances se han hecho con talidomida y una nueva droga el bortezomib.^{20,37,40,38} Dependiendo en la situación clínica estos y otros agentes son generalmente usados secuencialmente, porque los desórdenes refractarios a regimenes o agentes pueden responder a otros.⁴

IV.11.3. Inducción a la terapia en pacientes no elegible para trasplante

Los pacientes no elegibles para trasplante por la edad, condiciones medicas pobres o condiciones coexistente reciben terapia estándar con agentes alquilantes. Sin embargo vincristina, doxorubicina y dexametasona, dexametasona sola o talidomida mas dexametasona pueden ser usado como terapia inicial para estos pacientes, los régimen orales de melfalan y prednisona es preferible en este sentido para minimizar los efectos tóxicos, amenos que esto sea necesario para una rápida respuesta, tales como los pacientes con lesiones líticas dolorosas o con disfunción renal. A pesar de mejores grados de respuestas y de más combinaciones agresivas que con melfalan más prednisona, no se han mostrado beneficios en la sobrevida.

IV.11.4. Trasplante autólogo de stem cell

Aunque no es curativo el trasplante autólogo de stem cell mejora la probabilidad de una respuesta completa, prolonga la sobrevida libre de desorden y la sobrevida total, y un mayor avance en la terapia de mieloma. El grado de mortalidad es de 1-2 por ciento y aproximadamente 50 por ciento de paciente pueden ser tratados enteramente como pacientes ambulatorios.^{21, 26}

El rol del trasplante autólogo del stem cell en pacientes que responden a la terapia de inducción ha sido cuestionado. En un estudio Español, los pacientes que respondieron a la terapia inicial tuvieron una sobrevida libre de progresión con trasplante autólogo de stem cell que con ocho ciclos de quimioterapia. Sugiriendo que los pacientes que mas se benefician del trasplante autólogo del stem cell son aquellos que tienen enfermedad refractaria a la terapia de inducción.

IV.11.5. Doble trasplante

En el doble trasplante autólogo de stem cell, los pacientes se someten a un segundo trasplante de stem cell planeado después que se han recuperado del primero. El doble trasplante fue desarrollado por Barlogie y colegas, para ampliar el grado de respuesta completa. En un reciente estudio randomizado conducido en Francia, la sobrevida libre de eventos y la sobrevida total fueron significativamente mejores entre los que recibieron un doble trasplante, que en los que recibieron un solo trasplante autólogo de stem cell. Datos de otros tres estudios preliminares mostraron que no hubo mejoría en la sobrevida total entre los pacientes que recibieron doble trasplante, sin embargo el seguimiento fue corto para conclusiones que pudieran ser deducibles. Sobre la base del estudio Francés es razonable considerar el doble trasplante para pacientes quienes no han obtenido un mínimo en una muy buena respuesta parcial (definida como la disminución del 90 por ciento o más en los niveles de proteína monoclonal) con el primer trasplante.^{21,26}

IV.11.6. Trasplante alogénico

Las ventajas del trasplante alogénico es un injerto que no es contaminado con células tumorales y un efecto de injerto contra el mieloma. Sin embargo solo el 5-10 por ciento de los pacientes son candidatos para trasplante alogénico cuando la edad la habilidad de un donador HLA compatible y una adecuada función del órgano son tomados en consideración. Mas ampliamente el alto grado de muerte relacionada ha hecho el convencional trasplante alogénico inaceptable para la mayoría de los pacientes con mieloma.^{24,26,27,34}

IV.11.7. Terapia de mantenimiento

Estudios iniciales en el uso de terapia de mantenimiento con interferón alfa produjo conflictivos resultado, y los resultados de un meta análisis mostraron solamente un modesto beneficio en el uso de interferón como terapia de mantenimiento.

Un estudio de Berenson y colegas indico que el mantenimiento con prednisona puede ser útil después de la terapia convencional.²⁸ La sobrevida libre de progresión fue significativamente mayor con 50 mg de prednisona oral en días alternos (por un periodo de 14 meses) que con 10 mg (por un periodo

de 5 meses: $p=0.003$). La sobre vida total fue mejor con el uso de altas dosis de prednisona, comparada con bajas dosis (37 meses y 26 meses respectivamente: $p=0.05$). No esta claro si estos resultados pueden ser generalizados, porque este estudio comparativo incluyo solo pacientes quienes el mieloma respondieron a corticosteroides y quienes no tenían previamente trasplante autólogo de stem cell.

IV.11.8. Talidomida

Fue usada como agente sedativo en 1950 y fue retirada del mercado después de reporte de teratogenicidad en 1961.^{20,37,40,44}

Estudios con talidomida como un agente anticancer fueron infructuosos en 1960. Sin embargo el encuentro de la aumentada angiogénesis en mieloma se acompaño con el reconocimiento de las propiedades antiangiogénicas de la talidomida que llevo al primer estudio clínico de esta droga para el tratamiento del mieloma en la universidad Arkansas. En este estudio el grado de respuesta fue de 25 por ciento en pacientes con relapso y enfermedad refractaria. Luego algunos estudios confirmaron la actividad de la talidomida en relapso de mieloma con respuesta de 25-35 por ciento. La respuesta es durable con una duración media de 12 meses.

Dada la actividad de la talidomida como un sólo agente,⁴⁴ estudios subsecuentes exploraron este uso en combinación con otros agentes activos en el tratamiento de relapso de mieloma. Los grados de respuesta cuando la talidomida fue usada con corticosteroides, comparada con talidomida sola, aumento aproximadamente a un 50 por ciento y mas de un 70 por ciento usando combinación de tres drogas, talidomida, dexametasona y un agente alquilante.(ciclofosfamida o melfalan). La talidomida sola o en combinación es ahora considerada la terapia estándar para el mieloma en relapso y refractario.⁴

Entre los efectos adversos mas comunes se encuentran la sedación, constipación rash, pero usualmente responden a la reducción de la dosis.^{20,37,44} La neuropatía periférica ocurre con el uso prolongado y frecuentemente necesita la discontinuación del tratamiento o la reducción de la dosis. La incidencia de trombosis venosa profunda es solo de 1-3 por ciento de los pacientes que reciben talidomida sola, pero aumenta a 10-15 por ciento en pacientes que reciben la droga en combinación con otros agentes

quimioterapéuticos citotóxicos, particularmente doxorrubicina. Otros efectos adversos incluyen, edema, bradicardia, neuropatía, impotencia e hipotiroidismo.^{4,6}

La dosis de talidomida usualmente administrada es de 200 mg, la cual es aumentada a 400 mg por día después de 4 semanas, si es tolerada. Bajas dosis de 50-100 mg se han comenzado a investigar y para minimizar los efectos toxicos la dosis puede ser ajustada a los niveles mínimos con que puede obtenerse y mantenerse una respuesta. Dosis por encima de 200 mg no están indicadas cuando la talidomida es usada en combinación con corticosteroides o quimioterapia.^{4, 6}

El estudio del mecanismo de acción es difícil. Se han propuesto mecanismos que incluyen la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa, la prevención del daño de los radicales libres mediada por ADN, la supresión de la angiogénesis, un efecto aumentado de la citotoxicidad mediada por células, y la alteración de la expresión de moléculas de adhesión celular. La talidomida puede además inhibir la actividad de NF- α B y las enzimas ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2.⁴

Bortezomib

Formalmente conocido como PS-341, fue el primer inhibidor de proteasoma introducido en estudios clínicos.³⁸

En modelos preclínicos el bortezomib mostró sustancial actividad contra algunos cánceres incluyendo el mieloma.

En un estudio randomizado fase 2 de bortezomib en mieloma que no respondieron al tratamiento o relapsaron después de la terapia de inducción inicial y terapia de consolidación fue completado recientemente. En este estudio, los pacientes fueron randomizados y asignados a recibir una dosis de 1.0 mg por metro cuadrado de bortezomib (28 pacientes) y 1.3 mg por metro cuadrado (26 pacientes) e el día 1, 4, 8, y 11 cada 21 días por ocho ciclos. La respuesta ocurrió en un 33 por ciento de los pacientes que recibieron 1.0 mg por metro cuadrado y en el 50 por ciento de los que recibieron 1.3 mg por metro cuadrado. En el estudio inicial se llegó a un máximo de ocho ciclos de bortezomib, sin embargo datos recientes indican que es seguro administrar un mínimo adicional de cinco o seis ciclos de terapia sin efectos tóxicos.^{4,5,6}

Los efectos tóxicos de bortezomib son síntomas gastrointestinales, citopenias, fatiga, y neuropatía periférica.³⁸ Una disminución en el conteo de plaquetas menos de 50 000 por milímetros cúbicos ocurre en menos de 30 por ciento de los pacientes, neuropatía periférica y dolor frecuente, se desarrolla en aproximadamente 30 por ciento de los pacientes y es más frecuente en quienes han recibido previamente terapia neurotóxica y con neuropatía preexistente.³⁸

La dosis de inicio recomendada es de 1.3 mg por metro cuadrado administrada los días 1, 4, 8, y 11 cada 21 días. Reducir a 1.0 mg por metro cuadrado o 0.7mg por metro cuadrado, si es necesario dependiendo de los efectos tóxicos.^{4,6}

El bortezomib es un inhibidor de la 26s proteasoma, una adenosin trifosfato intracelular dependiente de proteasa disponible para el catabolismo de las proteínas en todas las células eucarióticas.^{4,6}

CC-5013 (lenalomida, revlimid)

Es un análogo de la talidomida con menos efectos tóxicos no hematológicos, incluyendo la teratogenicidad, tiene actividad preclínica más potente y prometedora que la talidomida, la droga induce apoptosis y disminuye la unión de las células del mieloma al estroma celular en la médula ósea. Además inhibe la angiogénesis y promueve citotoxicidad mediada por células natural killer.⁴⁸

En un estudio fase 2 de CC5013, hubo una reducción de un mínimo de 50 por ciento en los niveles de proteína monoclonal en aproximadamente 30 por ciento de los pacientes con relapso de mieloma y la mielosupresión fue el mayor efecto de toxicidad dosis limitante.^{4, 6,25}

IV.12. Cuidados de soporte y tratamiento especial

La hipercalcemia y el fallo renal son mejor manejados con altas dosis de dexametasona sola o con regímenes completo de VAD. Ocasionalmente en mieloma refractario, calcitonina y pamidronato pueden ser usados para el manejo del fallo renal agudo o crónico:²

La insuficiencia renal moderada (Creatinina menor de 4 mg/dl) es reversible en el 50 por ciento de los casos cuando la creatinina es superior a este valor la reversibilidad solo se observa en el 10 por ciento de los casos.³

El tratamiento de la hiperclcemia consistirá en hidratación con suero fisiológico, furosemida y glucocorticoides. Los bifosfonatos producen disminución del calcio.

La compresión del canal espinal tradicionalmente ha sido tratada con radioterapia local y/o laminectomía descompresiva. En los caso de compresión del cordón por colapso vertebral si evidencia de plasmocitoma por MRI, la radiación puede no ser beneficiosa y la laminectomía descompresiva puede ser el tratamiento de elección.^{2,3}

La anemia sintomática usualmente se desarrolla con la terapia, especialmente con altas dosis de dexametasona. Puede responder al tratamiento con eritropoyetina subcutánea a dosis de 10,000 unidades tres veces por semana o 40,000 unidades una vez a la semana.^{2,3}

Los factores de crecimientos como GM- CSF y G-CSF, son usados para la recuperación de las células sanguíneas y después de trasplante.

Las infecciones pueden ser prevenidas con el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro, como ciprofloxacina, trimetoprim sulfa diario o dos veces a la semana.

IV.12.1. Formas especiales de mieloma

Leucemia de células plasmáticas

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una forma poco común se discrasia plasmocelular, que se presenta de novo en el 60 por ciento de los casos (LCP primaria) o bien constituye la manifestación leucémica de un mieloma múltiple su fase terminal LCP secundaria -40 por ciento de los casos).

Para el diagnóstico LCP se requiere la cifra absoluta de de células plasmáticas en sangre periférica superior a 2×10^9 /L o una proporción superior a 20 por ciento en la fórmula leucocitaria.

Su incidencia es aproximadamente 2 por ciento de todos los casos de mieloma múltiple. No se conoce la causa por la que solo una pequeña parte de pacientes con mieloma múltiple presenta una LCP.

El estudio citogenético muestra un estudio complejo con múltiples anomalías numéricas y estructurales, incluyendo la monosomía 13 y 7. Con la técnica de hibridación in situ fluorescente, en alrededor del 90 por ciento de los casos se puede demostrar una monosomía del cromosoma 13, hallazgo citogenético de muy mal pronóstico. En casi todos los pacientes de LCP se pueden detectar valores séricos muy elevados de interleucina 6, factor crucial en el crecimiento de las células mielomatosas.

Los pacientes con LCP tienen un curso clínico más agresivo que los que tienen un mieloma múltiple clásico, con mayor frecuencia de afección extramedular (hepatoesplenomegalia, adenomegalias, plasmocitoma extra óseos), anemia trombocitopenia, hipercalcemia e insuficiencia renal. Por el contrario, la incidencia de lesiones osteolíticas es inferior.

Una elevada proporción de pacientes con LCP tienen cifras de LDH y de β_2 microglobulina elevadas así como una elevada proporción de células plasmáticas en fase de síntesis.

El pronóstico es infausto a corto plazo, con una mediana de supervivencia inferior a 6 meses.

El tratamiento con melfalan / prednisona produce muy malos resultados en los pacientes con LCP primaria. La mejor aproximación terapéutica consiste en el tratamiento inicial con poliquimioterapia (VAD, ciclofosfamida/ etopósido o ciclos alternantes de VCMP /VBAP) seguido de tratamiento de intensificación y rescate con progenitores hematopoyéticos siempre y cuando la edad y el estado general del paciente lo permitan.²

Mieloma no secretor

En alrededor del 1 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple no se puede detectar componente monoclonal sérico ni urinario por electroforesis, inmunoelectroforesis o inmunofijación (mielomas no secretores). No obstante, en la mayoría de ellos se puede demostrar, por métodos inmunohistoquímicos o inmunofluorescencia, la presencia de la proteína monoclonal en el citoplasma de la células plasmáticas. En este caso se trataría de mielomas no excretores.

Existen casos en los que no se puede demostrar la producción de la inmunoglobulina por parte de las células plasmáticas. Esta situación es la que constituye el mieloma no productor o no secretor propiamente dicho.

El hecho de que en el mieloma no excretor no se encuentre componente M sérico ni urinario puede ser debido a: a) que las células plasmáticas sean incapaces de excretar inmunoglobulina; b) baja capacidad de síntesis de inmunoglobulina; c) destrucción de rápida de la inmunoglobulina, intracelular o extracelular. En este caso, se trataría de mielomas oligosecretorios.

Existen mielomas particularmente de tipo Bence Jones Kappa, en los que el componente M sérico o la cuantía de cadenas ligeras en suero u orina son mínimos. En estos casos no debe hablarse de mieloma no secretor sino de mieloma oligosecretor.

Las manifestaciones clínicas de mieloma no secretor son similares a las de los pacientes con otros tipos de mieloma, excepto que en el mieloma no secretor la incidencia de insuficiencia renal es menor.

La respuesta al tratamiento y la supervivencia son similares a la de los pacientes con otros tipos de mieloma múltiple, si bien algunas series han referido medianas de supervivencia de 39 y 45 meses.²

Mieloma osteosclerótico

Se caracteriza por la presencia de lesiones osteocleróticas, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y alteraciones cutáneas (síndrome de POEMS).

Es muy infrecuente, en general se presenta en la cuarta o quinta década de la vida y la relación hombre / mujer es de 2 / 1.

Los hallazgos fundamentales son una polineuropatía periférica de predominio motor y las lesiones esqueléticas osteoscleróticas. Con frecuencia existe edema de papila. En la mitad de los casos existe hepatomegalia y en una minoría esplenomegalia. Las alteraciones cutáneas consisten en hiperpigmentación e hipertrichosis. En ocasiones, se pueden observar lesiones angiomatosas en el tronco que desaparecen con el tratamiento. Las alteraciones endocrinas más frecuentes son: ginecomastia, atrofia testicular, impotencia, diabetes y amenorrea.

El diagnóstico acostumbra a efectuarse mediante biopsia de una lesión osteosclerótica. En caso de que la lesión sea única, el tratamiento con radioterapia suele mejorar la polineuropatía. Si las lesiones osteoscleróticas son múltiples se efectuara tratamiento citostático. En determinados casos se

puede contemplar la posibilidad de efectuar tratamiento intensivo seguido de rescate con precursores hemoperiférico.

Mieloma en pacientes jóvenes

El 2 por ciento de los pacientes con mieloma múltiple tienen menos de 40 años. Las manifestaciones clínicas y de laboratorios de los pacientes jóvenes son muy similares a las del resto de los pacientes, salvo que presentan mayor grado de afección extramedular y con mayor frecuencia se trata de mieloma de cadenas ligeras. La tasa de respuestas al tratamiento es similar a la de los pacientes de edad más avanzada. Sin embargo la supervivencia mediana es más prolongada (mediana de 4 años y medio).

Mieloma IgD

El mieloma IgD, descrito por primera vez por Rowe y Fahey, se da en el 20 por ciento de todos los pacientes con mieloma.

La mayoría de los autores consideran que se trata de una variante de mieloma que se presenta en pacientes más jóvenes y tiene un curso clínico más agresivo que los otros tipos de mieloma, con mayor incidencia de insuficiencia renal, amiloidosis asociada, afectación extramedular y corta supervivencia.

En una serie de 53 pacientes procedentes de una misma institución las principales manifestaciones clínicas fueron: dolores óseos (72%), astenia (36%), pérdida de peso (32%), plasmocitomas extramedulares (19%) y amiloidosis asociada (19%). La insuficiencia renal e hipercalcemia se observan en 33 y 22 por ciento respectivamente.

La electroforesis sérica pone de manifiesto una banda homogénea únicamente en el 60 por ciento de los casos, el resto de los pacientes tiene hipogammaglobulinemia o un proteinograma aparentemente normal. La práctica totalidad de los casos presenta proteinuria de cadenas ligeras. El tipo de cadena ligera es λ en el 60 por ciento de los casos.

La respuesta al tratamiento es similar a la del resto de tipo inmunológicos. La mediana de supervivencia fue de 21 meses. En suma, el mieloma IgD puede considerarse como una variante del mieloma de cadenas ligeras, siendo los

únicos datos diferentes la presencia de un componente monoclonal sérico de tipo IgD, en general de escasa cuantía, y el predominio de cadenas ligeras λ .

Mieloma IgM

El mieloma IgM constituye una rareza, ya que representa menos del 0.5 % de todos los casos de mieloma múltiple. Se caracteriza por una proliferación maligna de células plasmáticas que da lugar a un componente M de tipo IgM y, habitualmente, lesiones osteolíticas. Las características clínico- biológicas se deben, por un lado, a la proliferación de células plasmáticas junto a la existencia de IgM circulante, que por su elevado peso molecular y tendencia a polimerizar puede provocar un síndrome de hiperviscosidad. Sin embargo, acostumbra a presentar lesiones osteolíticas, excepcionales en la macroglobulinemia de Waldenstrom. Con frecuencia existe, hipercalcemia e insuficiencia renal, estas dos últimas raras en la macroglobulinemia de Waldenstrom.

La evolución y pronóstico de esta rara entidad son más propios del mieloma múltiple que de la macroglobulinemia. El tratamiento debe ser similar al que se emplea en el mieloma múltiple.

Mieloma quiescente o indolente

Esta forma de mieloma fue descrita por Kyle y Greip en 1980 y en ella se incluye a los pacientes que presenta un componente M superior a 30 g /dL y una proporción de células plasmáticas en médula ósea superior al 10 por ciento. Sin anemia, osteolisis, insuficiencia renal ni otras manifestaciones. Puede existir proteinuria de cadenas ligeras, en general de escasa cuantía. Las inmunoglobulinas policlonales pueden estar disminuidas. El índice de proliferación celular es bajo. Muchos de estos pacientes permanecen estables durante muchos años sin requerir tratamiento.

La progresión del mieloma quiescente a mieloma a mieloma sintomático depende de la cuantía del componente M, tipo inmunológico (mas frecuente en el tipo IgA) y de la presencia de proteinuria ed cadenas ligeras superior a 50 mg cada 24 horas.

La presencia de proteinuria de cadenas ligeras se asocia, en general, a mieloma múltiple asintomático. Sin embargo, se han descrito pacientes sintomáticos, sin componente monoclonal sérico y con una excreción de

cadenas ligeras superiores a 1 g /24 horas que han permanecido estables y que no han requerido tratamiento durante años. No obstante, la mayoría de ellos acaban evolucionando a mieloma o amiloidosis. El reconocimiento de estos pacientes es muy importante pues, no se les debe administrar tratamiento citostático hasta que exista una evidente progresión de la enfermedad.

Debe tenerse presente que los pacientes mieloma múltiple tratados con melfalan tienen una probabilidad actuarial de presentar un síndrome mielodiplásico o una leucemia aguda secundaria del 19 por ciento a los 50 meses de tratamiento alquilante.

Los pacientes con mieloma sistémico pero asintomático pueden tener una baja masa tumoral y una baja progresión. Los pacientes generalmente no tienen plasmocitosis medular que excede 30 por ciento de las células medulares. Además los niveles de inmunoglobulina monoclonal sérica, exceden a los encontrados en pacientes con gammapatía monoclonal esencial, rangos típicos de 3.5 g /dL a 7 g /dL para indolente IgG mieloma, o 2 g /dL a 5 g /dL para mieloma indolente IgA. Además la proteinuria de Bence Jones generalmente no excede 10 g por día en mieloma indolente Las lesiones óseas son típicamente pequeñas y pocas en número. Anemia severa (hemoglobina menos de 10 g /dL), fallo renal (creatinina mayor de 2 mg /dL), infecciones recurrentes, e hipercalcemia esta típicamente ausentes.

El índice marcador de células plasmáticas es usualmente menos de 1 por ciento (mieloma hipoproliferativo). Estos pacientes pueden ser reconocido solo retrospectivamente, sin embargo reporte sugieren progresión temprana a mieloma sintomático en la presencia de lesiones líticas o niveles de proteína séricas de mieloma que exceden de 3 g /dL y proteinuria de Bence Jones. Las anomalías han sido asociadas con enfermedad de progresión temprana El tratamiento desde el comienzo de los síntomas o durante la progresión de la enfermedad ha sido recientemente representado con pamidronato para retardar el comienzo de la enfermedad ósea y posiblemente la progresión de la enfermedad.

Mieloma no- respondedor, no-progresivo

Existe un pequeño grupo de pacientes cuyos síntomas iniciales consisten en infecciones de repetición, en general neumonías, o síndrome de

hiperviscosidad, y que tienen un componente M sérico, generalmente de tipo IgG, muy elevado, junto a una considerable infiltración medular por células plasmáticas (30-60 %), pero que no presentan dolores óseos, lesiones osteolíticas, hipercalcemia o insuficiencia renal.

Estos pacientes presentan una enfermedad que se puede considerar más productiva que proliferativa y que no acostumbra a responder al tratamiento citostático. Si en pacientes con estas características no se observa respuesta tras 6 ciclos de tratamiento citostático, la mejor actitud es suspender el tratamiento quimioterápico hasta que existan datos evidentes de progresión de la enfermedad.

El pronóstico de estos pacientes es más favorable que en el resto de los pacientes con mieloma, con una supervivencia mediana de alrededor de 5 años.

La administración de la vacuna neumocócica (a pesar del escaso incremento en el título de anticuerpos esperable en estos pacientes: escasa capacidad de respuesta y rápido catabolismo de las inmunoglobulinas por la elevada concentración sérica de IgG) y penicilina profiláctica, así como plasmaféresis en caso de síndrome de hiperviscosidad, pueden ser de gran utilidad.

Plasmocitomas localizados

Los plasmocitomas localizados se presentan en una sola localización, ya sea en la médula ósea (mieloma óseo solitario) o en tejidos blandos (plasmocitomas extramedulares) y representa menos del 5 por ciento de todos los tumores de células plasmáticas. El diagnóstico de Plasmocitoma solitario se basa en el hallazgo de una histología plasmocelular (demostrada por inmunohistoquímica) y los criterios de que el tumor está localizado consisten en: a) tumor solitario (óseo o extramedular); b) ausencia de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, y c) ausencia del componente M en suero y orina. Sin embargo, puede existir una pequeña proporción de células plasmáticas en médula ósea (< 10 por) y/o un componente monoclonal de escasa cuantía, que en muchos casos desaparece con el tratamiento.

Plasmocitoma óseo solitario

El plasmocitoma óseo solitario o mieloma solitario, se localiza generalmente en la columna vertebral, siendo la localización mas habitual en vértebras torácicas, mientras que en un tercio de los casos se localiza en cintura escapular o pelviana, o bien, en los huesos largos de la extremidades. Entre un tercio y la mitad las lesiones óseas se extienden por contigüidad a las partes blandas. Hasta el 40 por ciento de los casos de localización vertebral se presenta en forma de paraparesia o tetraparesia. Puesto que un aparente plasmocitoma solitario puede constituir la primera manifestación de un mieloma múltiple, esta posibilidad se debe excluir con el máximo rigor. En este sentido, se efectuara el estudio habitual completo de mieloma múltiple y se practicara una resonancia magnética, exploración complementaria que se ha mostrado útil en el diagnóstico de extensión de los plasmocitomas solitarios.

La terapia recomendada para las lesiones del tejido blando y óseo del plasmocitoma solitario es la radioterapia en dosis potencialmente curativas de 40-50 Gy.

Usando esta aproximación, aproximadamente 70 por ciento de pacientes con plasmocitoma de tejido blando pueden ser curados. En contraste con menos del 30 por ciento de los plasmocitoma con lesiones óseas solitarias. Esta discrepancia es probablemente debida a la relativa insensibilidad de procedimiento de estadiaje estándar para médula y enfermedad ósea.

Los altos grados de cura son anticipados cuando las lesiones del plasmocitoma solitario están definidas con más técnicas sensitivas como la TAC y la RM.

No se administrara quimioterapia a no ser que se observe evolución a mieloma múltiple. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del diagnóstico oscila entre el 15 y el 42 por ciento de los caso, el resto ha sufrido una recidiva local (3-12%) o a distancia (15%), o bien a evolucionado a mieloma múltiple (45-70%). La mediana de supervivencia es de alrededor de 10 años. Tanto las recaídas locales como la evolución a mieloma múltiple se acostumbran a producir en los 3 o 4 años que siguen al diagnóstico. De este modo, la mediana hasta la evolución a mieloma es de 3 años.

Plasmocitomas extramedulares

La localización más frecuente de los plasmocitomas extramedulares son las vías respiratorias superiores y la cavidad oral (80% de los casos). En algunos casos se producen metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, constituyendo a veces la primera manifestación de la enfermedad. Existe un predominio del tipo inmunológico IgA. El tratamiento consiste en dosis elevadas de radioterapia de mega voltaje (40-50 GY).

El pronóstico es mas favorable que en el caso del mieloma solitario. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años oscila entre el 40 y el 70 por ciento. Las recaídas locales se acostumbran a presentar en los 5 años que siguen al diagnóstico y se localiza en huesos o tejidos blandos. La evolución a mieloma múltiple se observa entre el 8 y el 30 por ciento de los pacientes.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Isotipo de Inmunoglobulina	Tipo de anticuerpo determinado por la cadena pesada que lo constituye.	IgG IgA IgM	Nominal
Cadena ligera	Pequeña subunidad polipeptídica de la inmunoglobulina secretada	Kappa (κ), lambda(λ)	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.	Años cumplidos	Absoluta
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	Masculino Femenino	Nominal
Lugar de residencia	Zona geográfica donde reside un individuo	Santo Domingo, San Juan, San Cristóbal, etc.	Nominal
Plasmocitosis medular	Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea.	10%, 20%, 30%, etc	Ordinal
Criterios ISS	Sistema de estadiaje internacional de mieloma múltiple.	I, II, III	Ordinal
Criterios Durie-Salmon	Sistema de estadiaje clínico del mieloma múltiple.	Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb.	Ordinal
Moléculas de adhesión celular	Clúster o cúmulo de diferenciación celular encontradas en la superficie de las células por citometría de flujo	CD44, CD49, CD54, CD56, CD138	Nominal

VI. MATERIAL Y METODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal en los pacientes que fueron diagnosticados con mieloma múltiple en el hospital Dr. Salvador B. Gautier durante el período de dos (2) años, julio 2017-junio 2019.

VI.2. Ubicación geográfica del hospital Dr. Salvador B. Gautier

El hospital Dr. Salvador B. Gautier se localiza en el Ensanche La Fe, limitado al Norte, por la calle Lic. Genard Pérez; al Sur, por la calle Alexander Fleming; al Este, por la calle 39 y al oeste, por la calle Juan 23.



El área de hematología se encuentra localizada en el tercer piso, en la parte Este del hospital.

VI.3. Universo

El universo a estudiar fueron todos los pacientes que acudieron al departamento de Hematología del Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo de julio 2017-junio 2019.

VI.4. Muestra

La muestra fue determinada por los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple por citometría de flujo en dicho hospital, en el periodo de julio 2017-junio 2019.

VI.5. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en el departamento de hematología del hospital Dr. Salvador B. Gautier, en el

periodo julio 2017-junio 2019. Además se incluyeron los pacientes que no presenten diagnóstico de mieloma múltiple por citometría de flujo y que presenten síntomas CRAB.

VI.6. Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos los pacientes que por razones económicas no se pudieron realizar la citometría de flujo, y aquellos que no cumplan con los criterios CRAB.

VI.7. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se hizo de forma sistemática mediante la aplicación de un formulario, el cual será elaborado por el propio investigador o sustentante, cuyo formato se elaborará en hojas de 8½ X 11cm.

El formulario estuvo estructurado en tres partes. La primera parte constituida por un acápite que abarca los datos generales del paciente como iniciales del nombre, edad, sexo. La segunda parte recoge los datos de estadios clínicos y pronósticos del momento del diagnóstico, con 3 ítems que abarca las manifestaciones clínicas, el estadio clínico Durie –Salmon y el ISS (International Staging System); la tercera parte recoge los datos de la citometría de flujo y biopsia de medula ósea al momento del diagnóstico con 4 ítems que incluyen el porcentaje de plasmocitosis medular, el tipo de isotipo de Inmunoglobulina y/o cadena ligera que produce el mieloma, las moléculas de adhesión determinadas, para un total de 7 ítems, elaborados en base a la operacionalización de las variables.

VI.8. Procedimiento y método

Se llenaron los formularios por el propio sustentante, aplicando a todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que fueron manejados en el área de hematología del hospital Dr. Salvador B. Gautier, IDSS en un período de dos (2) años, julio 2017-junio 2019.

VI.9. Tabulación.

Dicha información fue procesada de forma estadística, mediante el uso de EpiData versión 3.1 y Microsoft Excel.

VI.10. Análisis.

Los datos obtenidos se analizaron en frecuencia simple.

VI.3.11. Aspectos éticos.

El estudio se llevó a cabo siguiendo normas de éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁵² y las pautas del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS).⁵³ El protocolo de estudio y el instrumento diseñado 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 de la unidad de enseñanza de la Hospital Dr. Salvador B. Gautier se informó a las autoridades hospitalarias sobre los objetivos del estudio y no se divulgaron los nombres de los pacientes ni los números de los expedientes a estudiar. Las informaciones dadas no se utilizaron para ninguna otra investigación ni ningún otro fin que no fueron las demarcadas en este estudio. Finalmente, la información incluida en el texto del presente estudio, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

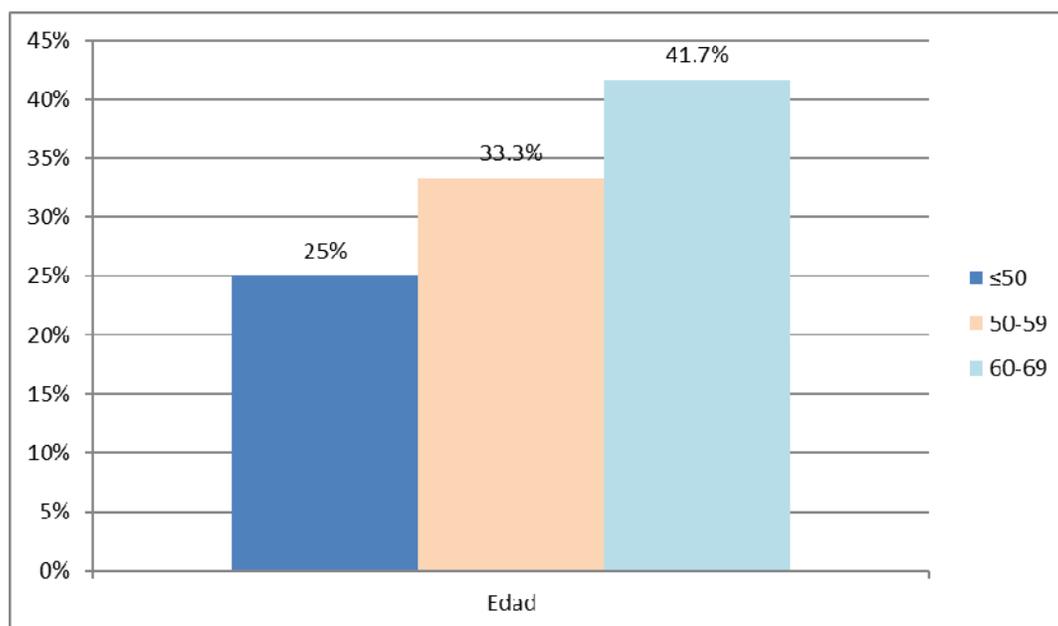
Cuadro 1. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según edad.

Edad	Frecuencia	%
≤50	3	25
50-59	4	33.3
60-69	5	41.7
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 41.7 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 60 a 69 años, el 33.3 por ciento entre 50 a 59 años y el 25 por ciento menor igual a 50 años.

Gráfico 1. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según edad.



Fuente: cuadro 1.

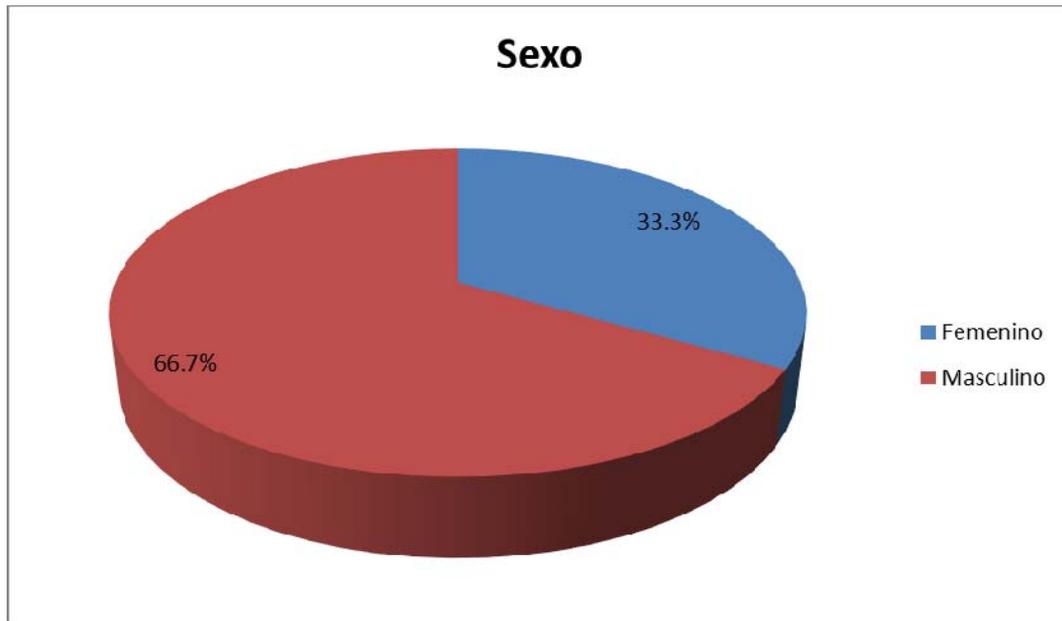
Cuadro 2. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	4	33.3
Masculino	8	66.7
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 66.7 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino y el 33.3 por ciento femenino.

Gráfico 2. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según sexo.



Fuente: cuadro 2.

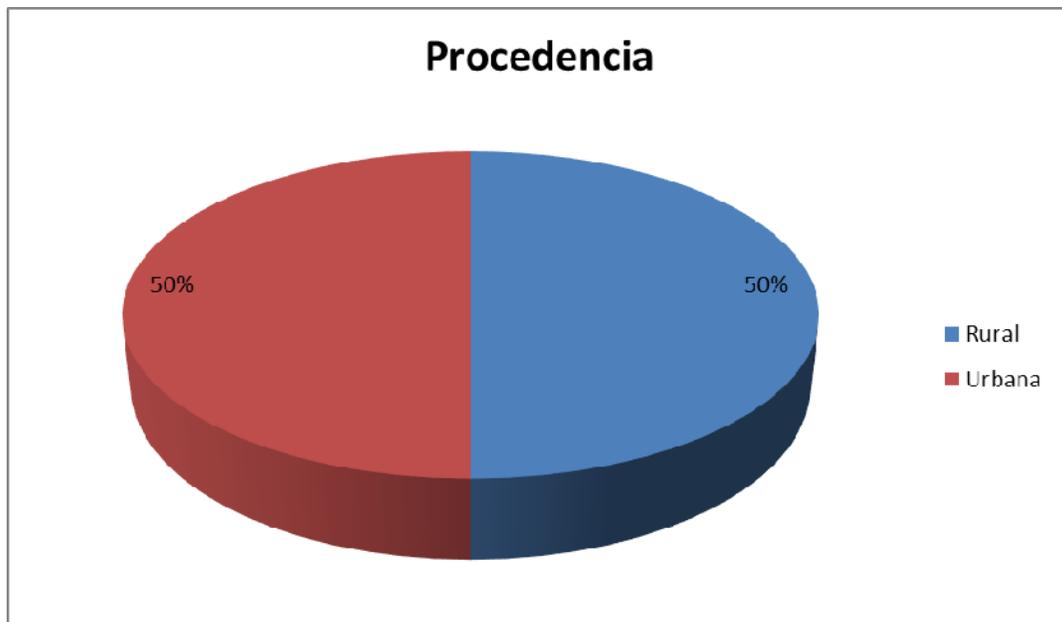
Cuadro 3. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según procedencia.

Procedencia	Frecuencia	%
Rural	6	50
Urbana	6	50
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 50 por ciento de los pacientes eran de zona rural y el 50 por ciento urbana.

Gráfico 3. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según procedencia.



Fuente: cuadro 3.

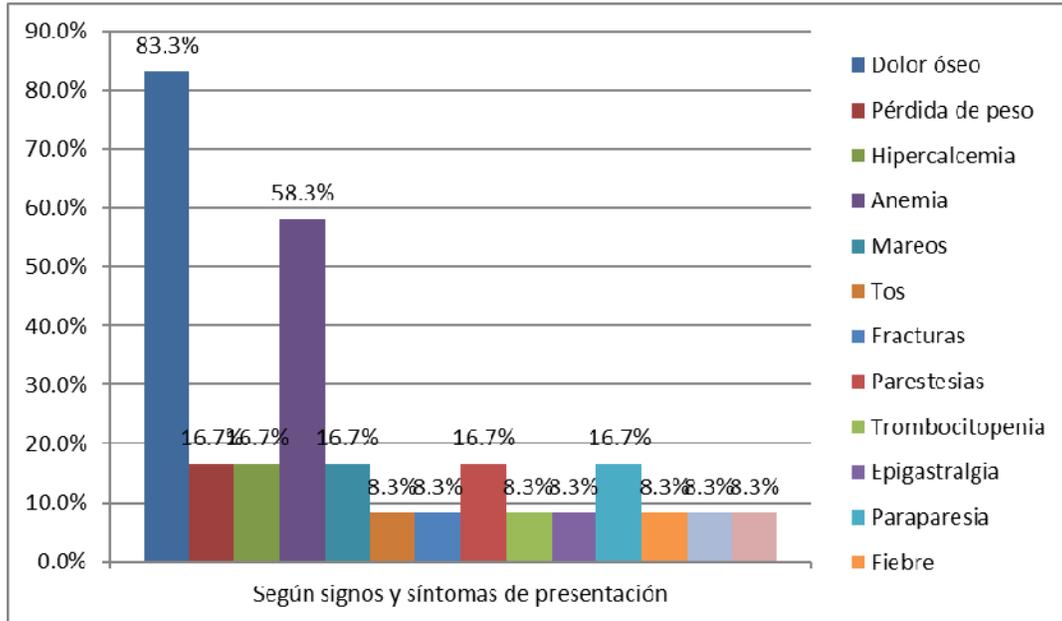
Cuadro 4. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según signos y síntomas de presentación.

Signos y síntomas	Frecuencia	%
Dolor óseo	10	83.3
Pérdida de peso	2	16.7
Hipercalcemia	2	16.7
Anemia	7	58.3
Mareos	2	16.7
Tos	1	8.3
Fracturas	1	8.3
Parestesias	2	16.7
Trombocitopenia	1	8.3
Epigastralgia	1	8.3
Paraparesia	2	16.7
Fiebre	1	8.3
Dolor torácico	1	8.3
Astenia	1	8.3

Fuente: expedientes clínicos

El 83.3 por ciento de los signos y síntomas presentados por los pacientes fue el dolor óseo, el 58.3 por ciento anemia, el 16.7 por ciento pérdida de peso, hipercalcemia, mareo, parestesias y paraparesia y el 8.3 por ciento tos, fracturas, trombocitopenia, epigastralgia, fiebre, dolor torácico y astenia.

Gráfico 4. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según signos y síntomas de presentación.



Fuente: cuadro 4.

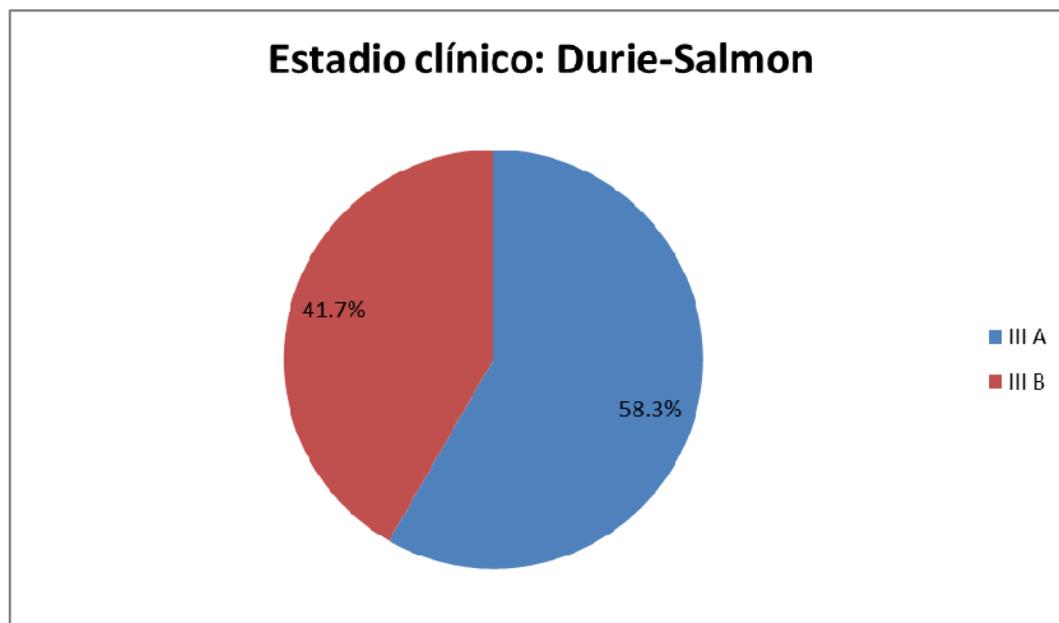
Cuadro 5. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según estadio clínico: Durie-Salmon.

Estadio clínico: Durie-Salmon	Frecuencia	%
III A	7	58.3
III B	5	41.7
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 58.3 por ciento del estadio clínico presentado por los pacientes fue IIIA y el 41.7 por ciento IIIB.

Gráfico 5. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según estadio clínico: Durie-Salmon.



Fuente: cuadro 5.

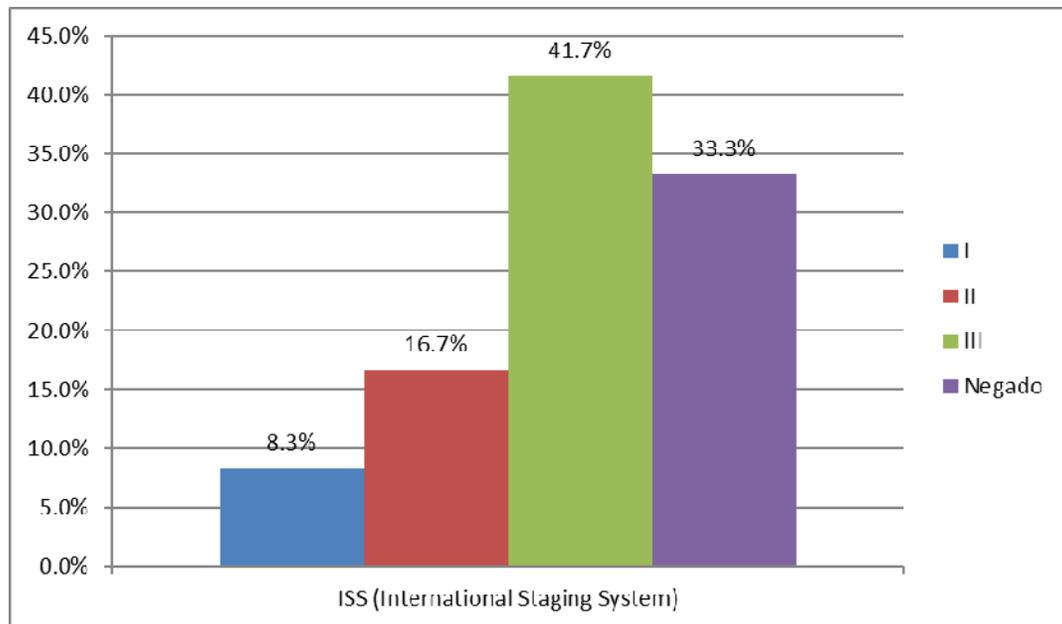
Cuadro 6. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según ISS (International Staging System).

ISS (International Staging System)	Frecuencia	%
I	1	8.3
II	2	16.7
III	5	41.7
Negado	4	33.3
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 41.7 por ciento de los pacientes presentaron un ISS en III, el 33.3 por ciento negado, el 16.7 por ciento II y el 8.3 por ciento I.

Gráfico 6. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según ISS (International Staging System).



Fuente: cuadro 6.

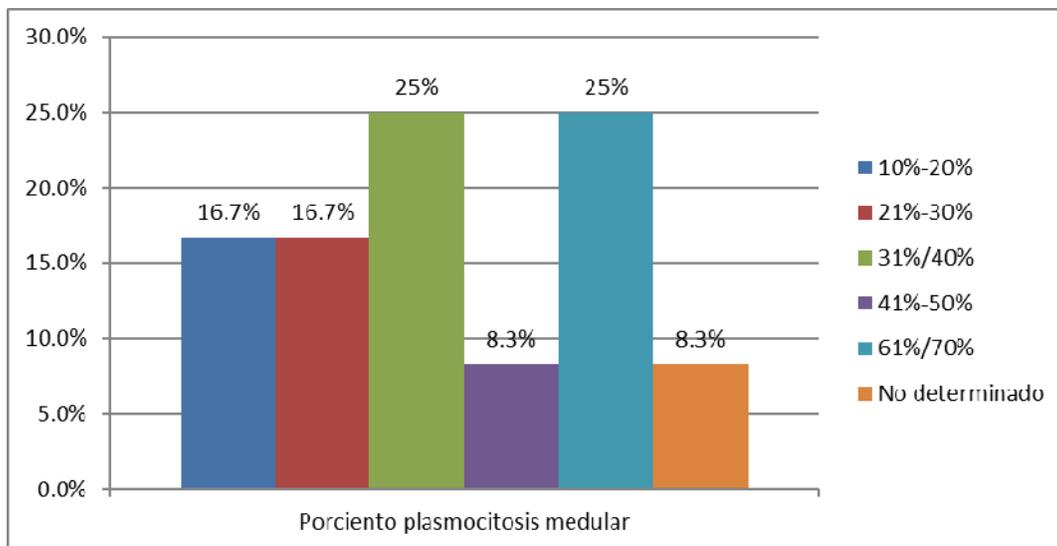
Cuadro 7. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según porcentaje plasmocitosis medular.

Porcentaje plasmocitosis medular	Frecuencia	%
10%-20%	2	16.7
21%-30%	2	16.7
31%/40%	3	25
41%-50%	1	8.3
61%/70%	3	25
No determinado	1	8.3
Total	12	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 25 por ciento de los pacientes presentaron un % entre 31 a 40% y 61 a 70%, el 16.7 por ciento entre 10 a 20% y 21 a 30% y el 8.3 por ciento entre 41 a 50% y no determinado.

Gráfico 7. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según porcentaje plasmocitosis medular.



Fuente: cuadro 7.

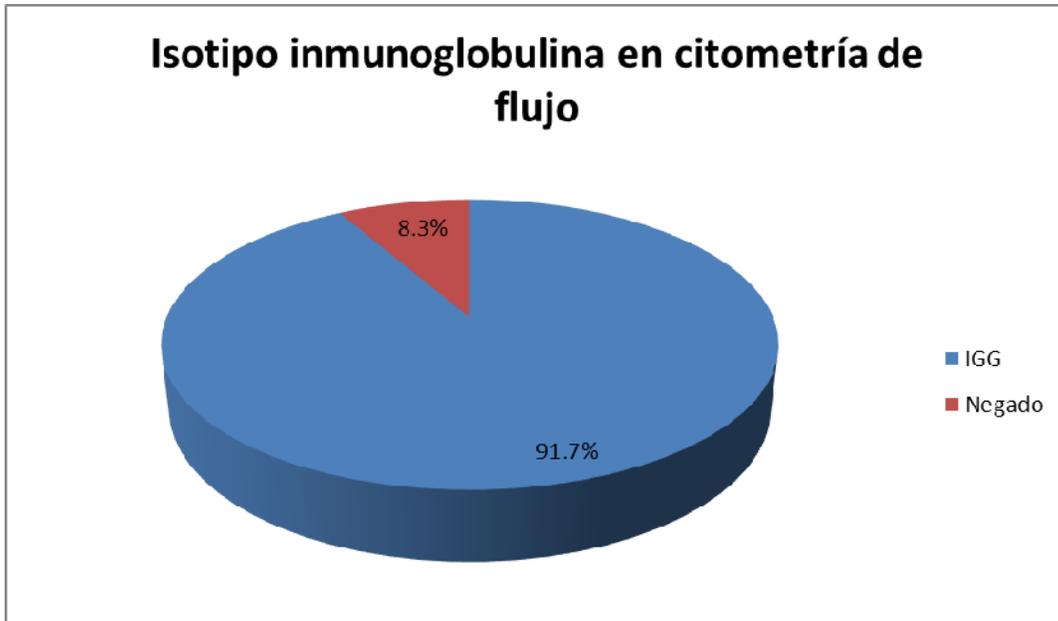
Cuadro 8. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo.

Isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo	Frecuencia	%
IGG	11	91.7
Negado	1	8.3
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 91.7 por ciento de los isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo en los pacientes fue IGG y el 8.3 por ciento negado.

Gráfico 8. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo.



Fuente: cuadro 8.

Cuadro 9. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según isotipo cadena ligera en citometría de flujo.

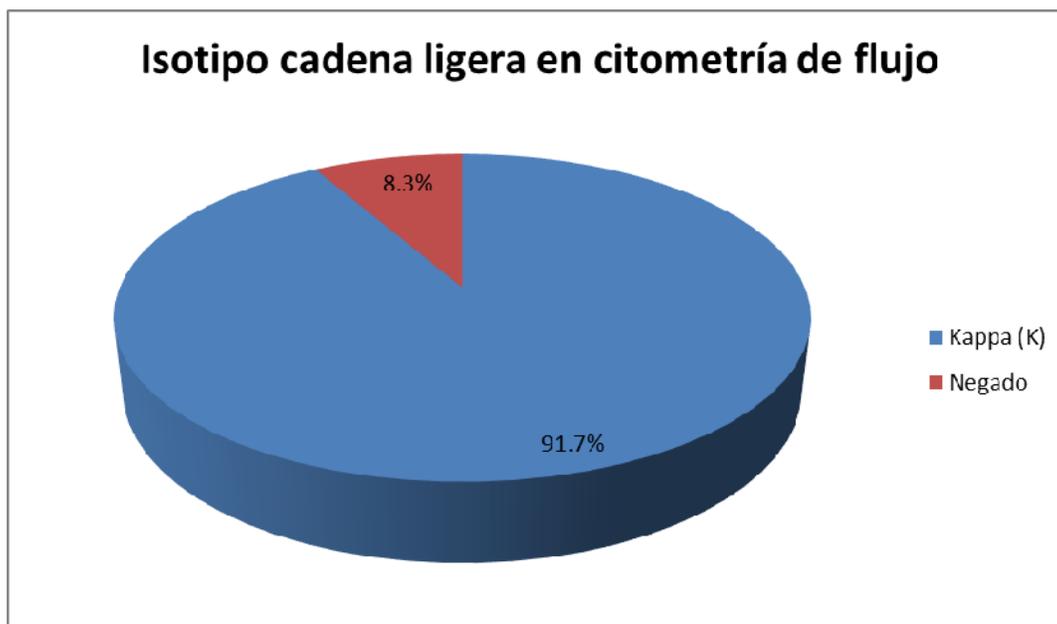
Isotipo cadena ligera en citometría de flujo	Frecuencia	%
Kappa (K)	11	91.7
Negado	1	8.3
Total	12	100

Fuente: expedientes clínicos

El 91.7 por ciento de los isotipo cadena ligera en citometría de flujo en los pacientes Kappa (K) y el 8.3 por ciento negado.

Gráfico 9. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B.

Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según isotipo cadena ligera en citometría de flujo.



Fuente: cuadro 9.

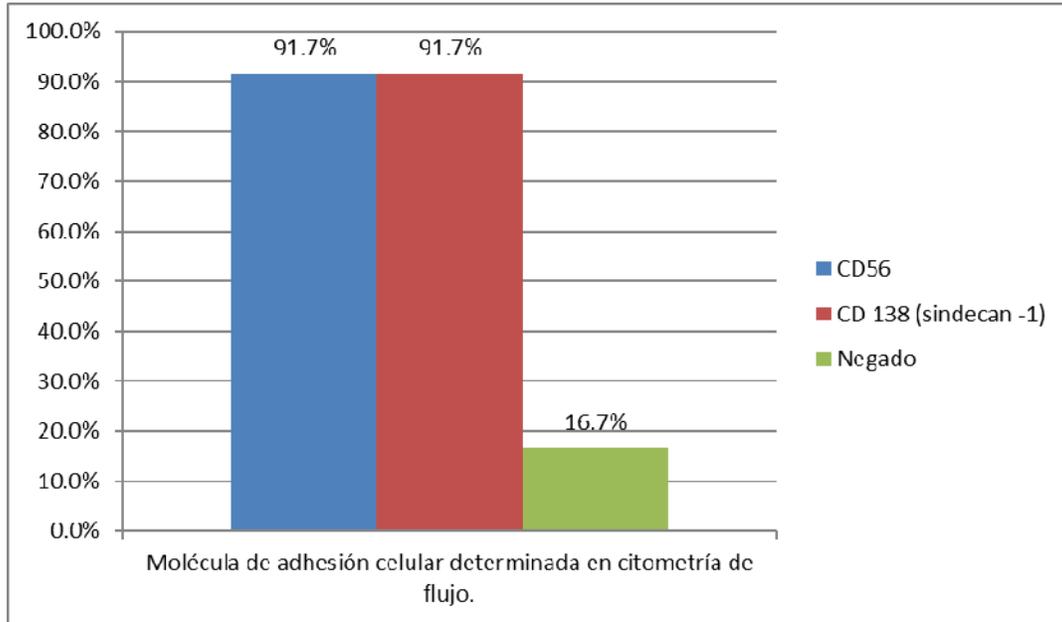
Cuadro 10. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo.

Molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo.	Frecuencia	%
CD56	11	91.7
CD 138 (sindecan -1)	11	91.7
Negado	2	16.7

Fuente: expedientes clínicos

El 91.7 por ciento de la molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo por los pacientes CD56 y CD 138 (sindecan – 1) y el 16.7 por ciento negado.

Gráfico 10. Isotipos de inmunoglobulinas y cadenas ligeras detectadas en pacientes con mieloma múltiple sintomático en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, período Julio 2017-Junio 2019. Según molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo.



Fuente: cuadro 10.

IX. DISCUSIÓN

El 41.7 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 60 a 69 años. Coincidiendo con el estudio realizado por María Elena Dávila Narváez en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en el año 2017, donde el 50 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 55 a 75 años.

El 66.7 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino. Coincidiendo con el estudio realizado por Diego Andrés Masabanda López et al en la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador en el año 2018, donde el 75 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.

El 83.3 por ciento de los signos y síntomas presentados por los pacientes fue el dolor óseo. Coincidiendo con el estudio realizado por Yadira Valverrama Vargas en la universidad Sergio Arboleda, Bogotá en el año 2015, donde el 75 por ciento de los signos y síntomas presentados por los pacientes fue el dolor óseo.

El 58.3 por ciento del estadio clínico presentado por los pacientes fue IIIA. Coincidiendo con el estudio realizado por Juan Antonio Romero Garrido et al en la Universidad Complutense de Madrid en el año 2018, donde el 65 por ciento de los pacientes presentaron un estadio clínico fue la IIIA.

El 91.7 por ciento de los isotipos inmunoglobulina en citometría de flujo en los pacientes fue IGG. Coincidiendo con el estudio realizado por Lina María Martínez Sánchez et al en la Universidad Pontificia Bolivariana Colombia en el año 2018, donde el 95 por ciento de los isotipos inmunoglobulina en citometría de flujo en los pacientes fue IGG.

El 91.7 por ciento de la molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo por los pacientes CD56 y CD 138 (sindecan – 1). Coincidiendo con el estudio realizado por Manuel Quintana Días en la Universidad Autónoma de Madrid en el 2015, donde el 85 por ciento de los pacientes la molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo fue CD56 y CD138.

X. CONCLUSIONES.

1. El 41.7 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 60 a 69 años.
2. El 66.7 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.
3. El 50 por ciento de los pacientes eran de zona rural.
4. El 83.3 por ciento de los signos y síntomas presentados por los pacientes fue el dolor óseo.
5. El 58.3 por ciento del estadio clínico presentado por los pacientes fue IIIA.
6. El 41.7 por ciento de los pacientes presentaron un ISS en III.
7. El 25 por ciento de los pacientes presentaron un % entre 31 a 40%.
8. El 91.7 por ciento de los isotipo inmunoglobulina en citometría de flujo en los pacientes fue IGG.
9. El 91.7 por ciento de los isotipo cadena ligera en citometría de flujo en los pacientes Kappa (K).
10. El 91.7 por ciento de la molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo por los pacientes CD56 y CD 138 (sindecan – 1).

XI. RECOMENDACIONES

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. O'Donnell E, Cottini F, Raje N, et Anderson K. Myeloma. En: Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, Levi M, Press O, Burns L et Caligiuri M, editors. Williams Hematology, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016: 1733-1772.
2. Bladé J, Rosiñol L. Mieloma múltiple. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C et Vives Corrons J.L., editores. Hematología clínica; 5ta. ed. Madrid: Elsevier; 2006: 635-647.
3. Hidalgo CO. De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva histórica. *Patología Revista Latinoamericana [Internet]*. 2011 Apr [cited 2019 Apr 15];49(2):120–31.
4. Historia del mieloma múltiple. *Revista Biomedica [Internet]*. 2006 Jul [cited 2019 Apr 15];17(3):225–9.
5. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Villegas-Álzate JD. Utilidad del cariotipo y la citometría de flujo en el mieloma múltiple. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional [Internet]*. 2018 Jul [cited 2019 Apr 10]; 34(3): 1–16. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,sso&db=lth&AN=135362845&lang=es&site=eds-live>
6. Estadísticas importantes sobre el mieloma múltiple. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/acerca/estadisticas-clave.html>
7. Myeloma Statistics | American Cancer Society - Cancer Facts & Statistics. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#!/cancer-site/Myeloma>
8. Obeso-Fernández G. Mieloma múltiple. En: Rios-Blanco JJ, director. Manual CTO de Medicina y Cirugía: Hematología, 10ma ed. Madrid: CTO editorial; 2018: 60-64.
9. Chiang-Wong H, López-de Lacalle-Juega A. Gammapatías monoclonales. Mieloma múltiple. En: Burgaleta-Alonzo-de Ozalla C et Alegre-Amor A, coordinadores. Manual del Médico Residente en Hematología y

- Hemoterapia. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia: Editores Médicos S.A.; 2014: 155-161.
10. San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Gammapatías monoclonales. En: Hematología Manual Básico y Razonado, 4ta ed. Barcelona: Elsevier; 2015: 163-169.
 11. Corzo A, Duarte P, Kusminsky G, Ochoa P, Orlando S, Quiroga L, Sánchez Ávalos J, Shanley C, Schutz N, Slavutsky I, Verri V. Gammapatías monoclonales. En: Guías de Diagnóstico y Tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología*: Buenos Aires; 2017: 130-147.
 12. Pineda-Galindo LF, Moranchel-García L, Sánchez-Uribe M, Ramírez-Mendoza P, Vera-Lastra OL. Púrpura de Henoch-Schönlein como manifestación inicial de mieloma múltiple. (Spanish). *Medicina Interna de Mexico* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 May 12];34(4):638.
 13. Cabrera Aguilar Wendy. epidemiologic, clinical and laboratory features in patients with multiple myeloma in the service of hematology - hospital materno infantil - caja nacional de salud, from march 2012 to february 2013. *Rev. Méd. La Paz* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 12]; 22(2): 36-41.
 14. Vega de la Torre MV, de la Torre Rosés MV, Haber Ané Z. Multiple myeloma and chronic renal failure. *Revista Información Científica* [Internet]. 2015 May [cited 2019 May 12];91(3):528–35.
 15. Burazerović L, Hasanbegović E. Beta 2 microglobulin as prognostic factor in newly diagnosed myeloma patients. *Medical Journal* [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 May 12];22(3):137–9.
 16. Ceran F, Falay M, Dağdaş S, Özet G. The Assessment of CD56 and CD117 Expressions at the Time of the Diagnosis in Multiple Myeloma Patients. *Turkish Journal of Hematology* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 May 12];34(3):226.
 17. Pedroza Vázquez A, Zamora Palma A. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 May 15];62(1):55–62.

18. Miguel Morales M, Agramonte Llanes OM. Proteinuria en gammopatías monoclonales. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional* [Internet]. 2016 Apr [cited 2019 May 15];32(2):160–75.
19. Padasali PP, Malleshappa A. A Case Report of Atypical Presentation of Multiple Myeloma on Serum Protein Electrophoresis. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences (JKIMSU)* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 May 15];7(4):105.
20. UDDIN MM, RAHMAN MM, SULTANA SA, SAHA D. Superiority of Serum Immunofixation Electrophoresis over Serum Protein Electrophoresis in the Diagnosis of Multiple Myeloma. *Journal of Bangladesh College of Physicians & Surgeons* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 May 15];36(3):95.
21. Neira Borja J, Morán Mancero C, Correa Bravo R, Estrada Morales R. Mieloma múltiple: aspectos biológicos, clínicos, diagnóstico, tratamiento con nuevos agentes y estidificación. Revisión de dos casos clínicos. *Revista Medicina* [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 May 28];18(2):87–94.
22. Ramón Rodríguez LG, Rivera-Keeling C, Arencibia-Núñez A, Avila-Cabrera OM, Izquierdo-Cano L, Espinosa-Estrada E, et al. Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Jun 3];29(4):382–97.
23. Hussein Aidroos A, Valdés Rodríguez Y, Muño Parurena JE, Carnot Uria J, Carballo Treto T, Marcel EA, et al. Valor del fenotipaje mediante citometría de flujo en la confirmación del diagnóstico de leucemia de células plasmáticas. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Jun 3];59(3):134–41.
24. Oliver C, Pierri S, Galeano S, Caneiro A, Bello L, Di Landro J, et al. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple: análisis de factores pronósticos y sobrevida. Experiencia del Hospital Británico. *Revista Médica del Uruguay* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jun 3];(4):202.
25. Sarmiento M, Lira P, Ocqueteau M, Rodríguez MA, García MJ, Jara V, et al. Experiencia de 22 años de trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis

- sistémica. 1992-2014 / Autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. Experience in 53 patients. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 3];(12):1497.
26. Enriquez D, Morante Z, Quintana S, Fernández de Larrea C. Abordaje de mieloma múltiple y delección del 17p. *Carcinos* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Jun 3];7(1):38–42.
27. Chauffaille M de LLF, Ribeiro Jr. A, Yamamoto M, Rodrigues MM, Almeida MSS, Ribas C, et al. Elevada incidência de anormalidades cromossômicas numéricas detectadas por FISH multacentromérico em pacientes com mieloma múltiplo / High incidence of chromosomal numerical abnormalities by multacentromeric FISH in multiple myeloma patients. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2007 [cited 2019 Jun 3];(1):17.
28. Braggio E, Albarracín Garramuño F. El uso de alteraciones genéticas en la estratificación por riesgo del mieloma múltiple / Genetic tools for risk-stratification in multiple myeloma. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jun 3];(4):369.
29. Jiménez EG, Simón DP, Rojas Alfaro IM. Hemodiálisis en Pacientes con Mieloma Múltiple: a propósito de dos casos. (Spanish). *Enfermería Nefrológica* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Jun 3];21(3):292.
30. Jimenez Zepeda VH, Leyva EM. Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento. *Medicina Interna de Mexico* [Internet]. 2007 Mar [cited 2019 Jun 3];23(2):126–32.
31. J. Vazquez F, Funtowicz G, Garcia Rivello H, Schutz N, Fantl D, Nucifora E. Compromiso Nodular Hepatico Secundario a Mieloma Multiple. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2010 Aug [cited 2019 Jun 3];70(4):311–5.
32. Lopez-Anglada L, Cueto-Felgueroso C, Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Lopez de la Guia A, et al. (2018) Prognostic utility of serum free light chain ratios and heavy-light chain ratios in múltiple myeloma in three PETHEMA/GEM phase III clinical trials. *PLoS ONE* 13(9): e0203392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203392>
33. Ma ESK, Wang CLN, Wong ATC, Gigi Choy, Tsun Leung Chan. Target fluorescence in-situ hybridization (Target FISH) for plasma cell enrichment

- in myeloma. *Molecular Cytogenetics* (17558166) [Internet]. 2016 Aug 16 [cited 2019 Oct 3];9:1–8.
34. Linardi C.C.G., Martinez G., Velloso E.D.R.P., Leal A.M., Kumeda C.A., Buccheri V. et al . Evaluation of chromosomal abnormalities by clg-FISH and association with proliferative and apoptotic indexes in multiple myeloma. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 Oct 03] ; 45(11): 1074-1079.
35. Tomaz Ana Paula O., Paiva Maristela de, Telles José Ederaldo Q., Souza Angela Maria de, Cogo Laura Lucia. The detection of Bence Jones protein in urine by the heat test helps in diagnosis of multiple myeloma?. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Oct 08] ; 53(1): 20-23.
36. Campos-Hernández LD, Carillo-Mezo R, Bourlon-Cuellar R, Sarré-Álvarez D, Sánchez-Cortázar J, de Guadalupe Gómez-Pérez M, et al. Valor de la resonancia magnética y del protocolo de cuerpo completo en mieloma múltiple. *Medicina Interna de Mexico* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Oct 8];30(6):745–54.
37. Goldschmidt, N., Zamir, L., Poperno, A., Pharm, B., Kahan, N., & Paltiel, O. Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 30(2), 2017: 265.2-265. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.02.170017>
38. Gregersen, H., Vangsted, A. J., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Pedersen, R. S., Frølund, U. C., ... Klausen, T. W. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Medicine*, 6(7), 2017: 1807– 1816. <https://doi.org/10.1002/cam4.1128>
39. Hungria, V. T. M., Lee, J. H., Maiolino, A., de Queiroz Crusoe, E., Martinez, G., Bittencourt, R., ... Durie, B. Survival differences in multiple myeloma in Latin America and Asia: a comparison involving 3664 patients from regional registries. *Annals of Hematology*, 98(4), 2019: 941–949. <https://doi.org/10.1007/s00277-019- 03602-4>
40. Hungria, V. T. M., Maiolino, A., Martinez, G., Duarte, G. O., Bittencourt, R., Peters, L., ... Durie, B. G. M. Observational study of multiple myeloma in

- Latin America. *Annals of Hematology*, 96(1), 2017: 65–72.
<https://doi.org/10.1007/s00277-016-2866-9>
41. João, C., Bergantim, R., Neves, M., Chacim, S., Afonso, C., Barradas, J., ... Lúcio, P. Multiple myeloma in elderly patients—a Portuguese multicentric real-life study. *Annals of Hematology*, 98(7), 2019: 1689–1701. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03640-y>
42. Kazandjian, D., & Branch, L. M. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy. *Seminars in Oncology*, 43(6), 2017: 676–681. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.11.004>. Multiple
43. Bergsagel, P. L. Where We Were, Where We Are, Where We Are Going: Progress in Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34, 2014: 199–203. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2014.34.199
44. Blimark, C., Holmberg, E., Mellqvist, U. H., Landgren, O., Bjorkholm, M., Hultcrantz, M., ... Kristinsson, S. Y. Multiple myeloma and infections: A population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*, 100(1), 2015: 107–113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>
45. Brigle, K., & Rogers, B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, 33(3), 2017: 225–236. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.012>
46. Chen, J. H., Chung, C. H., Wang, Y. C., Hsu, S. N., Huang, W. Y., & Chien, W. C. Prevalence and mortality-related factors of multiple myeloma in Taiwan. *PLoS ONE*, 11(12), 2016: 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167227>
47. Chng, W. J., Dispenzieri, A., Chim, C. S., Fonseca, R., Goldschmidt, H., Lentzsch, S., ... Avet-Loiseau, H. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2), 2014: 269–277. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.247>
48. Costa, L. J., Brill, I. K., Omel, J., Godby, K., Kumar, S. K., & Brown, E. E. (2017). Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Advances*, 1(4), 282–287. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016002493>

49. Cepeda Luís Alberto. 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. Tesis de Posgrado para optar por el Título de especialista en: Hematología Clínica, Santo Domingo, D.N. 2019.
50. Rellano Aroca María Del Carmen “Caracterización y Supervivencia de los Pacientes con Mieloma Múltiple en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el Período Enero 2015 – Enero 2019”, Disertación Previa a la Obtención del Título de Especialista en Medicina Interna, Quito, 2020.
51. Howland-Álvarez I, Cruz-Gómez Y, Zambrano-Mera JG. Daño renal asociado con componentes monoclonales débiles en pacientes cubanos con gammopatía monoclonal. Rev Mex Urol. 2018 julioagosto;78(4):243-253. DOI: <https://doi.org/10.24245/revmexurol.v78i4.2135>.
52. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2017; VI (2): 321.
53. Declaración de Helsinki de la AMM: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Asociación médica mundial; 2013 [citado el 12 de marzo de 2018]. Se consigue en: BVSA: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-dela-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-sereshumanos/>

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2021	
Selección del tema	2021	Enero
Búsqueda de referencias		Enero – Febrero
Elaboración del anteproyecto		Enero - Febrero
Sometimiento y aprobación	2021	Marzo-mayo 2021
Recolección de la información		
Tabulación y análisis de la información		Mayo 2021
Redacción del informe		
Revisión del informe		Junio 2021
Encuadernación	2021	Junio 2021
Presentación		Junio 2021

XIV. Instrumento de recolección de la información

ISOTIPOS DE INMUNOGLOBULINAS Y CADENAS LIGERAS DETECTADAS
EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO EN EL
HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER, PERIODO JULIO 2017-JUNIO 2019

Form. Nº. _____

Fecha: _____

I. Datos Generales del paciente

Nombre (Iniciales): _____

Edad : _____ años

Sexo: Femenino Masculino

Provincia: _____

II. Estadios clínicos y de pronóstico al momento del diagnóstico de la enfermedad.

1) Signos o síntomas de presentación: ‘

Dolor óseo Fracturas Hipercalcemia Fallo renal

Pérdida de peso Trombosis Hepatomegalia

Esplenomegalia

Anemia Trombocitopenia Neutropenia

Otros: _____

2) Estadio clínico Durie-Salmon:

Ia Ib IIa IIb IIIa IIIb

3) ISS (International Staging System):

I II III no determinado

III. Características de citometría de flujo y biopsia de medula ósea.

1) Porcentaje Plasmocitosis medular:

10% - 20% 21%-30% 31%-40% 41%-50%

51%-60% 61%-70% 71%-80% ≥81%

no determinado

2) Isotipo Inmunoglobulina en citometría de flujo:

IgG IgA IgM IgD IgE no
determinado

3) Isotipo cadena ligera en citometría de flujo:

kappa (κ) lambda (λ) no determinado

4) Molécula de adhesión celular determinada en citometría de flujo:

CD44 CD49d (VLA-4) CD 54 (ICAM-1)
 CD56 (NCAM) CD138 (sindecán-1) no determinado

XV. Costos y recursos

VIII.3.1. Humanos			
Dos investigadores o sustentantes			
Dos asesores			
Archivistas y digitadores			
VIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	130.00	390.00
Papel Mistique	3 resmas	80.00	540.00
Lápices	4 unidades	10.00	40.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	1 docena	4.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	10.00	20.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB			
RAM;			
20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital			
data	2 unidades		
proyector	2 unidades		1,200.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D			150.00
Calculadoras			600.00

VIII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XI.3.4. Económicos			
Papelería(copias)	1200 copias	2.00	2,400.00
Encuadernación	12 informes		4,800.00
Alimentación		400.00	1,200.00
Transporte			2,000.00
Imprevistos			2,000.00
TOTAL			
\$17,396.00			