

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ELECTROFORESIS E INMUNOFIJACIÓN DE
PROTEINAS SERICAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER 2013-2018



Trabajo de grado presentado por Alexandra María Ferreras Peña y Shantal
Perdomo Díaz para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2022

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	11
II. Planteamiento del problema	17
III. Objetivos	18
III.1. General	18
III.2. Específicos	18
IV.1. Mieloma múltiple.....	19
IV.1.1. Historia	19
IV.1.2. Definición.....	20
IV.1.3. Etiología	21
IV.1.4. Clasificación	22
IV.1.5. Fisiopatología	22
IV.1.6. Epidemiología.....	26
IV.1.7. Diagnóstico.....	27
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	29
IV.1.9. Tratamiento	34
IV.1.10. Complicaciones	40
IV.1.11. Pronóstico y evolución.....	42
IV.2. Electroforesis e inmunofijación en suero	43
IV.2.1. Electroforesis de proteínas en suero	43
IV.2.2. Inmunofijación en suero	50
IV.2.3 biopsia de medula ósea.....	55

V. Operacionalización de las variables	56
VI. Material y métodos	58
VI.1. Tipo de estudio	58
VI.2. Área de estudio	58
VI.3. Universo	58
VI.4. Muestra	58
VI.5.1. De inclusión	59
VI.5.2. De exclusión	59
VI.6. Instrumento de recolección de datos	59
VI.7. Procedimiento	59
VI.8. Tabulación	60
VI.9. Análisis	60
VI.10. Aspectos éticos	60
VII. Resultados	61
VIII. Discusion	79
IX. Conclusion.....	85
X. Recomendaciones.....	87
XI. Referencias	88
XII. Anexos	93
XII.1. Cronograma	93
XII.2. Instrumento de recolección de datos.....	94
XII.3. Costos y recursos.....	96
XII.4. Evaluación	97

AGRACIMIENTO

Primero que todo quiero agradecer a Dios por cada día llenarme de amor hacia esta carrera, sabiduría para entenderla y fortaleza para continuar cuando he estado en momentos de dificultades luchando por unos de mis anhelos más deseados.

A mis padres Ángel Roberto Perdomo y Keilan Maribel Diaz, por su amor trabajo y sacrificio que realizaron todos estos años para que yo pueda llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy hoy en día, es un orgullo y un privilegio ser su hija.

A mis hermanitos que son esa chispa de alegría que me dan energía todos los días.

Quiero agradecer a mi prometido Darin Alberto Cano que ha sido mi compañero en este viaje de convertirme en lo que siempre he soñado que seré, eres parte esencial de este trayecto tan importante en mi vida. Gracias por que por más palabras que pueda decir me quedo corta.

A mis abuelas María Andrea y Mercedes por ser parte esencial en mi formación como ser humano, gracias porque fueron el ingrediente fundamental para hacer de mí una persona llena de valores.

A mis tías, Rut que me inspiro a estudiar esta increíble carrera, Ivonne que siempre estás ahí guiando mis pasos y preocupándote por mi bien estar, Lina que siempre estas para alegrar mis días, Muma por ser la segunda mama de todos, Nauris por sus valiosos consejos, Yoka por ser más cómplice que tía. A todos y cada uno de ellos gracias son los más apoyadores en el mundo, son mi refugio en tiempo de vicisitudes y son los que siempre están al asecho para brindarme soporte emocional y económico.

A mis primos, que más que primos son mis hermanos, Isabel, Cesar, Jade, Perla, Malvin, Pamela y si continuo no termino. Gracias no solo por ser parte fundamental de este gran logro, sino también por todos aquellos momentos de felicidad y de diversas emociones que siempre me han brindado.

A mis amigos Yessilis, Cesarina, Manuel, Ana Julia y Alexa, gracias por ser parte de este proceso y estar en cada paso del camino ofreciéndome su apoyo, no tengo como agradecerles su cariño incondicional que siempre me han brindado.

Shantal Perdomo Díaz

Quiero agradecer a Dios, por darme la fortaleza física, mental y espiritual para poder llevar a término todo lo que demandaba cursar esta carrera universitaria.

A mi padre Bobby Alexander Ferreras Pineda; Quien, desafortunadamente, como paciente de MM inspiró el tema del que trata la presente investigación, que esperamos sirva para mejorar la situación de este padecimiento en nuestro país.

A mi madre María Altagracia Peña Marrero, por ser mi soporte, por no dejarme caer nunca, por darme fuerzas y fomentar que siga y cumpla todos mis sueños.

A mis hermanos, Pablo Alexis Ferreras Peña, por ser mi ejemplo, orientarme y brindarme siempre todo el apoyo que he necesitado y Alexander Ferreras Peña, por inspirarme, motivarme a no caer y llenarme siempre de su amor. Los amo.

Mis abuelos Sarah Mateo y Bienvenido Peña, gracias por llenarme de amor y creer en mí, les debo gran parte de mi formación como persona.

A mis tíos, Catalina Montero, Carmen Peña, Hulganda Peña, Juana Matos, Miriam Vargas y Polibio Ferreras gracias por todo el amor y la fe que han posado en mí, sus sabios consejos marcaron mi trayecto.

A mis amigos José Melo y Miguel Labourt, gracias infinitas por todo su apoyo y estar siempre pendiente de mí todos estos años.

A la Dra. Yascara Jiménez, mi admiración y respeto siempre los tendrá, más que como médico o asesora de tesis como ser humano, gracias por ofrecerme su tiempo y soporte desde la elección de tema.

A la Dra. Diana García, gracias por brindarnos de su valioso tiempo y conocimiento para la elaboración de este proyecto.

A las amigas para la vida que hice en mi camino en la UNPHU: Esmarlyn Meli mi querida Dolores siempre pendiente y presente en mi camino, Lyann Uribe y Vielka Soto gracias por acompañarme y apoyarme en este trayecto. Y de modo muy especial agradezco a Julia Guzmán gracias infinitas por acomodarme tu tiempo para que yo pueda estudiar con ustedes y por abrirme la puerta de tu hogar y corazón. De igual modo agradezco a Lidia Bello de forma especial porque sus reclamos para que yo sea mi mejor versión me impulsaron, así como su madre la señora Milagros Rodríguez, a quien agradezco la acogida como una hija en su hogar.

A Leticia Sena, mas que una amiga la vida me dio en ti la hermana que no tuve, gracias por la ayuda, la motivacion en mis momentos dificiles, por hacerte parte de de mi familia.

A Scarlett Florian, gracias por entender mis ausencias y ademas seguir brindado soporte en aspectos academicos y personales, te debo mucho de mi crecimiento como persona.

A Shantal Perdomo, mi compañera de tesis y amiga, gracias por comprenderme tanto y darme la dicha de tu sabiduria.

A Diana Correa, mi prima favorita, gracias por ser mi animadora mas entusiasta, esta camino no habria sido tan llevadero sin esa alegria que contagias, siempre con una sonrisa para brindarme.

Al los colaboradores en IOHP, quienes amablemente nos proporcionaron las herramientas para la recoleccion de datos.

A mis docentes, gracias por lleva tan bien tan honorable labor como la de enseñar.

Alexandra Maria Ferreras Peña

DEDICATORIA

El esfuerzo realizado dentro de este trabajo de investigación va principalmente dedicado a mis padres, por el apoyo a mi educación y por ser los que siempre estuvieron conmigo.

De igual manera, quiero agradecer a mis asesores, compañeros de estudio, profesores y personal educativo que fueron los que me acompañaron en cada paso que di.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a todos aquellos que se involucraron en este trabajo de investigación, a los pacientes afectados por el mieloma múltiple y a la institución educativa que me permitieron crear una aportación más a lo académico.

Shantal Perdomo Díaz

Dedico este trabajo de grado de modo especial al regalo más grande que Dios pudo darme, mis padres;

Bobby Alexander Ferreras Pineda, quien me motivo siempre buscar más conocimiento, me apoyo hasta el cansancio, me crio en valores y que lastimosamente, por azares de la vida no está en este plano terrenal para ver como logro por lo que tanto luchamos. Te amo hasta el cielo.

María Altagracia Peña Marrero, este logro es tan mío como lo es de tuyo, gracias por tus sabias palabras, tu amor, tu apoyo incondicional, emocional y económico, se de todo lo que te has privado por permitirme a mi estudiar esta carrera, eres una madre maravillosa, me siento muy agradecida y afortunada. Te amo.

A mis hermanos, Alexis y Alexander, no me imagino que sería de mi sin ustedes.

Alexandra Maria Ferreras Peña

RESUMEN

Introducción. El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal e invaden y destruyen el tejido óseo adyacente. El presente estudia la relevancia de dos exámenes de laboratorio para MM: La electroforesis e inmunofijación de proteína sérica. En el caso de la electroforesis de proteínas en suero permite determinar si el paciente tiene un componente monoclonal, la inmunofijación nos da más detalles, se evalúa el tipo de cadena pesada de inmunoglobulina y el tipo de cadena ligera.

Objetivo. Determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2013-2018.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2013-2018.

Resultados. El 94 por ciento de los pacientes tuvo un resultado alterado al momento del diagnóstico en la electroforesis de proteínas séricas y el 97 por ciento de los pacientes estudiados tuvo un resultado alterado en la inmunofijación de proteína sérica. Mas del 90 por ciento de pacientes presentan dolor óseo y anemia al momento del diagnóstico.

Conclusión. Todo mieloma múltiple debe ser exhaustivamente estudiado desde el punto de vista inmunohistoquímico. En la mayoría de los expedientes clínico de los pacientes estudiados, observamos que a escasas excepciones la electroforesis e inmunofijación estaban positivas, esta con un sin número de manifestaciones clínicas arrojaron en la biopsia un resultado positivo de la enfermedad, esta observación nos devuelve al punto donde nos debemos replantear si estos estudios por su bajo costo y fácil accesibilidad puede tenerse en cuenta para hacer el diagnostico de mieloma múltiple por sí solo o hasta que se faciliten los medios a los padecidos de la realización de un método más invasivo y costoso como es la biopsia.

Palabras clave. Mieloma múltiple, electroforesis, inmunofijación.

ABSTRACT

Introduction. Multiple myeloma (MM) is a cancer of plasma cells that produce a monoclonal immunoglobulin and invade and destroy adjacent bone tissue. The present study studies the relevance of two laboratory tests for MM: serum protein electrophoresis and immunofixation. In the case of serum protein electrophoresis, it allows us to determine if the patient has a monoclonal component, immunofixation gives us more details, the type of immunoglobulin heavy chain and the type of light chain are evaluated.

Goal. To determine the diagnostic value of serum protein electrophoresis and immunofixation in patients diagnosed with multiple myeloma at the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology 2013-2018.

Material and methods. A retrospective descriptive study was carried out, with the objective of determining the diagnostic value of serum protein electrophoresis and immunofixation in patients diagnosed with multiple myeloma at the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology 2013-2018.

Results. Ninety-four percent of the patients had an abnormal serum protein electrophoresis result at diagnosis and 97 percent of the patients studied had an abnormal serum protein immunofixation result. More than 90 percent of patients have bone pain and anemia at the time of diagnosis.

Conclusion. All multiple myeloma must be exhaustively studied from the immunohistochemical point of view. In most of the clinical records of the patients studied, we observed that with few exceptions the electrophoresis and immunofixation were positive, this with a number of clinical manifestations yielded a positive result of the disease in the biopsy, this observation returns us to the point where We must rethink whether these studies, due to their low cost and easy accessibility, can be taken into account to make the diagnosis of multiple myeloma on its own or until the means are provided to those who suffer from performing a more invasive and expensive method such as biopsy.

Keywords. Multiple myeloma, electrophoresis, immunofixation

I. INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal e invaden y destruyen el tejido óseo adyacente. El diagnóstico exige generalmente demostrar proteína M (que a veces está presente en orina y no en suero, pero rara vez está totalmente ausente) y/o proteinuria de cadenas ligeras y exceso de células plasmáticas en médula ósea.¹

El Mieloma Múltiple (MM) representa el 10 por ciento de las neoplasias hematológicas malignas y el uno por ciento de las neoplasias. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años y menos del 15 por ciento de los casos se dan por debajo de los 50 años.²

Tiene una presentación similar en los pacientes, sin embargo, solo su biología puede ayudar a determinar los diferentes cursos de la patología, Conocer el tipo de proteína-M es importante para establecer un diagnóstico y monitorizar al paciente y así elegir las mejores opciones de tratamiento.¹

Para determinar la biología del MM ante el que nos enfrentamos el paciente debe someterse a diversos estudios, entre estos, tenemos entre los primordiales a la electroforesis e inmunofijación de proteína en suero. En el caso de la electroforesis de proteínas en suero permite determinar si el paciente tiene un componente monoclonal, la inmunofijación nos da más detalles, se evalúa el tipo de cadena pesada de inmunoglobulina (g en el caso de la iga, a para la IgA y μ para la IgM) y el tipo de cadena ligera (*k*, *l*).

Es enfocándonos en el ángulo del diagnóstico de esta imponente enfermedad que decidimos estudiar el método de inmunofijación y electroforesis para determinar la sensibilidad de estos métodos diagnósticos ante el MM, adicional a esto, en el presente obtendremos datos sociodemográficos de los pacientes, así como además el tipo de MM que presentan, que proteína tienen alterada, el estadiaje, síntomas con los que debutaron y la sobrevida.

I.1. Antecedentes

I.1.1. Internacionales

Pedroza VA y Zamora PA² en un estudio realizado en México y titulado: mieloma múltiple, electroforesis de proteínas, inmunofijación en suero, cadenas ligeras en suero, proteína de Bence Jones, sensibilidad, especificidad, eficiencia diagnóstica. Encontraron que:

Tratándose de una enfermedad como mieloma múltiple, sus síntomas, complicaciones e índice de mortalidad, es prioridad la detección rápida y oportuna. Considerando la importancia de realizar un diagnóstico integral, el presente proyecto tiene como propósito la evaluación de las pruebas comúnmente solicitadas, como electroforesis de proteínas séricas, cadenas ligeras en suero, proteína de Bence Jones e inmunofijación de proteínas séricas; así, de acuerdo con los resultados obtenidos, verificar la sensibilidad y especificidad de las mismas con la finalidad de detectar la pertinencia, necesidad y utilidad de cada una de ellas en el diagnóstico integral de mieloma múltiple. Se realizó un estudio retrospectivo de las muestras tomadas y remitidas al Laboratorio Central de Olab Diagnósticos Médicos para las pruebas de electroforesis de proteínas, proteína de Bence Jones, inmunofijación de proteínas séricas y determinación de cadenas ligeras en suero. Comparando los resultados de los índices de confiabilidad descritos, se determinó que si existe una prueba que sea de mayor utilidad en el diagnóstico del mieloma múltiple, esta prueba podría ser la determinación de cadenas ligeras en suero por la especificidad, lo que indica que en dicho estudio, los valores saldrían alterados a partir de que en la médula ósea comenzara a haber alteraciones en la producción de células plasmáticas; sin embargo, la prueba no podría confirmarnos la existencia de mieloma múltiple en los pacientes debido a su baja sensibilidad, por lo que se obtendría un diagnóstico certero con ayuda de la electroforesis de proteínas séricas, ya que dicha prueba tiene los parámetros estudiados en equilibrio.

Camila Peña, Manuela Ortiz, Javier Voisin, Alexi Peralta, Viviana Balboa, Florencia Delgado en un estudio realizado en Santiago de Chile titulado: Sensibilidad diagnóstica de electroforesis de proteínas y cadenas livianas libres séricas en gammapatías monoclonales.³

Afirmaron que las cadenas livianas libres (CLL) séricas son un importante marcador diagnóstico para las gammapatías monoclonales (GM) y, por más de 150 años, la presencia de proteínas de Bence Jones en orina fue indicador de producción monoclonal. Sin embargo, durante los últimos 15 años, ha habido un cambio de paradigma, gracias a la disponibilidad del inmunoensayo que mide kappa (κ) y lambda (λ) libres en suero en forma automatizada, específica y sensible. De hecho, desde 2009, el *International Myeloma Working Group* (IMWG) recomienda la combinación de electroforesis de proteínas en suero (EFP), inmunofijación en suero (IFxs) y CLL en suero (CLLs) como tamizaje para diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y otras GM, con la excepción de amiloidosis AL, donde aún es necesario la IFx en orina.³

En nuestra realidad, la sospecha de GM suele ser investigada por un médico no hematólogo, quien solicita, en general, solo EFP, sin IFxs ni evaluaciones en orina. Surge así la necesidad de mejorar el panel diagnóstico. En este sentido, la comunidad internacional ha avalado el uso de EFP y CLLs.³

Nuestra institución forma parte de la red del sistema público chileno y no contábamos con la prueba de CLL al momento de realizar este estudio.

Yeniley Pujols Abreu, Barbara Marlene Chávez Medina, Juana María Abreu Correa, Katuska Garbosa Savon, José Antonio Chipi Cabrera realizaron un estudio en Nueva Gerona titulado: Utilidad de las cadenas ligeras libres Kappa y Lambda en el laboratorio Clínico.⁴

En el que pretendían demostrar la utilidad de la evaluación del ensayo de cadenas ligeras libres en suero Kappa, Lamba y Proteína de Bence Jones en el diagnóstico del laboratorio y de esta forma colaborar en el conocimiento actualizado de este tema para los profesionales, a partir de la estandarización de estas determinaciones en nuestro municipio. Su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de mielomas, gammapatías de significado incierto (MGUS), amiloidosis, plasmocitomas solitarios etc. está ampliamente demostrada en la bibliografía, las guías clínicas internacionales las incluyen para el específico diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas.⁴

I.1.2. Nacionales

Anyelis Lucía Santana Paulino realizó un estudio en Santo Domingo, República Dominicana titulado: Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero - octubre 2019.⁵

En donde se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar el estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019. Todos los pacientes a asistidos en la Consulta de hematología, La clasificación ECOG. El 28.1 por ciento presentaron grado 2 y grado 4. La escala de Karnofsky El 21.9 por ciento presentó una puntuación de 90 y 40. El 59.4 por ciento de los pacientes tenían entre 51 a 69 años. El 59.4 por ciento de los pacientes era masculino. El 6.3 por ciento de los pacientes estuvieron expuestos a pesticidas u otras sustancias tóxicas. El 53.1 por ciento de las comorbilidades presentadas por los paciente fue la hipertensión. El 87.5 por ciento de los pacientes presentaron anemia, el 71.9 por ciento lesiones óseas. El 87.5 por ciento de los signos y síntomas presentados fue el dolor óseo, el 68.8 por ciento presentó debilidad generalizada. El 75 por ciento presentó niveles elevados en los resultados de electroforesis de proteínas. El 100 por ciento de los pacientes presentaron inmunoglobulina IgG. El 87.5 por ciento de los tipos de cadena ligera afectada fue la kappa. El 31.3 por ciento de los pacientes presentaron un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea de un 31 a 40 por ciento. El 40.6 por ciento de los pacientes presentaron un estadio III B. El 53.1 por ciento de los pacientes presentaron un sistema de estadiaje en III. El 46.9 por ciento de los pacientes fueron tratados con Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Acido Zoledrónico. El 3.1 por ciento de las causas de muerte fue por infarto al miocardio, edema pulmonar, sepsis secundaria a infección de piel y tejidos blandos y causa no especificada.⁵

Luz Dahiana Mora Apolinario realizó un estudio en Santo Domingo, República Dominicana titulado: Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al Departamento de Hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017 - abril 2018 ⁶

En donde se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de analizar la valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al departamento de Dermatología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según la clasificación ECOG. El 28.1 por ciento presentaron grado 2 y grado 4, según la escala de Karnofsky. El 21.9 por ciento presentó una puntuación de 90 y 40, el 59.4 por ciento de los pacientes tenían entre 51 a 69 años, el 59.4 por ciento de los pacientes eran masculinos, el 6.3 por ciento de los pacientes tuvieron expuestos a pesticidas u otras sustancias tóxicas, el 53.1 por ciento de las comorbilidades presentada por los pacientes fue la hipertensión, el 87.5 por ciento de los pacientes presentaron anemia, el 87.5 por ciento de los signos y síntomas presentado fue el dolor óseo, el 75 por ciento presentó niveles elevados en los resultados de electroforesis de proteínas, el 100 por ciento de los pacientes presentaron inmunoglobulina IgG, el 87.5 por ciento de los tipos de cadena ligera afectada fue la kappa, el 31.3 por ciento de los pacientes presentaron un porcentaje de células plasmáticas en médula ósea de un 31 a 40 por ciento y mayor de 50 por ciento, el 40.6 por ciento de los pacientes presentaron un estadio III B, el 53.1 por ciento de los pacientes presentaron un sistema de estadios en III, el 46.9 por ciento de los pacientes fueron tratados con Bortezomib+ Talidomida+ Dexametasona +Ácido Zoledrónico, el 3.1 por ciento de las causas de muerte fue por infarto al miocardio.⁶

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.

Teniendo en cuenta que existen diversas enfermedades con las cuales pudiera confundirse el mieloma múltiple, como plasmocitomas, enfermedad de Hodgkin y amiloidosis, es de gran importancia que los paciente estén familiarizados con el tema, así como con los síntomas específicos que pudieran tener en cada una de las etapas y, por supuesto, realizar estudios adecuados de prevención, diagnóstico y seguimiento para que, con la experiencia del médico, se pueda tratar adecuadamente.

La electroforesis de proteínas y la inmunofijación proporcionan al médico una idea aproximada de la cantidad de cada grupo de proteínas. La utilidad de la electroforesis de proteínas radica en la proporción relativa de las proteínas y en el patrón que éstas conforman en los gráficos electroforéticos. La utilidad de la inmunofijación radica en la identificación de un tipo particular de inmunoglobulina.

Se pretende demostrar que estas pruebas de laboratorio realizadas son de mayor utilidad para el diagnóstico del mieloma múltiple y, así, aportar un diagnóstico oportuno y confiable al paciente, con la finalidad de dar el tratamiento adecuado y evitar las complicaciones que esta enfermedad arrastra consigo.

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. Dicha inmunoglobulina puede ser determinada en suero mediante electroforesis de proteínas por inmunofijación. La electroforesis, por su lado, se utiliza para identificar la presencia de proteínas anómalas, para identificar si falta alguna de las proteínas normales y para determinar si diferentes grupos de proteínas en sangre están aumentados o disminuidos.⁷ Alteraciones del patrón obtenido característicamente permiten orientar el diagnóstico hacia una enfermedad u otra. La presencia de una anomalía en un patrón electroforético raramente es diagnóstica por sí misma, aunque sí proporciona una pista. El estudio en estos casos se ampliará con la finalidad de identificar la naturaleza de la enfermedad subyacente.⁷

La electroforesis de proteínas puede solicitarse para intentar establecer el diagnóstico de una enfermedad o para realizar el seguimiento de un tratamiento. Puede solicitarse de manera aislada o junto a otras pruebas de laboratorio. Una vez establecido el diagnóstico, la electroforesis se solicita a intervalos regulares para monitorizar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.⁷

Partiendo de esta información es cuando nos dimos cuenta que en el área de oncología y hematología hay muy poca información en los repositorios nacionales sobre los métodos diagnósticos para MM y ninguna información sobre este método diagnóstico tan significativo, que por sí solos orientan casi de forma certera el diagnóstico. Con el estudio buscamos demostrar que la electroforesis de proteínas y la inmunofijación proporcionan al médico una idea aproximada de la cantidad de cada grupo de proteínas afectada, la importancia de la electroforesis de proteínas para el diagnóstico de la misma y la utilidad de la inmunofijación para la identificación de un tipo particular de inmunoglobulina. ¿Cuál es el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pierter 2013-2018?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013-2018.

III.2. Específicos

Determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013-2018, según:

1. Edad.
2. Sexo.
3. Piel.
4. Ocupación.
5. Procedencia.
6. La electroforesis de proteínas séricas.
7. La inmunofijación de proteínas séricas.
8. La inmunoglobulina.
9. Las manifestaciones clínicas.
10. Los criterios CRAB.
11. Pronóstico.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Mieloma múltiple

IV.1.1. Historia

Gracias a la paleopatología se ha descubierto que el mieloma múltiple es una enfermedad que ha afligido a la humanidad desde remotas épocas. Los dos primeros pacientes de la literatura moderna fueron descritos por el Dr. Samuel Solly, quien le asignó el nombre de *mollities ossium*. El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones.⁸

En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes. En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler”. Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”, en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920). El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894. En 1903 Weber asociado con dos colaboradores, concluyó que el sitio de producción de la proteína de bence jones era la médula ósea, mencionando que “su presencia era de significado fatal” y que “casi siempre, si no siempre, indicaba que el paciente padecía de mieloma múltiple”.⁹

El término de “célula plasmática” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921). Sin embargo, existe la probabilidad de que lo que describió hayan sido células cebadas, siendo hasta 1890, que Ramón y Cajal las describiera con precisión.¹⁰

Pero fue James Homer Wright (1869-1928) hasta 1900, quien publicó sus descubrimientos relacionados con los plasmocitos, demostrando que eran las células malignas del mieloma. Arinkin, en 1927, destacó la importancia del aspirado de médula ósea en el diagnóstico del mieloma múltiple, y posteriormente, en 1938, Rosenthal y Vogel confirmaron esta aseveración. Una relación entre las proteínas de Bence Jones y las séricas del mieloma se demostró hasta 1956, gracias a los trabajos de Korngold y Lipari (por cierto, la designación de las cadenas ligeras en kappa y lambda se hizo en honor de estos investigadores. Con relación a la

hiperglobulinemia, fue reconocida por Perlzweig y cols. hasta 1928, cuando describieron un paciente que tenía de 9 a 11 g de globulinas.¹⁰ En 1939, Longsworth y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal. Son también dignos de mención los trabajos de Kunkel que demostró que las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, anormales por su carácter monoclonal, y equivalentes a los anticuerpos normales. Fue este autor quien en 1968 describió las subclases de las IgG e IgA y descubrió la IgD.

La crioglobulinemia, que no siempre se encuentra, fue reconocida por Wintrobe y Buell en 1933, aunque el término fue introducido por Lerner y Watson hasta 1947. El camino en el conocimiento del tratamiento, que se inició años después con el advenimiento de la radioterapia, ha sido más acelerado, pero dista mucho de llegar a la meta que todos deseamos. Durante décadas sólo sirvió la radioterapia misma, hasta que Blokhin y cols., reportaron resultados exitosos con la mostaza fenilalanina – entonces llamada sarcolisina – y en 1962, Bergsagel y cols. Informaron que ésta, ahora llamada MELFALÁN, podía inducir remisiones en aproximadamente un tercio de los pacientes con mieloma.

Finalmente, llegaron múltiples combinaciones medicamentosas, pero el grupo del *Myeloma Trialists' Collaborative Group* demostró, en 1999, que ninguna de ellas era superior a la combinación de Melfalán / Prednisona. Ahora se cuenta con múltiples recursos como, el trióxido de arsénico, el bortezomib, las autovacunas, el ATRA y hasta el interferón alfa, asociados a terapias de apoyo como los bifosfonatos.¹¹

IV.1.2. Definición

Los desórdenes de células plasmáticas incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada «gammapatía monoclonal de significado incierto» (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de células plasmáticas con secreción de una gammaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada «mieloma múltiple indolente o asintomático» y finalmente al «mieloma múltiple sintomático» (MMS). El mieloma Múltiple (MM), constituye el prototipo de gammapatías monoclonal maligna y se

caracteriza por la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina de carácter monoclonal. Corresponde al 1 por ciento de las neoplasias y al 13 por ciento de las hemopatías malignas. La incidencia aumenta progresivamente con la edad alcanzando un pico entre los 50 y 70 años, siendo rara su presentación antes de los 35 años. Es una enfermedad heterogénea ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras otros viven más de diez años. En el MM, la proliferación plasmocelular da lugar a destrucción esquelética, con osteoporosis y/u osteólisis, hipercalcemia, anemia y en ocasiones plasmocitomas extramedulares. Por otro lado, El exceso de producción de la proteína monoclonal puede conducir a insuficiencia renal, infecciones bacterianas a repetición o a síndrome de hiperviscosidad. ⁵

IV.1.3. Etiología

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación. Se han detectado diversas alteraciones cromosómicas; predominan las deleciones 13q14; 17p13 y las anomalías en 11q. La translocación más frecuente es t(11;14) (q13;q32) y existen pruebas de que los errores de recombinación participan en el mecanismo de transformación. En algunos casos se ha visto una sobreexpresión de los genes myc o ras. También se han descrito mutaciones en p53 y Rb-I, pero todavía no se ha formulado una patogenia molecular común.

Se han observado mielomas con mayor frecuencia en granjeros, agricultores, madereros, curtidores y personas expuestas a los derivados del petróleo. El fenómeno de la transformación neoplásica puede ocurrir durante la diferenciación de las células B, antes de que se formen las células plasmáticas. En los pacientes las células B circulantes poseen inmunoglobulinas en su superficie que comparten el idiotipo del componente M. La interleucina (IL) 6 puede influir en la proliferación de las células del mieloma. El mielograma muestra las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovals con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastante agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona peri nuclear clara que contiene el aparato de Golgi.

Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas. Conclusión de Bloque: La etiología del mieloma no es conocida del todo los individuos afectados están relacionados con exposición a radiaciones, madereros curtidores de cuero y personas expuestas a derivados de petróleo, en la mayoría de los afectados existen alteraciones de los cromosomas como deleciones, 13q14 y 17q13 y translocación 11q13;14q32. ¹²

IV.1.4. Clasificación

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tiene una prevalencia del 4 por ciento en caucásicos mayores de 50 años. Se puede subclasificar como linfoide (15 por ciento) o Células Plasmáticas (PC) (85 por ciento) MGUS, puede progresar de forma esporádica a tasas promedio de 1 por ciento por año a la leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoplasmocitoma o macroglobulinemia de Waldenstrom y MM. El MGUS Linfoide y el MGUS PC se pueden distinguir por la morfología, pero más frecuentemente los clínicos utilizan un método basándose en el tipo de Ig monoclonal (detectada en el suero o la orina: la mayoría de IgM para MGUS linfoide. El MGUS PC se distingue clínicamente del MM por no tener daño detectable de órganos diana, suero de IgM de menos de 3 g / dl y un contenido de células plasmáticas menos de 10 por ciento. Aunque el MGUS normalmente es asintomático, algunos pacientes desarrollan amiloidosis primaria como resultado de la acumulación de depósitos de cadenas ligeras patológicos en varios tejidos más, si no todos los MM sintomáticos son precedidos por MGUS. El Smoldering Mieloma Múltiple (SMM), tampoco tiene daño a órganos diana, final, pero se diferencia de MGUS por tener IgM en suero mayor que 3 g / dl o un contenido de células plasmáticas de más de 10 por ciento y una tasa promedio de progresión a MM sintomático de 10 por ciento por año. ²

IV.1.5. Fisiopatología

La mayoría de los casos de Mieloma Múltiple sintomático evolucionan desde una condición precursora benigna, esencialmente de una gammapatía monoclonal, también conocida como gammapatía de significado incierto (MGUS). La presencia

de hipermutaciones somáticas en los genes de la región variable de inmunoglobulina de células plasmáticas de sujetos con gammapatía monoclonal y con MM, sugiere fuertemente que la transformación maligna ha ocurrido en una célula B más madura que ha atravesado los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Varias anomalías genéticas que ocurren en las células plasmáticas tumorales juegan un papel principal en la patogenia del mieloma. Las primeras translocaciones cromosómicas ocurren en el interruptor de inmunoglobulina del cromosoma 14 (q32.33), que comúnmente se yuxtapone a MAF (t [14; 16] [q32.33; 23]) y MMSET en el cromosoma 4p16.3. Este proceso da como resultado la desregulación de dos genes adyacentes, MMSET en todos los casos y FGFR3 en 30 por ciento de casos. Translocaciones secundarias de inicio tardío y mutaciones genéticas implicadas en la progresión de la enfermedad incluyen anomalías cariotípicas complejas en MYC, la activación de NRAS y KRAS, mutaciones en FGFR3 y TP53, y la inactivación de inhibidores de cinasa dependientes de ciclina CDKN2A y CDKN2C. Las anomalías implican desregulación epigenética, como la alteración en microRNA modificación de la expresión y la metilación del gen. El perfil de expresión génica permite la clasificación del mieloma múltiple en diferentes subgrupos sobre la base de genética anormalidades.¹³

Las anomalías genéticas alteran la expresión de las moléculas de adhesión en las células del mieloma, así como respuestas a estímulos de crecimiento en el microambiente. Interacciones entre las células de mieloma y células de médula ósea o matriz extracelular que están mediadas por receptores de la superficie celular (por ejemplo, integrinas, cadherinas, selectinas y moléculas de adhesión celular) aumentan el crecimiento tumoral, supervivencia, migración y resistencia a los medicamentos. La adhesión de células del mieloma a células hematopoyéticas y 22 las células estromales inducen la secreción de citocinas y factores de crecimiento, incluyendo interleucina-6, factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), parecido al factor de crecimiento a la insulina 1, miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, transformando el factor de crecimiento B1 e interleucina-10.

Estas citocinas y factores de crecimiento son producidos y secretados por células en el microambiente de la médula ósea, incluidas las células del mieloma, y

reguladas por bucles autocrinos y paracrinos. La adhesión de las células del mieloma a las proteínas de la matriz extracelular (por ejemplo, colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina) desencadena la regulación positiva de las proteínas reguladoras del ciclo celular y las proteínas antiapoptóticas. Las lesiones óseas son causadas por un desequilibrio en la función de los osteoblastos y osteoclastos.

La inhibición de la vía Wnt suprime los osteoblastos, mientras que la amplificación de la vía RANK y la acción de la proteína 1 macrófaga inflamatoria (MIP1 α) activan los osteoclastos. Para lograr el aumento de resorción ósea, las células tumorales activan factores estimulantes sobre los osteoclastos. Algunos factores que han sido estudiados son la osteoprotegerinas, el ligando de unión al receptor activador de NF κ B (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), entre otros. Un componente fundamental en este proceso es el eje RANKL / RANK. Al activarse ligando y receptor se produce un incremento de una serie de señales intracelulares que disparan la actividad osteoclástica.

Los PT y las células del estroma en la Medula Ósea (MO), producen MIP-1 α , citoquinas, osteoprotegerinas, VEGF, TNF α , HCF e IL-6; que incrementa el desarrollo del osteoclasto. La expresión de citoquinas, la adhesión molecular y la alteración del remodelamiento óseo resultan de la interacción entre las células tumorales y el microambiente en la médula ósea. El resultado de esta actividad es un proceso simbiótico donde el osteoclasto permite a su vez la proliferación y resistencia de la célula tumoral. La expresión de factores de crecimiento aumenta la proliferación tumoral y promueven la diseminación de la enfermedad, por lo que las características del microambiente son fundamentales en la patogenia de la enfermedad en los estadios iniciales. El desacoplamiento entre resorción y remodelación de hueso no sólo es debido a la actividad aumentada de los osteoclastos sino también al déficit de los osteoblastos.¹⁴

Los PT se unen mediante integrinas a las células precursoras de osteoblastos (VLA4 unida a la VCAM-1), secretan IL-3, IL- 7 e inhiben la señal transcripcional Runx2/Cbfa1, por lo que las células precursoras no maduran a osteoblastos. Otro de los procesos que disminuyen cuantitativamente a las células precursoras es el antagonista DKK1 que se encuentra sobre expresado en pacientes con MM y

produce la inhibición de la maduración del osteoblasto a partir 24 de la célula preosteoblástica. La inducción de moléculas proangiogénicas (por ejemplo, VEGF) aumenta la densidad microvascular de la médula ósea y representan la estructura anormal de los vasos tumorales del mieloma.

El desarrollo de nueva vasculatura (angiogénesis) juega un rol fundamental permitiendo el crecimiento tumoral por incremento del oxígeno local, distribución de las células neoplásicas al exterior de la Medula Ósea y mayor circulación de células estromales que conforman el nicho tumoral. La angiogénesis permite a la superficie tumoral obtener mayores niveles de nutrientes, lo que se ha evidenciado mayormente en el MM en estadios avanzados en comparación con los MGUS.

En la interacción del plasmocito tumoral y la célula endotelial, además de la remodelación vascular, se ha demostrado in vitro, que la interacción entre las células endoteliales y los Plasmocitos Tumorales (PT), permite la supervivencia y proliferación tumoral, además de la resistencia a fármacos. Esto es debido a que las células endoteliales producen factores de crecimiento como VEGF-1 e IGF-1, la activación de cascadas como la vía IGFs/IGF-1R/Ak, producción moléculas de adhesión como ICAM-1 y citoquinas (IL-6 y TNF) que incrementan señales intracelulares que activan la síntesis y proliferación celular.¹⁵

La actividad antimieloma de los inhibidores de la proteasoma y los fármacos inmunomoduladores surge de la alteración de múltiples vías de señalización que apoyan el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células de mieloma. La inhibición de la proteasoma estimula múltiples vías apoptóticas, incluida la inducción de la respuesta al estrés del retículo-endoplásmico y mediante la inhibición del factor nuclear κ B (NF- κ B), la señalización κ B (NF- κ B), la señalización regula negativamente los factores de angiogénesis, señalización de citocinas y adhesión celular en el microambiente. Medicamentos inmunomoduladores estimulan la apoptosis e inhiben la angiogénesis, adhesión y circuitos de citocinas; también estimulan una respuesta inmune mejorada a las células de mieloma por las células T y las células natural Killer en el huésped.⁵

IV.1.5.1. Características Biológicas de la Célula Plasmática.

El fenotipo de la célula plasmática mielomatosa es IgS-, IgC+, CD38+, CD138+, (Syndecan-1), CD19-, CD56+, a diferencia de la célula plasmática normal, que expresa el fenotipo CD19+, CD56-. 9. Puede 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 del MGUS.

Las mutaciones del Oncogén ras pueden detectarse en el 30 por ciento de MM y se asocian con fases avanzadas de la enfermedad. Las mutaciones del P53, se encuentran en el 3-20 por ciento de los casos, también se ha descrito hipermetilación de proteínas reguladoras del ciclo celular como P15 y P16, las cuales inactivan genes. Las moléculas de adhesión permiten el asentamiento de las células al medio en que se encuentren, permitiéndoles establecer íntimas relaciones homotípicas y heterotípicas con los componentes del microambiente, en especial con las células del estroma y la matriz extracelular. En el MM las uniones intercelulares toman particular importancia puesto que inducen alteraciones en las cascadas de señalización intracelular que regulan el ciclo celular, alterando la susceptibilidad a las drogas antineoplásicas que actúen sobre dicho proceso. En el caso del microambiente del MM, las uniones intercelulares de mayor trascendencia de los plasmocitos tumorales (PT) son las establecidas con las células del estroma de la médula ósea (CEMO) y la matriz extracelular de la médula ósea (MECMO).¹⁶

IV.1.6. Epidemiología

Afecta algo más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. Por encima de los 35 años, la incidencia es de 30 por 100 000. El mieloma representa alrededor de uno por ciento de todas las neoplasias en la raza blanca y de dos por ciento en la raza negra, 13 por ciento de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33 por ciento en personas de raza negra.⁵

Se trata de una enfermedad de adultos, sólo un 15 por ciento de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima

entre los 60 y 70 años. La mediana de edad se sitúa alrededor de los 65 años. Únicamente el 12 por ciento y el 3 por ciento de los pacientes tienen menos de 18 y 40 años, respectivamente. En los menores de 30 años, el MM es excepcional (0,3 por ciento de los casos). Afecta más a hombres que a mujeres y a negros que blancos. Presenta unas tasas de 8.1 por 100.000 para hombres negros, 6.1 para mujeres negras, 4 para hombres blancos y 2.7 para mujeres blancas. Se observa en todas las razas y áreas geográficas, con una menor incidencia en las poblaciones asiáticas.⁵

IV.1.7. Diagnóstico

IV.1.7.1. Clínico

Cuando se diagnostica el mieloma, la cantidad de enfermedad en el organismo varía de un paciente a otro, es lo que se denomina hacer un estadiaje del mieloma. El sistema de estadiaje clínico más utilizado, el sistema de estadiaje de Durie-Salmon, demuestra la relación entre la masa de mieloma y el daño causado, como enfermedad ósea o anemia. La «medida de la masa de células del mieloma» para este sistema de estadiaje se calculó a partir de estudios en los que se midió la cantidad de proteína del mieloma (pico de proteína M) por célula de mieloma.

Es lo que se conoce como «índice de síntesis del componente M». El mieloma está clasificado como asintomático o sintomático, dependiendo de la ausencia o presencia de un órgano relacionado con el mieloma o disfunción del tejido, incluyendo hipercalcemia, renal insuficiencia, anemia y enfermedad ósea. Anemia, que está presente en aproximadamente el 73 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico, generalmente se relaciona con infiltración de médula ósea o disfunción renal. Las lesiones óseas se desarrollan en casi el 80 por ciento de pacientes con enfermedad recién diagnosticada; daño tubular directo del exceso de proteína, deshidratación, hipercalcemia y uso de medicamentos nefrotóxicos agravan la situación. El riesgo de la infección aumenta con la enfermedad activa, pero disminuye con respuesta a la terapia 100 e hipercalcemia.¹⁷

Las pruebas recomendadas para el diagnóstico del MM incluyen una historia clínica bien detallada, con examen físico completo, incluyendo el neurológico. Los criterios diagnósticos del *Southwest Oncology Study Group* (SWOG) son:

Criterios mayores:

- I. Plasmocitoma comprobado histológicamente.
- II. Plasmocitosis medular mayor al 30 por ciento (en aspirado de médula ósea).
- III. Componente M para IgG > 3,5 g/dl, IgA >2 g/dl, cadenas ligeras en orina >1g/24 h en ausencia de amiloidosis.

Criterios menores:

- a) Plasmocitosis en médula ósea 10-30 por ciento.
- b) Componente M de menor cuantía que en el criterio mayor II.
- c) Lesiones osteolíticas.
- d) Déficit de las inmunoglobulinas policlonales restante IgG < 600 mg/dl, IgA < 100 mg/dl, IgM < 50 mg/dl.

Se diagnostica mieloma múltiple con un criterio mayor y un criterio menor o bien con tres menores entre los que han de estar incluidos a y b, por lo que las posibilidades son las siguientes:

1. I + b, I + c, I + d (I + a no es suficiente).
2. II + b, II + c, II + d (II + a no es suficiente).
3. III + a, III + c, III + d. 4. a + b + c, a + b + d.

IV.1.7.2. Laboratorio

Los requisitos mínimos de evaluación incluyen la evaluación del conteo sanguíneo completo; examen de frotis de sangre periférica por la presencia de fenómeno de Rouleaux y células de mieloma circulantes; la química sanguínea para la detección de hipercalcemia, insuficiencia renal, B2M, proteína C reactiva y elevación de la Lactato Deshidrogenasa (LDH). También se debe incluir, la electroforesis de proteínas en suero y/Roleaos orina, inmunofijación (cadenas pesadas y ligeras) y cuantificación de proteína monoclonal, depuración de orina y creatinina en orina de 24 horas, cuantificación de cadenas ligeras en orina, y la cuantificación de la Proteína

de Bence Jones, Aspirado y Biopsia de Médula ósea con análisis de citogenética o hibridación fluorescente in situ (FISH).¹⁸

IV.1.7.3. Imágenes

Radiografía convencional de la columna vertebral, el cráneo, el tórax, la pelvis, el húmero y el fémur sigue siendo el estándar para identificar lesiones óseas, Imagen de resonancia magnética (MRI) se recomienda para evaluar los síntomas en pacientes con resultados normales en radiografía convencionales y en todos los pacientes con radiografías sugiriendo la presencia de plasmocitoma solitario del hueso. La tomografía computarizada y la resonancia magnética (MRI) son los procedimientos de elección para evaluar sospechosos compresión del cordón.

También la evaluación cardíaca a través del ecocardiograma y el electrocardiograma, la medición del péptido natriurético cerebral para detectar disfunción causadas por amiloidosis. Los estudios adicionales incluyen la estadificación de la enfermedad, de acuerdo con el Sistema de clasificación internacional, que define tres grupos de riesgo sobre la base de los niveles séricos de β 2-microglobulina y albúmina. Cualquier anomalía cromosómica que se detecte en el análisis citogenético estándar se asocia con un resultado peor que el asociado con un cariotipo normal. Translocaciones específicas en la región de la cadena pesada de inmunoglobulina que son detectados en FISH, como t (4; 14), delección 17p13, y anomalías del cromosoma 1, están asociadas con un mal pronóstico. Recientemente, la expresión genética perfiles y alteraciones en el número de copias de genes han mostrado un prometedor papel pronóstico que necesita validarse en estudios más amplios.¹⁹

IV.1.8. Diagnóstico diferencial

Si la evaluación de laboratorio inicial indica la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero y/u orina, el hallazgo requiere más estudios para distinguir:

1. Gammapatía monoclonal esencial.
2. Plasmación solitario de hueso o tejido blando.
3. mieloma indolente.

4. Deposición de inmunoglobulina, como amiloidosis primaria o LCDD.

5. Mieloma sintomático o progresivo.

1. La gammapatía monoclonal esencial se define por dos características clave:

a) La presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero o de cadenas ligeras monoclonales en la orina.

b) La ausencia de evidencia de una neoplasia maligna manifiesta de linfocitos B o células plasmáticas (Ejemplo: linfoma, mieloma o amiloidosis). La prevalencia de la gammapatía monoclonal esencial depende de las características demográficas de la población en estudio.²⁰

En los estadounidenses de ascendencia europea, la prevalencia aumenta de aproximadamente 2 por ciento en individuos de 50 años de edad a aproximadamente 7 por ciento en 37 octogenarios. Es de dos a tres veces más prevalente en personas de ascendencia africana. Algunos casos de gammapatía monoclonal esencial son sintomáticos porque la inmunoglobulina puede interactuar con proteínas plasmáticas o tejido neural y causar una disfunción grave, por ejemplo, un trastorno hemorrágico adquirido o una neuropatía incapacitante. En tales casos, la discapacidad puede ser tan grande que los intentos de eliminar la inmunoglobulina por plasmaféresis y suprimir su producción usando terapia inmune o citotóxica pueden estar justificados. Debido a que el mieloma o el linfoma pueden surgir en el momento en que se detecta por primera vez la inmunoglobulina monoclonal, se requiere una evaluación periódica del paciente para determinar si la gammapatía monoclonal esencial es el diagnóstico apropiado.

El seguimiento a largo plazo a intervalos apropiados es prudente para detectar la conversión de una condición estable y asintomática a un linfoma o mieloma progresivo, que ocurre en aproximadamente el 1 por ciento de los casos por año. En ausencia de una gammapatía sintomática o evolución a una gammapatía clonal progresiva, todo lo que se requiere es un seguimiento periódico.

2. El Plasmocitoma es un tumor de células plasmáticas, histológicamente idéntico al MM, al que se denomina plasmocitoma óseo solitario (POS) cuando afecta al hueso y plasmocitoma extramedular si no compromete el esqueleto, localizándose fundamentalmente en aparato respiratorio y gastroduodenal.²¹

El POS afecta principalmente en el esqueleto axial, aunque también en costillas, esternón, pelvis, clavícula, escápula, cráneo y huesos largos, provocando dolor de la zona como síntoma principal, aunque en ocasiones se detecta como un hallazgo casual en forma de fractura lítica. En el 50-95 por ciento de los casos de Síndrome de Poems (SP) es posible detectar lesiones óseas radiológicas característicamente escleróticas que pueden aparecer incluso años antes del diagnóstico, siendo raras las lesiones puramente líticas.

En estos casos muestran características radiológicas agresivas, con destrucción cortical, masa de partes blandas y reacción perióstica, planteando dificultad para diferenciar si nos encontramos ante un POS o una variante del MM. Para el diagnóstico de POS se necesita una historia de dolor óseo con electroforesis de las proteínas e inmunoglobulinas, realizar una biopsia del tumor que muestre infiltración de células plasmáticas clonales y otra de la médula ósea de cualquier hueso que indique ausencia de las mismas 111 además se deben solicitar radiografías simples de la columna vertebral, tórax, pelvis, cráneo y región metafisaria de huesos largos, así como una MRI de la masa tumoral.

El tratamiento de elección es la radioterapia local, con una respuesta inicial superior al 90 por ciento, empleando quimioterapia para los casos de enfermedad persistente o recidivante, con discutida utilidad en la prevención de progresión a MM. La cirugía se reserva para las complicaciones como la compresión medular o radicular y el colapso vertebral. El POS presenta una supervivencia aproximada de 10 años, pero en un 50 por ciento de los casos puede evolucionar y considerarse una variante clínica o estado inicial del MM, lo que ensombrece el pronóstico. Por este motivo se deben realizar revisiones periódicas indefinidamente, siendo la inmunoelectroforesis de proteínas séricas el indicador más preciso de diseminación.²²

La tasa de recidiva tumoral es mayor cuando se produce afectación del esqueleto axial y en los pacientes ancianos, contemplando como factores predictivos de progresión a MM el tamaño tumoral, la presencia de osteopenia y la ausencia de reducción del pico monoclonal tras el tratamiento.

3. El Mieloma múltiple Indolente (Smoldering) también se llama mieloma asintomático porque no causa ningún síntoma. Este tipo de mieloma es una afección entre la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, una afección precancerosa) y el mieloma múltiple activo (sintomático). Las personas con mieloma múltiple Indolente tienen al menos una de las siguientes características:

- Las células plasmáticas constituyen el 10 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
- El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más. (La proteína M es un tipo de inmunoglobulina fabricada por células plasmáticas anormales).

La mayoría de las personas con mieloma múltiple Indolente eventualmente desarrollarán mieloma múltiple con síntomas (mieloma múltiple activo). Las personas con mieloma múltiple indolente, se deben someter a exámenes periódicos cada 3-6 meses para ver si su afección progresa a mieloma múltiple activo. Solo aquellas personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo pueden recibir tratamiento para el mieloma múltiple. Mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo Tiene mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo si tiene estas dos características: ²³

1. Las células plasmáticas constituyen menos del 10 por ciento de las células sanguíneas en la médula ósea.

2. El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más. En promedio, las personas con mieloma múltiple Indolente de bajo riesgo progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 19 años después de su diagnóstico.

Mieloma múltiple Indolente de alto riesgo Tiene mieloma múltiple Indolente de alto riesgo si tiene estas dos características: ²⁴

1. Las células plasmáticas constituyen el 10 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

2. El nivel de proteína M en la sangre es 30 g / L o más.

En promedio, las personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 2 años y medio después de su diagnóstico. Algunas personas con mieloma múltiple Indolente de alto riesgo tienen un riesgo muy alto de progresar a mieloma múltiple activo dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico si tienen todas estas características:

a. Las células plasmáticas constituyen el 60 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

b. La relación de la cadena ligera libre del suero es 100 o mayor.

c. Una resonancia magnética muestra más de un área de destrucción ósea o de la médula ósea (desglose). Este tipo de mieloma múltiple Indolente de alto riesgo, se trata como el mieloma múltiple en etapa I.

4. La enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (EDCL) es el depósito monoclonal, amorfo, negativo para rojo Congo, de cadenas ligeras en múltiples órganos, y que no muestran una estructura fibrilar en el estudio ultraestructural. La principal manifestación es enfermedad renal: insuficiencia, proteinuria, síndrome nefrótico. La EDCL puede asociarse a mieloma múltiple o enfermedades linfoproliferativas, sin embargo, hasta en un 50 por ciento de pacientes puede no identificarse enfermedad neoplásica. En cerca de un 80 por ciento de casos de EDCL se depositan cadenas kappa.

Usualmente se identifica la misma proteína monoclonal en el suero de estos pacientes, pero en cerca del 25 por ciento no se logra demostrar la cadena ligera ni en el suero ni en la orina. Aún en la ausencia de esta proteína monoclonal en suero u orina, se demostrará en la mayoría de casos una proliferación monoclonal de células plasmáticas. La lesión renal es usualmente muy similar a la glomerulopatía nodular diabética por microscopía de luz convencional. La inmunofluorescencia y/o la microscopía electrónica son esenciales para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico en la biopsia renal es, a menudo, el diagnóstico inicial de la enfermedad. La frecuencia de la EDCL es desconocida. Su tratamiento está dirigido a la enfermedad de base, con quimioterapia, la cual puede estabilizar o mejorar las condiciones clínicas. Los sitios de depósito de cadenas ligeras incluyen el riñón, hígado, corazón, intestino, bazo, piel, sistema nervioso y médula ósea. El compromiso renal, presentándose como proteinuria, síndrome nefrótico o insuficiencia renal, es la manifestación más común.²⁵

En el riñón los depósitos suelen comprometer glomérulos, cápsula de Bowman y la membrana basal tubular. La glomeruloesclerosis nodular, la lesión característica de EDCL, se evidencia con las tinciones de rutina como depósitos nodulares

amorfos, positivos con el PAS, negativos con el rojo congo y pobremente argirofílicos (con la plata metenamina). El diagnóstico se basa en la confirmación inmunohistoquímica de depósitos monoclonales (sólo una cadena) de cadenas ligeras o la demostración ultraestructural de material granular en la matriz mesangial y membranas basales de cápsula de Bowman y de túbulos. Aunque la glomeruloesclerosis nodular es característica de esta enfermedad, no se encuentra universalmente presente en cerca de 60 por ciento de estos pacientes.

5. Las personas con mieloma múltiple activo o sintomático que tienen síntomas relacionados con la enfermedad y cualquiera de las siguientes características:

- a. M-proteína en la sangre o la orina.
- b. Células plasmáticas que componen el 10 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
- c. Un tumor que contiene células de mieloma (plasmacitoma) en el hueso o tejido blando.
- d. Anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas (áreas de lesión en el hueso vistas en una radiografía).²⁶

IV.1.9. Tratamiento

Las opciones de tratamientos estándar comprenden las siguientes: Terapia dirigida. El tratamiento con medicamentos dirigidos se enfoca en las anomalías específicas presentes dentro de las células cancerosas que les permiten sobrevivir. El bortezomib, el carfilzomib y el ixazomib son medicamentos dirigidos que bloquean la acción de una sustancia en las células del mieloma que desintegra las proteínas. Esta acción hace que las células del mieloma se destruyan. Otros tratamientos de terapia dirigida comprenden medicamentos con anticuerpos monoclonales que se adhieren a proteínas específicas presentes en las células del mieloma y provocan su muerte. Terapia biológica. Los medicamentos de la terapia biológica usan el sistema inmunitario del cuerpo para combatir las células del mieloma. Los medicamentos talidomida, lenalidomida y pomalidomida mejoran las células del sistema inmunitario que identifican y atacan las células cancerosas.

Estos medicamentos se suelen administrar vía oral. Quimioterapia. Los medicamentos de la quimioterapia atacan a las células de crecimiento rápido, incluso las células del mieloma. Los medicamentos de la quimioterapia se pueden administrar por vía intravenosa o vía oral. Corticoesteroides. Los corticoesteroides, como la prednisona y la dexametasona, regulan el sistema inmunitario para controlar la inflamación en el cuerpo. También son activos contra las células del mieloma.

Los corticoesteroides pueden tomarse vía oral o pueden administrarse por vía intravenosa. Trasplante de médula ósea. El trasplante de médula ósea, también conocido como «trasplante de células madre», es un procedimiento en el cual se reemplaza la médula ósea enferma por médula ósea sana. Radioterapia. En este tratamiento, se utilizan haces de energía, como rayos X y protones, para dañar las células del mieloma y detener su crecimiento.

La radioterapia puede utilizarse para reducir rápidamente las células del mieloma en una zona específica, por ejemplo, cuando una acumulación de células plasmáticas anormales forma un tumor (plasmocitoma) que provoca dolor o destruye un hueso. Antes de revisar las opciones terapéuticas contra las clases de mieloma múltiple es necesario conocer los criterios de respuesta clínica al tratamiento, porque un alto porcentaje de regresión no necesariamente se traduce en mayor supervivencia; además, es muy común observar enfermedad residual y resistencia a medicamentos durante el curso de la enfermedad.

En general, cualquier disminución de las concentraciones de proteína M debería relacionarse con mejoría clínica (por ejemplo, disminución del dolor de huesos, mejoría de la hemoglobina). No obstante, no existe una relación indirectamente proporcional entre el porcentaje de disminución del parámetro evaluado y el tiempo de supervivencia.

Cuando no existe reproliferación o recrecimiento, se denomina fase de meseta (o plateau), lo que equivale a enfermedad residual, pero estable. El tiempo requerido para alcanzar la meseta es variable: de 3-6 meses (respuesta rápida) a 12-18 meses (respuesta lenta). Es importante considerar la respuesta no sólo desde el punto de vista cuantitativo, sino también la duración de la respuesta clínica.⁵

Otros términos importantes son:²⁷

- a. Tiempo a la progresión (TTP): tiempo desde el tratamiento hasta que sucede la recaída.
- b. Supervivencia libre de progresión (PFS): tiempo de supervivencia en el que el paciente está en remisión.
- c. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída (PFS1, definida por Palumbo).
- d. Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la segunda recaída (PFS2), incorpora la duración de la primera y de la segunda remisión.
- e. Remisión completa: “curación funcional” con supervivencia igual o mayor a cuatro años.²⁸

Los resultados de los pacientes con mieloma múltiple mejoraron sustancialmente en la última década, con aumento en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Muchos pacientes logran una respuesta completa al tratamiento y, en consecuencia, se necesitan ensayos de alta sensibilidad para la detección de enfermedad mínima residual en pacientes con mieloma múltiple. Los resultados de los estudios de citometría de flujo multicolor y profundo de secuenciación sugieren que entre los pacientes que lograron una respuesta completa, el estado de enfermedad mínima residual negativa se asocia con 44 mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Desde la introducción de melfalán en 1962, queda claro que ningún único agente resulta efectivo para todos los pacientes con mieloma múltiple y ningún agente por sí solo es capaz de lograr la remisión o respuestas profundas y duraderas.

En cambio, el tratamiento con combinaciones de diversos medicamentos y terapias ha demostrado superioridad al ser capaz de atacar las células de mieloma mediante el abordaje de vías múltiples. La mejor elección para cada paciente depende de los factores individuales, como edad, estadio de la enfermedad, rasgos genéticos, estado de la función renal, comorbilidades y, por supuesto, la preferencia personal. Cada opción debe discutirse a profundidad con cada paciente antes de iniciar el tratamiento.²⁸

Tratamiento de primera línea y de inducción

La edad y el estado funcional del paciente son aspectos críticos a considerar al momento de seleccionar el tratamiento. Los pacientes menores de 65 años de edad o con buena condición clínica general son aptos para recibir trasplante autólogo de células hematopoyéticas (ASCT, del inglés *autologous stem cell transplantation*) precedido de tratamiento de inducción a dosis altas.

Éste es el tratamiento estándar actualmente sugerido para los pacientes con mieloma activo. Para los pacientes de edad avanzada o condición clínica general no óptima para ser sometidos a trasplante, el tratamiento inicial de elección son las combinaciones orales de melfalán y prednisona (MP) más algún agente nuevo.

Los esquemas de primera línea actualmente aprobados para este grupo de pacientes (no aptos para someterse a trasplante autólogo de células hematopoyéticas) son:

1. Lenalidomida más dosis baja de dexametasona.
2. Melfalán más prednisona más bortezomib (MPB).
3. Melfalán más prednisona más lenalidomida (MPL).
4. Melfalán más prednisona más talidomida (MPT).
5. Bortezomib más dexametasona.

Otros regímenes opcionales menos prescritos son:

1. Melfalán más prednisona (MP).
2. Dexametasona.
3. Doxorrubicina liposoma más vincristina más dexametasona (DVD).
4. Talidomida más dexametasona.
5. Vincristina más doxorrubicina más dexametasona.

Los esquemas aprobados y más prescritos como tratamiento de primera línea para pacientes aptos para someterse a trasplante (ASCT) son: ²⁹

1. Bortezomib más ciclofosfamida más dexametaxona.
2. Bortezomib más doxorrubicina más dexametasona.
3. Bortezomib más lenalidomida más dexametaxona.
4. Bortezomib más talidomida más dexametaxona.
5. Lenalidomida más dexametaxona.

Otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes son:

1. Carfilzomib más lenalidomida más dexametasona (no se ha definido la dosis óptima de carfilzomib en este esquema).
2. Doxorubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD).
3. Talidomida más dexametasona.

Se recomienda prescribir esquemas que contengan bortezomib en pacientes de alto riesgo citogenético. Por su eficacia y baja toxicidad se recomienda el esquema de inducción con lenalidomida más dexametasona a dosis bajas para el tratamiento inicial de pacientes con mieloma múltiple susceptibles de recibir trasplante. En todos los esquemas indicados (para los pacientes susceptibles o no de recibir trasplante) se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento después de los dos primeros ciclos, excepto en el esquema lenalidomida más dosis baja de dexametasona para pacientes no susceptibles de someterse a trasplante, que se recomienda prescribir de manera continua hasta la progresión.

Debe evitarse la administración de agentes alquilantes, como melfalán, en pacientes susceptibles de recibir trasplante y cuando se planea el cultivo de células hematopoyéticas, porque estos compuestos interfieren con la adecuada 46 movilización de células madre y tienen potencial para dañar la médula ósea. Por lo general, para pacientes no susceptibles de recibir trasplante, la elección de un régimen doble o un régimen triple de medicamentos reside en el estado general o condición clínica del paciente. En tanto que, en los pacientes susceptibles de recibir trasplante, el consenso actual es que el tratamiento de inducción debe ser un esquema triple.³⁰

Al momento de tomar la decisión respecto al esquema a seguir es necesario discutir con el paciente los posibles efectos secundarios de los medicamentos. En el caso de talidomida, bortezomib y vincristina, es importante tener en mente la posibilidad de neuropatía; no obstante, la suplementación con L-carnitina y Lglutamina y vitaminas B6 y B12 puede ofrecer cierta neuroprotección. Está demostrado que cambiar de la presentación IV a la subcutánea de bortezomib disminuye notablemente la incidencia de neuropatía periférica. En cuanto al esquema lenalidomida y dexametasona, existe mayor riesgo de trombosis venosa

profunda, por lo que se recomienda la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular, anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico. Respecto de la función renal, bortezomib ha demostrado mayor seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.³¹

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no es curativo, aun cuando ha demostrado superioridad en cuanto a remisiones completas en comparación con quimioterapia (44 vs 8% , respectivamente), logra una mediana de supervivencia global de 54 vs 42 meses. Para el trasplante autólogo, la obtención de células hematopoyéticas debe realizarse al terminar cuatro ciclos de quimioterapia, con el esquema elegido inicialmente, sin importar si el trasplante se realizará inmediatamente o después de la recaída. La terapia a dosis altas (TDA) con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ha demostrado mejorar las tasas de respuesta y la supervivencia en pacientes con mieloma; no obstante, este tratamiento sigue sin ser curativo, pero cada vez son más los pacientes que logran remisión completa. Cuando se administra terapia a dosis altas como parte del tratamiento inicial, las tasas de remisión completa pueden ser en la actualidad, incluso, mayores de 90 por ciento con las nuevas estrategias pretrasplante y postrasplante, con supervivencia libre de progresión hasta de cuatro años. Se recomienda buscar la posibilidad de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de consolidación tras el esquema de inducción, independientemente de la respuesta obtenida.

El trasplante alogénico o heterólogo de células hematopoyéticas sólo debe realizarse en el contexto de un estudio clínico y únicamente en pacientes con buena respuesta antes del trasplante. Más de 90 por ciento de los pacientes no son aptos para someterse a trasplante alogénico por la edad o por falta de donador HLA compatible. La mortalidad en pacientes que reciben trasplante alogénico no mieloablativo posterior a un trasplante autólogo es de 10 por ciento, comparado con 2 por ciento de los que reciben dos trasplantes autólogos.³¹

Además, el efecto de injerto-vsmieloma que se busca en algunos casos con el trasplante alogénico puede lograrse mediante infusiones de linfocitos de donador.

Asimismo, deben considerarse las complicaciones del trasplante alogénico, como la enfermedad injerta contra huésped, principalmente por las complicaciones pulmonares, y las altas tasas de mortalidad (15 a 30 por ciento) aun en centros experimentados.

La excepción es el trasplante singénico o de donador gemelo idéntico, que ofrece muy buenos resultados. Terapia de mantenimiento En 2012, tres estudios clínicos con distribución al azar, controlados con placebo, reportaron una extensión significativa de la supervivencia libre de progresión con lenalidomida como terapia de mantenimiento. Dos de ellos evaluaron el mantenimiento en postrasplante y el tercero lo evaluó posmelfalán 48 como terapia a dosis altastrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. En el estudio CALGB 100104, la dosis administrada de lenalidomida fue de 10 mg/día durante 21 días por mes.

La supervivencia global también fue mayor con este esquema. El estudio del grupo IFM tuvo resultados similares con lenalidomida como tratamiento de consolidación o mantenimiento postrasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en cuanto a supervivencia libre de progresión, pero sin efecto en la supervivencia global. Los agentes actualmente recomendados como tratamiento de mantenimiento son: lenalidomida, talidomida, bortezomib.

Debe analizarse el riesgo-beneficio al optar por lenalidomida, porque existe evidencia de segundos cánceres con la administración prolongada de este agente, particularmente en postrasplante y con la administración previa de melfalán, así como mayor riesgo de infecciones y neutropenia grados 3 y 4. Respecto a talidomida, es necesario evaluar la toxicidad acumulada, particularmente la neuropatía periférica que se observó que tiene relación directa con la duración del tratamiento.³²

IV.1.10. Complicaciones

Enfermedad ósea El 80 por ciento de los pacientes presentan lesión ósea en algún momento de la enfermedad. A lo largo de la evolución el 60 por ciento desarrollarán fracturas patológicas y el 20 por ciento se presentarán con osteopenia severa, sin lesiones osteolíticas. Los Bisfosfonatos (BF) son actualmente la principal terapéutica

de la enfermedad ósea y se recomienda iniciar tan pronto como se identifique la presencia de lesiones óseas o de osteoporosis.

Se recomienda: infusiones mensuales a 1 o 2 años. No tratar con BF a pacientes con gammapatía monoclonal asintomática (mieloma indolente y MGUS) ni con plasmocitoma solitario. Se requiere evaluación dental y vigilancia mientras reciben BF, las complicaciones serias por infusión de BF son: daño renal y osteonecrosis del maxilar.

La toxicidad renal usualmente requiere suspender el BF hasta que se recupere la función renal pudiendo reiniciarse a menor dosis (zolendronato) o prolongando la infusión (pamidronato). Osteonecrosis del maxilar: Factores de riesgo: mala higiene dental, cirugía de maxilar o extracción dentaria, edad, duración del MM, tiempo de uso del BF, y uso de ácido zoledrónico. Una vez que ocurre, la recomendación es suspender el BF, aunque no es seguro que esto modifique la evolución, ya que los BF's tienen una vida media extremadamente larga en hueso, estimada en más de 10 años. Las complicaciones óseas del MM incluyen: dolor óseo, lesiones Osteolíticas, fracturas patológicas, hipercalcemia y compresión de la médula espinal.³³

IV.1.10.1. Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia. Grandes lesiones osteológicas con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo, está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.⁵

IV.1.10.2. Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los muy raros casos de compresión medular por fractura vertebral.³⁴

IV.1.10.3. Hipercalcemia

Se observa en 15 por ciento a 20 por ciento de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. Se asocia con polidipsia, poliuria, deshidratación, constipación y manifestaciones neurológicas como confusión y coma. La insuficiencia renal por nefropatía intersticial es común. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoide, diuréticos de asa como la furosemida y bisfosfonatos o calcitonina.⁵

IV.1.10.4. Insuficiencia renal

La Insuficiencia Renal (IR) es una importante comorbilidad en MM y constituye un factor pronóstico desfavorable ya que se asocia con aumento de la mortalidad temprana, pero esto puede estar relacionado a la alta asociación de IR con Estadio III.⁵

IV.1.11. Pronóstico y evolución

El pronóstico de mieloma múltiple se determina por el número de células de mieloma y por las características específicas de éstas en cada paciente. Estas características incluyen la velocidad de crecimiento de las células, la velocidad de producción de proteínas monoclonales y la producción o falta de producción de diversas citocinas y moléculas que dañan o alteran de manera significativa otros tejidos, órganos o funciones corporales.

El factor pronóstico individual más importante corresponde a la concentración de B2M; los valores altos pronostican una mortalidad temprana. Pese a que la función renal esté preservada, el valor de B2M puede permanecer alto. Por ello, el Sistema de Estadificación Internacional considera, además, la albúmina sérica.

A mayor edad y peor estado funcional (ECOG) hay mayor tendencia a comorbilidades e infecciones y menor tolerancia a tratamientos intensivos, por ende, estos factores también se consideran de pronóstico. Otros elementos cuya elevación se traduce en mal pronóstico son: proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, IL-6, receptor soluble de IL-6, sindecán-1 soluble, factor de crecimiento del endotelio

vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, proteína inflamatoria de macrófagos 1a y una alta relación del ligando del receptor activador del factor nuclear B/osteoprotegerinas.

La trombocitopenia al diagnóstico representa otro hallazgo de mal pronóstico, así como la existencia de células plasmáticas en la médula ósea con características morfológicas de inmadurez; una tasa de proliferación elevada de las mismas y la relación elevada de cadenas ligeras libres (>1.25) también son factores de mal pronóstico.³⁵

En adición a la clasificación de Durie-Salmon y del Sistema de Estadificación Internacional, el mieloma múltiple puede clasificarse con base en su perfil de riesgo genético. El mieloma múltiple de alto riesgo se define por la existencia de cualquiera de las siguientes alteraciones genéticas: 5,7 t(4;14), t(14;16), t(14;20), deleción de 17p (mediante FISH), deleción del cromosoma 13 (mediante citogenética metafásica convencional), hipodiploidia (mediante citogenética metafásica convencional). Las alteraciones citogenéticas de riesgo estándar o mejor pronóstico son: ausencia de cualquiera de las alteraciones señaladas, hiperdiploidía, t(11;14) o, bien, t(6;14) por FISH. Riesgo elevado la enfermedad y el mal pronóstico se definen por la presencia de uno de los siguientes en cada categoría: hipodiploidía, t (4; 14) o deleción 17p13; niveles elevados de β 2M sérica o lactato deshidrogenasa; y sistema de clasificación internacional Etapa III. La enfermedad de riesgo estándar se define por la presencia de hiperdiploidía o t (11; 14), niveles normales de β 2M sérica o lactato deshidrogenasa, y sistema de clasificación internacional Etapa I.³⁶

IV.2. Electroforesis e inmunofijación en suero

IV.2.1. Electroforesis de proteínas en suero

IV.2.1.1. Historia

Los primeros trabajos con el principio básico de la electroforesis datan de principios del siglo XIX, basados en las leyes de Faraday de las electrólisis propuestas en el siglo XVIII y la temprana electroquímica. Los experimentos de Johann Wilhelm Hittorf, Walther Nernst y Friedrich Kohlrausch para medir las propiedades y el comportamiento de pequeños iones en movimiento a través de

soluciones acuosas bajo la influencia de un campo eléctrico llevaron a descripciones matemáticas generales de la electroquímica de las soluciones acuosas. Kohlrausch creó las ecuaciones para diferentes concentraciones de partículas cargadas en movimiento, incluyendo los límites de movimiento afilados de las partículas que migran. A principios del siglo XX, los electroquímicos habían encontrado que tales límites de movimiento de partículas cargadas se podrían crear con tubos de vidrio en forma de U.³⁷

La electroforesis comenzó en serio con el trabajo de Arne Tiselius en el 1931, y los nuevos procesos de separación y técnicas de análisis químicos basados en la electroforesis continúan siendo desarrollados en el siglo XXI. Tiselius, con el apoyo de la Fundación Rockefeller, desarrolló el «aparato de Tiselius» para la electroforesis límite de movimiento, que fue descrito en 1937 en el conocido artículo «*A New Apparatus for Electrophoretic Analysis of Colloidal Mixtures*». El método se extendió lentamente hasta el advenimiento de los métodos de la electroforesis de zona efectiva en los años 1940 y 1950, que utilizan papel de filtro o geles como apoyo a los medios de soporte. En la década de 1960, los métodos de electroforesis en gel se volvieron cada vez más sofisticados haciendo posible separar moléculas biológicas basadas en diminutas diferencias físicas y químicas, ayudando a impulsar el auge de la biología molecular. La electroforesis en gel y las técnicas relacionadas se convirtieron en la base para una amplia gama de métodos bioquímicos, tales como las huellas digitales de proteínas, la hibridación Southern y procedimientos de transferencia similares, secuenciación del ADN, y muchos más.³⁷

IV.2.1.2. Definición

Corresponde a un estudio cualitativo y semicuantitativo de proteínas en distintos líquidos biológicos tales como suero, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). El principio básico de la electroforesis consiste en la migración de las moléculas a través de un gel o matriz de naturaleza porosa, en el cual, por acción de un campo eléctrico serán separadas de acuerdo a su carga eléctrica y peso molecular. Para observar el avance y la separación de las moléculas en la matriz y establecer un patrón de fragmentos, las moléculas son teñidas con diferentes colorantes.³⁸

Estos pasos facilitan la visualización de las moléculas a manera de simples bandas, luego es posible realizar una medición semicuantitativa a través de un scanner densitómetro que mide el grosor de la banda electroforética y gracias a un software en donde se ingresa el valor de las proteínas totales en el suero analizado (rango normal entre 6,5 a 8 g/dl) se realiza un cálculo matemático que entrega un valor aproximado de cada banda electroforética.³⁸

Una vez detectado el pico monoclonal mediante la electroforesis, debe realizarse la inmunofijación o inmunolectroforesis (en sangre y en orina), con la que se identificará el tipo de inmunoglobulina predominante (tanto el tipo de cadena pesada como el tipo de cadena ligera). Esta técnica también debe realizarse cuando la electroforesis no haya sido diagnóstica, y persista la sospecha de la existencia de una gammapatía monoclonal.³⁸

IV.2.1.3. Fundamento

Las proteínas son compuestos orgánicos formados por cadenas de aminoácidos, unidos entre sí por enlaces peptídicos.

Debido a que su molécula posee grupos amino y carboxílicos, pueden actuar negativa o positivamente, en función del medio en que se hallen inmersas, es decir, pueden hacer función de ácido o base. En un medio ácido, la proteína permanece con carga positiva y migra hacia el cátodo, en un campo eléctrico y en un medio alcalino, está cargada negativamente y migra hacia el ánodo.

Por tanto, la molécula de proteína tiene una carga positiva o negativa que depende de los siguientes factores:

- a) Número de grupos ácidos y bases que tenga libres.
- b) Estructura molecular terciaria y cuaternaria.
- c) El pH y la fuerza iónica del medio en el que esté ubicada.

La velocidad de desplazamiento en un campo eléctrico depende de la carga de la proteína y de la fuerza del campo eléctrico. A este fenómeno se le denomina electroforesis.⁴⁰

IV.2.1.4 Valoración de la proteinograma

La electroforesis de proteínas en suero en gel de agarosa clásicamente muestra 5 bandas proteicas: albúmina, fracción α 1-globulinas, fracción α 2-globulinas, fracción β -globulinas y fracción γ -globulinas.³⁸

Albumina: Es la fracción más homogénea y la principal proteína del suero, es sintetizada en el hígado y en la electroforesis se puede observar disminuida (3,5g/dl) en diversos trastornos, tales como inflamación aguda, desnutrición proteica, nefropatías y enteropatías perdedoras de proteínas, entre otras.³⁸

Las fracciones α 1, α 2, β y γ -globulinas son un grupo de diversas proteínas con funciones biológicas variables que proveen información importante sobre varias enfermedades órgano-específicas.

- Fracción α 1: encontramos antitripsina que se puede encontrar disminuida por una alteración genética que se manifiesta como EPOC de inicio precoz o bien puede estar aumentada en reacciones de fase aguda (inflamación aguda).
- Fracción α 2: destaca α 2-macroglobulina que aumenta en síndrome nefrótico y haptoglobina que disminuye en hemólisis, déficit de B12 y déficit de folatos.
- Región β : destaca transferrina que aumenta en anemia ferropénica.
- Región γ : clásicamente encontramos a las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE), sin embargo, en algunas ocasiones pueden migrar a la región ϵ (sobre todo IgA). Se pueden observar disminuidas globalmente en inmunodeficiencias humorales o aumentadas en forma policlonal en inflamación crónica tal como ocurre en enfermedades autoinmunes, VIH entre otras.³⁸

Actualmente la observación de un único peak estrecho en la región gamma de la electroforesis en suero permite sospechar un aumento monoclonal de gammaglobulinas (paraproteína). Este hallazgo corresponde a proteínas electroforéticamente y antigénicamente homogéneas, producidas por un único clon de linfocito B/célula plasmática; que ha proliferado más allá de los mecanismos de control.³⁹

La sospecha de un peak monoclonal en la región gamma es de gran utilidad pues constituye una herramienta en el diagnóstico y monitorización del tratamiento de

gammapatías monoclonales malignas. Sin embargo, este examen debe solicitarse en combinación con inmunofijación, el cual permite confirmar la monoclonalidad y caracterizar el tipo de cadena pesada y liviana que compone la paraproteína.³⁹

IV.2.1.5. Interpretación de la proteinograma

1. Albúmina: Tiene un peso molecular (PM) de 65.000 daltons (Da).

Función. Las principales son: a) fijación y transporte de sustancias, y b) responsable del control del equilibrio de líquidos entre los compartimientos intra y extravascular. Patología. Se encuentra aumentada en la deshidratación y disminuida en los siguientes procesos: hepatopatías, infección crónica, neoplasias, nefropatía, hemorragia, inanición y desnutrición.

Albúmina bigeminada o bisalbuminemia.

Puede ser debida a tres etiologías:

a. Una mutación hereditaria. El desdoblamiento es una expresión permanente de una variación genética de la albúmina, sin ninguna consecuencia patológica conocida en la actualidad.

b. En el curso de un tratamiento con betalactamasas a grandes dosis en una insuficiencia renal, ya que el antibiótico se fija a la albúmina.

c. En presencia de una fístula pancreática por lisis intracavitaria de la albúmina debido a las enzimas pancreáticas. La puesta en evidencia de una bisalbuminemia en una ascitis o pancreatitis con ascitis debe hacer pensar en un pseudoquistes de páncreas fistulizado. Ello constituye un argumento importante en favor de una decisión quirúrgica.

2. Alfa-1 globulina

Los principales componentes son:

Alfa-1 antitripsina. Su PM es de 45.000 Da. Función: neutralización de enzimas proteolíticas tipo tripsina. Patología: aumentada en reacciones inflamatorias y disminuida en el enfisema pulmonar.

Alfa-1 lipoproteínas. Su PM es de 200.000 Da. Función: transporte de colesterol y vitaminas liposolubles. Patología: aumentada en las hiperlipemias y disminuida en la enfermedad de Tangier.

Alfa-1 glucoproteínas. Su PM es de 44.000 Da. Se halla en tejidos y secreciones mucosas.

Protrombina. Su PM es de 72.000 Da. Función: participa en la coagulación sanguínea y disminuye en las hepatopatías.

Globulina fijadora de hormonas tiroideas. Su PM es de 36.500 Da. Función: interviene en el transporte de hormonas tiroideas.

Aumenta en el embarazo, con el empleo de anticonceptivos y disminuye en las glomerulonefritis y el tratamiento con metiltestosterona.

3. Alfa-2 globulina

Sus componentes son:

Alfa-2 macroglobulina. Su PM es de 800.000 Da. Función: inhibición de proteasas. Aumenta en las nefropatías, la diabetes, el síndrome de Down y el embarazo. Disminuye en la artritis reumatoide y en el mieloma.

Haptoglobina. Su PM varía de 85.000 a 100.000 Da. Función: fija la hemoglobina y conserva el hierro. Aumenta en la inflamación aguda, las neoplasias, el infarto de miocardio y el linfoma de Hodgkin, y disminuye en las hepatopatías y en la anemia hemolítica.

Ceruloplasmina. Su PM es de 132.000 Da. Función: fijación del cobre. Aumenta en el embarazo y con la ingesta de anticonceptivos y disminuye en la enfermedad de Wilson.

Alfa-2 lipoproteínas. Su función es de transporte de lípidos. Aumenta en las hiperlipemias y disminuye en las enfermedades hepáticas graves.

Eritropoyetina. Su PM es de 30.000 Da. Actúa como hormona esencial para la eritropoyesis. Aumenta en las anemias y disminuye en las enfermedades renales crónicas y en las enfermedades autoinmunes.

4. Betaglobulina

Los componentes son:

Transferrina. Su PM es de 80.000 Da. Es una proteína de transporte que transfiere el hierro. Aumenta en la anemia hipocroma y disminuye en hepatopatías, las enfermedades renales y las neoplasias.

Betalipoproteínas. Su PM es de 300.000 Da. Su función es el transporte de lípidos y hormonas. Aumenta en las nefropatías e hiperlipemias y disminuye en la inanición.

C3 y C4. Su PM respectivo es de 185.000 y 400.000 Da. Actúan en las reacciones inflamatorias y disminuyen en las enfermedades inmunes.

Inactivadora de la esterasa C1. Su PM es de 104.000 Da. Inhibe la actividad de C1 y disminuye en el edema angioneurótico.

Hemopexina. Su PM es de 80.000 Da. Participa en el transporte del hemo. Aumenta en las inflamaciones agudas, neoplasias y disminuye en las hepatopatías y en la anemia hemolítica.

5. Gammaglobulina

Sus componentes son todas las inmunoglobulinas: IgG (PM 150.000 Da), IgA (PM 180.000 Da), IgM (PM 900.000 Da), IgD (PM 170.000 Da), e IgE (PM 190.000 Da). Participan en el sistema inmunitario del organismo. Aumentan en los siguientes procesos: hepatopatías, infecciones crónicas (banda heteroclona); mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström, lupus eritematoso sistémico, linfoma, leucemia, artritis reumatoide (banda monoclonal). Disminuyen en: edad avanzada, leucemia linfocítica crónica, hipo y agammaglobulinemia y enfermedad de cadenas ligeras.⁴⁰

IV.2.1.6. Aplicación de la proteinograma

Pueden analizarse las proteínas contenidas en diferentes líquidos biológicos: sangre, plasma (el líquido sanguíneo sin células), suero (plasma sin fibrinógeno), orina, LCR, líquido sinovial, saliva, lágrimas. Así como alimentos, especialmente lácteos y cereales.

Este tipo de análisis electroforético tiene aplicaciones en investigación y en clínica, tanto humana como animal. Además, es una técnica muy empleada para el análisis de proteínas alimentarias y últimamente se está empleando para realizar genotipado y detección de OMG (organismos modificados genéticamente).

Aplicándolo en la clínica, aparte de la electroforesis de proteína en suero (de la que ya hablamos ampliamente) tenemos:

- Electroforesis en jugo gástrico

En un 80 por ciento de casos de enfermedad de Menetrier hay una notable pérdida de proteínas plasmáticas a través de la mucosa gástrica. Esto es debido a la existencia de una hipertrofia importante de la mucosa que da lugar a pliegues de mucosa gigantes.

En esta afección podemos encontrarnos con que el pH gástrico haya perdido parte de su acidez por el taponamiento proteico; por tanto, al efectuar una electroforesis con el jugo gástrico previamente concentrado, se detecta una banda muy visible en la zona de emigración de la albúmina.

- Electroforesis en líquido cefalorraquídeo (LCR)

En el LCR los componentes proteicos definidos en la electroforesis son análogos a los del suero. No obstante, en la electroforesis de LCR aparece muy frecuentemente una banda anterior a la albúmina, denominada prealbúmina, banda que en la electroforesis sérica aparece raramente. La gammaglobulina está elevada en infecciones tipo meningitis o encefalitis. En bloqueos medulares hay un aumento de albúmina. Es fundamental concentrar el LCR antes de efectuar una electroforesis del mismo.⁴⁰

IV.2.2. Inmunofijación en suero

IV.2.2.1. Definición

La inmunofijación en suero consiste en la detección, mediante electroforesis alcalina en gel de agarosa y uso de anticuerpos, de proteínas monoclonales en suero. Las proteínas migran en la electroforesis y se inmunofijan con antisueros de

diferentes especificidades: anti-gamma, para la detección de inmunoglobulina G (IgG); anti-alfa, para inmunoglobulina A (IgA); anti-mu, para inmunoglobulina M (IgM); anti-lambda, para cadenas ligeras lambda, y anti-kappa, para cadenas kappa. Posterior a la inmunofijación, las proteínas que se precipitan se tiñen con violeta ácido para permitir su visualización.⁴¹

Permite identificar la paraproteína específica de un patrón monoclonal. La técnica consiste en realizar una electroforesis tradicional en suero seguido de un marcaje con un antisuero específico contra las cadenas pesadas de IgG, IgA, IgM, IgE, IgD más las dos cadenas livianas kappa y lambda; luego una tinción específica para revelar las bandas reconocidas.⁴²

Generalmente como tamizaje se realiza marcaje solo para: IgG, IgA, IgM, kappa y lambda. En casos específicos, menos del uno por ciento, el laboratorio y/o médico tratante solicita marcaje de IgE e IgD.

El informe es de carácter cualitativo describiendo el tipo de banda monoclonal encontrada.

Tanto la electroforesis como la inmunofijación se pueden realizar en orina si la sospecha de neoplasia de células plasmáticas es alta, de esta manera se mejora el rendimiento de estos exámenes.⁴¹

IV.2.2.2. Espectro clínico de aplicación

La inmunofijación en suero está indicada en los pacientes que presentan un pico en las regiones beta o gamma de la electroforesis de proteínas en suero y que tienen sospecha de neoplasia de células plasmáticas, especialmente mieloma de células plasmáticas (también conocido como mieloma múltiple). De igual forma, si no se observa la banda en la electroforesis en suero, pero hay sospecha clínica de este tipo de neoplasia, está indicada la inmunofijación, ya que por su mayor sensibilidad y uso de anticuerpos específicos ayuda a identificar el componente monoclonal.⁴¹

Hasta en el 93 por ciento de los pacientes con mieloma se detecta una proteína monoclonal en la inmunofijación en suero y la cifra aumenta a 97 por ciento si se complementa con inmunofijación en orina. Por ello, se recomienda que la búsqueda de proteína monoclonal se realice tanto en suero como en orina.⁴³

Aunque no cuantifica el componente monotípico, se emplea para el seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento de pacientes con estas neoplasias. Es importante aclarar que, en los resultados de inmunofijación, citometría de flujo y otras pruebas en que se detecta la expresión de inmunoglobulinas, se usa el término «monotípico» para aquellos resultados que sugieren monoclonalidad, pues la clonalidad solo se puede determinar por técnicas moleculares; de forma similar, en caso que no haya componente monotípico y se observe un patrón policlonal, se emplea el término «politípico».⁴¹

IV.2.2.3. Fundamento

La inmunofijación es una técnica que permite que una proteína quede anclada al sitio donde migró durante la electroforesis, lo cual se logra a partir de la formación de un complejo insoluble con anticuerpos. En términos generales, la inmunofijación consta de cuatro fases:

1. Separación de las proteínas mediante electroforesis en gel de agarosa.

Fijación e inmunoprecipitación de las proteínas: se adicionan los antisueros respectivos y las soluciones fijadoras sobre la superficie del gel para identificar las proteínas específicas y precipitarlas.

2. Remoción de proteínas solubles que no se precipitaron ni se unieron a los antisueros.

3. Tinción de las proteínas precipitadas para permitir su visualización. Las bandas que se inmunoprecipitan se comparan con las bandas anormales observadas inicialmente en la electroforesis de proteínas y según la reacción con los antisueros se define su naturaleza y si corresponden o no a un componente monoclonal. Teniendo en cuenta que se dispone de cinco antisueros (IgG, IgA, IgM, kappa y lambda), la muestra se aplica en cinco carriles diferentes para que se pueda apreciar la reacción de con cada antisuero; adicionalmente, hay un quinto carril en el que no se adiciona anticuerpo alguno y sirve como guía para mostrar el patrón electroforético del paciente.

El paciente no requiere preparación especial. La muestra sérica se debe tomar de acuerdo con los procedimientos establecidos en cada laboratorio.

Para el estudio se recomienda suero fresco. Se debe evitar usar plasma, ya que el fibrinógeno puede quedar en la zona gamma y confundirse con un componente monoclonal. De igual forma, se debe evitar el uso de muestras hemolizadas.⁴¹

IV.2.2.4. Resultados

Se espera una tinción difusa y politépica de las inmunoglobulinas y de las cadenas livianas.

Presencia de un componente monotípico:

La presencia de una proteína monotípica por lo general se identifica por una banda muy definida y delimitada que reacciona con un anticuerpo contra cadena pesada y con uno contra cadenas livianas; ambas bandas migran en la misma distancia

En ocasiones se puede observar una banda muy definida y delimitada solo con uno de los antisueros de cadenas livianas, mientras que las cadenas pesadas (IgA, IgG e IgM) resultan negativas. En estos casos, se puede deber a una neoplasia de células plasmáticas que secreta IgD o IgE, o bien, aunque menos común, corresponda a un mieloma de células plasmáticas secretor de cadenas livianas, pues este normalmente es nulo en la IF en suero, pero pvo en la IF en orina.

Si solo se observa componente monotípico con un antisuero contra cadenas pesadas, pero no con cadenas livianas, se puede tratar de una gammapatía de cadenas pesadas.

Si se observan dos bandas monotípicas de cadenas pesadas (que migran igual o en posición diferente) y dos de cadenas livianas (que migran igual o en posición diferente), se puede deber a una gammapatía biclonal.

Si en la electroforesis de proteínas se observó un pico en la región gama pero en la inmunofijación no se detecta reacción alguna con antisueros contra cadenas pesadas ni livianas, es posible que el pico de la electroforesis correspondiese a fibrinógeno.⁴¹

Ausencia de un componente monotípico:

La ausencia de un componente monotípico es característica de pacientes sin neoplasias de células plasmáticas. En este caso, se puede observar un patrón politépico de inmunoglobulinas. De igual forma, es posible observar estados de

hipergamaglobulinemia, los cuales se caracterizan por una tinción difusa e intensa de las inmunoglobulinas sin que se observe banda alguna que indique restricción.

En pacientes con mieloma de células plasmáticas no secretoras hay ausencia de componente monotípico y el diagnóstico se establece mediante el estudio de médula ósea y los criterios clínicos respectivos. De igual forma, en el mieloma secretor de cadenas livianas es característico que la inmunofijación en suero no demuestre componente monotípico de cadenas libres y para el diagnóstico adecuado se requiere inmunofijación paraproteínas Bence Jones en orina o prueba cuantitativa para medir cadenas livianas libres.⁴¹

IV.2.2.3. Limitaciones

Debido a su resolución y sensibilidad, es posible que en ocasiones no se detecte un componente monoclonal, como en casos de mieloma de células plasmáticas oligosecretor. Para ello, se debe tener en cuenta que el límite de detección es diferente para cada tipo de inmunoglobulina y de cadena libre. Los límites de detección, en g/L, para IgA, IgG, IgM, cadenas kappa y cadenas lambda son 0,25, 0,25, 0,12, 0,25 y 0,12, respectivamente. No obstante, cuando se emplea negro de amido para colorear las bandas, el límite de detección de IgG es de 0,5 g/L. En los demás casos, no varía el límite de detección.⁴¹

Adicionalmente, la inmunofijación en suero no es lo suficientemente sensible para detectar pequeñas cantidades de cadenas livianas libres en suero (como ocurre en el mieloma de células plasmáticas secretor de cadenas livianas) y el estudio se debe complementar con inmunofijación para Bence Jones en orina y si está disponible, con la cuantificación de cadenas livianas libres por nefelometría.⁴⁴

Los antisueros empleados para la identificación de cadenas livianas kappa y lambda no discriminan si éstas se encuentran libres en suero o si están unidas a cadenas pesadas. Por tal razón, si se desea la identificación y cuantificación de cadenas livianas libres, se recomienda el uso de métodos nefelométricos disponibles para tal fin.⁴⁴

Los resultados se deben correlacionar con los hallazgos clínicos, con la inmunofijación en orina específica para la detección de proteínas de Bence-Jones y otras pruebas de laboratorio.⁴⁴

IV.2.3 Biopsia de médula ósea

La biopsia de hueso permite valorar el patrón de infiltración de la médula ósea por las células plasmáticas, ya sea de manera intersticial, focal o difusa. En todo paciente con sospecha de mieloma múltiple debe realizarse aspirado de médula ósea y biopsia de hueso unilateral para confirmar el diagnóstico y definir el porcentaje y patrón de infiltración de las células plasmáticas.

La confirmación del diagnóstico de mieloma requiere la demostración de un fenotipo o una monoclonalidad aberrante de la célula plasmática; por ello es necesaria la fenotipificación mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica del tejido de médula ósea biopsiado. La inmunohistoquímica se utiliza en mieloma múltiple para cuantificar las células plasmáticas de la biopsia, para confirmar proliferación por células plasmáticas monoclonales y para diferenciar de otros posibles diagnósticos. Asimismo, es particularmente útil para determinar la expresión de marcadores específicos y aberrantes en las células plasmáticas malignas, como: CD38, C138, CD79a, CD56, CD117, CD20, CD52 y CD10.⁴⁷

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Electroforesis de proteína sérica.	Mide la cantidad de anticuerpos en la sangre y puede detectar un anticuerpo monoclonal.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alterado. ✓ No Alterado. 	Nominal.
Inmunofijación de proteína sérica.	Mide los niveles de ciertas proteínas en la sangre.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alterado. ✓ No alterado. 	Nominal.
Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos.	Numérica.
Sexo.	Características fenotípicas y genotípicas de los individuos.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Masculino. ✓ Femenino. 	Nominal.
Piel.	Grupo de personas que comparten características físicas o rasgos genéticos similares.	Negra, Blanca, Amarilla.	Nominal.
Ocupación.	Actividad o trabajo que desempeña el paciente la mayor parte de su vida.	Agricultor, veterinario, etc.	Nominal.
Procedencia.	Zona geográfica de donde viene el paciente.	Santo domingo, San Cristobal, Santiago, etc	Nominal.

Immunoglobulina.	Son proteínas que circulan en el torrente sanguíneo y realizan una amplia variedad de funciones, estas pueden ser tanto de cadena ligeras y pesadas.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Kappa (κ) ✓ Lambda(λ) ✓ IgG ✓ IgA ✓ IgM 	Nominal.
Manifestaciones clínicas.	Son la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.	Dolor óseo, fracturas hipercalcemia, fallo renal, etc.	Nominal.
Criterios CRAB.	Son parametros que se toman en cuenta para medir que tanto se a extendido la enfermedad. C: Calcio (elevado). IR: Insuficiencia renal. A: Anemia. B: Lesiones óseas.	Hipercalcemia, Falla Renal, Anemia, Lesiones Oseas.	Nominal.
Pronostico.	Resultado probable de la evolución de una enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ De alta ✓ De alta petición ✓ Fallecimiento ✓ Desconocido 	Nominal.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

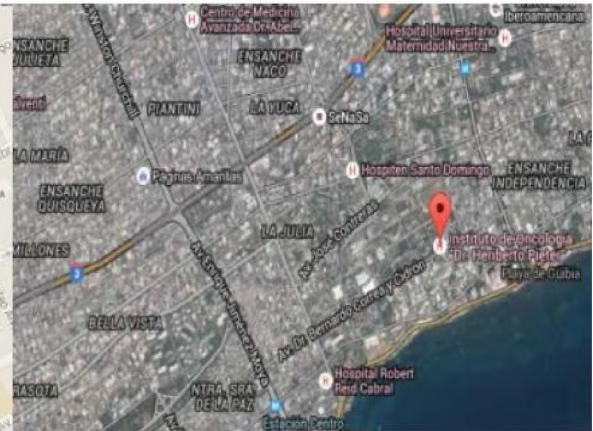
Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con Mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013-2018. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter: ubicado en la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón No.1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al Norte, por la Av. José Contreras; al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Este, la Av. Santo Tomás de Aquino; y al Oeste, por la calle Rafael Sánchez Ravelo. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

VI.3. Universo

El universo estuvo conformado por todos los pacientes atendidos en el área de hematología del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013-2018.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo representada por 68 expedientes con diagnóstico de Mieloma múltiple en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2013-2018.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

- 1) Pacientes diagnosticados con Mieloma múltiple que tenían realizadas la electroforesis e inmunofijación de proteínas sérica.
- 2) Pacientes adultos (≥ 18 años).

VI.5.2. De exclusión

- 1) Expedientes clínico no localizables.
- 2) Expedientes clínico incompletos.

VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de datos se hizo a partir de un cuestionario hecho por los sustentantes, que consta de doce acápite donde se recoge información sociodemográfica de los pacientes, la información de su primera electroforesis e inmunofijación de proteína sérica reportada, además, de datos generales sobre sus síntomas al momento de diagnóstico, los criterios CRAB y el pronóstico. El cuestionario fue completado de los expedientes clínico de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. (ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.7. Procedimiento

El anteproyecto fue sometido a la unidad de investigación de la Facultad De Ciencia de la Salud de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña y la unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter para su revisión y aprobación. Una vez fue aprobado por la Facultad de Ciencia de la Salud de la universidad y el IOHP, se nos facilitó un listado con los números de expedientes clínico de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el periodo 2013 a 2018. El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de los expedientes clínico, esta fase fue ejecutada por las sustentantes durante mayo 2022. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados a través de programas computarizados tales como: Microsoft Excel y Word.

VI.9. Análisis

La información recolectada fue analizada en frecuencia simple.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁴⁵ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴⁶ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por las investigadoras.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente proyecto de grado, tomada por otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

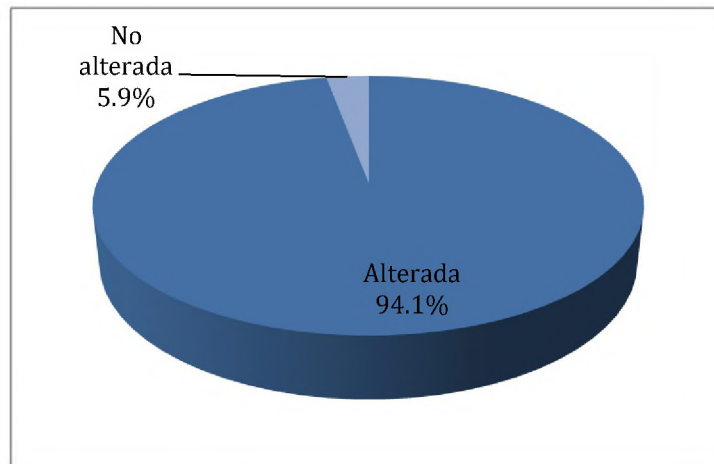
Luego de tabulados los datos de los pacientes se llegan a los siguientes resultados:

Tabla 1. Distribución de la alteración de la electroforesis de proteína en suero en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Electroforesis de proteína en suero	Frecuencia	%
Alterada	64	94.1
No alterada	4	5.9

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 1. Distribución de la alteración de la electroforesis de proteína en suero en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 1.

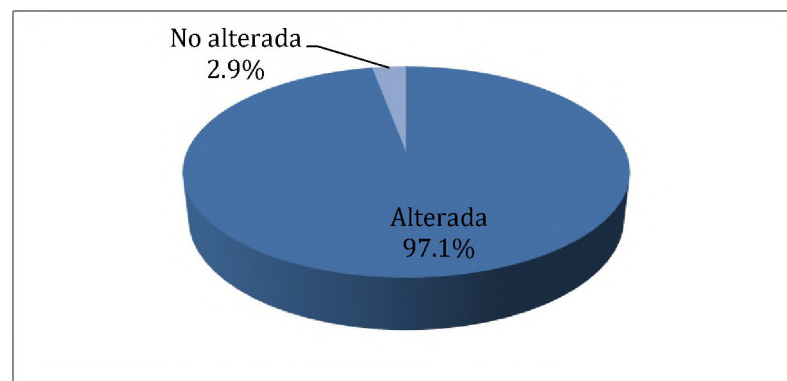
Con relación a la tabla 1, tenemos como resultado que el 94.1 por ciento de los pacientes tuvo un resultado alterado en esta, mientras que solo un 5.9 por ciento de los pacientes tuvo un resultado no alterado.

Tabla 2. Distribución de la alteración de la inmunofijación de proteínas en suero en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Inmunofijación de proteína en suero	Frecuencia	%
Alterada	66	97.1
No alterada	2	2.9

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 2. Distribución de la alteración de la inmunofijación de proteínas en suero en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 2.

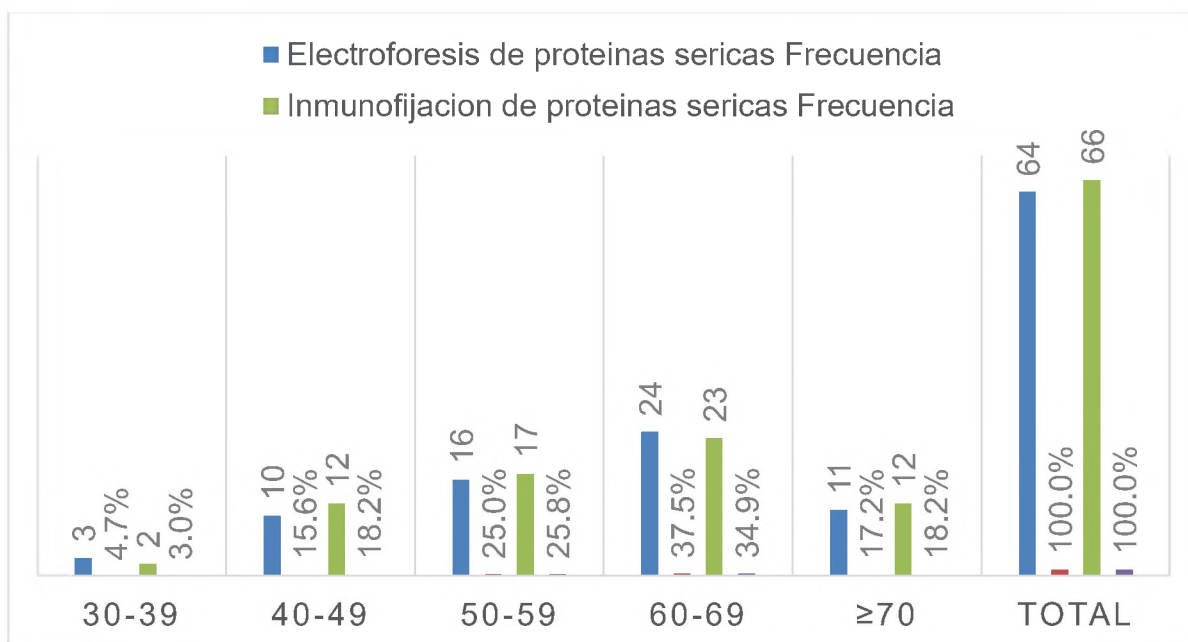
En cuanto a la tabla 2, tenemos como resultado que el 97.1 por ciento de los pacientes tuvo un resultado alterado en esta, mientras que solo un 2.9 por ciento de los pacientes tuvo un resultado no alterado.

Tabla 3. Distribución de la edad en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Edad (años)	Electroforesis de proteínas sericas		Inmunofijacion de proteínas sericas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
30-39	3	4.7	2	3.0
40-49	10	15.6	12	18.2
50-59	16	25.0	17	25.8
60-69	24	37.5	23	34.9
≥70	11	17.2	12	18.2
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 3. Distribución de la edad en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 3.

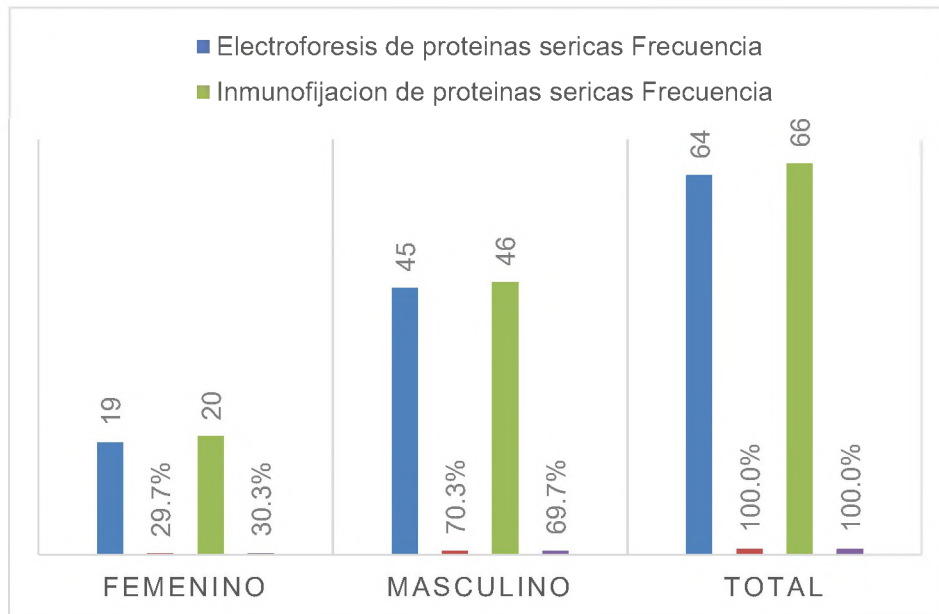
Observamos que según la distribución de los rangos de edad de los pacientes de acuerdo a la tabla No. 3 diferenciamos dos grupos: los pacientes con electroforesis de proteína sérica sugerente de MM donde obtuvimos que un 37.5 por ciento de los pacientes están en el rango de edad de 60 a 69 años, seguido de un 25.0 por ciento de paciente 50 a 59 años, un 17.2 por ciento de pacientes mostrados entran al rango de mayores o igual a 70 años, un 15.6 por ciento está en el rango de edad de 40 a 49 años y por último un 4.7 por ciento de los pacientes entra en el rango de edad de 30 a 39 años. El grupo de pacientes con inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM tuvimos como resultados que un 34.9 por ciento de los pacientes están en el rango de edad de 60 a 69 años, seguido de un 25.8 por ciento de paciente 50 a 59 años, un 18.3 por ciento de pacientes de la muestra entran al rango de mayores o igual a 70 años al igual que los pacientes en el rango de edad de 40 a 49 años con resultados 18.3 y por último un 3.0 por ciento de los pacientes entra en el rango de edad de 30 a 39 años.

Tabla 4. Distribución del sexo en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Sexo	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijación de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Femenino	19	29.7	20	30.3
Masculino	45	70.3	46	69.7
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 4. Distribución del sexo en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 4.

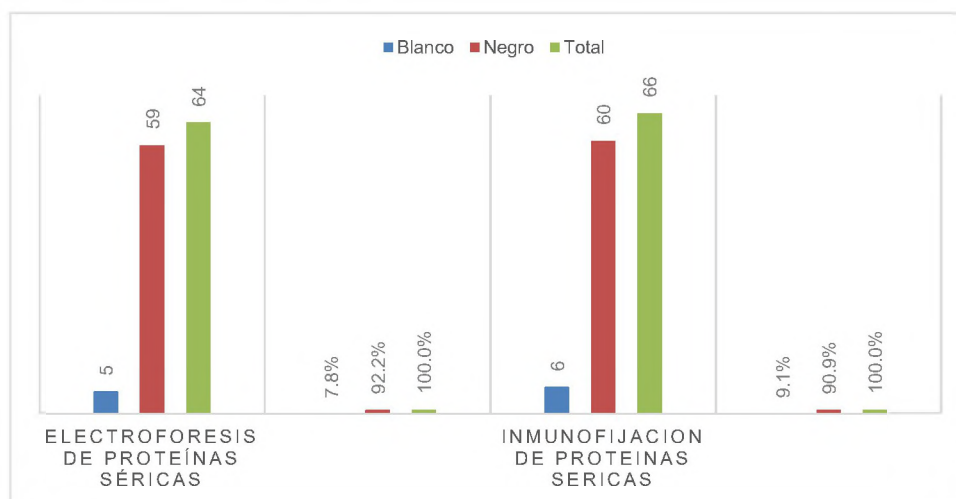
De acuerdo los resultados obtenidos en la tabla No. 4 sobre el sexo del paciente se demuestra que la mayor frecuencia se da en el sexo masculino ocupando este un 70.3 por ciento de los pacientes que tuvieron un resultados sugerente con MM en la electroforesis de proteínas séricas y 69.7 por ciento en los pacientes con inmunofijación sugerente con MM, mientras que en el sexo femenino un 29.7 por ciento le corresponde a los pacientes con electroforesis de proteínas séricas sugerente de MM y 30.3 por ciento obtuvimos en los pacientes con inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM. Comprobándose que la mayor incidencia de Mieloma Múltiple está en los hombres.

Tabla 5. Distribución del color de piel en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Piel	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijacion de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Blanco	5	7.8	6	9.1
Negro	59	92.2	60	90.9
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 5. Distribución del color de piel en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 5.

Según la tabla 5 con relación a la piel, en cuanto a los pacientes con electroforesis de proteína sérica sugerente de MM tenemos que el 92.2 por ciento de pacientes son de raza negra, mientras que un 7.8 por ciento son de raza blanca. Por su lado, los pacientes con inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM obtuvimos que 90.9 por ciento eran de raza negra y el 9.1 por ciento eran de raza blanca.

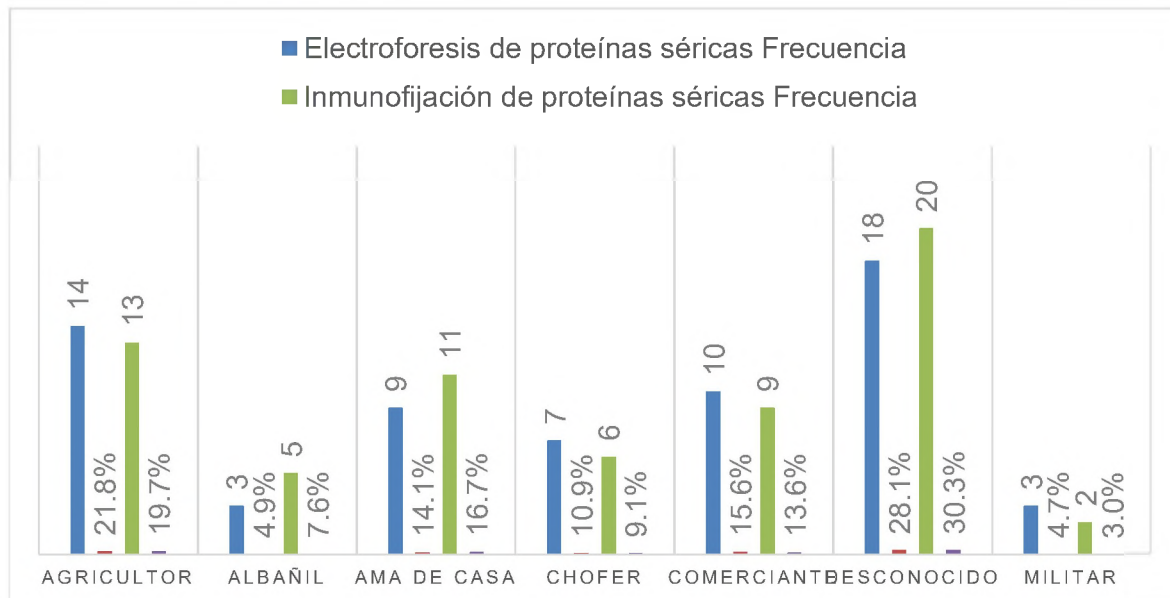
Tabla 6. Distribución de la ocupación en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de

proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Ocupación	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijación de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Agricultor	14	21.8	13	19.7
Albañil	3	4.7	5	7.6
Ama de casa	9	14.1	11	16.7
Chofer	7	10.9	6	9.1
Comerciante	10	15.6	9	13.6
Desconocido	18	28.1	20	30.3
Militar	3	4.7	2	3.0
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 6. Distribución de la ocupación en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 6.

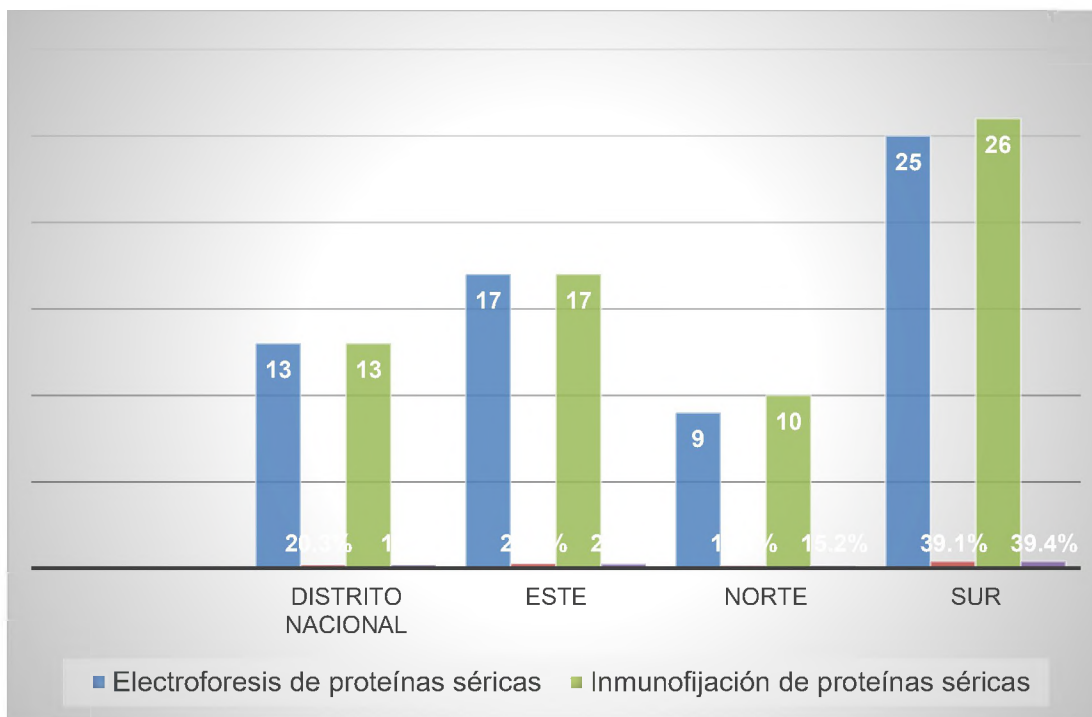
Con respecto a la distribución de ocupaciones en los pacientes con resultados en la electroforesis de proteínas séricas sugerente de MM el 28.1 por ciento de los pacientes se desconoce la ocupación, siguiéndole los agricultores con 21.8 por ciento, las amas de casa tuvieron un 14.1 por ciento, comerciante con 15.6 por ciento, los choferes 10.9 por ciento, los albañiles eran un 4.9 por ciento y los militares eran 4.7 por ciento. Por otro lado, los pacientes con resultados en la inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM el 30.3 por ciento de los pacientes se desconoce la ocupación, siguiéndole los agricultores con 19.7 por ciento, las amas de casa tuvieron un 16.7 por ciento, comerciante con 13.6 por ciento, los choferes 9.1 por ciento, los albañiles eran un 7.6 por ciento y los militares eran 3.0 por ciento.

Tabla 7. Distribución de la procedencia en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Procedencia	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijación de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Distrito Nacional	13	20.3	13	19.7
Este	17	26.6	17	25.8
Norte	9	14.1	10	15.2
Sur	25	39.1	26	39.4
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 7. Distribución de la procedencia en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 7.

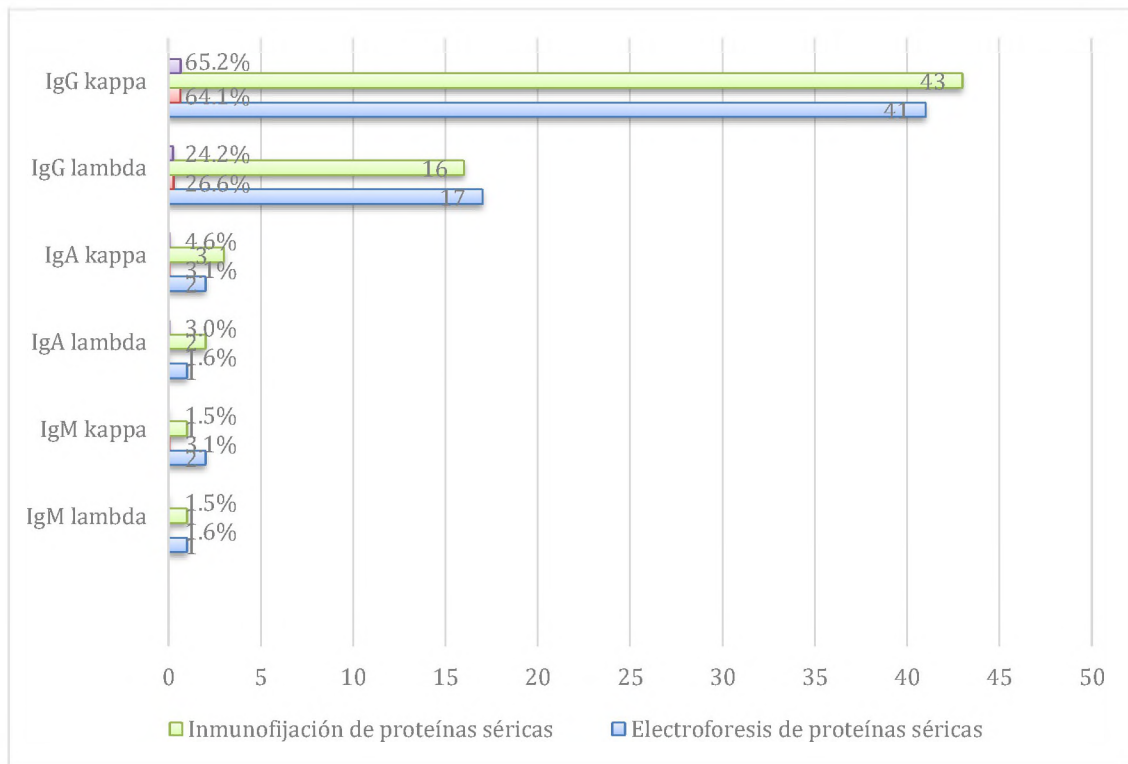
De acuerdo a la tabla 7 con respecto a la procedencia en los pacientes con resultados en la electroforesis de proteínas séricas sugerente de MM tenemos que un mayor número de paciente, correspondiente al 39.1 por ciento son de la región sur, seguido de un 26.6 por ciento del este, un 20.3 por ciento correspondía al Distrito Nacional y un 14.1 por ciento de la región norte. En cuanto a los pacientes con resultados en la inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM obtuvimos que el 39.4 por ciento son de la región sur, seguido de un 25.8 por ciento del este, un 19.7 por ciento correspondía al Distrito Nacional y un 15.2 por ciento de la región norte.

Tabla 8. Distribución de la positividad de las inmunoglobulinas en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Inmunoglobulina	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijación de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
IgM lambda	1	1.6	1	1.5
IgM kappa	2	3.1	1	1.5
IgA lambda	1	1.6	2	3.0
IgA kappa	2	3.1	3	4.6
IgG lambda	17	26.6	16	24.2
IgG kappa	41	64.1	43	65.2
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Grafica 8. Distribución de la positividad de las inmunoglobulinas en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 8.

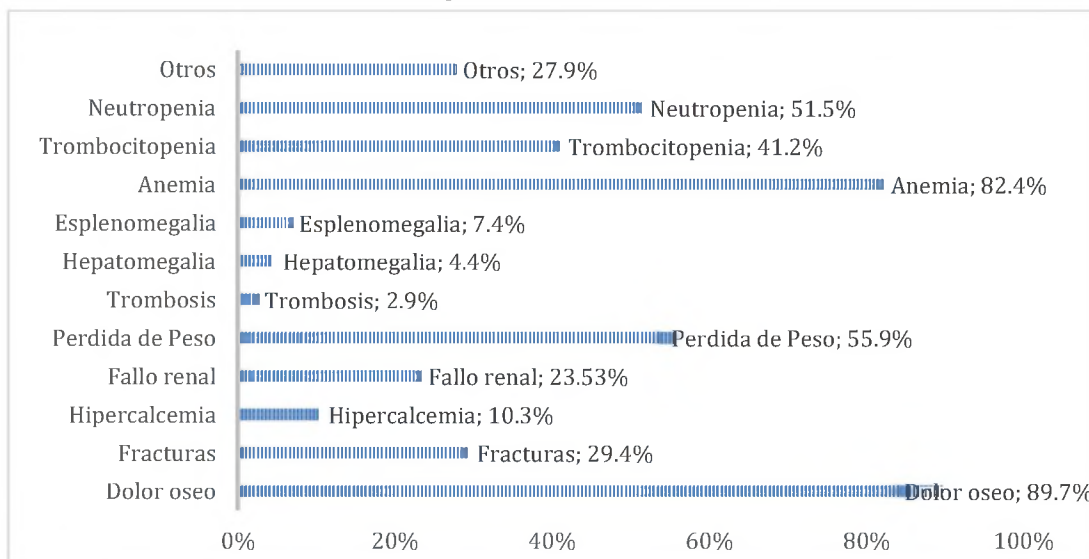
Según la tabla 8 sobre la inmunoglobulina afectada en los pacientes de nuestra muestra; los pacientes con electroforesis de proteínas séricas sugerente de MM tenemos que el 64.1 por ciento presenta una alteración IgG kappa, 26.6 por ciento IgG lambda, 3.1 por ciento IgA kappa, al igual el tipo IgM kappa con 3.1 por ciento, 1.6 por ciento IgA lambda y por último también obtuvimos 1.6 por ciento en la inmunoglobulina de tipo IgM lambda. Por su lado los pacientes con inmunofijación de proteínas séricas sugerente de MM obtuvimos que el 65.2 por ciento presenta una alteración IgG kappa, 24.2 por ciento IgG lambda, 4.6 por ciento IgA kappa, el tipo IgA lambda con 3.0 por ciento, 1.5 por ciento IgM kappa y obtuvimos un resultado igual en la inmunoglobulina IgM lambda 1.5 por ciento.

Tabla 9. Distribución de las manifestaciones clínicas presentadas en la muestra con información obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	%
Dolor óseo	61	89.7
Fracturas	20	29.4
Hipercalcemia	7	10.3
Fallo renal	16	23.5
Pérdida de peso	38	55.9
Trombosis	2	2.9
Hepatomegalia	3	4.4
Esplenomegalia	5	7.4
Anemia	56	82.4
Trombocitopenia	28	41.2
Neutropenia	35	51.5
Otros	19	27.9

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 9. Distribución de las manifestaciones clínicas presentadas en la muestra con información obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 9.

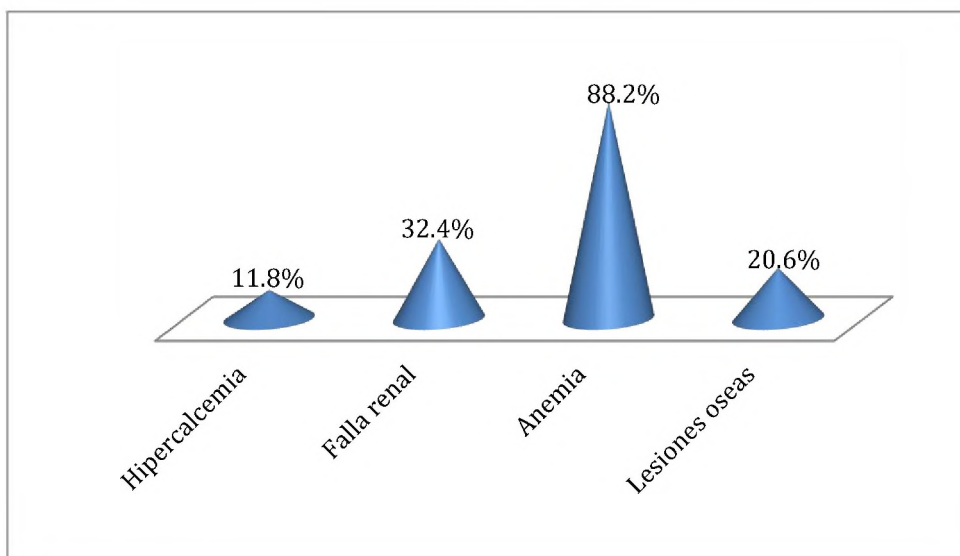
En cuanto a los signos y síntomas presentados por los pacientes el más común fue dolor óseo presentado en el 89.7 por ciento de los pacientes, luego la anemia presentada en el 82.4 por ciento, la pérdida de peso estuvo presente en el 55.9 por ciento, neutropenia en el 51.5 por ciento de los pacientes, trombocitopenia 41.18 por ciento, fracturas 29.4 por ciento, otros síntomas (como cardiomegalia, leucopenia) 27.9 por ciento, fallo renal 23.5 por ciento, hipercalcemia 10.3 por ciento, esplenomegalia un 7.4 por ciento, hepatomegalia un 4.4 por ciento y trombosis como signo menos frecuente con un 2.9 por ciento de pacientes que lo padeció.

Tabla 10. Distribución de las manifestaciones clínicas conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Criterios CRAB	Frecuencia	%
Hipercalcemia	8	11.8
Falla renal	22	32.4
Anemia	60	88.2
Lesiones Oseas	14	20.6

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 10. Distribución de las manifestaciones clínicas conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 10.

En cuanto a los criterios CRAB, la anemia fue el más común 88.2 por ciento de los pacientes la presentaron, mientras que el 32.4 por ciento de los pacientes tuvo falla renal, el 20.6 por ciento de los pacientes tuvo alguna lesión ósea y el 11.8 por ciento tuvo hipercalcemia.

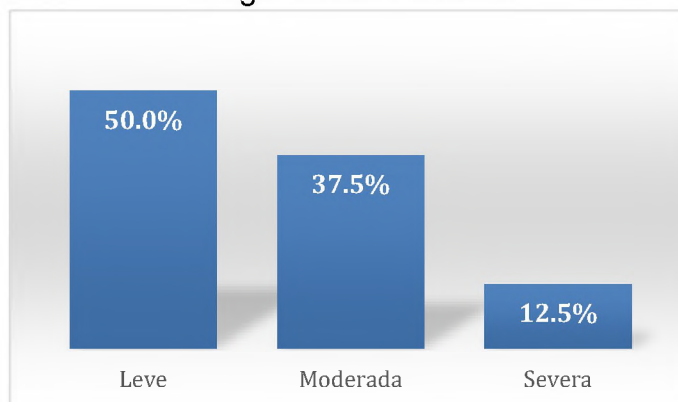
Tabla 11. Distribución de la hipercalcemia conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la

electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Hipercalcemia	Frecuencia	%
Leve	4	50.0
Moderada	3	37.5
Severa	1	12.5
Total	8	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Grafica 11. Distribución de la hipercalcemia conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 11.

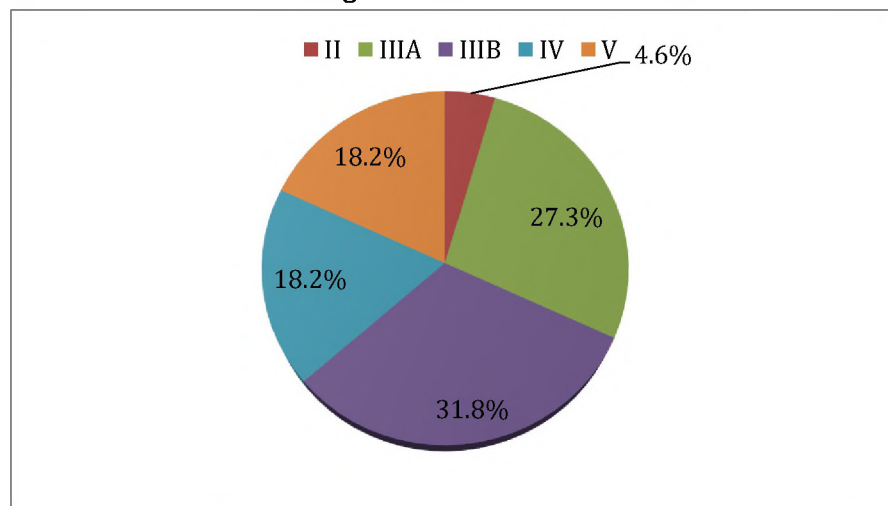
El 50.0 por ciento de los pacientes presentaron una hipercalcemia leve, el 37.5 por ciento tenía hipercalcemia moderada y el 12.5 por ciento padecía hipercalcemia severa.

Tabla 12. Distribución de la falla renal conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Clasificación IRC	Frecuencia	%
II	1	4.6
IIIA	6	27.3
IIIB	7	31.8
IV	4	18.2
V	4	18.2
Total	22	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 12. Distribución de la falla renal conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 12.

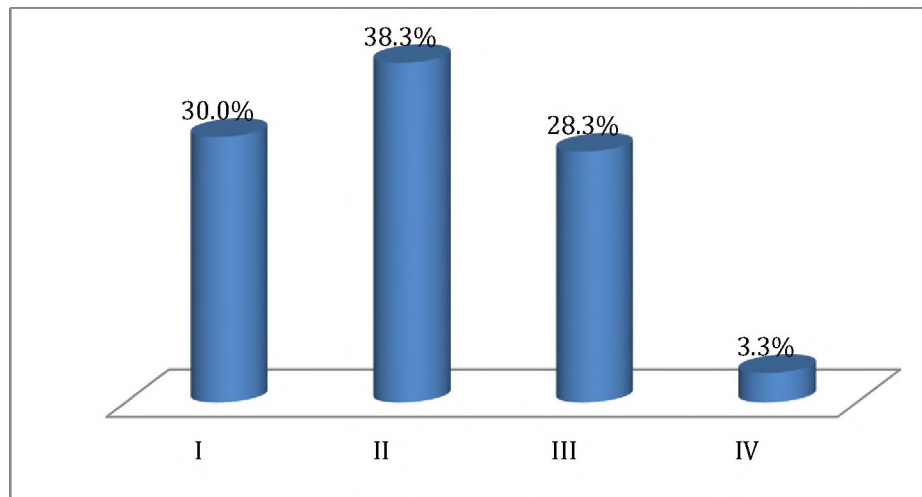
En cuanto a la falla renal, según la clasificación de IRC el 31.8 por ciento se encontraba en un estadio IIIB, el 27.3 por ciento estaba en estadio IIIA, un 18.2 por ciento en el estadio IV, otro 18.2 por ciento en estadio V y, por último, 4.6 por ciento presento un estadio II.

Tabla 13. Distribución de la Anemia conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Anemia	Frecuencia	%
I	18	30.0
II	23	38.3
III	17	28.3
IV	2	3.3
Total	60	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 13. Distribución de la Anemia conforme a los criterios CRAB en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: tabla 13.

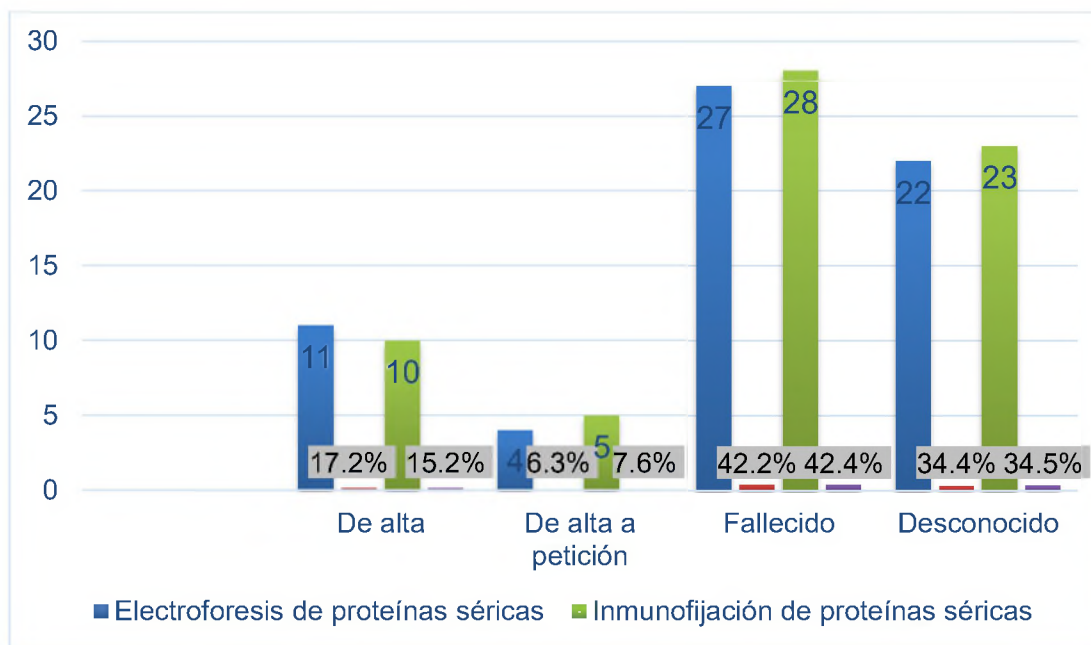
Según la clasificación de anemia y los resultados obtenidos en la tabla 13; el 38.3 por ciento de los pacientes presento anemia en estadio II, el 30.0 por ciento presento anemia en estadio I, un 28.3 por ciento presento anemia en estadio III y un 3.3 por ciento presento anemia en un estadio IV, siendo este el más grave.

Tabla 14. Distribución del pronóstico en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.

Pronostico	Electroforesis de proteínas séricas		Inmunofijación de proteínas séricas	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
De alta	11	17.2	10	15.2
De alta a petición	4	6.3	5	7.6
Fallecido	27	42.2	28	42.4
Desconocido	22	34.4	23	34.9
Total	64	100.0	66	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 14. Distribución del pronóstico en relación con la muestra obtenida de los expedientes según valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes con mieloma múltiple en el instituto de oncología doctor Heriberto Pieter 2013-2018.



Fuente: Tabla 14.

En lo referente al pronóstico que se refleja en la tabla 14, obtuvimos como resultados en los pacientes con electroforesis de proteínas sérica sugerente de MM que el 42.2 por ciento de los pacientes están fallecidos, del 34.4 por ciento se desconoce el paradero, un 17.2 por ciento están dados de alta y un 6.3 por ciento tuvieron una de alta a petición. En cuanto a los pacientes con inmunofijación de proteína sérica sugerente de MM obtuvimos que el 42.4 por ciento de los pacientes están fallecidos, del 34.5 por ciento se desconoce el paradero, un 15.2 por ciento están dados de alta y un 7.6 por ciento tuvieron una de alta a petición.

VIII. DISCUSIÓN

En relación con los resultados obtenidos en la presente investigación, sobre determinar el valor diagnóstico de la electroforesis e inmunofijación de proteínas séricas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter 2013-2018.

En la tabla 1 sobre la electroforesis proteína sérica, tenemos como resultado que el 94.1 por ciento de los pacientes tuvo un resultado alterado al momento del diagnóstico. En contraste en el estudio hecho por Pedroza, VA *et al* en 2018 plantearon en su estudio que el 74.0 por ciento de los pacientes que padecen MM tuvieron resultados positivos a esta prueba, categorizando así este método diagnóstico como altamente sensible pero no tan específico puesto que podría reaccionar ante diversos estímulos, un golpe por ejemplo, por lo que recomienda realizar esta la electroforesis de proteínas séricas en busca de una monoclonalidad y posteriormente realizar una prueba de inmunofijación de proteínas séricas para confirmar y caracterizar componente monoclonal. Peña, Camila *et al* no recomienda el uso por sí solo de esta prueba, ya que puede plantearse una tasa de subdiagnóstico elevada.

En la tabla 2, sobre la electroforesis de proteínas séricas, obtuvimos que 97.1 por ciento de los pacientes estudiados tuvo un resultado alterado de esta prueba al momento de su diagnóstico. Pedroza, VA *et al* en 2018 plantearon en su estudio que 89 de cada 100 pacientes con MM sometidos a esta prueba darían resultados positivos a la enfermedad.

Según Pedroza, VA *et al* en 2018 la determinación de cadenas ligeras al junto de electroforesis de proteínas séricas es el método más fidedigno para establecer un diagnóstico a este le sigue la inmunofijación de proteína sérica al junto de la electroforesis de proteínas séricas; sin embargo, la determinación de cadenas ligeras en nuestro medio resulta costosa, el plan básico de salud no brinda cobertura y en centros públicos no esa disponible, esta resulta poco accesible. Mientras que la inmunofijación de proteína sérica, que es la que le sigue en acierto con un uso en conjunto con electroforesis de proteína sérica resulta más conveniente en nuestro

contexto apoyándose de la clínica y otros estudios como la radiografía que evidencien daño óseo, determinación proteína de bence jones, hemograma, calcio sérico, LDH, proteínas totales, dosificación de inmunoglobulinas y pruebas de función renal.

Las tablas 3, 4, 5, 6 y 7 que nos hablan de las características sociodemográficas de los pacientes, obtuvimos los siguientes resultados:

En cuanto a la tabla 3 correspondiente a la electroforesis de proteínas séricas con relación a la edad de los pacientes, obtuvimos que 24 pacientes de una muestra de 64 correspondiente al 37.5 por ciento del total tenían entre 60 a 69 años al momento del diagnóstico, siendo que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra se encontraban en este rango de edad; lo cual se corresponde al estudio de Santana Paulino, Anyelis Lucia (2019) donde el 59.0 por ciento de los pacientes estaban en un rango de 51 a 69 años. Nos llama la atención que exponiéndose en la literatura que esta enfermedad es de adultos mayores, nosotros tuvimos 11 pacientes correspondiente esto alrededor 17.2 por ciento menores de 50 años, tres de estos con un rango de edad de 30 a 39 años, sería interesante estudiar estos casos de forma particular para evaluar si tienen un factor en común que precipito la aparición de este padecimiento.

Continuando con la tabla 3 correspondiente a la inmunofijación de proteínas sericas con relacion a la edad de los pacientes, tuvimos como resultados que un 34.9 por ciento de los pacientes estan en el rango de edad de 60 a 69 años, lo cual se corresponde al estudio de Santana Paulino, Anyelis Lucia (2019) donde el 59.0 por ciento de los pacientes estaban en un rango de 51 a 69 años, seguido de un 25.8 por ciento de paciente 50 a 59 años, un 18.3 por ciento de pacientes de la muestra entran al rango de mayores o igual a 70 años al igual que los pacientes en el rango de edad de 40 a 49 años con resultados 18.3 y por ultimo un 3.0 por ciento de los pacientes entra en el rango de edad de 30 a 39 años.

En la tabla 4, correspondiente a la electroforesis de proteínas séricas sobre el sexo del paciente, según lo descrito en la literatura el mieloma múltiple es más frecuente en hombres, lo vimos así en la tesis de postgrado de Santana Paulino, Anyelis Lucia (2019) que tuvo un 59.4 por ciento de pacientes masculinos, en cuanto

al presente estudio confirmamos que en nuestra muestra ocurrió lo mismo, el 70.6 por ciento de pacientes diagnosticados son del sexo masculino.

Continuando con la tabla 4 correspondiente a la inmunofijación de proteínas, sobre el sexo del paciente, según lo descrito en la literatura el mieloma múltiple es más frecuente en hombres, pudimos corroborarlo una vez más en la tesis de postgrado de la Dra. Luz Dahiana Mora Apolinario (2018) que tuvo un 59.4 por ciento de pacientes masculinos, en cuanto al presente confirmamos que en nuestra muestra ocurrió lo mismo, 69.7 por ciento de los pacientes diagnosticados son del sexo masculino.

Con relación a lo que concierne al color de la piel que vemos reflejada en la tabla 5 esto va a depender mucho del medio de donde se tome la muestra; en nuestro país con una población en su mayoría mestiza no hay uniformidad en cuanto a raza, lo que influye grandemente en el resultado. En nuestros resultados en cuanto a la electroforesis de proteínas séricas obtuvimos que el 92.2 por ciento de pacientes son de raza negra, mientras que el 7.8 por ciento de raza blanca.

Continuando con la tabla 5 concerniente a la inmunofijación de proteínas séricas obtuvimos que un 90.9 por ciento fueron raza negra, mientras que el 9.1 por ciento fue una raza blanca.

El MM, como vimos en el marco teórico, se ha relacionado con algunas ocupaciones como son la agricultura cuando se maneja herbicida e insecticida, los trabajos que implican manejo de benceno y derivados del petróleo, trabajadores de madera y, además, trabajadores de cuero. Con indagar sobre la ocupación buscábamos ver cuánto de estos pacientes tuvieron trabajos relacionados con los mencionados anteriormente. sin embargo, nos valimos de la cedula de identidad para obtener la ocupación, puesto que en la mayoría de los pacientes no se especificaba a que se dedican en el expediente. Entonces, el hecho de no obtener la información directamente del paciente no nos confiere todo el apego a la veracidad que nos gustaría. En cuanto a la electroforesis de proteínas séricas en nuestra muestra la mayor incidencia estuvo en expedientes donde no se especificaba la ocupación del paciente, esto constituyo al 28.1 por ciento, sin embargo, llama a la

atención la gran incidencia en agricultores, que fueron el segundo grupo más grande con 21.8 por ciento.

En cuanto a la inmunofijación de proteínas séricas la mayor incidencia la obtuvo también los expedientes que no especificaban a que se dedicaban con un 30.3 por ciento seguido de los agricultores que obtuvieron un 19.7 por ciento.

Conforme a la tabla 7 sobre procedencia de los pacientes estudiados, el 39.1 y 39.4 por ciento tratándose el primer porcentaje a la electroforesis de proteínas y el segundo porcentaje a la inmunofijación de proteínas, correspondiente a la mayoría, proviene de la región sur, esto podemos atribuirlo a que esta región tiene la población más pobre del país y siendo IOHP un centro apoyado por una fundación, es natural que acudan muchos pacientes referidos de escasos recursos; además, achacamos que la menor incidencia de pacientes de la región norte del país se debe a que en esta zona hay centros públicos capacitados para tratar este padecimiento, en contraste con la región sur que no goza del mismo privilegio.

Según la tabla 8 sobre la inmunoglobulina afectada, en el caso de la electroforesis de proteínas séricas tenemos que el 64.1 por ciento presenta una alteración IgG kappa, 26.6 por ciento IgG lambda; estos datos se corresponden con los estudios citados en los antecedentes como es el de Mora Apolinario, Luz Dahiana en 2018, donde todos los pacientes presentaban cadena pesada IgG, en cuanto a la inmunofijación de proteínas séricas pudimos observar que el 24.2 por ciento correspondió a IgG lambda y el 65.2 a IgG kappa estos datos se corresponden con el estudio de Abreu Correa, Miriam Abreu Correa (2016). En nuestra investigación pudimos ver expedientes de pacientes IgA kappa, IgA lambda, IgM lambda e IgM lambda, que siendo una muestra de 64 y 66 pacientes respectivamente no era de esperarse, pero es justificable tomando en cuenta que nuestra investigación fue hecha en el IOHP donde muchos pacientes son referidos desde otros centros, por las características que tiene este centro oncológico sobre otros en el país, como lo es, los años de experiencia y el costo que implica, accesible.

En cuanto a los signos presentados por los pacientes, recogido en la tabla 9, el más común fue dolor óseo presentado en el 89.7 por ciento de los pacientes, luego la anemia presentada en el 82.4 por ciento; lo cual se asimila a resultados obtenidos

en el estudio Mora Apolinario, Luz Dahiana en 2018 donde como resultado el 89 por ciento de los pacientes presento dolor óseo y el 87.5 anemia.

En cuanto a los criterios CRAB, los resultados se recogen en la tabla 10, la anemia fue el más común 88.2 por ciento de los pacientes la presentaron, resultados similares a los obtenidos por Mora Apolinario, Luz Dahiana en 2018 donde 87.5 de los pacientes presentaron anemia y 25 por ciento falla renal, en contraste con nuestros resultados donde el 32.4 por ciento tenía datos de falla renal.

Los resultados de la hipercalcemia se agrupan en la tabla 11, El 50.0 por ciento de los pacientes presentaron una hipercalcemia leve, el 37.5 por ciento moderada y el 12.5 por ciento severa.

En la tabla 12 podemos apreciar que al momento del diagnóstico la clasificación de IRC según la guía K/DOQI para la práctica clínica de la National Kidney Foundation (2002) que tenían los pacientes es del el 31.82 por ciento se encontraba en un estadio IIIB, el 27.3 por ciento en estadio IIIA, un 18.2 por ciento en estadio IV, otro 18.2 por ciento en estadio V y, por último, 4.6 por ciento en un estadio II.

Según la clasificación de anemia para adultos de la OMS y los resultados recogidos en la tabla 13; el 38.3 por ciento de los pacientes presento anemia en estadio II, el 30.0 por ciento presento anemia en estadio I, un 28.3 por ciento presento anemia en estadio III y un 3.3 por ciento presento anemia en un estadio IV, siendo este el más grave.

Las tablas 11, 12 y 13 nos detallan que tanto daño orgánico tenían los pacientes según los criterios CRAB al momento del diagnóstico; llama a la atención que al diagnóstico la mayoría de los pacientes tenía daño orgánico significativo, atribuimos esto al diagnóstico tardío de los pacientes.

La tabla 14 nos habla del paradero del paciente, que evolución tuvo este, en el caso de la electroforesis de proteínas séricas obtuvimos que el 42.2 por ciento de los pacientes están fallecidos, del 34.4 por ciento se desconoce el paradero, esto se debe a que siendo el IOHP un centro de alto calibre algunos de los pacientes en nuestro estudio son ambulatorios, no se dan seguimiento en el centro de forma regular, un 17.2 por ciento están dados de alta tras el tratamiento solo se presentan a visitas periódicas y un 6.3 por ciento tuvieron una de alta a petición.

Continuando con la tabla 14 en este caso de la inmunofijación de proteínas séricas el 42.4 por ciento están fallecidos, el 34.9 por ciento son desconocidos, el 15.2 por ciento fueron dado de alta con monitoreo constante de la enfermedad y un 7.6 por ciento solicitaron una de alta a petición.

IX. CONCLUSION

1. Todo mieloma múltiple debe ser exhaustivamente estudiado desde el punto de vista inmunohistoquímico. La realización de electroforesis en pacientes con del MM ha permitido personalizar el tratamiento con el objetivo de obtener mejores resultados, además realizar el seguimiento de los mismos sin necesidad de la utilización de métodos invasivos. En la mayoría de los expedientes clínico de los pacientes estudiados, observamos que a escasas excepciones la electroforesis e inmunofijación no estaban positiva, esta con un sin número de manifestaciones clínicas arrojaron en la biopsia un resultado positivo de la enfermedad, esta observación nos devuelve al punto donde nos debemos replantear si estos estudios por su bajo costo y fácil accesibilidad puede tenerse en cuenta para hacer el diagnostico de mieloma múltiple por sí solo o hasta que se faciliten los medios a los padecidos de la realización de un método más invasivo y costoso como es la biopsia.
2. En nuestro país existe limitación para darles un seguimiento adecuado a los pacientes. Por el factor económico y por tratarse de pruebas que se realizan en centros especializados, no se realizan las evaluaciones pertinentes a tiempo, por lo cual se tarda el inicio de la terapia y el paciente empeora el cuadro. Por otro lado, la poca accesibilidad a la mayoría de tratamientos disponibles una vez completada la evaluación, ya sea porque no contamos con dichos medicamentos en el país o por factores concernientes con aseguradoras públicas y privadas. En la actualidad pacientes con medicamentos de última generación indicados por sus médicos no tienen acceso a estos porque en el país no se distribuyen en masa, solo se otorga a pacientes seleccionados tras una larga espera.
3. Los expedientes clínicos no suelen estar con toda la información necesaria. De los pacientes fallecidos fue difícil identificar factores pronostico que pudieran haber influido en la causa de fallecimiento por la supervivencia global de 1 y 2 años respectivamente y no fue completada la evaluación en los mismos de manera satisfactoria, ya que estos no contaban con un expediente clínico bien estructurado.

4. Utilidad del presente proyecto de grado. Por último se concluye que este estudio sirve como descripción inicial de la población con mieloma múltiple sintomático tratada en nuestro hospital, que los pacientes que tenían una electroforesis e inmunofijación todos dieron positivo a la biopsia, pero debería darse continuidad a dicho estudio ya que 5 años de revisión de los expedientes médicos de los pacientes que asistieron al hospital en ese periodo de tiempo, es muy corto para valorar la electroforesis e inmunofijación como un método definitivo de diagnóstico.

X. RECOMENDACIONES

1. Para estudios futuros de investigación de mieloma múltiple, se recomienda el seguimiento desde la sospecha del diagnóstico de manera prospectiva, realizar un abordaje distinto con previa consentización de los familiares e instituciones correspondientes.
2. Se debe intentar garantizar el seguimiento de los pacientes con herramientas que faciliten el adecuado registro de los datos requeridos en cada uno de los controles.
3. Se debe implementar un protocolo que dé más autoridad al conocimiento por parte del personal de salud acerca del abordaje del paciente, ya que nos dimos cuenta que si el tratamiento es dado de manera oportuna hay una mayor tasa de supervivencia.
4. Se recomienda crear programas que otorguen los medicamentos y pruebas especializadas a tiempo, o bien, que amplíen el programa de medicamentos de alto costo existente; el tiempo de espera es muy extenso y pacientes con este tipo de condiciones tan costosas, para ellos el factor tiempo resulta determinante en la progresión de la enfermedad y por consiguiente en la supervivencia de quien lo padezca.

XI. REFERENCIAS

1. Berenson JRB. Mieloma múltiple [Monografía en internet]. Manual MSD versión para profesionales. Institute for Myeloma and Bone Cancer Research; 2019 [citado 22 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-do/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-c%C3%A9lulas-plasm%C3%A1ticas/mieloma-m%C3%BAltiple>
2. Pedroza VA, Zamora PA. Utilidad de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de mieloma múltiple. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* [Revista en internet] 2015; 62(1): 55-62. [consultado 11 de noviembre 2021]. Se consigue en: URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=55992>
3. Peña Camila, Ortiz Manuela, Voisin Javier, Peralta Alexis, Balboa Viviana y Delgado Florencia. Sensibilidad diagnóstica de electroforesis de proteínas y cadenas livianas libres séricas en gammapatías monoclonales. *Rev. méd. Chile* [Revista en internet] 2018; 146(1): 64-67. [consultado 2021 Dic 23] Se consigue en: URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000100064&lng=es
4. Abreu Correa, Miriam Abreu Correa, Yeniley Pujol Abreu, Bárbara Marlene Chávez Medina, Juana María Abreu Correa, *et al.* Utilidad de las cadenas ligeras libres Kappa y Lambda en el laboratorio Clínico. *Revista de Medicina Isla de la Juventud*. [Revista en internet] 2016; 152(1):59-60. 152(1):59-60. [consultado 2021 Dic 23] Se consigue en: URL: <http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/153>.
5. Santana Paulino, A. Estadio de presentación en pacientes con mieloma múltiple en pacientes diagnosticados, en la consulta de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, enero-octubre 2019. [Tesis de posgrado]. Santo Domingo (Rep. Dom.): Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU); 2019.
6. Mora Apolinario, ID. Valoración clínica y pronóstica de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. [Tesis de

- posgrado]. Santo Domingo (Rep. Dom.): Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU); 2018.
7. Lab test online. Electroforesis de proteínas e inmunofijación [Base de datos en internet]. LAB TESTS ONLINE: 2020 [citado 3 diciembre 2021]. Disponible en: <https://labtestsonlin-e.es/tests/electroforesis-de-proteinas-e-inmunofijacion>
 8. Osterborg A, Boogaerts MA y Cimino R. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. *Epoetin Beta* 2016; 87:2675.
 9. Smith A, Wisloff F y Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2015. *Br J Haematol* 2015; 132:410.
 10. Richardson PG, Delforge M y Beksac M. Management of treatmentemergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26:595.
 11. Myeloma Today. International Myeloma Foundation. Volumen 17 Número 1. Invierno 2017.
 12. Ortega, M. Incidencia y manejo de las principales complicaciones del mieloma múltiple ion solca Dr. Juan tanca marengo 2006-2010. [Tesis de posgrado] Guayaquil, Ecuador. Universidad de Guayaquil. 2013.
 13. Palumbo A, Rajkumar SV y San Miguel JF. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32:587.
 14. Hussein MA, Vrionis FD y Allison R. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia* 2016; 22:1479
 15. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015; 16:306-332.
 16. Wydra D, Sawicki S, Ciach K y emerich J. Malignant melanoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;124:257–258.
 17. Zamora Ortiz G, Velázquez Sánchez de Cima S, Hernández Reyes J, Vargas Espinosa J y col. 20 años de experiencia con trasplantes de células hematopoyéticas en la Clínica Ruíz de Puebla Mexico. *Rev Hematol Mex* 2013;14:63-90.

18. Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. *Blood* 2013;122;1088- 1089
19. Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *Oncologist* 2013; 18:611-618
20. Beattie, S. & Lebel, S. The experience of caregivers of hematological cancer patients undergoing a hematopoietic stem cell transplant: a comprehensive literature review. *Psychooncology*, 2011, 1137-1150.
21. Attal M, Cristini C y Marit G. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28(15):15.
22. McCarthy PL, Owzar K y Anderson KC. Phase III intergroup study of lenalidomide vs placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* 2010;28:15.
23. Bilotti E, Faiman B; Richards T, Tariman J, Miceli T & Rome SI. Survivorship care guidelines for patients living with multiple myeloma: consensus statements of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs* 2015; 15 (8): 5-8.
24. Kyle RA y Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 351:1860-2.
25. Moreau P y ESMO. Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24-6.
26. Palumbo A, Bringhen S y Rossi D. Bortezomib-melphalanprednisone/thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:5101-9.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2013 NCCN.org
28. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol* 2012 Feb;5(1):51-66.
29. Cormican O y Dowling M. Managing relapsed myeloma: The views of patients, nurses and doctors. *Eur J Oncol Nurs* 2016; 23: 51-58.

30. Dougherty M. Assessment of patient and family needs during an inpatient oncology experience. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 14(3): 301-306.
31. Dowling M, Kelly M y Meenaghan T. Multiple myeloma: managing a complex blood cancer. *Br J Nurs* 2016; 25(16), 18-28.
32. Dunn E, Arber A, Gallagher A. The Immediacy of Illness and Existential Crisis: Patients' lived experience of under-going allogeneic stem cell transplantation for haematological malignancy. A phenomenological study. *Eur J Oncol Nurs* 2016; 21: 90-96.
33. Ennis N, Rosenbloom B, Canzian S y Topolovec-Vranic J. Depression and anxiety in parent versus spouse caregivers of adult patients with traumatic brain injury: a systematic review. *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23(1): 1-18.
34. Foster D y Lauver L. When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients. *Ostomy Wound Manage, Neuropsychol Rehabil* 2014; 60(11): 16-22.
35. Foster D y Lauver L. When a diabetic foot ulcer results in amputation: a qualitative study of the lived experience of 15 patients. *Ostomy Wound Manage, Neuropsychol Rehabil* 2014; 60(11): 16-22.
36. Friethriksdottir, N Saevarsdottir, T Halfdanardottir, S I Jonsdottir, A Magnusdottir, H Olafsdottir, K L Gunnarsdottir, S. *et al.* Family members of cancer patients: Needs, quality of life and symptoms of anxiety and depression. 2011; *Acta Oncol*, 50(2), 252-258.
37. Torres H. Origen y fundamento de la Electroforesis [Internet]. Purificación y análisis de fluidos S.A.S. PAF Héctor Torres. [Consultado 25 diciembre 2021]. Disponible en: <https://paf.com.co/origen-y-fundamento-de-la-electroforesis>
38. Bastías C, Sidgman F, Rodríguez C, M LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA, *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015; Volumen 26(6), 764-775, ISSN 0716-8640. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.005>.
39. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders; a report of the International Myeloma Working Group *British Journal of Haematology*, 121

- (2003), pp. 749-757. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>
40. Marco-Barrera, Riera-Masgrau J. La proteinograma en medicina clínica [Internet]. *Revista Medicina Integral*. Noviembre 2001. [Consultado 26 de diciembre 2021]. Vol.38 (9) 404-409. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-proteinograma-medicina-clinica-13022954>
 41. Sociedad colombiana de patología clínica. Inmunofijación en suero. ABC del laboratorio [Internet]. 2013. [Consultado 26 de diciembre 2021].(Vol.19) 7-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl137-8f.pdf>
 42. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32-75.
 43. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.
 44. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002; 48: 1437-1444.
 45. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
 46. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) (Editorial). *Genova*, 2017.
 47. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, De la Peña-Celaya A y col. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2021-2022	
Selección del tema	2021	Octubre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación	2022	Enero
Revisión de los expedientes clínicos		Febrero
		Marzo
Tabulación y análisis de la información		Abril
Redacción del informe		Mayo
Revisión del informe		Junio
Encuadernación		Julio
Presentación		Agosto

XII.2. Instrumento de recolección de datos.

VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ELECTROFORESIS E INMUNOFIJACIÓN DE PROTEÍNAS SÉRICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON MIELOMA MÚLTIPLE EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, 2013-2018.

Formulario No. _____ Fecha: _____

1. Nombre (Iniciales): _____

2. Edad: _____ años

3. Sexo: Femenino ___ Masculino ___

4. Piel: _____

5. Ocupación: _____

6. Procedencia: _____

7. Electroforesis de proteínas en suero.

Alterada: ___ No alterada: ___

8. Inmunofijación de proteínas en suero.

Alterada: ___ No alterada: ___

9. Inmunoglobulina:

IgG: ___ IgA: ___ IgM: ___ IgD: ___ IgE: ___

kappa (κ): ___ lambda (λ): ___

10. Manifestaciones clínicas.

Dolor óseo: ___

Fracturas: ___

Hipercalcemia: ___

Fallo renal: ___

Pérdida de peso: ___

Trombosis: ___

Hepatomegalia: ___

Esplenomegalia: ___

Anemia: ___

Trombocitopenia: ___

Neutropenia: ____

Otros: _____

11. Criterios CRAB.

Hipercalcemia: Si: ____ No: ____ Niveles de Calcio:

Falla renal: Si: ____ No: ____ Niveles de azoados:

Anemia: Si: ____ No: ____ Niveles Hemáticos:

Lesiones óseas: Si: ____ No: ____ Grado:

12. Pronostico.

De alta: _____

De alta petición: ____

Fallecimiento: _____

Desconocido: _____

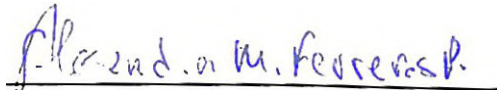
XII.3. Costos y recursos

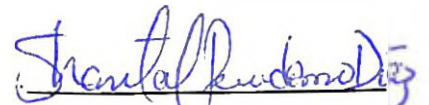
XII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 2 sustentante • 3 asesores (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
XII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00 3.00	540.00
Lápices	2 unidades	4.00	36.00
Borras	2 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Presentación:	2 unidades		18.00
projector	2 unidades	600.00	1,200.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	75.00	150.00
XII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción de anteproyecto			30,000.00
Inscripción de la tesis			32,000.00
Derecho a presentación de tesis			41,824.00
Subtotal			73,824.00
Imprevistos 10%			7,382.40
Total			\$81,206.40

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

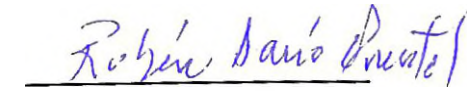
XII.4. Evaluación


Sustentantes:

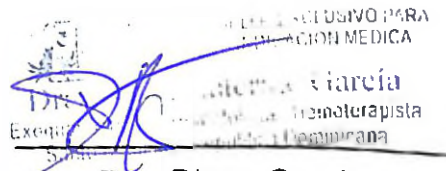

Alexandra María Ferreras Peña


Shantal Perdomo Diaz

Asesores:

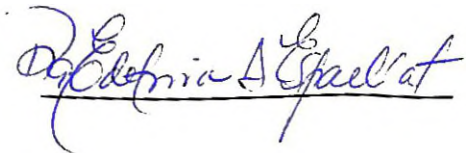

Dr. Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)


Dra. Yáscara Jiménez
(Clínico)


Dra. Diana García
(Clínico)


Jurado:








Dra. Claudia María Scharf
Directora Escuela de Medicina


Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: 9/9/2022
Calificación: 95-A