

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

FRECUENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA
MÚLTIPLE ASISTIDOS EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA DEL
HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER
MAYO 2017- ABRIL 2018.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Ana Aurora Nadal Ponce

Asesores:

Dra. Minerva Altigracia Cornelio Cruzeta (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente de tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante.

Distrito Nacional: 2018

CONTENIDO

Agradecimiento	4
Dedicatoria	5
Resumen	6
Abstract	7
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	8
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	13
III. Objetivos	14
III.1. General	14
III.2. Específicos	14
IV. Marco teórico	15
IV.1. Mieloma Múltiple	15
IV.1.1. Historia	15
IV.1.2. Definición	17
IV.1.3. Etiología y Epidemiología	17
IV.1.3.1. Genética del Mieloma Múltiple	18
IV.1.4. Clasificación	19
IV.1.5. Fisiopatología	20
IV.1.5.1. Características biológicas de las células plasmáticas	25
IV.1.6. Manifestaciones Clínicas	25
IV.1.7. Diagnóstico	32
IV.1.7.1. Clínico	32
IV.1.7.2. Laboratorio	34
IV.1.7.3. Imágenes	35
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	36
IV.1.9. Tratamiento	42
IV.1.10. Complicaciones	54
IV.1.11. Pronóstico y evolución	55

IV.1.12. Prevención	57
V. Hipótesis	58
VI. Operacionalización de las variables	59
VII. Material y métodos	61
VII.1. Tipo de estudio	61
VII.2. Área de estudio	61
VII.3. Universo	61
VII.4. Muestra	62
VII.5. Criterio	62
VII.5.1. De inclusión	62
VII.5.2. De exclusión	62
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	62
VII. 7. Procedimiento	62
VII.8. Tabulación	63
VII.9. Análisis	63
VII.10. Consideraciones éticas	63
VIII. Resultados	64
IX. Discusión	71
X. Conclusiones	74
XI. Recomendaciones	75
XII. Referencias	76
XIII. Anexos	89
XIII.1. Cronograma	89
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	90
XIII.3. Costos y Recursos	91
XIII.4. Evaluación	92

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme la vida, por acompañarme en este caminar del día a día, porque contigo en el camino, las metas se hacen realidad, por darme fortaleza para continuar haciendo mi profesión dentro del marco de la humanidad y respeto a los demás.

Al Dr. Rubén Darío Pimentel:

Por su paciencia y dedicación al compartir sus conocimientos, para la realización correcta de nuestro trabajo de investigación. Con su experiencia e intelecto hicimos posible la culminación de este trabajo.

A la Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta:

Por sus sinceras consideraciones y acertadas respuestas en cuanto al tema de investigación. Gracias por su motivación y dedicación.

Al Departamento de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier:

Por darnos la oportunidad de elaborar esta investigación, sirviendo así como fuente de origen del conocimiento de unas de las patologías relacionadas al cáncer en la República Dominicana.

Dra. Ana A. Nadal Ponce

DEDICATORIA

A mi Madre, Ana A. Ponce Ravelo:

Mami querida, tu siempre al frente del timón del barco!!! Gracias por mantenerme motivada a culminar mis proyectos y cerrar círculos, este es otro logro más de ambas. Gracias por la confianza y siempre ir por más. Te Amo.

A mi Padre, José E. Nadal Valdez (In Memoriam):

Papi querido, aunque no estás presente físicamente, se que también disfrutas mis metas cumplidas. Gracias por enseñarme el valor de la vida, y ser una personas de paz y conciliación. Te Amo.

A mi Familia:

A mi esposo Jonathan Núñez, por tener la paciencia y comprensión del proceso, también por reforzar su labor de padre en este tiempo, a mis hijas por entender que este trabajo debe ser terminado en su tiempo. Los Amo.

A mis Hermanos:

Jochy, Angel y Juan, por siempre recordarme que las metas deben ser cumplidas y por su apoyo incondicional. Los Amo.

Dra. Ana A. Nadal Ponce

RESUMEN

El presente estudio es de tipo descriptivo y retrospectivo, con el propósito de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, mayo 2017-abril 2018. La Población estuvo conformado por 675 pacientes atendidos en el referido centro de salud. La muestra estuvo conformada por 63 pacientes, a los cuales se les realizó el estudio de aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, de los cuales, 25 pacientes resultaron con diagnóstico de Mieloma múltiple. Resultados: El 39.68 por ciento de los pacientes se diagnosticó con Mieloma múltiple a través del estudio del aspirado y biopsia de médula ósea, la edad más frecuente fue ≥ 70 años con 8 pacientes que corresponde a 32 por ciento, el sexo más frecuente fue el femenino con 15 pacientes, para un 60 por ciento, el lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Nacional con 8 pacientes, para un 32 por ciento, la comorbilidad más frecuente presente en los pacientes, fue la Hipertensión arterial (HTA), con 14 pacientes, para un 56 por ciento, el valor de la B2 Microglobulina más frecuente presente en los pacientes fue mayor que 2.52mg/L, con 18 pacientes, para un 72 por ciento, la Proteína de Bence Jones estuvo negativa en 19 pacientes, para un 76 por ciento, los datos del Hemograma revelaron, que la anemia estuvo presente en 10 pacientes, para un 40 por ciento, el valor de la creatinina más frecuente presente en los pacientes fue menor que 2mg/dl, en 22 pacientes, para un 88 por ciento. el valor del calcio más frecuente presente en los pacientes fue menor que 11mg/dl, en 23 pacientes, para un 92 por ciento, la Proteína monoclonal más frecuente presente en los pacientes fue la IgG Kappa, en 22 pacientes, para un 88 por ciento, el porcentaje de Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas más frecuente presente en los pacientes fue mayor o igual a 60 por ciento, en 8 pacientes, para un 32 por ciento.

Palabra clave: frecuencia, mieloma múltiple, B2 microglobulina, proteína de bence jones, proteína monoclonal.

ABSTRACT

The present study is descriptive and retrospective, with the purpose of determining the frequency of patients diagnosed with multiple myeloma assisted in the Clinical Hematology clinic of the Dr. Salvador Bienvenido Gautier Hospital, May 2017-April 2018. The population consisted of 675 patients attended in the aforementioned health center. The sample consisted of 63 patients, who underwent the study of bone marrow aspiration and biopsy with immunohistochemistry, of which 25 patients were diagnosed with multiple myeloma. Results: 39.68% of the patients were diagnosed with Multiple Myeloma through the study of the aspirate and biopsy of bone marrow, the most frequent age was ≥ 70 years with 8 patients corresponding to 32%, the most frequent sex was the female patient with 15 patients, for 60 percent, the most frequent place of origin was the National District with 8 patients, for 32 percent, the most frequent comorbidity present in patients, was arterial hypertension (HBP), with 14 patients, for 56 percent, the value of the most frequent B2 Microglobulin present in patients was greater than 2.52mg / L, with 18 patients, for 72 percent, the Bence Jones Protein was negative in 19 patients, for 76 percent, the Hemogram data revealed, that anemia was present in 10 patients, for 40 percent, the value of the most frequent creatinine present in patients was less than 2mg / dl, in 22 patients, for a n 88 percent. the most frequent calcium value present in patients was less than 11mg / dl, in 23 patients, for 92 percent, the most frequent monoclonal protein present in patients was Kappa IgG, in 22 patients, for 88 percent , the percentage of Infiltration of the bone marrow by plasma cells more frequent present in the patients was greater or equal to 60 percent, in 8 patients, for 32 percent.

Keyword: frequency, multiple myeloma, B2 microglobulin, bence jones protein, monoclonal protein.

I. INTRODUCCIÓN

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 las neoplasias y al 13 por ciento de los cánceres hematológicos, 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.¹

Es un tipo de cáncer más frecuente en la raza negra y en varones.²

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.³

I.1. Antecedentes

En un estudio realizado por Luis G. Ramón Rodríguez, Carlos Rivera-Keeling, Alberto Arencibia-Núñez, Onel M. Avila-Cabrera, Lissete Izquierdo-Cano, Edgardo Espinosa-Estrada, *et al.* sobre Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, con el objetivo de caracterizar a los pacientes con MM diagnosticados y atendidos en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010. El universo incluyó 88 pacientes con MM atendidos en dicho servicio en el período señalado. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de MM mayores de 18 años seguidos en la consulta externa de la institución.

Se incluyeron en total 88 pacientes con una edad media de 60,7 años y un rango de 31 a 87 años. Predominó el grupo de 60 a 69 años (33 %) y el 6,8 por ciento de los casos tenían menos de 40 años. La enfermedad se presentó más en hombres con una relación de 1.17:1, mientras que el color de la piel fue blanca en el 70,5 por ciento de los enfermos. Como antecedentes de salud, el 35,2 por

ciento padecía hipertensión arterial, antecedentes de otras enfermedades como diabetes mellitus (15,9 %), cardiopatía isquémica (6,8 %) y con menor frecuencia, asma bronquial, insuficiencia cardíaca, osteoartrosis, hipotiroidismo, neoplasias, entre otras. Uno de los pacientes tenía una gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) de 15 años de evolución, mientras que otro era portador de una hemoglobina S y una paciente se encontraba en estado de gestación.

Entre los síntomas iniciales la mayoría de los pacientes refirió dolores óseos (90,9 %) y astenia (65,9 %). Otros síntomas menos frecuentes fueron: pérdida de peso, anorexia, déficit neurológico, sangramientos y disnea de esfuerzo. En el examen físico inicial solo se destacó la palidez cutáneo-mucosa. En el hemograma se destacó la anemia con niveles de hemoglobina media de 8,9 g/dL, los niveles medios de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro de valores normales, aunque de manera evolutiva 2 (2,3 %) pacientes presentaron leucocitosis debido a una transformación a leucemia de células plasmáticas. La cifra media de la eritrosedimentación fue de 122 mm/h; de manera similar las cifras medias de la creatinina y las gammaglobulinas séricas estuvieron elevadas con valores de 145 mmol/L y 45,6 g/L, respectivamente. La cifra media de la albúmina sérica fue normal (37,6 g/L). Al inicio de la enfermedad, 39 (44,3 %) pacientes presentaron insuficiencia renal y en la mayoría de ellos (22) esta insuficiencia fue grado 1.

En 50 (64 %) pacientes la proteína monoclonal fue IgG y en 17 (21,8 %) fue IgA. En ambas proteínas monoclonales predominó la cadena ligera kappa. Siete (9 %) pacientes tenían una cadena ligera en orina sin proteína monoclonal en el suero (MM de Bence-Jones). Se identificó un caso (1,3 %) con dos proteínas monoclonales IgG kappa y lambda (MM biclonal) y otro (1,3 %) con una proteína monoclonal IgM (MM IgM). En dos (2,6 %) pacientes no se identificó proteína monoclonal ni en suero u orina y se consideraron como portadores de un MM no secretor. Todos los pacientes presentaron más del 20 por ciento de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas con una media del 63,6 por ciento y un rango que osciló de 25 a 95 por ciento. El 18 por ciento de los casos tuvo más del 80 por ciento de infiltración. La enfermedad ósea estuvo presente en un número importante de enfermos.

En 67 (76,1 %) se identificaron lesiones osteolíticas y en 40 (45,5 %) osteoporosis. Las fracturas patológicas estuvieron presentes al diagnóstico en 9 (10,2 %) casos y de manera evolutiva en 8 (9,1 %). Las fracturas más frecuentes fueron costales (31,6 %). Otras localizaciones fueron: húmero, fémur, vértebras, caderas y clavículas.⁴

En el estudio realizado por Javier Segovia, Mónica Duarte, Juan Guillermo Restrepo, Carlos Eugenio Saavedra y Rafael Enrique Andrade, titulado Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006), con el objetivo de identificar la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) de novo que consulta a la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 1983 y 2006, con el fin de determinar las características clínicas, de laboratorio e imágenes. Para esto, revisó la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de MM durante el 1ero. de enero de 1983 a julio 31 de 2006.

Los resultados del estudio, se identificaron 54 pacientes: 56 por ciento hombres, 26 por ciento menores de 50 años, edad media de presentación 58 años. El 44 por ciento de los pacientes ingresó por urgencias. El motivo de consulta fue dolor óseo en 46 por ciento seguido por dolor lumbar en el 43 por ciento. Estadio III a su ingreso 80 por ciento. Anemia fue el hallazgo más frecuente 70 por ciento, hipercalcemia 24 por ciento, y creatinina (>2,5 mg/dl) 20 por ciento y β 2 microglobulina elevada en 90 por ciento. El isotipo más frecuente fue IgG en 54 por ciento seguido de IgA en 26 por ciento. 35 por ciento de los pacientes con plasmocitos anormales en médula ósea (MO) > 50 por ciento.⁵

En el estudio realizado por Abou-Jawde RM, Baz R, Walker E, Choueiri TK, Karam MA, Reed J, Faiman B y Hussei M, en la Clínica de Cleveland, Ohio, USA, con el título El papel de la raza, el nivel socioeconómico y la distancia recorrida al Hospital afecta en el resultado de los pacientes afroamericanos con mieloma múltiple. La población de estudio incluyó 292 pacientes con MM activo (168 pacientes estaban recién diagnosticado, 124 tenían MM refractario recidivante) tratados dentro y fuera de instituciones y con los protocolos de estudio de la Clínica de Cleveland de mieloma múltiple de 1997-2003. Se Recopiló prospectivamente datos sobre datos demográficos, características de MM,

estadificación y valores de laboratorio de pronóstico. La información citogenética del mieloma no estaba disponible para la mayoría de los pacientes y no fue parte del análisis. Los pacientes eran excluidos del análisis final si los datos sobre parámetros de interés (raza, códigos postales y estatus socioeconómico) no estaban disponibles. Se utilizó en internet un mapeo para calcular las millas de manejo entre la residencia de los pacientes y la Clínica de Cleveland.

Los resultados del estudio fueron, la mediana de edad de todos los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 60 años. El 58 por ciento eran hombres. Treinta y ocho pacientes (13%) eran Afroamericanos. La mediana de supervivencia global para todos los pacientes fue de 33 meses. La cadena pesada más frecuente fue la inmunoglobulina (Ig) G en 61 por ciento, IgA en 18 por ciento e indetectable en 20% (la mayoría tenía cadena liviana MM). Veintiocho por ciento, 45 por ciento, 17 por ciento y 10 por ciento tenían estadios II, III, IV y I respectivamente. No hubo diferencia significativa en el estado de la enfermedad (recién diagnosticado frente a recaída / refractario) entre afroamericanos y blancos. Sesenta y tres por ciento y el 37 por ciento de los afroamericanos habían sido diagnosticados recientemente con MM y enfermedad refractaria recidivante respectivamente comparadas al 55 por ciento y 45 por ciento de los blancos. Cincuenta y uno por ciento de pacientes fueron tratados en ensayos clínicos con vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) o VAD like regímenes el resto recibió talidomida, melfalán, o regímenes basados en ciclofosfamida. La distancia media recorrida fue de 67.7 millas.

No hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre afroamericanos y pacientes blancos. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre los afroamericanos y los blancos con respecto a β 2 microglobulina, albúmina, creatinina o el uso de recombinantes terapia con eritropoyetina. El uso de la Eritropoyetina recombinante (R-Epo), estadio, edad en el momento del diagnóstico y recuento de plaquetas, fueron factores de pronóstico independientes para la supervivencia global en análisis multivariado pero la raza, distancia recorrida y nivel socioeconómico no afectó la supervivencia global en el análisis multivariado.

I.2. Justificación

Según la OMS, un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. ⁷

Sin embargo, los factores de riesgo no lo indican todo. Las personas que no tienen factores de riesgo aún pueden padecer la enfermedad. Además, el tener un factor de riesgo, o incluso varios, no significa que una persona padecerá la enfermedad. ⁸

El Mieloma múltiple, es una enfermedad neoplásica que afecta a la población adulta y que se caracteriza por infiltración de células malignas a Médula Ósea y otros tejidos. ⁹

La expectativa de vida no es más que el promedio de años que vivirá un grupo de personas nacidas en el mismo año, se ha elevado en la República Dominicana, entendiendo que la expectativa de vida al nacer: población total: 78,1 años, hombres de 75.9 años y en mujeres 80.5 años. (2016 est.) ¹⁰

Bajo estos argumentos, la población de la Republica Dominicana ha aumentado la expectativa de vida y puesto que el Mieloma múltiple es una enfermedad que se presenta en los adultos mayores, es importante conocer su comportamiento.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al hablar de cáncer, debemos tener en cuenta, la edad, el sexo y antecedentes familiares del paciente.

El Mieloma Múltiple (MM), es un cáncer hematológico, el cual ocupa el 1% de todos los cánceres y el 10% de los cánceres hematológicos, en cuanto al sexo, los hombres tienen una probabilidad ligeramente mayor de padecerlo en comparación con las mujeres.

El riesgo de padecer mieloma múltiple aumenta a medida que las personas envejecen. Menos del 1% de los casos se diagnostica en personas menores de 35 años. La mayoría de las personas diagnosticadas con este cáncer tienen al menos 65 años de edad.

Por tales motivos, nos planteamos la siguiente interrogante.

¿Cuál es la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en el departamento de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018?

III. OBJETIVOS

1. III.1. General

1. Determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018

III.2. Específicos

Determinar la Frecuencia de Pacientes con Diagnóstico de Mieloma Múltiple asistidos en la Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el Mayo 2017- Abril 2018, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Comorbilidades
5. β 2 microglobulina
6. Proteína de Bence Jones
7. Hemograma
8. Creatinina
9. Calcio
10. Proteína monoclonal
11. Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas.

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*.¹¹

El Dr. Henry Bence Jones estudió especímenes de orina proporcionados por los Dres. MacIntyre y Watson y describió las llamadas proteínas de Bence Jones.¹²

En 1873 Rustizky describió otro paciente y utilizó por primera vez el término mieloma múltiple para resaltar las variadas lesiones óseas que estaban presentes.¹²

En 1889 Otto Kahler publicó una revisión sobre la enfermedad que se dio a conocer como “Enfermedad de Kahler”.¹³ Sin embargo, los italianos le suelen llamar “enfermedad de Bozzolo”, en honor de su compatriota Camillo Bozzolo (1845-1920).¹⁴

El primer caso publicado en E.U.A. fue el de los Dres. Herrick y Hektoen en 1894.¹⁵

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”.^{16,10}

El término de “*célula plasmática*” fue utilizado por primera vez por el patólogo alemán Wilhelm von Waldeyer–Hartz (1836–1921).^{17,13} 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.^{18,14} 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.^{19,20}

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.^{21,22.}

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.²³

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.²⁴

En 1939, Longsworth y cols. emplearon la electroforesis en el estudio del mieloma demostrando la existencia del pico monoclonal.²⁵

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.²⁶ 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.^{27,28}

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.^{29,30} 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.³¹

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.

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 gamaglobulina clonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático” y finalmente al “mieloma múltiple sintomático” (MMS).³²

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.³²

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.³²

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.³²

IV.1.3. Etiología y epidemiología

Las causas del MM no están bien establecidas. Se ha referido una mayor incidencia en personas expuestas a radiaciones, insecticidas y pesticidas.³³

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 50 y 40 años, respectivamente. En los menores de 30 años, el MM es excepcional (0,3% de los casos).³⁴

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.³⁵

IV.1.3.1. Genética del mieloma múltiple

El MM es un tumor maligno de células B de origen post-centro germinal. Las células neoplásicas se caracterizan por presentar mutaciones en las regiones variables de las cadenas pesadas (IgH) y livianas (IgL) de inmunoglobulinas, consecuencia de los procesos de hipermutación somática y selección antigénica. La mayoría de los tumores presentan el *switch* de isotipo de la cadena de IgH y expresan con mayor frecuencia IgG e IgA y raramente IgD e IgE. Muy infrecuentemente expresan sólo IgM (1%) y hasta 15 por ciento de los casos expresan sólo cadenas livianas.³⁶

Una de las principales características genéticas de MM es la presencia de translocaciones que involucran el locus de *IgH* (14q32) o uno de los loci de *IgL* (*Igk* 2p12 e *Igd* 22q11)³⁷. Se piensa que estas translocaciones resultan de errores en uno de los tres procesos específicos de las células B que modifican el ADN: (1) recombinación VDJ (gen variable (V), de diversidad (D) o de articulación (J)); (2) hipermutación somática y (3) *switch* de isotipo de IgH.

La consecuencia de estas translocaciones es la desregulación o aumento en la expresión de un oncogén que se posiciona cerca de uno o más segmentos reguladores (*enhancers*) de los genes de Ig.³⁸

Un evento inicial en el origen de muchos casos de MM es la translocación cromosómica que involucra las regiones *switch* del gen de *IgH* (14q32) y varias otras regiones no aleatorias, en las cuales se hayan localizados los genes de la familia de las *ticunas D* (ciclina D3 6p21, ciclina D1 11q13), los miembros de la familia *MAF* (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (*FGFR3* 4p16) (13-14)³⁷. Estas translocaciones recurrentes han sido identificadas en aproximadamente 50 por ciento de las muestras primarias de

pacientes con MM.

La otra mitad de los pacientes se caracteriza por la presencia de múltiples trisomías (hiperdiploidia), más comúnmente de los cromosomas 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21^{37,39}. La evolución oncogénica del grupo hiperdiploide es menos comprendida³⁹. Estos eventos genéticos primarios o tempranos (translocaciones de *IgH* e hiperdiploidia) presentan en común la sobreexpresión de una o más *ticunas D* {*D1-D3*) en la casi totalidad de los pacientes con MM por lo que se ha propuesto que la sobreexpresión de ciclina D es un evento clave en la patogenia del MM.⁴⁰

Luego de estas alteraciones genéticas primarias la progresión de la enfermedad se caracteriza por la ocurrencia de eventos secundarios (translocaciones, deleciones, mutaciones) consecuencia de la inestabilidad genómica de las células neoplásicas.³⁸ Entre éstas destacan la monosomía/delección del cromosoma 13, la delección del cromosoma 17 y la amplificación del cromosoma 1^{37,41}, todas con importantes para el pronóstico.

Otras alteraciones genéticas comunes son las mutaciones somáticas en genes tales como *P53* (con la consiguiente pérdida de función), *FGFR3*, *NRAS* y *KRAS* (produciendo la sobreactivación en los 3 casos) u otras translocaciones secundarias que se originan por medio de mecanismos no involucrados en la diferenciación de las células B.³⁷ Una región que comúnmente se encuentra presente en las translocaciones secundarias es la 8q24, donde está localizado el gen *MYC*.⁴¹

IV.1.4. Clasificación

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS) tiene una prevalencia del 4% en caucásicos mayores de 50 años.^{42,43} Se puede subclasificar como linfoide (15%) o Células Plasmáticas (PC) (85%) 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.⁴⁴

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. ⁴⁵

Aunque el MGUS normalmente es asintomático, algunos pacientes desarrollan amiloidosis primaria como resultado de la acumulación de depósitos de cadenas ligeras patológicas en varios tejidos más, si no todos los MM sintomáticos son precedidos por MGUS. ^{46,47}

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% y una tasa promedio de progresión a MM sintomático de 10 % por año. ^{48,49}

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).⁵⁰

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. ⁵¹

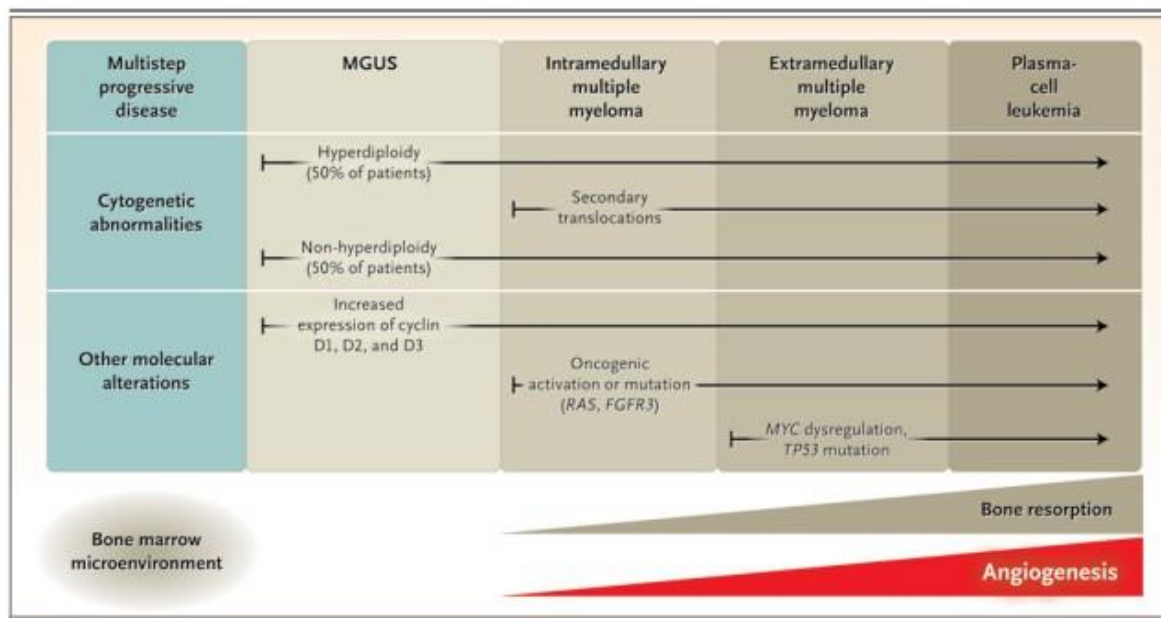
Varias anomalías genéticas que ocurren en las células plasmáticas tumorales juegan un papel principal en la patogenia del mieloma. ⁵²

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% de casos. ^{53, 54}

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.^{55,56,57} El perfil de expresión génica permite la clasificación del mieloma múltiple en diferentes subgrupos sobre la base de genética anormalidades.⁵⁸ (Figura 1)

Figura 1. Patogénesis del Mieloma Múltiple



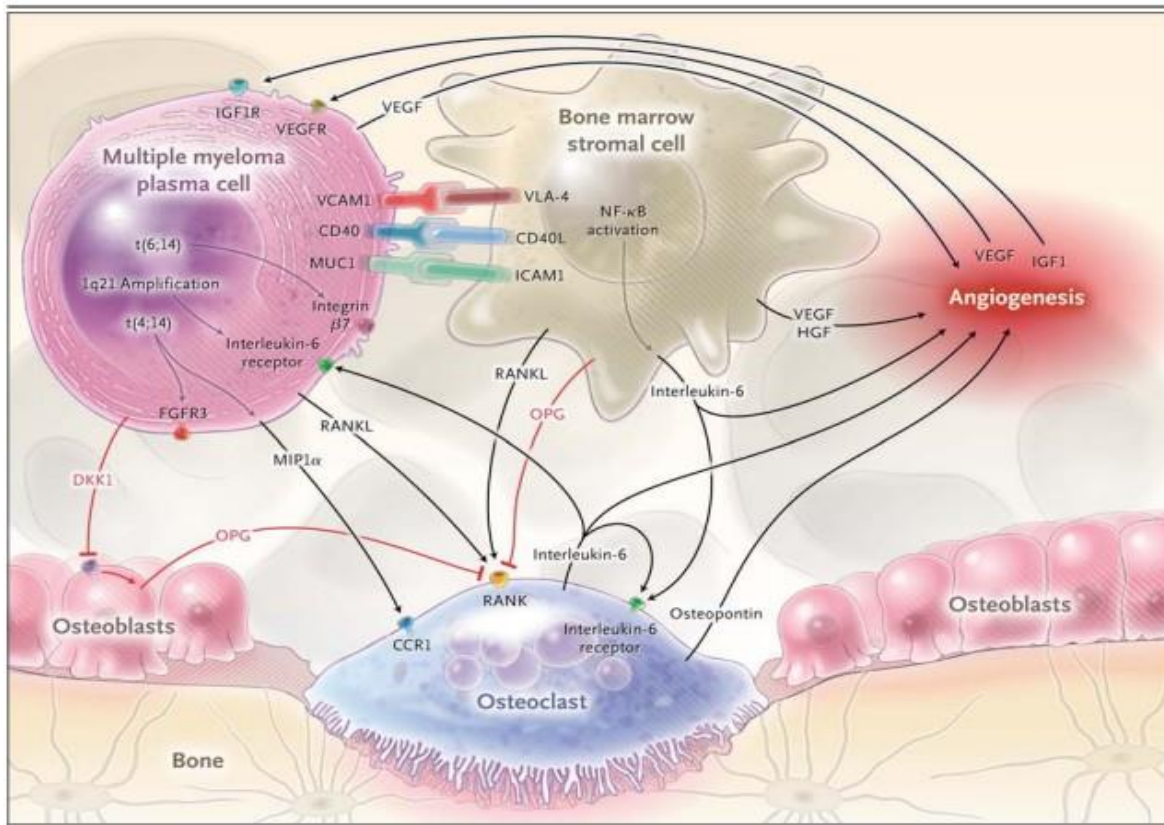
Fuente. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma, M.D.N Engl J Med 2011;364:1046-60.

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

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 β 1 e interleucina-10. (Figura 2)

Figura 2. Interacción de la Célula Plasmática y la Medula Ósea



Fuente. Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma, M.D.N Engl J Med 2011;364:1046-60.

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.⁵⁹

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.⁶⁰

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.⁶¹

Para lograr el aumento de resorción ósea, las células tumorales activan factores estimulantes sobre los osteoclastos. Algunos factores que han sido estudiados son la osteoprotegerina, el ligando de unión al receptor activador de NF-kB (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF), entre otros. Un componente fundamental en este proceso es el eje RANKL / RANK.⁶²

Al activarse ligando y receptor se produce un incremento de una serie de señales intracelulares que disparan la actividad osteoclásticas. Los PT y las células del estroma en la Medula Ósea (MO), producen MIP-1 α , citoquinas, osteoprotegerina, VEGF, TNF α , HCF e IL-6; que incrementa el desarrollo del osteoclasto.⁶³

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.^{62,64} 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. 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 sobreexpresado en pacientes con MM y produce la inhibición de la maduración del osteoblasto a partir

de la célula pre-osteoblástica.^{62,63}

La inducción de moléculas proangiogénicas (por ejemplo, VEGF) aumentan 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.^{62, 63}

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.^{62,63} 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.⁶²

La actividad antimieloma de los inhibidores del 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 del 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.⁶⁵ 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.

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.⁶⁶

Las mutaciones del Oncogen 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% de los casos, también se ha descrito hipermetilación de proteínas reguladoras del ciclo celular como P15 y P16, las cuales inactivan genes.⁶⁷

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).⁶⁸

IV.1.6. Manifestaciones Clínicas

El dolor Óseo constituye la manifestación inicial en el 70 por ciento de los casos. Generalmente, se localiza en la columna vertebral y en la parilla costal y con menor frecuencia en las extremidades. El dolor es de característica mecánica, exacerbándose con los movimientos. La altura del paciente acostumbra a disminuir a lo largo de la evolución, debido a aplastamientos vertebrales.^{69,70}

También puede haber fracturas patológicas en los huesos con osteopenia y mas típicamente por lesiones líticas en el hueso. El dolor puede ser inducido por compresión de la masa tumoral en la medula espinal y en las raíces de los nervios.⁷¹

Un tercio de los paciente presentan un síndrome anémico. La afectación del MM a la MO, típicamente causa anemia. La sobre expresión del ligando FAS, MIP-1 α , y la apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral - ligando inductor por las células de mieloma, desencadenan señales de muerte en eritroblastos. La mayoría de los pacientes tienen respuesta inadecuada a la eritropoyetina (EPO), lo cual, a medida que evoluciona la enfermedad, se acentúa cuando se presenta el fallo renal.⁷²

Esta respuesta de EPO puede ser el resultado de la producción de citocinas, como IL-1 y factor de necrosis tumoral B⁷³ o de niveles de viscosidad sérica aumentados. La sobreproducción de IL-6 por el estroma medular, las células accesorias normales y las células de mieloma pueden contribuir a la anemia al aumentar la producción hepática de hepcidina, que bloquea la liberación de hierro de los macrófagos e inhibe la absorción de hierro desde el intestino.⁷⁴ La trombocitopenia es poco común en las fases tempranas del mieloma, incluso con el reemplazo extenso de células del mieloma en la MO, posiblemente debido a la actividad trombopoyética de IL-6.⁷⁵

Sin embargo, la trombocitopenia puede desarrollarse después de la terapia o de un mecanismo autoinmune como los que explican la anemia o la deficiencia del factor VIII, el síndrome mielodisplásico concomitante debería considerarse en pacientes que han tenido una exposición prolongada a agentes alquilantes.⁷⁶

Se ha informado sangrado en el 15 por ciento de los pacientes con mieloma por inmunoglobulina (Ig) G y en más del 30 por ciento de los pacientes con mieloma IgA.^{77,78} La porción de anticuerpo (Fab) de la proteína del mieloma puede unirse a la fibrina durante la coagulación y evitar la agregación de fibrina. Esto probablemente represente la coagulopatía más común en pacientes con mieloma.⁷⁹

El sangrado también puede ser el resultado de anoxia y trombosis en la circulación capilar, de amiloide perivascular, y / o de una coagulopatía adquirida, tal deficiencia de factor X, en el caso de la amiloidosis primaria.

La trombocitosis debería alertar a uno sobre la posibilidad de que se presente hipoesplenismo debido a la deposición de amiloide en el bazo. El estado de hipercoagulabilidad puede ser el resultado de una estructura de fibrina defectuosa y fibrinólisis debido al aumento de los niveles de inmunoglobulina, al aumento de la resistencia a la proteína C y al aumento de la síntesis de marcadores proinflamatorios, como la IL-6.

El anticoagulante lúpico también se ha informado en asociación con el mieloma. Sin embargo, estos no se han rastreado a una acción directa de la inmunoglobulina monoclonal.

Un nuevo síndrome de enfermedad tromboembólica en el mieloma se ha relacionado con el uso de talidomida y lenalidomida, especialmente en combinación con glucocorticoides y doxorubicina.⁸⁰ Un factor de riesgo potencial adicional es la administración concomitante de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

El uso de Heparina de bajo peso molecular, aspirina o anticoagulación a dosis completa con Coumadin ha sido efectiva para reducir la frecuencia de tromboembolismo, especialmente durante la fase temprana de la terapia cuando hay una alta carga de enfermedad.⁸⁰

La insuficiencia renal ocurre en 30 a 50 por ciento de los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico, con hasta 10 por ciento de los pacientes que requieren hemodiálisis durante el curso de su tratamiento. La nefropatía por la destrucción del hueso (yeso), es la causa más común de insuficiencia renal y también se conoce como riñón de mieloma.

La anomalía de la función renal ocurre cuando se agota la capacidad de absorción tubular de las cadenas ligeras, lo que resulta en la formación de un molde tubular en la nefrona distal formada por la unión de cadenas ligeras a la uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall). Estos yesos tubulares obstruyen la nefrona distal y partes del asa ascendente de Henle y contribuyen al desarrollo de

la nefritis intersticial.⁸¹ La formación de yeso está directamente relacionado con la velocidad de síntesis de la cadena ligera y típicamente, la cantidad de proteinuria total coincide aproximadamente con la cantidad de cadena ligera y la secreción de inmunoglobulina.

Sin embargo, existe una considerable variación en la proclividad nefrotóxica de las cadenas ligeras y algunos pacientes pueden presentar una secreción mínima de cadenas ligeras y presentar insuficiencia renal antes de que aparezca otra manifestación de mieloma.

La segunda causa más común de nefropatía es la hipercalcemia. La Hipercalciuria concomitante conduce a la depleción de volumen y a la azotemia prerrenal. Además, la hipercalcemia es propicia para el depósito de calcio en los túbulos renales que también produce nefritis intersticial.^{82,83}

El diagnóstico diferencial del síndrome nefrótico en el paciente con mieloma debe incluir la trombosis de la vena renal. Sin embargo, probablemente se subestime la frecuencia de la enfermedad de depósitos de Cadenas Ligeras Kappa, (EDCL), una enfermedad que se asocia más comúnmente con las proteínas del mieloma de cadena ligera k, a menudo con niveles apenas detectable. Esto también conduce a una filtración glomerular alterada.^{84, 85}

Los depósitos de cadenas ligeras son típicamente no fibrilares y como resultado, la tinción con rojo Congo es negativa. Los estudios de inmunofijación específicos para cadenas Ligeras Kappa (K) o Lambda (λ), pueden revelar la participación lineal de la membrana basal.

Un factor de complicación en la patogénesis de la insuficiencia renal en el mieloma es el uso frecuente de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para el control del dolor, el uso de antibióticos nefrotóxicos y medios de contraste en imágenes.⁸⁶ Una razón adicional para el deterioro de la función renal es la administración de bisfosfonatos, especialmente cuando se administran rápidamente, en consecuencia, es aconsejable la revisión de la función renal antes de cada ciclo de terapia con bisfosfonatos. La proteinuria inespecífica puede preceder al inicio de la insuficiencia renal.

La base del tratamiento de la insuficiencia renal en el mieloma es la atención de apoyo, este enfoque incluye la hidratación, el uso de calcitonina y una infusión lenta de la dosis de bifosfonato para corregir rápidamente la hipercalcemia e iniciar rápidamente la quimioterapia citorreductora.

La eficacia de la eliminación de cadenas ligeras por plasmaferesis es controversial. Se ha desarrollado un nuevo filtro de diálisis que elimina las cadenas ligeras con cierto grado de eficiencia, por lo que ha inovando el interés en la aplicación de la hemodiálisis.

En general, la insuficiencia renal inducida por nefropatía es reversible en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes. Es improbable que mejore la función renal más de 6 meses después del diagnóstico.

La Infección es una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con MM. La infección no solo está relacionada con la disfunción del sistema inmune intrínseco al mieloma, sino también con otros factores, como el tipo y la duración de la terapia (como agentes citotóxicos, glucocorticoides, trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas / alogénicas), la edad y las comorbilidades coexistentes.

Se ha informado de una extensa anormalidad inmunológica que involucra tanto el sistema inmune innato como el adaptativo en el mieloma. La hipogammaglobulinemia ⁸⁷ que refleja la supresión de linfocitos B CD19 +, dá como resultado la susceptibilidad a un organismo encapsulado como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenza*.

Las deficiencias en la función del sistema inmunitario celular explican las infecciones recurrentes que se observan comúnmente en el mieloma. Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno altamente especializadas, centrales para la inducción de inmunidad celular y humoral respuesta. La función de las células dendrítica anormales en el mieloma es bien conocida, las mismas exhiben un fenotipo inmaduro con una expresión reducida de la molécula coestimulante B7.1. ^{88,89}

Tienen una capacidad reducida para estimular las células T específicas de antígeno y presentan un idiotipo específico del paciente para las células autólogas.

Varias citoquinas presentes en el microambiente de mieloma pueden ser responsables de estas anomalías, incluido el factor de crecimiento transformante (TGF) -B, IL-6 e IL-10.^{88,89}

EL TGF-B e IL-10 pueden inducir tolerancia de células T específicas de antígeno y sesgar la respuesta inmune a una respuesta de tipo Th-2 no productiva.

La IL-6 es un factor de crecimiento paracrino y autocrino para células del mieloma e inhibe la producción de células dendríticas a partir de células progenitoras CD34 +.

La β 2 microglobulina (B2M) arrojado por las células de mieloma es reflexivo para la carga del tumor y los niveles elevados asignan al paciente a un mal pronóstico.

La B2M tiene una serie de efectos inmunosupresores, que incluyen la reducción de la secreción de IL-2 por las células dendríticas y una reducción de las moléculas coestimuladoras y de adhesión expresadas por las células dendríticas, que influyen negativamente en la inducción de las células T específicas de antígeno. Las células dendríticas pueden estimular el mieloma clonogénico.⁹⁰

La prevención de la infección se basa en el uso de medicamentos antivirales para prevenir el virus del herpes simple y la reactivación del virus varicela zóster, la profilaxis antimicrobiana con fluoroquinolonas y el fluconazol para reducir el riesgo de infecciones fúngicas.

En pacientes con recuentos de CD4 + persistentemente bajos, se debe considerar la profilaxis con *Pneumocystis carinii*. La infusión de inmunoglobulina intravenosa no ha demostrado ser beneficiosa como profilaxis general, pero puede ser útil para pacientes específicos con infecciones bacterianas recurrentes.

Las anomalías neurológicas generalmente son causadas por células de mieloma, que crecen comprimiendo la médula espinal o los nervios craneales.

Las polineuropatías se observan con deposición amiloide perineural o perivascular (*vasa nervorum*)³⁵⁵ y también pueden observarse con el mieloma osteosclerótico, a veces como parte de la polineuropatía completa, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel (Síndrome

POEMS).⁹¹. Se desconoce el mecanismo humoral y celular que media este síndrome peculiar, pero el factor de crecimiento endotelial vascular parece ser la central de la citoquina.

La hiperviscosidad ocurre en menos del 10% de los pacientes con mieloma.⁹²

Los síntomas de hiperviscosidad son el resultado de problemas circulatorios, que conducen a una disfunción pulmonar, cerebral, renal y a otros órganos, la hiperviscosidad a menudo se asocia con hemorragia.

Si bien existe una correlación general entre los síntomas clínicos y la viscosidad sérica relativa, la relación entre los niveles séricos de inmunoglobulina y el síntoma no es consistente de un paciente a otro. Esto puede estar relacionado con las propiedades fisicoquímicas diferentes de cada una de las clases y subclases de moléculas de inmunoglobulina.

Debido a una mayor tendencia de IgA a formar polímeros, los pacientes con mieloma IgA tienen hiperviscosidad con más frecuencia que los pacientes con mieloma IgG, y casi una cuarta parte de los pacientes con mieloma IgA pueden presentar características del síndrome de hiperviscosidad.⁹³

La leucemia de células plasmáticas es rara en el momento de la presentación, pero puede desarrollarse en aproximadamente el 5% de los pacientes como una manifestación terminal de la enfermedad.

Utilizando herramientas apropiadas (citometría de flujo), se pueden detectar bajos niveles de células plasmáticas circulantes en la mayoría de los pacientes.⁹⁴

La afectación de órganos como el hígado, ganglios linfáticos, bazo, riñón, mama, pleura, meninges y la piel, debe sospecharse en presencia de suero elevado de LDH y debe ser confirmada por tomografía computarizada (TAC) o tomografía por emisión de positrones (PET).⁹⁵

La compresión de la médula espinal se ha tratado tradicionalmente con radioterapia local o laminectomía descompresiva. Aunque la radioterapia local tiene un potencial curativo para el tratamiento del plasmacitoma solitario, su papel en la paliación debe evaluarse en el contexto del tratamiento a largo plazo y a la luz de las causas subyacentes.

Si la compresión del cordón es resultado de colapso de las vertebras sin identificación de plasmacitoma en la MRI, la radiación puede no ser beneficiosa y la laminectomía descompresiva debe ser el tratamiento de elección. La dosis local de radioterapia a la médula espinal no debe superar los 30 Gy y la utilización de radiación de uso general para el tratamiento de la fractura de costillas es desalentadora.

IV.7. Diagnóstico

IV.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.⁹⁶ (Tabla 1)

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^{96, 97}

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.⁹⁸

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.⁹⁹ El riesgo de la infección aumenta con la enfermedad activa, pero disminuye con respuesta a la terapia¹⁰⁰ e hipercalcemia.

Tabla1. Sistema de Estadiaje *Clínico Durie-Salmon*

ESTADIO	CRITERIOS	MASA DE CELULAS DEL MIELOMA MEDIDA (células del mieloma en mil millones/m ³)*
ESTADIO I (masa celular pequeña)	<i>Cumple todas las siguientes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de hemoglobina > 10 g/dl • Nivel de calcio en sangre normal o < 10,5 mg/dl • Radiografía ósea, estructura ósea normal (escala 0) o sólo plasmocitoma óseo solitario • Bajos índices de producción del componente M, nivel de IgG < 5 g/dl, nivel de IgA < 3 g/dl • Componente M de cadenas ligeras en la orina con electroforesis < 4 g/24 h 	600 mil millones*
ESTADIO II (masa celular intermedia)	<i>No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III</i>	entre 600 y 1.200 mil millones* *células del mieloma en todo el organismo
ESTADIO III (masa celular grande)	<i>Cumple uno o varios de los siguientes criterios:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Nivel de hemoglobina < 8,5 g/dl • Nivel de calcio en sangre > 12 mg/dl • Lesiones óseas líticas avanzadas (escala 3) • Altos índices de producción del componente M, nivel de IgG > 7 g/dl, nivel de IgA > 5 g/dl • Componente M de cadenas ligeras en la orina < 12 g/24 h 	> 1,2 billones*
SUBCLASIFICACIÓN (A o B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: función renal relativamente normal (nivel de creatinina en sangre) < 2,0 mg/dl • B: función renal anómala (nivel de creatinina en sangre) > 2,0 mg/dl <i>Ejemplos: Estadio IA (masa de células pequeña con función renal normal); Estadio IIIB (masa de células grande con función renal anómala)</i>	

Fuente: <http://www.myelomala.org/txt/estadiaje-del-mieloma-y-diagnostico/>

Las pruebas recomendadas para el diagnóstico del MM incluye 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% (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%.
- 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.7.2. Diagnóstico de 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). Tabla 2

Tabla 2. Pruebas iniciales

PRUEBA	FINALIDAD
Biopsia de médula ósea La prueba se realiza y su información ayuda a conocer el pronóstico (p. ej., cromosomas, inmunofenotipado, tinción para amiloide)	Es la única prueba y la más importante para determinar la presencia y el porcentaje de células del mieloma en la médula ósea. En el estadio I de la enfermedad o en el caso de un plasmocitoma solitario, puede ser necesaria una biopsia directa del tumor. El análisis cromosómico (prueba citogenética) puede revelar características cromosómicas buenas o malas utilizando un análisis FISH o un análisis directo (bandeo con tinción de Giemsa). Para este tipo de prueba se requiere una muestra fresca.
Análisis de sangre Hemograma completo (HC)	<ul style="list-style-type: none"> - Para evaluar la presencia/gravedad de la anemia (hemoglobina baja) - Para evaluar si el recuento leucocitario es bajo - Para evaluar si el recuento plaquetario es bajo
Análisis bioquímico	Usada para valorar la función renal (creatinina y BUN), la función hepática, la albúmina, el nivel de calcio y la LDH
Pruebas especiales para proteínas	Muestra la presencia de la proteína monoclonal del mieloma («pico» monoclonal)
Electroforesis de proteínas en suero (SPEP)	La cantidad de proteína de inmunoglobulina anómala del mieloma
Inmunofijación (IFE)	Muestra los tipos de cadena pesada (G, A, D, E y M) y cadena ligera (kappa [κ], lambda [λ]) de la proteína del mieloma
Ensayo Freelite®	Puede usarse para medir la cantidad de cadenas ligeras kappa o lambda libres si no se detectan anomalías con la SPEP o la UPEP
Ensayo Hevylite®	Puede usarse para medir los niveles normales y anómalos de inmunoglobulinas intactas
Análisis de orina Prueba de proteína especial similar al suero más arriba: - Electroforesis de proteínas urinarias (UPEP) - Inmunofijación	Indica la presencia, la cantidad y el tipo de proteína del mieloma anómala en la orina.

Fuente: <http://www.myelomala.org/txt/estadiaje-del-mieloma-y-diagnostico/>

También se debe incluir, la electroforesis de proteínas en suero y/o 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).^{97,101}

IV.7.3. Diagnóstico por Imágenes

Radiografía convencional de la columna vertebral, el cráneo, el tórax, la pelvis, el húmero y la 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 convencionales radiografía 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.

^{97,102} (Tabla 3)

Tabla 3. Estudios de imágenes.

Pruebas óseas	Para evaluar la presencia, la gravedad y la ubicación de las áreas de lesión ósea:
Radiografías	Las radiografías siguen usándose para detectar lesiones óseas en el mieloma. En la mayoría de los pacientes, las radiografías muestran enfermedad ósea típica del mieloma (lesiones líticas o «agujeros» en los huesos). Sin embargo, las radiografías pueden ser negativas en aproximadamente el 25 % de los pacientes con mieloma activo y entonces son necesarias más pruebas de diagnóstico por imagen como RM de cuerpo entero, TC de cuerpo entero con dosis bajas o PET-TC para descartar una posible afectación ósea. El estudio esquelético completo que utiliza una serie de radiografías es útil para detectar pérdida o adelgazamiento óseo (osteoporosis u osteopenia causada por la destrucción ósea del mieloma), lesiones líticas o fracturas o aplastamientos óseos.
RM (Resonancia magnética)	Se emplea cuando las radiografías son negativas o para estudiar con más detalle áreas concretas, como la columna vertebral o el cerebro. Puede revelar la presencia de la enfermedad y determinar su distribución en la médula ósea cuando las radiografías no muestran lesión ósea. También puede revelar enfermedad fuera del hueso, que puede estar comprimiendo los nervios o la médula espinal.
TC o TAC (Tomografía computerizada)	Se emplea cuando las radiografías son negativas o para estudiar con más detalle áreas concretas. Es especialmente útil para una evaluación detallada de pequeñas áreas de posible lesión ósea o compresión nerviosa.
Escáneres de medicina nuclear	Gammagrafía ósea rutinaria empleada para otros cánceres. No es útil para el mieloma y no debe realizarse <i>a menos que sea para descartar otros diagnósticos</i> .
PET con FDG o PET/TC	Técnica de imagen de todo el cuerpo mucho más sensible. Útil para el seguimiento de la enfermedad, sobre todo en caso de enfermedad no secretora. La TC se emplea para evaluar las zonas de enfermedad detectadas con la PET.
Densitometría ósea	Útil para evaluar la gravedad de la pérdida ósea difusa en el mieloma y para medir la mejoría periódica con el tratamiento con bifosfonatos.

Fuente: <http://www.myelomala.org/txt/estadiaje-del-mieloma-y-diagnostico/>

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.¹⁰³

Cualquier anomalía cromosómica que se detecte en el análisis citogenético estándar se asocia con un resultado peor que el asociado con un cariotipo normal.¹⁰¹

Translocaciones específicas en la región de la cadena pesada de inmunoglobulina que son detectado 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.¹⁰¹

IV.1.8. Diagnostico 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. plasmacitoma solitario de hueso o tejido blando; 3. mieloma indolente; 4. deposición de inmunoglobulina, como amiloidosis primaria o LCDD; y 5. mieloma sintomático o progresivo.

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

1. La presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero o de cadenas ligeras monoclonales en la orina y 2. La ausencia de evidencia de una neoplasia maligna manifiesta de linfocitos B o células plasmáticas (Ejemplo: linfoma, mieloma o amiloidosis).¹⁰⁴

La prevalencia de la gammapatía monoclonal esencial depende de las características demográficas de la población en estudio. 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

octogenarios. Es de dos a tres veces más prevalente en personas de ascendencia africana.¹⁰⁵

Algunos casos de gammopatía 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 gammopatía monoclonal esencial es el diagnóstico apropiado.¹⁰⁶

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 gammopatía sintomática o evolución a una gammopatía 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 grastrointestinal.^{107,108} 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^{109,110}

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 mismas¹¹¹ además se deben solicitar radiografías simples de la columna vertebral, tórax, pelvis, cráneo y región metafisiaria 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.¹¹²

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% 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:

- Las células plasmáticas constituyen menos del 10% de las células sanguíneas en la médula ósea.

- 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 riesgo intermedio

Tiene mieloma múltiple Indolente de riesgo intermedio si tiene estas dos características:

- Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

- El nivel de proteína M en la sangre es inferior a 30 g / l.

En promedio, las personas con mieloma múltiple indolente de riesgo intermedio progresan a mieloma múltiple activo aproximadamente 9 años después de su diagnóstico.

Mieloma múltiple Indolente de alto riesgo

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

-Las células plasmáticas constituyen el 10% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

- 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:

- Las células plasmáticas constituyen el 60% o más de las células sanguíneas en la médula ósea.

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

- 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. ¹¹³

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% 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. 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% de estos pacientes.¹¹⁴

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

- M-proteína en la sangre o la orina.
- Células plasmáticas que componen el 10 por ciento o más de las células sanguíneas en la médula ósea.
- Un tumor que contiene células de mieloma (plasmacitoma) en el hueso o tejido blando.

- Anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas (áreas de lesión en el hueso vistas en una radiografía).¹¹³

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.¹¹⁵

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 re proliferación 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.¹¹⁶

Otros términos importantes son:

- Tiempo a la progresión (TTP): tiempo desde el tratamiento hasta que sucede la recaída.

- Supervivencia libre de progresión (PFS): tiempo de supervivencia en el que el paciente está en remisión.

- Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera recaída (PFS1, definida por Palumbo).

- 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.

- Remisión completa: "curación funcional" con supervivencia igual o mayor a cuatro años.

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

mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.¹¹⁷

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.¹¹⁶

Tratamiento de primera línea y de inducción

La edad y el estado funcional del los 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.^{118,119}

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:^{118,119}

- Lenalidomida más dosis baja de dexametasona.
- Melfalán más prednisona más bortezomib (MPB).
- Melfalán más prednisona más lenalidomida (MPL).
- Melfalán más prednisona más talidomida (MPT).
- Bortezomib más dexametasona.

Otros regímenes opcionales menos prescritos son:

- Melfalán más prednisona (MP).
- Dexametasona.
- Doxorubicina liposomal más vincristina más dexametasona (DVD).
- Talidomida más dexametasona.
- Vincristina más doxorubicina más dexametasona.

Los esquemas aprobados y más prescritos como tratamiento de primera línea para pacientes aptos para someterse a trasplante (ASCT) son: ^{118,119, 116}

- Bortezomib más ciclofosfamida más dexametaxona.
- Bortezomib más doxorubicina más dexametasona.
- Bortezomib más lenalidomida más dexametaxona.
- Bortezomib más talidomida más dexametaxona.
- Lenalidomida más dexametaxona.

Otros regímenes menos prescritos para este grupo de pacientes son: ¹¹⁹

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

Se recomienda prescribir esquemas que contengan bortezomib en pacientes de alto riesgo citogenético. ¹¹⁸

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. ¹¹⁸

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. ¹¹⁹

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

movilización de células madre y tienen potencial para dañar la médula ósea. ^{118, 116}

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. ^{119, 116}

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 L-glutamina 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. ^{118, 116}

Tratamiento a dosis altas con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

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. ^{118, 120, 121, 122}

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. ^{123,124}

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.^{116, 123,124}

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.^{121,124}

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. Además, el efecto de injerto-vs-mieloma 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 injerto contra huésped, principalmente por las complicaciones pulmonares, y las altas tasas de mortalidad (15 a 30%) aun en centros experimentados.

La excepción es el trasplante singénico o de donador gemelo idéntico, que ofrece muy buenos resultados.^{125,122,126}

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

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.^{116,127,128}

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.^{116,119}

Otros esquemas aprobados, pero menos prescritos son:

- Bortezomib más prednisona.
- Bortezomib más talidomida.
- Interferón, esteroides, talidomida más prednisona.

Se propuso que todos los pacientes sometidos a trasplante continúen con lenalidomida de mantenimiento con intención de prolongar la supervivencia libre de progresión y la global.

Tratamiento del mieloma múltiple resistente

Aun cuando el tratamiento de mantenimiento puede ser útil para prolongar el periodo de remisión inicial, la recaída, que es inevitable, requiere tratamiento de reinducción.

Cuando ocurre la primera recaída después de un periodo de remisión de al menos seis meses a un año, la primera estrategia es considerar el esquema de inducción prescrito como tratamiento inicial.

Cerca de 50 por ciento de los pacientes experimentará una segunda remisión con el tratamiento inicial. Por ejemplo, un paciente que recibió lenalidomida más dexametasona a dosis baja y se mantuvo en remisión durante dos años puede recibir de nuevo esta misma combinación. En caso de que la remisión haya durado menos de seis meses, suele ser necesario un esquema terapéutico distinto al inicial.

Lo mismo es válido en caso de recaídas después de administrar un segundo o tercer esquema del tratamiento inicial. En este grupo de pacientes, la adición de un tercer medicamento es una consideración importante.^{116,119}

A continuación se listan los agentes aprobados y recomendados en el tratamiento del mieloma resistente o previamente tratado:¹¹⁹

Repetir el mismo esquema inicial si la remisión duró más de seis meses.

- Bortezomib más lenalidomida más dexametasona.
- Bortezomib más doxorubicina liposomal más dexametasona.
- Bortezomib más talidomida más dexametasona.
- Carfilzomib.
- Carfilzomib más lenalidomida más dexametasona.
- Ciclofosfamida más bortezomib más dexametasona.
- Ciclofosfamida más lenalidomida más dexametasona.
- Dexametasona más ciclofosfamida más etopósido más cisplatino (DCEP).
- Ciclofosfamida a dosis alta.
- Lenalidomida más dexametasona.
- Pomalidomida más dexametasona.
- Talidomida más dexametasona.
- Panobinostat más bortezomib más dexametasona.
- Dexametasona más talidomida más cisplatino más doxorubicina más ciclofosfamida más etopósido (DT-PACE) con o sin bortezomib (VTD-PACE).

Se debe considerar prescribir el agente inmunomodulador solo sin dexametasona en pacientes intolerantes a esteroides.

La Pomalidomida debe prescribirse sólo a los pacientes que ya recibieron al menos dos tratamientos previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y hayan mostrado progresión de la enfermedad en los primeros 60 días posteriores a haber completado el último tratamiento.¹¹⁹

El Panobinostat está indicado en pacientes que hayan recibido al menos dos esquemas previos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó lenalidomida más dexametasona y bortezomib solo o combinado con doxorubicina pegilada únicamente como tratamientos de mieloma resistente.¹²³

Es importante analizar el riesgo-beneficio para la selección de medicamentos, tomando en cuenta la toxicidad previa y la acumulada, así como la función renal y el riesgo citogenético principalmente.^{116,118,119}

Otros esquemas menos prescritos son:

- Bendamustina.
- Bortezomib más vorinostat.
- Lenalidomida más bendamustina más dexametasona.
- Radioterapia

Tratamiento del mieloma múltiple del adulto mayor

La población mundial está envejeciendo rápidamente, el número esperado de personas mayores de 80 años se cuadruplica entre 2000 y 2050. Los tratamientos estándar aprobados para pacientes ancianos con mieloma múltiple de diagnóstico reciente incluyen nueve ciclos de seis semanas de VMP con bortezomib dos veces por semana y 12 ciclos de seis semanas de melfalán-prednisona-talidomida (MPT) con 200 mg por día de talidomida.

Nuevas terapias

Agentes inmunomodulador

La Pomalidomida, se usa para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos tratamientos anteriores con lenalidomida y bortezomib y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en los 60 días siguientes al último tratamiento.¹³⁰

Inhibidores del proteosoma

El carfilzomib es un inhibidor de proteasomas más nuevo que se puede usar para tratar el mieloma múltiple en pacientes que ya han sido tratados con otros medicamentos que no fueron eficaces. Se administra de forma IV.¹³¹

El ixazomib es un inhibidor de proteasoma que se toma por vía oral en forma de pastillas, normalmente una vez a la semana durante 3 semanas, seguido de una semana sin el medicamento. Este medicamento se administra principalmente después de haber intentado otros medicamentos.¹³¹

Inhibidores de histona deacetilasa (HDAC)

Los inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) son un grupo de medicamentos que pueden afectar qué genes están activados dentro de las células. Estos medicamentos logran esto a través de su interacción con las proteínas de los cromosomas llamadas histonas.¹³¹

El panobinostat es un inhibidor de HDAC que se puede usar para tratar pacientes que ya han sido tratados con bortezomib y un agente inmunomodulador. Este medicamento se administra via oral, usualmente se toma 3 veces a la semana durante 2 semanas, seguida de una semana sin tratamiento. Este ciclo se repite.¹³¹

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son proteínas que el sistema inmunitario del cuerpo produce para ayudar a combatir las infecciones. Se pueden diseñar versiones sintéticas de éstos (anticuerpos monoclonales) para atacar a un blanco específico, tal como proteínas en la superficie de las células del mieloma.¹³¹

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína CD38, que se encuentra en las células de mieloma. Se cree que elimina directamente las células cancerosas y también ayuda al sistema inmunitario a atacarlas. Este medicamento se utiliza principalmente en combinación con otros tipos de medicamentos, aunque también se puede usar por sí solo en pacientes que ya han recibido varios otros tratamientos para su mieloma. Se administra por infusión endovenosa (IV).¹³¹

El elotuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína SLAMF7, la cual se encuentra en las células del mieloma. Se cree que ayuda al sistema inmunitario a combatir las células cancerosas. Este medicamento se utiliza principalmente en pacientes que ya han recibido otros tratamientos contra el mieloma. Se administra por infusión endovenosa (IV).¹³¹

Manejo de los efectos adversos relacionados con el tratamiento

Los efectos tóxicos hematológicos son muy frecuentes cuando se administran talidomida, lenalidomida, o bortezomib junto con la quimioterapia convencional, pero son menos frecuentes cuando estos fármacos se utilizan con dexametasona sola.

El factor estimulante de colonias de granulocitos disminuye la incidencia de neutropenia. La quimioterapia debe ser suspendida cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/mm³ a pesar del uso del factor estimulante de colonias de granulocitos, para ser reanudada con dosis reducidas una vez que el recuento de neutrófilos llegue por lo menos a 1000 células/mm³. Del mismo modo, el tratamiento se debe interrumpirse cuando el recuento de plaquetas es inferior a 25.000/mm³ y reiniciarse cuando se eleva a 50.000/mm³, después de reducir la dosis del fármaco responsable.¹³²

En los pacientes con enfermedad recién diagnosticada, la incidencia de trombosis venosa y arterial aumenta al recibir el tratamiento combinado de lenalidomida con dexametasona o quimioterapia. Durante los primeros 6 meses de tratamiento es necesaria la profilaxis de la trombosis. Para los pacientes con riesgo estándar de eventos tromboembólicos está indicada la aspirina en dosis bajas y para los pacientes con riesgo elevado (obesos, inmovilizados, portadores

de un catéter venoso central o con antecedentes de tromboembolismo, cardiopatía, enfermedad renal crónica, diabetes, infecciones o procedimientos quirúrgicos) están indicadas la heparina de bajo peso molecular o la warfarina.

El tratamiento del mieloma debe suspenderse en los pacientes con eventos tromboembólicos ocurridos durante el tratamiento y reiniciado una vez resuelto. El riesgo de tromboembolismo venoso no aumenta con el uso de bortezomib.¹³³

El bortezomib y la talidomida pueden causar neuropatía periférica; la lenalidomida raramente se asocia con neuropatía grave. Tanto la neuropatía por talidomida como por bortezomib es cumulativa y dosis dependiente. Se debe enseñar a los pacientes a reconocer la neuropatía periférica; la manera más efectiva de combatirla es disminuyendo prontamente el fármaco sospechoso.

Las parestesias leves sin complicaciones requieren solo la reducción de la dosis pero cuando las parestesias, el dolor intenso o la pérdida de la sensibilidad interfieren con las actividades de la vida diaria el tratamiento debe interrumpirse para ser instaurado con dosis menores cuando los síntomas disminuyen.

En general, es necesario disminuir la dosis a la mitad y la infusión de 2 veces/semana de bortezomib debe ser reducida a 1 vez/semana. La gabapentina y la pregabalina pueden aliviar los síntomas neuropáticos.¹³⁴

En los pacientes mayores de 75 años o pacientes más jóvenes con alteraciones de la función cardíaca, pulmonar, hepática o renal, las dosis más bajas de los regímenes estándar pueden prevenir los efectos tóxicos que obligan a suspender el tratamiento.

Se recomienda reducir las dosis según la edad: la dexametasona debe ser reducida de 40 a 20 mg/semana; el melfalán de 0,25 a 0,18 o 0,13 mg/kg de peso corporal, en los días 1 a 4; la lenalidomida de 25 a 15 mg los días 1 a 21; la talidomida de 200 a 100 o 50 mg/día y, la infusión de bortezomib (con dosis de 1,3 mg/m²) de 2 veces/semana a 1/semana.¹³⁵

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.¹³⁶

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 ó 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.¹³⁶

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 medula espinal.¹³⁶

Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia. Grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica.

En colapsos vertebrales y dolor severo, está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.¹³⁶

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.¹³⁶

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

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.¹³⁷

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. Tabla 4

Tabla 4. Sistema de Estadificación Internacional (ISS) para Mieloma Múltiple

<i>ESTADIO</i>	<i>VALORES</i>
ESTADIO 1	$\beta 2M < 3,5$ $ALB \geq 3,5$
ESTADIO 2	$\beta 2M < 3,5$ $ALB < 3,5$ o $\beta 2M 3,5 - 5,5$
ESTADIO 3	$\beta 2M > 5,5$
Nota: $\beta 2M = \beta 2$ microglobulina sérica en mg/l ALB = albúmina sérica en g/dl	

Fuente: <http://www.myelomala.org/txt/estadiaje-del-mieloma-y-diagnostico/>

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, sindecan-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/osteoprotegerina.

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.¹³⁸

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), hipodiploidía (mediante citogenética metafásica convencional).

Las alteraciones citogenéticas de riesgo estándar o mejor pronóstico son:14 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), normal niveles de β 2M sérica o lactato deshidrogenasa, y sistema de clasificación internacional Etapa I.¹⁰¹ Tabla 5

Tabla 5. Factores pronósticos

<i>PRUEBA</i>	<i>SIGNIFICADO</i>
β 2 microglobulina sérica (S β 2M)	Cuanto más alto sea el nivel, más avanzado será el estadio
Albúmina sérica (S ALB)	Cuanto más bajo sea el nivel, más avanzado será el estadio
Proteína C reactiva (PCR)	Aumentada en caso de enfermedad activa
Lactato deshidrogenasa sérica (LDH)	Aumentada en caso de enfermedad activa
Cromosomas anómalos en la citogenética de médula ósea y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH)	Varias deleciones o traslocaciones cromosómicas se consideran de alto riesgo; se asocian con duración más corta de la remisión

Fuente: <http://www.myelomala.org/txt/estadiaje-del-mieloma-y-diagnostico/>

IV. 1.12. Prevención

No existen medidas especiales con las que se pueda evitar el mieloma múltiple.

V. HIPÓTESIS

La frecuencia de Mieloma múltiple en pacientes asistidos en la Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017 - Abril 2018, es alta en el sexo masculino.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Mieloma múltiple	El mieloma múltiple (MM) es un tipo de cáncer de la médula ósea, en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas.	Sí No	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Procedencia	Lugar geográfico donde habita el individuo	Rural Urbano	Nominal
Comobilidades	Enfermedades concomitantes que padece el individuo	HTA Hepatopatías Enfermedad cardiovascular Asma DM2 IRC	Nominal
B2 microglobulina	Proteína que se encuentra en la superficie de prácticamente todas las células del organismo y es liberada por las células hacia la sangre, particularmente por los linfocitos B y las células tumorales.	mg/L	De Razón
Proteína de Bence Jonce	Globulina monoclonal que se encuentra en sangre u orina.	Positivo Negativo	Nominal
Hemograma	Examen de sangre que permite realizar un recuento sanguíneo de las tres células principales: glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas.	g/dl	De Razón

Creatinina	Producto de desecho que fabrican los músculos a un ritmo constante como parte de la actividad diaria normal.	mg/L	De Razón
Calcio	Mineral más presente en el cuerpo humano. Nuestros dientes y huesos son los que poseen la mayor cantidad. Los tejidos corporales, la sangre, otros líquidos del cuerpo y las neuronas también lo contienen.	mg/dl	De Razón
Proteína monoclonal	Anticuerpo que se encuentra en cantidades excepcionalmente grandes en la sangre o la orina de las personas con mieloma múltiple y otros tipos de tumores de células plasmáticas.	IgG IgA Kappa Lambda	Nominal
Infiltración de médula ósea por células plasmática	Las células plasmáticas surgen de los linfocitos B, un tipo de glóbulo blanco que se forma en la médula ósea.	%	Numérica

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en Mayo 2017- Abril 2018. (Ver Anexo XIII.1. Cronograma)

VII.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, el cual está ubicado, en la calle Alexander Fleming #1, Ensanche la Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al norte, por la calle Genard Pérez; al sur, por la calle Alexander Fleming; al este, por la calle 39 y al oeste, por la calle Juan 23. Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea)



Mapa cartográfico



Vista aérea

VII.3. Universo

Todos los pacientes a asistidos en la Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018, un total de 675 pacientes.

VII.4. Muestra

Todos los pacientes que se les realizó aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, asistidos en la Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018, un total de 63 pacientes.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

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

VII.5.2. De exclusión

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

VII.6. Instrumento de recolección de datos.

Se construyó un formulario que contiene 11 preguntas, con 3 cerradas y 8 abiertas, con datos sociodemográficos como edad, sexo, procedencia y datos relacionados al mieloma múltiple como comorbilidades, datos del hemograma, valor de creatinina, presencia o no de la proteína de Bence Jones, porcentaje de células plasmáticas e identificación de las inmunoglobulinas de cadenas pesada y ligeras (Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección de datos)

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos, se completó, través de la revisión de los expedientes clínicos por la sustentante, en Julio 2018. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados mediante el programa electrónico Microsoft Excel.

VII.9. Análisis

La información obtenida se analizó en frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹³⁹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).¹⁴⁰ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del hospital Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

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

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

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otras autores, será justificada por su llamada correspondiente.

VIII. RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta la distribución de la realización o no del aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, con un total de 63 (9.3%).

Tabla 1. Distribución de pacientes según se le realizará o no, el aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Aspirado y biopsia de médula ósea con Inmunohistoquímica	Frecuencia	%
Sí	63	9.3
No	612	90.7
Total	675	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La distribución de Mieloma múltiple según resultaran positivos o no, con 25 (39.7%), se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de Mieloma múltiple según resultaran positivos o no. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Mieloma Múltiple	Frecuencia	%
Sí	25	39.7
No	38	60.3
Total	63	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En la tabla 3 se presenta la distribución de Mieloma múltiple según edad. Los grupos de edades más frecuentes fueron, los mayores de 70 años (32.0%) y los de 55-59 años (24.0%)

Tabla 3. Distribución de Mieloma múltiple según edad. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017-Abril 2018.

Edad (años)	Frecuencia	%
40-44	2	8.0
45-49	1	4.0
50-54	3	12.0
55-59	6	24.0
60-64	1	4.0
65-69	4	16.0
≥70	8	32.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La distribución de Mieloma múltiple según el sexo, se presenta en la tabla 4 siendo el femenino el más frecuente con 15 (60.0%).

Tabla 4. Distribución de Mieloma múltiple según sexo. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017-Abril 2018.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	10	40.0
Femenino	15	60.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

En la tabla 5 se presenta la distribución de Mieloma múltiple según la procedencia, de los cuales un total de 8 (32.0%) procedían del Distrito Nacional.

Tabla 5. Distribución de Mieloma múltiple según procedencia. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Procedencia	Frecuencia	%
Distrito Nacional	8	32.0
Santo Domingo Este	2	8.0
San Cristóbal	2	8.0
Azua de Compostela	2	8.0
La Vega	2	8.0
Moca	1	4.0
Barahona	1	4.0
Higüey	1	4.0
San Juan de la Maguana	2	8.0
Neiba	1	4.0
Las Matas de Farfán	1	4.0
Elías Piña	1	4.0
Dajabón	1	4.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La distribución de Mieloma múltiple según la comorbilidad, se presenta en la tabla 6, la más frecuente fue la Hipertensión arterial con 14 (56.0%).

En la tabla 7 se presenta la distribución de Mieloma múltiple según la B2 microglobulina, el valor más frecuente fue mayor que 2.52 mg/L, 18 (72.0%).

Se presenta en la tabla 8, la distribución de Mieloma múltiple según la Proteína de Bence Jones, la cual estuvo negativa 19 (76.0).

La distribución de Mieloma múltiple según el hemograma, se presenta en la tabla 9, la anemia estuvo en 10 (40.0%).

En la tabla 10 se presenta la distribución de Mieloma múltiple según la creatinina, la cual fue menor de 2 mg/dl en 22 (88.0%).

Tabla 6. Distribución de Mieloma múltiple según la comorbilidad. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Comorbilidades	Frecuencia	%
Hipertensión arterial (HTA)	14	56.0
Hepatopatías	1	4.0
Enfermedad cardiovascular	1	4.0
HTA + DM2	5	20.0
HTA + IRC	1	4.0
Sin comorbilidades	3	12.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 7. Distribución de Mieloma múltiple según la B2 microglobulina. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

B2 microglobulina (mg/L)	Frecuencia	%
≤ 2.52	7	28.0
> 2.52	18	72.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 8. Distribución de Mieloma múltiple según la B2 microglobulina. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Proteína Bence Jones	Frecuencia	%
Positiva	6	24.0
Negativa	19	76.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 9. Distribución de Mieloma múltiple según el hemograma. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Hemograma	Frecuencia	%
Anemia	10	40.0
Leucopenia	2	8.0
Trombocitopenia	1	4.0
Anemia + Leucopenia	3	12.0
Anemia + Trombocitopenia	1	4.0
Pancitopenia	1	4.0
Normal	7	28.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 10. Distribución de Mieloma múltiple según la creatinina. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017- Abril 2018.

Creatinina (mg/dl)	Frecuencia	%
≤ 2	22	88.0
> 2	3	12.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

La distribución de Mieloma múltiple según el calcio, se presenta en la tabla 11, donde el valor más frecuente fue menor de 11 mg/dl en 23 (92.0%).

En la tabla 12 se presenta la distribución de Mieloma múltiple según la Proteína monoclonal, la más frecuente fue la IgG Kappa, con 22 (88.0%).

Tabla 11. Distribución de Mieloma múltiple según el Calcio. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017-Abril 2018.

Calcio (mg/dl)	Frecuencia	%
≤ 11	23	92.0
> 11	2	8.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Tabla 12. Distribución de Mieloma múltiple según la Proteína monoclonal. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017-Abril 2018.

Proteína monoclonal	Frecuencia	%
IgG Kappa	22	88.0
IgG Lambda	1	4.0
IgA Lambda	2	8.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se presenta en la tabla 13, la distribución de Mieloma múltiple según la infiltración de médula ósea por células plasmáticas, el rango más frecuente fue el de mayor de 60 por ciento, con 8 (32.0%).

Nota: Según el Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma, uno de los criterios diagnóstico es la evidencia de infiltración del ≥ 10 por ciento de células plasmáticas en médula ósea.¹⁴²

Tabla 13. Distribución de Mieloma múltiple según la infiltración de médula ósea por células plasmáticas. Consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, Mayo 2017-Abril 2018.

Infiltración de médula ósea por células plasmáticas (%)	Frecuencia	%
10-19	3	12.0
20-29	4	16.0
30-39	7	28.0
40-49	2	8.0
50-59	1	4.0
≥ 60	8	32.0
Total	25	100.0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

IX. DISCUSIÓN

Basados en los resultados obtenidos en la presente investigación, se determinó que el 39.7 por ciento de los pacientes tuvo el diagnóstico de Mieloma múltiple, a través de la realización del procedimiento de aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica.

En un estudio realizado por Luis G. Ramón Rodríguez, Carlos Rivera-Keeling, Alberto Arencibia-Núñez, Onel M. Avila-Cabrera, Lissete Izquierdo-Cano, Edgardo Espinosa-Estrada, *et al.* sobre Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba,⁴ con el objetivo de caracterizar a los pacientes con MM diagnosticados y atendidos en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010. El universo incluyó 88 pacientes con MM atendidos en dicho servicio en el período señalado. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de MM mayores de 18 años seguidos en la consulta externa de la institución, dato que coincide con nuestra investigación, ya que se estudiaron pacientes mayores de 18 años.

Se incluyeron en total 88 pacientes con una edad media de 60.7 años y un rango de 31 a 87 años, en nuestra investigación se incluyó un total de 25 pacientes y la edad media fue de 62.8 y con un rango casi similar de 40 a ≥ 70 años. Predominó el grupo de 60 a 69 años (33.0%) y en nuestra investigación el grupo de predominio fue el de ≥ 70 años (32.0%). La enfermedad se presentó más en hombres, en nuestra investigación, se presentó más en mujeres. Como antecedentes de salud, el 35.2 por ciento padecía hipertensión arterial, dato que coincide con nuestra investigación, donde la hipertensión arterial fue el padecimiento más frecuente, con un 56.0 por ciento.

En el hemograma se destacó la anemia con niveles de hemoglobina media de 8.9 g/dL, los niveles medios de leucocitos y plaquetas estuvieron dentro de valores normales, al igual que en nuestra investigación, donde la anemia se presentó en el 40 por ciento de los pacientes, con niveles de hemoglobina media de 10.0, se presentó leucopenia en 8.0 por ciento y trombocitopenia en 4.0 por ciento .

En 50 (64.0%) pacientes la proteína monoclonal fue IgG y en 17 (21.8 %) fue IgA. En ambas proteínas monoclonales predominó la cadena ligera kappa, al igual

que en nuestra investigación, la proteína monoclonal IgG se presentó en 22 (88.0%) pacientes con predominio de la cadena ligera kappa. Siete (9.0%) pacientes tenían una cadena ligera en orina sin proteína monoclonal en el suero (MM de Bence Jones), en nuestra investigación, se identificó en 6 (24.0%) . Todos los pacientes presentaron más del 20 por ciento de infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, dato que coincide con nuestra investigación y un rango que osciló de 25 a 95 por ciento, en nuestro estudio el rango fue de 10 a \geq 60 por ciento.

El 18.0 por ciento de los casos tuvo más del 80 por ciento de infiltración y en nuestro estudio, el 32.0 por ciento de los casos tuvo más o igual a 60 por ciento de infiltración.

En el estudio realizado por Javier Segovia, Mónica Duarte, Juan Guillermo Restrepo, Carlos Eugenio Saavedra y Rafael Enrique Andrade, titulado Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006), con el objetivo de identificar la población de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple (MM) de novo que consulta a la Fundación Santa Fe de Bogotá entre los años 1983 y 2006,⁵ con el fin de determinar las características clínicas, de laboratorio e imágenes. Para esto, revisó la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de MM durante el 1o. de enero de 1983 a julio 31 de 2006.

Los resultados del estudio, se identificaron 54 pacientes: 56.0 por ciento hombres, 26.0 por ciento femenino, en nuestro estudio el sexo más afectado, fue el femenino con un 60.0 por ciento. La anemia fue el hallazgo más frecuente 70.0 por ciento, dato que coincide con nuestro estudio, donde la anemia fue el hallazgo más frecuente con un 40.0 por ciento. La creatinina ($>2,5$ mg/dl) 20.0 por ciento, en nuestro estudio se presentó por un 12.0 por ciento, la β_2 microglobulina elevada en 90.0 por ciento y en nuestro estudio estuvo elevada en 72.0 por ciento. El isotipo más frecuente fue IgG en 54.0 por ciento seguido de IgA en 26.0 por ciento, lo que coincide con nuestro estudio, donde el isotipo más frecuente fue el IgG en 88.0 por ciento.

En el estudio realizado por Abou-Jawde RM, Baz R, Walker E, Choueiri TK, Karam MA, Reed J, Faiman B y Hussei M, en la Clínica de Cleveland, Ohio,

USA, con el título El papel de la raza, el nivel socioeconómico y la distancia recorrida al Hospital afecta en el resultado de los pacientes afroamericanos con mieloma múltiple.⁶ La población de estudio incluyó 292 pacientes con MM activo (168 pacientes estaban recién diagnosticado, 124 tenían MM refractario recidivante) tratados dentro y fuera de instituciones y con los protocolos de estudio de la Clínica de Cleveland de mieloma múltiple de 1997-2003.

Los resultados del estudio fueron, la mediana de edad de todos los pacientes en el momento del diagnóstico fue de 60 años, en nuestro estudio fue de 63 años. El 58.0 por ciento eran hombres, en nuestro estudio, el sexo masculino fue el 40.0 por ciento. La cadena pesada más frecuente fue la inmunoglobulina IgG en 61.0 por ciento, al igual que en nuestro estudio, donde la cadena pesada más frecuente fue la IgG, con un 88.0 por ciento.

X. CONCLUSIONES

La presente investigación se desarrolló con el objetivo de determinar la frecuencia de pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple asistidos en la consulta de Hematología Clínica del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier Mayo 2017- Abril 2018, se concluyó lo siguiente:

1. El 39.7 por ciento de los pacientes se diagnosticó con Mieloma múltiple a través del estudio del aspirado y biopsia de médula ósea.
2. La edad más frecuente fue ≥ 70 años con 8 pacientes que corresponde a 32.0 por ciento.
3. El sexo más frecuente fue el femenino con 15 pacientes, para un 60.0 por ciento.
4. El lugar de procedencia más frecuente fue el Distrito Nacional con 8 pacientes, para un 32.0 por ciento.
5. La comorbilidad más frecuente presente en los pacientes, fue la Hipertensión arterial (HTA), con 14 pacientes, para un 56.0 por ciento.
6. El valor de la B2 microglobulina más frecuente presente en los pacientes fue mayor que 2.52 mg/L, con 18 pacientes, para un 72.0 por ciento.
7. La Proteína de Bence Jones estuvo negativa en 19 pacientes, para un 76.0 por ciento.
8. Los datos del Hemograma revelaron, que la anemia estuvo presente en 10 pacientes, para un 40.0 por ciento.
9. El valor de la creatinina más frecuente presente en los pacientes fue menor que 2 mg/dl, en 22 pacientes, para un 88.0 por ciento.
10. El valor del calcio más frecuente presente en los pacientes fue menor que 11 mg/dl, en 23 pacientes, para un 92.0 por ciento.
11. La Proteína monoclonal más frecuente presente en los pacientes fue la IgG Kappa, en 22 pacientes, para un 88.0 por ciento.
12. El porcentaje de Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas más frecuente presente en los pacientes fue mayor o igual a 60 por ciento, en 8 pacientes, para un 32.0 por ciento.
13. Rechazamos la hipótesis, ya que el sexo más frecuente fue el femenino.

XI. RECOMENDACIONES

Según lo obtenido en el estudio realizado se sugieren las siguientes recomendaciones:

1. A los pacientes que acudan a la consulta de hematología, siempre que tengan síntomas de lumbago, datos en el hemograma a favor de anemia, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia, con fines de hacer diagnóstico precoz.
2. A los médicos en general, incluir en la evaluación de los pacientes con sospecha de Mieloma múltiple, la realización de análisis como, calcio, proteína de Bence jones, creatinina, electroforesis de proteínas y B2 microglobulina.
3. A los médicos hematólogos, realizar lo antes posible el estudio de aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica, a los pacientes con alta sospecha de Mieloma múltiple, para obtener el diagnóstico definitivo para la aplicación del tratamiento oportuno.
4. A los pacientes con Mieloma múltiple, tener precaución con la ingesta de alimentos, analgésicos y antibióticos que puedan afectar la función renal; que estén alerta frente efectos adversos causados por la quimioterapia y notificarlas al médico, para tomar conducta; aquellos con calcio elevado y en tratamiento con bifosfonatos, tener precaución por fracturas patológicas que puedan surgir y/o las que se puedan presentar por accidentes.

XII. REFERENCIAS

1. Curutchet M, Kusminsky Gustavo, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, Sánchez Avalos JC, *et. al.* Guía de Mieloma Múltiple. Sociedad Argentina de Hematología. 2012.
2. Janssen. Sensibilización Social sobre la Realidad de los Pacientes con Mieloma Múltiple. Madrid, España. 2014.
3. Sans-Sabrafen J, *et. al.* Hematología Clínica. Madrid, España. 5ta ed. Elsevier. 2009. 635-650.
4. Dr. Luis G. Ramón Rodríguez, Dr. Carlos Rivera-Keeling, Dr. Alberto Arencibia-Núñez, Dr. Onel M. Avila-Cabrera, Dra. Lissete Izquierdo-Cano, Dr. Edgardo Espinosa-Estrada, *et. al.* Caracterización clínica y de laboratorio del mieloma múltiple en el Instituto de Hematología e Inmunología Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013;29 (4):382-397.
5. Segovia J, Duarte M, Restrepo JG, Saavedra CE Andrade RE. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006) Acta Médica Colombiana, vol. 33, núm. 4, octubre-diciembre, 2008, pp. 276-281 Asociación Colombiana de Medicina Interna Bogotá, Colombia.
6. Abou-Jawde RM, Baz R, Walker E, Choueiri TK, Karam MA, Reed J, Faiman B y Hussei M. El papel de la raza, el nivel socioeconómico y la distancia recorrida al Hospital afecta en el resultado de los pacientes afroamericanos con mieloma múltiple. Clínica de Cleveland, Ohio, USA.
7. <http://www.who.int>
8. <https://www.cancer.org>
9. WHO, 2009
10. https://www.indexmundi.com/es/republica_dominicana/expectativa_de_vida_al_nacer.html
11. Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium, with cases. Med Chir Trans 1844; 27:435-61.

12. Bence Jones H. On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities and fragilitas ossium. *Phil Trans R Soc Lond* 1848; 55:673.
13. Rustizky J. Multiple myeloma. *Deutsch Z Chir* 1873;3: 162-72.
14. Kahler O. Zur Symptomatologie des multiplen myeloma: Beobachtung von albuminosurie. *Prog Med Wochnschr* 1889; 14:33-45.
15. Brighetti A. Kahler-Bozzolo disease (Evolution of knowledge). *Policlinico - Sezione Pratica* May 22, 1967; 74(21):702-8.
16. Herrick JB, Hektoen L. Myeloma: report of a case. *Medical News* 1894; 65:239-42.
17. Weber EP, Hutchinson R, MacLeod JJR. Multiple myeloma (myelomatosis), with Bence-Jones protein in the urine: (myelopathic, albuminuria of Bradsahw, Kahler's disease). *American Journal of Medical Science* 1903; 126: 644-65.
18. Waldeyer W. Ueber Bindegewebzellen. *Archiv für Microbiologie und Anatomie* 1875;11:176-94.
19. Ramón y Cajal S. Estudios histológicos sobre los tumores epiteliales. *Revista de Trimestr Microgr* 1896; 1: 83.
20. Wright JH. A case of multiple myeloma. *Transactions of the Association of American Physicians* 1900; 15: 137-47.
21. Wright JH. A case of multiple myeloma. *Johns Hopkins Hospital Report* 1900; 9:359-66.
22. Arinkin MI. Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. *Folia Haematologie* 1929; 38:233-40.
23. Rosenthal N, Vogel P. Value of the sternal puncture in the diagnosis of multiple myeloma. *Journal of Mount Sinai Hospital* 1938; 4:1001-19.
24. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer* 1956; 9:262-72.
25. Perlzweig WA, Delrue G, Geschikter C. Hyperproteinemia associated with multiple myelomas: report of an unusual case. *Journal of the American Medical Association* 1928; 90:755-7.

26. Longsworth LG, Shedlovshy T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *Journal of Experimental Medicine* 1939; 70:399–413.
27. Kunkel HG. The ‘abnormality’ of myeloma proteins. *Cancer Research*, 1968; 28:1351–3.
28. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma, with report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud’s disease. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1933; 52:156–65.
29. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *American Journal of Medical Sciences* 1947; 214:410-5.
30. Blokhin N, Larionov L, Perevodchikova N, Chebotareva L, Merkulova N. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958; 68:1128–32.
31. Bergsagel DE, Griffith KM, Haut A, et al. Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV: L-phenylalanine mustard (NSC8806). *Cancer Chemother Rep* 1962; 21:87-99.
32. Myeloma Trialists’ Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 16:3832–42.
33. Sans-Sabrafen J, et. al. *Hematología Clínica*. Madrid, España. 5ta ed. Elsevier. 2009. 635-650.
34. Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. Epidemiology of myeloma. En: *Myeloma: Biology and Management*. 3.a ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC (eds.) Philadelphia: Saunders, 2004;117-157.

35. Blade J, Kyle RA, Greipp PR. Multiple myeloma in patients younger than 40 years. Report of 10 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1996; 156:1463-1468.
36. Turesson I, Zetterwall O, Cuzick J et. al. Comparison of trends in the incidence of multiple myeloma in Malmo, Sweden, and other countries, 1950-1979. *N Engl J Med* 1984; 310:421.
37. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6333-8.
38. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and Cytogenetics of multiple myeloma: A Workshop Report. *Cancer Res* 2004; 64: 1546-58.
39. Cabrea A, Bergsagel PL, Kuehla WM. Distinguishing primary and secondary translocations in multiple myeloma. *DNA Repair* 2006; 5: 1225-33.
40. Chng WJ, Kumar S, Vanwier S, Ahmann G, Price-Troska T, Henderson K et al. Molecular dissection of hyper-diploid multiple myeloma by gene expression profiling. *Cancer Res* 2007; 67: 2982-9.
41. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Cyclin D dysregulation: An early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 296-303.
42. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, Zhan F, Santra M, Sawyer JR et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1724-32.
43. Dispenzieri A, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010;375(9727):1721–1728.
44. Kyle RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1362–1369.

45. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):4–12.
46. Kyle RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24(6):1121–1127.
47. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle R, Anderson K. *Multiple Myeloma: Biology and Management.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2004.
48. Bochtler T, et al. Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood.* 2008;111(9):4700–4705.
49. Landgren O, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood.* 2009;113(22):5412–5417.
50. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009;113(22):5418–5422.
51. San Miguel JF, Fonseca R, Greipp PR. Prognostic factors and classification for multiple myeloma. En: *Myeloma: Biology and Management.* 3 ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC. Philadelphia: Saunders, 2004; 189-199.
52. Alexanian R, Bonnet J, Gehan E. Combination chemotherapy for Multiple Myeloma. *Cancer* 1972; 30:382-389.
53. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood* 2007;109:3489-95.
54. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175-87

55. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:6333
56. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer* 2002;2:175-87
57. Bergsagel PL, Kuehl WM. Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:6333
58. Roccaro AM, Sacco A, Thompson B, et al. MicroRNAs 15a and 16 regulate tumor proliferation in multiple myeloma. *Blood* 2009;113:6669-80.
59. Zhan F, Huang Y, Colla S, et al. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 2006;108:2020-8.
60. Podar K, Tai YT, Lin BK, et al. Vascular endothelial growth factor-induced migration of multiple myeloma cells is associated with beta 1 integrin- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent PKC alpha activation. *J Biol Chem* 2002;277:7875-81.
61. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2007;7:585- 98
62. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009;23: 435-41.
63. Mitsiades CS, McMillin DW, Klippel S, Hideshima T, Chauhan D, Richardson PG, et al. The role of the bone marrow microenvironment in the pathophysiology of myeloma and its significance in the development of more effective therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21(6):1007
64. Podar K, Chauhan D, Anderson KC. Bone marrow microenvironment and the identification of new targets for myeloma therapy. *Leukemia* 2009; 23(1): 10-24.
65. Yaccoby S, Wezeman M, Henderson A, CottlerFox M, Yi Q, Barlogie B, Epstein J. MyelomaOsteoclast Interactions as a Model. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):2016-23.
66. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:349-60.

67. Ocqueteau M, Orfao A, Almeida J. Immunophenotypic characterization of plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. Implication for the differential diagnosis between MGUS and multiple myeloma. *Am J Pathol* 1998; 152: 1655-1665.
68. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple Myeloma: Increasing evidence for a Multistep transformation process. *Blood* 1998; 91: 3-21
69. Mitsiades CS, Mitsiades N, Munshi NC, Anderson KC. Focus on multiple myeloma. *Cancer Cell* 2004; 6(5): 439-44.
70. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:21-33.
71. Bladé J, Rozman C, Montserrat. Mieloma Multiple: descripción de una serie de 170 casos. *Med Clin (Barc)* 1984; 82:287-294.
72. Hind C, Baltz M, Pepys M: Amyloidosis in multiple myeloma and other paraproteinemias, edited by I Delamore, p 234. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland 1986.
73. Ludwig H, Pecherstorfer M, Leitgeb C, Fritz E: Recombinant human erythropoietin for the treatment of chronic anemia in multiple myeloma and squamous cell carcinoma. *Stem Cell* 11: 348, 1993.
74. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA: Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 79: 1987, 1992.
75. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J: Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of Serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 92: 857, 2007.
76. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA: Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 115:3, 2001.
77. Kelsey PR, Leyland MJ: Acquired inhibitor to human factor VIII associated with paraproteinaemia and subsequent development of chronic lymphatic leukaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285:174,1982.
78. Perkins HA, MacKenzie MR, Fudenberg HH: Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 35:695, 1970.

79. Lackner H: Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. *Semin Hematol* 10:125, 1973.
80. Coleman M, Vigliano EM, Wesksler ME, Nachman RL: Inhibition of fibrin monomer polymerization by lambda myeloma globulins. *Blood* 39:210, 1972.
81. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, et al: Thrombogenic activity of doxorubicin in mieloma patients receiving thalidomine: Implications for therapy. *Blood* 100:1168, 2002.
82. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 324:1845, 1991.
83. Alexanian R, Barlogie B: Implications of renal failure in multiple myeloma, in *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*, edited by L Minetti, G D'Amico, C Ponticelli, p 260. Kluwer, Dordrecht, Netherlands, 1998.
84. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D: Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 150:1693, 1990.
85. Buxbaum J: Mechanisms of disease: Monoclonal immunoglobulin deposition. Amyloidosis, light chain deposition disease, and light and heavy chain deposition disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:323, 1992.
86. Gallo G, Buxbaum J: Monoclonal immunoglobulin deposition disease: Immunopathologic aspects of renal involvement, in *The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias*, edited by L Minetti, G D'Amico, C Ponticelli, p 171. Kluwer, Dordrecht, Netherlands, 1998.
87. Reeves WB, Foley RJ, Weinman EJ: Nephrotoxicity from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J* 78:318, 1985.
88. Pratt G, Goodyear O, Moss P: Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 138:563, 2007.
89. Brown RD, Pope B, Murray A, et al: Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because

- of inhibition by transforming growth factor-beta1 and interleukin-10. *Blood* 98:2992, 2001.
90. Ratta M, Fagnoni F, Curti A, et al: Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: The role of interleukin-6. *Blood* 100:230, 2002.
 91. Xie J, Wang Y, Freeman ME 3rd, et al: Beta 2-microglobulin as a negative regulator of the immune system: High concentrations of the protein inhibit in vitro generation of functional dendritic cells. *Blood* 101:4005, 2003.
 92. Waldenström JG, Adner A, Gydell K, Zettervall O: Osteosclerotic "plasmocytoma" with polyneuropathy, hypertrichosis and diabetes. *Acta Med Scand* 203:297, 1978.
 93. Pruzanski W, Watt JG, Serum viscosity and hyperviscosity syndrome in IgG multiple myeloma. Report on 10 patients and review of the literature. *Ann Intern Med* 77:853, 1972.
 94. Chandy KG, Stockley RA, Leonard RC, et al: Relationship between serum viscosity and intravascular IgA polymer concentration in IgA myeloma. *Clin Exp Immunol* 46:653, 1981.
 95. Bichel J, Effersøe P, Gormsen H, Harboe N: Leukemic myelomatosis (plasma cell leukemia); a review with report of four cases. *Acta Radiol* 37:196, 1952.
 96. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R: High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade lymphoma-like myeloma. *Ann Intern Med* 110:521, 1989.
 97. Durie BG, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-98.
 98. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
 99. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anemia Survey. *Eur J Haematol* 2006;77:378-86.

100. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93.
101. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009;49:1211-25.
102. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23:2210-21.
103. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International Myeloma Working Group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:1545-56.
104. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412- 20.
105. Hallen J: Frequency of abnormal serum globulins (M- components) in the aged. *Acta Med Scand* 173: 737,1963.
106. Ligthart GL, Radl J, Corberand JX: Monoclonal gammopathies in human aging; increased occurrence with age and correlation with health status. *Mech Ageing Dev* 52: 235, 1990.
107. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV: Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 102: 3759,2003.
108. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, Curtis RE, Linet MS, Devesa SS. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004.
109. *Br J Haematol.* 2009; 144:86-94. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:373-6.
110. Maínez Saiz C, de Ancos Aracil C, Azriel Mira S, Ortíz Ortíz E. Plasmocitoma solitario pélvico. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2002; 11:158-9.

111. García Franco CE, Jiménez Hiscock L, Zapatero Gaviria J. Plasmocitoma costal solitario. Arch Bronconeumol. 2004; 40:100.
112. Arrechea Irigoyen MA, Córdoba Iturriagagoitia A, Caballero Martínez MC, Larriñaga Lireño B, Gómez Dorronsoro ML, Martínez-Peñuela Vírseda JM. 2006 Sep 22. Punción aspiración de plasmocitoma anaplásico. Actas del 8oCVHAP [Online] 3:1. [acceso 16 de septiembre de 2009]. Disponible en: <http://conganat.cs.urjc.es/index.php/conganat/article/view/310/177>
113. Bertanha F, Boufelli G, de Camargo OP, Baptista AM, Caiero MT, de Oliveira CR et al. Oncologic progression of bone plasmocytomas to multiple mieloma. Clinics. 2006; 61:139-46.
114. <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/multiple>
115. https://kidneypathology.com/Dx_Caso85.html
116. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/multiplemyelom>
117. International Myeloma Foundation. Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options. 2015 Edition.
118. Mailankody S, Korde N, Lesokhin A, Lendvai N, et al. Minimal residual disease in multiple myeloma: bringing the bench to the bedside. Nat Rev Clin Oncol 2015;12286-12295.
119. CENETEC. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del MM. México: Secretaría de Salud, 2010.
120. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Versión 4.2015. <http://www.nccn.org>. Acceso internet el 10 de julio del 2015.
121. Rajkumar SV. Multiple myeloma: the death of VAD as initial therapy. Blood 2005;106:2-3.
122. Vela-Ojeda J, et al. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. Rev Invest Clin 2005;57:305-313.
123. Lahuerta JJ, Martínez-López J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma. Br J Haematol 2000;109:138-147

- 124.López Otero A, Ruiz Delgado G, Ruiz Argüelles G. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autólogo mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple? Experiencia de una sola Institución en México. *Medicina Universitaria* 2008;10:187-189.
- 125.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.
- 126.Flanders A, Stetler-Stevenson M, Landgren O. Disease testing in multiple myeloma by flow cytometry: major heterogeneity. *Blood* 2013;122:1088-1089.
- 127.Reece D, Song, LeBlanc, et al. Efficacy and safety of busulfan-based conditioning regimens for multiple myeloma. *Oncologist* 2013;18:611-618.
- 128.Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 8018).
- 129.McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide vs placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (suppl.; abstr 8017).
- 130.Moreau P, et al & ESMO Guidelines Working Group. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24.
- 131.<http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/pomalidomide.aspx>
- 132.<https://www.cancer.org/es/cancer/mielomamultiple/tratamiento/quimioterapia>
- 133.Palumbo A, Gay F. How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:566-77.
- 134.Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2008;143:222-9.

135. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 2009; 144:895-903
136. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-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.
137. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2013 NCCN.org
138. Gaballa MR, Laubach JP, Schlossman RL, Redman K, Noonan K, Mitsiades CS, Ghobrial IM, Munshi N, Anderson KC, Richardson PG. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies. *Expert Rev Hematol*. 2012 Feb;5(1):51-66
139. Vela-Ojeda J, et al. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Rev Invest Clin* 2005;57:305-313.
140. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2000; VI (2): 321.
141. 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). Genova, 2002. 12. Hoffbrand V, Moss P, Pettit J (2006). *Essential Haematology (Essential)* (5th edition edición). Blackwell Publishing Professional. p. 218.
142. Imwg.myeloma.org

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2018	
Selección del tema		Abril
Búsqueda de referencias		Mayo
Elaboración del anteproyecto		Junio
Sometimiento y aprobación		Julio
Ejecución de encuestas		
Tabulación y análisis de la información		Julio
Redacción del informe		
Revisión del Informe		Agosto
Encuadernación		Agosto
Presentación		Agosto

XIII.2. Instrumento de recolección de los datos

FRECUENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE ASISTIDOS EN LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER MAYO 2017- ABRIL 2018

1. Edad: ____ años
2. Sexo: Femenino____ Masculino ____
3. Procedencia: _____
4. ¿Cuáles son los antecedentes personales patológicos o cormobilidaes de los pacientes?
 1. Hipertensión arterial.
 2. Hepatopatías.
 3. Enfermedades cardiovasculares.
 4. Asma.
 5. Diabetes mellitus.
 6. Insuficiencia renal crónica
 7. Sin antecedentes patológicos
5. Parámetros del hemograma

WBC	
RBC	
Hemoglobina	
Hematocrito	
VCM	
HCM	
Plaquetas	

6. Proteína de Bence Jones: Positiva / Negativa
7. Creatinina: A (<2 mg/dl) B (>2 mg/dl)
8. Calcio sérico: _____mg/dl
9. B2 microglobulina: _____mg/dl
10. Aspirado y biopsia de médula ósea (% de células plasmáticas): _____
11. Citometría de Flujo (Inmunoglobulina de cadena pesada y ligera positivas): _____

XIII.3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
XIII.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	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			3,000.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación espiral	12 informes	80.00	960.00
Encuadernacion	4 tomos	400.00	1,600.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Pago por Año de Residencia	3 años	5,000.00	15,000.00
Inscripción al curso			3,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			10,000.00
Imprevistos			
Total			RD\$42,424.00

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

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Ana Aurora Nadal Ponce

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dra. Minerva A. Cornelio
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de Residencia
de Hematología del IDSS

Dr. César Matos
Jefe Departamento de
Hematología del IDSS

Dr. John González
Gerente de Enseñanza e Investigación
Científica del HSBG del IDSS

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de la Unidad de
Residencia Médica y pos grado
FCS (UNPHU)

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

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____