



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CMN SIGLO XXI

TITULO

GAMMAPATIA MONOCLONAL
INCIDENCIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO

REVISIÓN DE CASOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

TESIS QUE PRESENTA:
DR. VICTOR HUGO GARCIA LOPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

ASESOR

Dra. Elsa Aburto Mejía

Médico Internista. Adscrito a el Servicio de Medicina Interna de
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Instituto Mexicano del Seguro Social:

Dr. Haiko Nellen Hummel.

Jefe de Servicio de Medicina Interna del
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Instituto Mexicano del Seguro Social

MEXICO, D.F. FEBRERO 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
DIANA G. MENDEZ DIAZ
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA ELSA ABURTO MEJIA
MEDICO INTERNISTA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	26
ANÁLISIS	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	38

GAMMAPATIA MONOCLONAL
INCIDENCIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO

REVISIÓN DE CASOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

RESUMEN

Las paraproteinemias o gammapatías monoclonales incluyen todas las enfermedades que se originan a partir del linfocito B, caracterizadas por la producción de fragmentos de inmunoglobulinas, absolutamente idénticas entre sí, y que se identifican en suero u orina en forma de una banda proteica llamada componente monoclonal. Se les conoce también como enfermedades o “discrasias” de células plasmáticas, inmunoglobulinopatías, paraproteinemias, disproteinemias y disglobulinemias.

El diagnóstico definitivo se basa en criterios clínicos, estudios de laboratorio, biopsia, y análisis inmunoelectroforético de cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas para identificar la variedad inmunológica.

Debido a que en ocasiones el diagnóstico se vuelve difícil por la capacidad tan amplia de afectar cualquier órgano o tejido y debutar con sintomatología no específica, es importante que el clínico tenga la alta sospecha en la identificación de este tipo de enfermedades.

De acuerdo a la definición de gammapatías monoclonales o paraproteinemias y al considerar que no siempre se trata de procesos malignos, si no que en ocasiones pueden ser benignos y/o asociados a otros trastornos clínicos como se describió en párrafos anteriores, la identificación ante la sospecha clínica, así como el diagnóstico definitivo para el manejo oportuno del mismo y/o de sus complicaciones potenciales, se decidió realizar una revisión de los casos identificados con gammapatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y con ello establecer la incidencia, manifestaciones clínicas y diagnóstico etiológico que en casos posteriores ayuden a la identificación de casos en nuestro medio ya que hasta el momento no existe descripción en población mexicana.

1.Datos del alumno
García López Víctor Hugo 2241055144 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Medicina Interna 507217583
2.Datos del asesor
Aburto Mejía Elsa
3.Datos de la tesis
Gammapatia monoclonal incidencia, presentación clínica y diagnóstico etiológico Páginas 39 Febrero 2011

GAMMAPATIA MONOCLONAL
INCIDENCIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO

REVISIÓN DE CASOS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

INTRODUCCIÓN

Las gammopatías monoclonales o paraproteinemias son un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación de un clon de células plasmáticas que generalmente producen una inmunoglobulina, subunidades o fragmentos idénticos entre sí, denominado componente monoclonal. No siempre se trata de procesos malignos, si no que en ocasiones pueden ser benignos.

Los análisis de sangre o de orina constituyen un método de screening rápido y sensible para detectar la presencia de una inmunoglobulina monoclonal y el tipo. La electroforesis en gel de agarosa (en sangre u orina) es el método de detección. La inmunoglobulina monoclonal suele identificarse por un pico alto y delgado en la región beta o en la gamma, y más rara vez, en la región de la globulina alfa 2. Un aumento policlonal de las inmunoglobulinas, por el contrario, produce una banda ancha en la región gamma. Una vez detectado el pico monoclonal mediante la electroforesis, debe realizarse la inmunofijación o inmunolectroforesis (en sangre y en orina), con la que se identificará el tipo de inmunoglobulina predominante (tanto el tipo de cadena pesada como el tipo de cadena ligera). Esta técnica también debe realizarse cuando la electroforesis no haya sido diagnóstica, y persista la sospecha de la existencia de una gammapatía monoclonal.

Son múltiples los estudios que describen la existencia de procesos benignos que se asocian a un pico monoclonal en sangre. Arnulf B y cols. realizaron un estudio prospectivo que indica que la prevalencia de Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI) es mayor en los pacientes con hiperparatiroidismo, por lo que debería realizarse una electroforesis sérica en todos los pacientes con dicha endocrinopatía; a su vez, en los pacientes con GMSI en los que se detecte hipercalcemia sin otros síntomas acompañantes, debiera hacerse un despistaje de hiperparatiroidismo.

También diversas enfermedades hematológicas benignas pueden asociarse a una gammapatía monoclonal. Un ejemplo lo constituye la enfermedad de von Willebrand adquirida. Su asociación con un pico monoclonal en sangre es tan frecuente, que debiera hacerse el despistaje de gammapatía monoclonal en todo adulto con este diagnóstico. Otras enfermedades hematológicas asociadas son el síndrome antifosfolípido, la anemia perniciosa, la mielofibrosis o la enfermedad de Gaucher. En algunas conectivopatías, como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la polimialgia reumática, el lupus eritematoso, la esclerodermia o la polimiositis, llega a detectarse un pico monoclonal.

Las enfermedades dermatológicas son otro grupo de procesos que pueden acompañarse de la presencia de un pico monoclonal. Así, la mucinosis papular o el xantogranuloma necrobiótico, se relacionan con las cadenas lambda IgG; el síndrome de Schnitzler, al pico monoclonal IgM. El pioderma gangrenoso o el escleredema de Buschke, a otros componentes monoclonales. Algunos procesos malignos, como la micosis fungoide o el sarcoma de Kaposi, pueden cursar como gammapatías monoclonales.

En los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es bastante frecuente que exista gammapatía monoclonal, que no suele tener importancia pronóstica. Lu C y cols. aconsejan el despistaje de infección por VIH en todos los pacientes con GMSI que hayan podido estar expuestos al virus.

Dentro de las indicaciones clínicas para investigar la presencia de una proteína M son las siguientes: malestar y fatiga, enfermedad ósea (dolor lumbar persistente, osteopenia y lesiones líticas), alteraciones en la función renal, síndrome nefrótico, falla cardíaca, síndrome de mala absorción, hiperviscosidad, neuropatía periférica, síndrome del túnel del carpo, anemia normocítica normocrómica o pancitopenia, velocidad de sedimentación persistentemente elevada, hipercalcemia, infecciones bacterianas recurrentes.

Dentro de los criterios diagnósticos de las principales gammapatías monoclonales según el Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma se mencionan los siguientes:

–Criterios diagnósticos de la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto

- Pico monoclonal menor a 3 g/dl
- Menos del 10% células plasmáticas en biopsia de médula ósea
- No evidencia de otros procesos proliferativos de células B
- No proteína monoclonal en orina, o concentración menor a 50 mg/día
- No anemia asociada

- No hipercalcemia asociada
- No insuficiencia renal asociada

–Criterios diagnósticos del Mieloma Múltiple asintomático

- Pico monoclonal en sangre mayor de 30 g/l y/o
- Más del 10% de células plasmáticas en médula ósea
- No afectación de órganos ni de tejidos, ni síntomas asociados a estos.

–Criterios diagnósticos del Mieloma Múltiple sintomático

- Pico monoclonal en sangre y/u orina
- Infiltración de la médula ósea por células plasmáticas o plasmocitoma
- Afectación de órganos o tejidos relacionados (incluyendo lesiones óseas): anemia, hipercalcemia, lesiones óseas líticas, insuficiencia renal, hiperviscosidad, amiloidosis o infecciones recurrentes.

–Criterios diagnósticos del plasmocitoma solitario

- Ausencia de pico monoclonal en sangre y orina (a veces existe un pico monoclonal, pero de escasa cantidad).
- Una sola área de destrucción ósea
- Médula ósea no compatible con la de Mieloma Múltiple
- Estudios radiológicos normales
- No daño de los órganos principales (salvo la lesión ósea solitaria)

–Criterios diagnósticos del plasmocitoma solitario recurrente (múltiple)

- Ausencia de pico monoclonal en sangre y orina (a veces existe un pico monoclonal, pero de escasa cantidad)
- Más de un área de destrucción ósea o tumor extramedular de células plasmáticas monoclonales que pueda recurrir
- Médula ósea normal
- Estudios radiológicos normales
- No daño de los órganos principales

–Criterios diagnósticos del Mieloma no secretor

- Ausencia de pico monoclonal en sangre y orina
- Lesiones óseas
- Médula ósea con 10% de células plasmáticas
- Afectación de órganos principales

En cuanto a las manifestaciones clínicas, estas en ocasiones no son específicas, y básicamente van a depender del tipo de paraproteinemia, mencionándose lo siguiente:

Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto

Esta paraproteinemia se define por la presencia de una proteína monoclonal en personas sin características clínicas de Mieloma múltiple u otros desordenes malignos relacionados, como macroglobulinemia de Waldstrom, amiloidosis primaria, linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica. La prevalencia incrementa con la edad, y es más alta en hombres que en mujeres. En un reciente estudio se determinó que fue del 3.2% en personas de más de 50 años, y de 5.3% en mayores de 70 años. Menos del 2% se presenta en edades menores a 40 años. En una serie de pacientes de la Clínica Mayo, la inmunoglobulina más frecuentemente afectada fue la IgG en el 69%, seguida por la IgM en el 17% e IgA en el 11% de los casos. La afección biclonal ocurre infrecuentemente. En pacientes con GMSI, la clona de células plasmáticas y la concentración de proteínas monoclonales asociadas usualmente permanece estable por muchos años. Sin embargo, una proporción substancial de pacientes progresa a algún desorden de células plasmáticas. La razón de esta transformación permanece incierta.

En la clínica Mayo, se siguieron longitudinalmente 241 pacientes, reportando que la probabilidad de esta transformación hacia algún de células plasmáticas maligno fue del 17%, 34% y 39% a los 10, 20 y 25 años de seguimiento.

Esta usualmente se detecta después de estudios de rutina, revelando una concentración de proteínas séricas elevadas.

Se puede presentar clínicamente como neuropatía, la cual se reporta hasta el 5%, afectando principalmente a personas del género masculino de más de 50 años. Inicia en miembros pélvicos y la característica predominante es el de tipo sensitiva, manifestándose como parestesias, paresias o dolor. Gradualmente hay

progresión del déficit sensitivo, llegando a desarrollar debilidad y atrofia muscular distal. El examen neurológico muestra polineuropatía sensitivo-motora o polirradiculopatía, con hiporreflexia o arreflexia, con leve a moderada debilidad distal. Los estudios de electrofisiología revelan desmielinización ó degeneración axonal. El LCR en la mayoría de los casos muestra elevación de proteínas sin pleocitosis.

Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple cuenta con el 1% de todas las neoplasias, y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente en los Estados Unidos. Internacionalmente, es responsable del 0.8% de todas las muertes por cáncer. La supervivencia reportada a 5 años es del 33%.

Los síntomas más frecuentes se relacionan con anemia, dolor óseo e infección recurrentes. El dolor óseo se reporta con una incidencia del 58%, siendo más frecuente a nivel lumbar, o a nivel de las costillas; o puede manifestarse mediante una fractura patológica, en especial en cuello de fémur.

La manifestación neurológica más común a nivel de la columna vertebral, es por compresión de las raíces nerviosas por plasmocitoma, fractura o colapso vertebral. Esta última está presente del 26-34%. El 5% de los pacientes tiene compresión a nivel medular, ocasionando lumbalgia, déficit motor, incontinencia urinaria o fecal.

La prevalencia de neuropatía periférica es solamente del 3%, aunque la neuropatía subclínica es detectada en el 40 al 60% de los pacientes basado en estudios de electrodiagnóstico o reporte histopatológico. Esta se caracteriza por ser de tipo sensitivo-motora, sensitiva pura, subaguda, o polineuropatía recurrente-remitente.

La afección renal está presente en el 50% de los pacientes, y se relaciona con un incremento en la mortalidad. Esta se presenta como insuficiencia renal con niveles de creatinina mayor a 1.3 mg/dL, y proteinuria, esta última se observa en el 80% de los casos. Ocasionalmente hay disfunción tubular, incluyendo defectos en la acidificación, y más raramente síndrome de Fanconi. Esta es secundaria a infiltración de las células plasmáticas a nivel del parénquima renal, depósito de cadenas ligeras o pesadas, deshidratación o hipercalcemia. La proporción de pacientes con falla renal severa (creatinina mayor de 2.0 a 2.5mg/dL) al momento de la presentación se estima del 1.8% al 12.7%. El síndrome nefrótico es poco frecuente, reportándose en el 15-25% de los pacientes, y cuando este se encuentra presente, se asocia con amiloidosis.

El síndrome de hiperviscosidad ocurre en particular en los mielomas IgA debido a la polimerización de las moléculas de esta inmunoglobulina y se caracteriza por hemorragias, principalmente a nivel de mucosas;

trastornos visuales, con dilatación y segmentación de los vasos de la retina(vasos en “salchicha”), hemorragia y a veces edema de papila; manifestaciones neurológicas como cefalea, vértigo, somnolencia, estupor y coma; distensión de venas y lechos capilares, con edema periférico; y disnea e insuficiencia cardiaca congestiva. Algunos pacientes sufren sensibilidad exagerada al frío. La precipitación irreversible de las inmunoglobulinas anormales a baja temperatura ocasiona urticaria al frío, acrocianosis, prurito, adormecimiento y fenómeno de Raynaud, que puede conducir a trombosis o gangrena de los dedos.

La fiebre de origen desconocido como etiología de Mieloma múltiple es una causa rara, con una incidencia reportada del 0.7%, y esta asociada con alteración de la inmunidad humoral que predispone a infecciones causadas por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*).

La pérdida de peso ocurre en menos del 24%.

La hemorragia puede presentarse en 15-30% de los pacientes, con un riesgo trombótico del 3% aproximadamente.

Los datos iniciales de laboratorio consisten en hipercalcemia de más de 11mg, la cual se presenta en el 15%, y se manifiesta como anorexia, náusea, somnolencia y polidipsia, elevación de creatinina mayor a 2.0 mg en el 23%, proteinuria, aumento en la velocidad de sedimentación globular o anormalidades de las proteínas séricas observadas en la electroforesis por síntomas o estudios rutinarios. La anemia es casi universal, pero se reporta en solo el 70%, con cifras menores a 12 gr/dL, y solamente el 7% tiene un valor de hemoglobina menor a 8 gr/dL la cual es de tipo normocítica normocromica, aunque se ha reportado macrocitosis con deficiencia de vitamina B12. La morfología de los eritrocitos no muestra alteración, pero es común la formación de pilas de eritrocitos y ésta puede ser notable. Al momento de la presentación, por lo general las cifras de neutrófilos y de plaquetas son normales, y solamente el 10-15% tiene trombocitopenia y leucocitosis.

La característica fundamental del mieloma es el hallazgo de una paraproteinemia en la electroforesis de proteínas sérica. Gran parte de los pacientes manifiesta una espiga monoclonal visible en las regiones de las globulinas Beta o Gamma. La inmunofijación revela que tal espiga es monoclonal. Ambas están presentes hasta en el 93% de los pacientes. La electroforesis en orina muestra el pico monoclonal en el 75% de los casos.. Aproximadamente en el 2% no se detecta la proteína M. El 60% tienen una proteína monoclonal de tipo IgG, 20% IgA, 1% IgD o no secretor, y 15% son cadenas ligeras.

Las radiografías de los huesos son importantes para establecer el diagnóstico, cuyas anomalías se presentan aproximadamente en el 60-80% de los pacientes. Las lesiones líticas se observan con mayor frecuencia en el esqueleto axial: cráneo, columna dorsal, huesos largos proximales y costillas, reportándose en un 66%, las cuales se hacen evidentes cuando hay pérdida de más del 50% del hueso trabecular. En otras ocasiones, sólo se observa una osteoporosis generalizada en el 23% de los pacientes, lesiones blásticas o escleróticas en el 0.5%.

El aspirado de médula ósea reporta más del 10% de células plasmáticas en el 90% de los casos.

La concentración de la Beta 2 microglobulina tiene una fuerte significancia pronóstica, ya que concentraciones mayores a 3.0 mg/L se relacionan con pobre supervivencia.

Macroglobulinemia de Waldenström

Esta es una enfermedad maligna de los linfocitos B, que parece un híbrido de linfocito y célula plasmática. La secreción de una paraproteinemia de IgM es característica de estas células, y muchas de las manifestaciones se relacionan con esta macroglobulina.

Se caracteriza por un desarrollo insidioso en pacientes de 60 a 70 años de edad.

Los síntomas típicos al momento de la presentación son debilidad y fatiga secundarios a anemia. Otras manifestaciones clínicas pueden incluir síntomas constitucionales (fiebre, diaforesis, pérdida de peso), hepato-esplenomegalia, la cual ocurre en el 20% de los pacientes, linfadenopatía, crioglobulinemia ó síndrome de hiperviscosidad.

La neuropatía periférica se ha reportado con una incidencia que varía del 7 al 46%. La cual es una polineuropatía simétrica sensitivo-motora de predominio distal y lentamente progresiva. Las parestesias son un síntoma temprano. Las alteraciones sensitivas predominan, con déficit motor.

A nivel del examen oftalmológico las venas de la retina se encuentran ingurgitadas.

A nivel renal, el síndrome nefrótico es la característica más frecuente, y es usualmente ocasionado por amiloidosis.

Las radiografías óseas son normales.

Síndrome de POEMS

Este síndrome fue descrito por Bardwick y cols. en 1980, y consiste en la asociación de Polineuropatía, Organomegalia, Endocrinopatía, pico Monoclonal (IgA o IgG tipo lambda en el 75% de los casos) y cambios en la piel (Skin). La edad media de presentación es a los 51 años.

La manifestación clínica más frecuente es la polineuropatía progresiva, simétrica de tipo sensitivo-motora, la cual se presenta en el 100% de los pacientes. La sintomatología inicial consiste en parestesias, disestesias, ardor y dolor en pies. Posteriormente se agrega debilidad motora distal. Los estudios electrofisiológicos muestran un enlentecimiento de la velocidad de conducción, predominantemente en segmentos intermedios de los nervios. Otros datos clínicos son ascitis y derrame pleural que ocurren en el 30% de los casos, lesiones óseas escleróticas 60-96%, hepatomegalia en el 50% de los pacientes, edema de papila del 30-50%, hiperpigmentación, hipertrichosis, ginecomastia, atrofia testicular, acropaquia, policitemia, trombocitosis y enfermedad de Castleman. El dolor óseo y las fracturas raramente ocurren. Hay pérdida de peso gradualmente debido a atrofia muscular.

En una serie de pacientes de la clínica Mayo, 18 sufrieron eventos de tipo trombótico, tal como isquemia cerebral, infarto al miocardio ó síndrome de Budd-Chiari. Los vasos afectados son los iliacos, carotídeos, celiacos, subclavios, mesentéricos y femorales.

La disfunción renal es una característica no predominante. El 9% presenta proteinuria que excede los 0.5gr/24 hrs y solamente el 6% tiene niveles de creatinina igual o mayor de 1.5 mg. A nivel histopatológico la característica es de tipo membranoproliferativa.

A nivel pulmonar, las manifestaciones incluyen hipertensión pulmonar, daño pulmonar restrictivo, alteración en la función respiratoria neuromuscular.

La trombocitosis es frecuente, reportándose en más del 50% de los pacientes, y puede presentarse policitemia. La anemia y la trombocitopenia son datos no característicos a menos que coexistan con enfermedad de Castleman. La hipercalcemia y la insuficiencia renal son raras.

Amiloidosis

La amiloidosis es un “trastorno” de clones de células plasmáticas o linfocitos que producen una inmunoglobulina monoclonal. Esto conduce al depósito de una proteína fibrilar en múltiples órganos. La edad media al diagnóstico de 60 años y la supervivencia media depende de los órganos afectos y de la existencia de Macroglobulinemia de Waldstrom.

Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado. Las presentaciones más frecuentes son síndrome nefrótico con o sin insuficiencia renal, cardiomiopatía restrictiva, hepatomegalia y neuropatía periférica idiopática. Ciertos datos a la exploración física como macroglosia, hepatomegalia o púrpura con afección de cuello, cara y ojos pueden orientar al diagnóstico.

El órgano más afectado son los riñones, hasta en el 74%. La mayoría de los pacientes debutan con síndrome nefrótico y función renal normal.

La neuropatía es el dato inicial en el 17% de los casos, caracterizado por dolor de tipo lacinante, ardoroso o sensación de hormigueo en extremidades inferiores a nivel distal. La debilidad aparece posterior a la pérdida sensitiva. El síndrome del túnel del carpo esta presente en el 50% de los casos. Las presentaciones inusuales como neuropatía craneal múltiple, enfermedad de neurona motora, mononeuropatía múltiple son también reportadas. Los estudios de conducción nerviosa son consistentes con polineuropatía axonal, con afección predominantemente de nervios sensitivos más que motores.

El diagnóstico definitivo requiere detección de depósito amiloide por biopsia del nervio sural, grasa abdominal, mucosa rectal, piel, glándulas salivales y médula ósea.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a la definición de gammapatías monoclonales o paraproteinemias y al considerar que no siempre se trata de procesos malignos, si no que en ocasiones pueden ser benignos y/o asociados a otros trastornos clínicos como se describió en párrafos anteriores, la identificación ante la sospecha clínica, así como el diagnóstico definitivo para el manejo oportuno del mismo y/o de sus complicaciones potenciales, se decidió realizar una revisión de los casos identificados con gammapatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y con ello establecer la incidencia, manifestaciones clínicas y diagnóstico etiológico que en casos posteriores ayuden a la identificación de casos en nuestro medio ya que hasta el momento no existe descripción en población mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias entre la incidencia, cuadro clínico y diagnóstico etiológico de los pacientes con gammopatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y lo reportado en la literatura?

PREGUNTAS ESPECIFICAS

- 1 ¿Cuál es la incidencia de gammopatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI?
- 1 ¿Cuál es el cuadro clínico de pacientes con gammopatía monoclonal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI?
- 1 ¿Cuáles son los diagnósticos etiológicos de los pacientes con gammopatía monoclonal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI?

OBJETIVO GENERAL

Describir la incidencia, cuadro clínico y diagnóstico etiológico de los pacientes con gammopatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI comparado con lo reportado en la literatura

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir la incidencia de gammopatías monoclonales en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

- Describir el cuadro clínico de pacientes con gammapatía monoclonal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

- Describir los diagnósticos etiológicos de los pacientes con gammapatía monoclonal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

MATERIAL Y MÉTODOS

El grupo de estudio fueron pacientes del servicio de Medicina Interna del CMN SXXI con diagnóstico de Gammapatía monoclonal.

a) Tipo de estudio

Descriptivo, retrospectivo, retro selectivo, analítico.

b) Universo

Se realizó en todos los pacientes identificados con diagnóstico de gammapatía monoclonal en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el periodo del año 2005 al año 2009 en el servicio de Medicina Interna.

c) Criterios de selección

1) Criterios de inclusión

- Edad entre 18 y 90 años
- Ambos géneros
- Con expediente en el HE CMN Siglo XXI
- Con gammapatía monoclonal identificada y consignada en el expediente
- Que cuenten con inmunoelectroforesis que demuestre la gammapatía monoclonal

2) Criterios de no inclusión

- Pacientes con gammapatía monoclonal sin conclusión diagnóstica específica al momento del estudio.

3) Criterios de exclusión

- Que no contaran con inmunoelectroforesis diagnóstica.
- Que la descripción del cuadro clínico en el expediente estuviera incompleta y/o ambigua.

d) Variables

- Edad

Definición conceptual

Es el periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo a la fecha actual.

Definición operativa

Edad consignada en el expediente clínico al momento del estudio

Tipo de variable

Escalar

Unidad

Números arábigos

- Genero

Definición conceptual

Clasificación de hombres y mujeres, teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos, las características anatómicas y cromo somáticas.

Definición operativa

Género consignado en el expediente clínico.

Tipo de variable

Nominal

Unidad

1. Hombre

2. Mujer

- Proteínas totales

Definición conceptual

Son macromoléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos.

Definición operativa

Primer valor de proteínas totales consignado en el expediente expresado en gr/dL

Tipo de variable

Escalar.

Unidad

Valor en números arábigos expresado en gr/dL

- Albumina

Definición conceptual

Es una proteína que se sintetiza en el hígado y que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y a su vez la más abundante en el ser humano.

Definición operativa

Primer valor de albumina consignado en el expediente en g/dL

Tipo de variable

Escalar

Unidad

Valor en números arábigos expresado en gr/dL

- Globulinas

Definición conceptual

Son un grupo de proteínas insolubles en agua que se encuentran en todos los animales y vegetales.

Definición operativa

Primer valor de globulina consignado en el expediente en g/dL

Tipo de variable

Escalar

Unidad

Valor en números arábigos expresado en gr/dL

- Hipercalcemia

Definición conceptual

Elevación del calcio sérico mayor a 10.5 mg/dL o calcio ionizado mayor a 5.6 mg/dL

Definición operativa

Se medio al obtener una muestra sangre, la cual fue centrifugada, cuyo resultado se corrigió de acuerdo al nivel de albumina sérico.

Tipo de variable

Cuantitativa continua

Unidad

mg/dl

- Anemia

Definición conceptual

Con base a las cifras de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en relación a disminución de la hemoglobina: valores menores en varones a 13.0 gr/dL, en mujeres menores de 12.0 Gracías,/dL,

Definición operativa

Valor de Hb menor a 13 g/dL en hombres y menor de 12 g/dL en mujeres consignado en el expediente en la primera biometría realizada.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI (anemia)
2. NO (anemia)

- Insuficiencia renal

Definición conceptual

Con base a los criterios diagnósticos y clasificación recientes de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group en 2002 y el Acute Kidney Injury Network (AKIN). Incremento absoluto de la creatinina

sérica igual o mayor a 0.3 mg/dL o un incremento igual o mayor al 50%, o una reducción en el volumen urinario menor a 0.5 mL/kg/h por más de 6 h.

Definición operativa

Insuficiencia renal consignada en el expediente basado en alguna clasificación arriba mencionada.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Síndrome de hiperviscosidad

Definición conceptual

Conjunto de manifestaciones clínicas neurológicas, oftalmológicas y hemorrágicas debido a una elevación de la viscosidad sanguínea mayor a 4.0 centipoise.

Definición operativa

Diagnostico consignado en el expediente por una o varias de las manifestaciones mencionadas asociadas a la viscosidad sanguínea.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Lesión lítica

Definición conceptual

Dstrucción de un área de un hueso debida a una enfermedad.

Definición operativa

Lesión lítica consignada en el expediente en estudio de imagen (Rx, TAC, RM)

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Pérdida de peso

Definición conceptual

Pérdida del peso corporal mayor de 4.5 kg o más del 5% en un periodo de 6 a 12 meses.

Definición operativa

Pérdida de peso consignada en el expediente

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Dolor óseo

Definición conceptual

Sensibilidad en los huesos.

Definición operativa

Del expediente clínico por escala de EVA.

Tipo de variable

Ordinal

Unidad

Del 0 nada a 10 máximo

- Hepatomegalia

Definición conceptual

Es un aumento patológico del tamaño del hígado.

Definición operativa

Consignada en el expediente

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Esplenomegalia

Definición conceptual

Es un agrandamiento patológico del bazo más allá de sus dimensiones normales.

Definición operativa

De acuerdo al reporte de ultrasonido, con una dimensión mayor de 13 cm.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Mononeuropatía

Definición conceptual

Afección caracterizada por inflamación de un solo nervio. De acuerdo al reporte de las velocidades de conducción nerviosa.

Definición operativa

Mononeuropatía consignada en el expediente clínico por EMG

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Polineuropatía

Definición conceptual

Afección caracterizada por la inflamación de varios nervios periféricos, generalmente aguda y simétrica. De acuerdo al reporte de las velocidades de conducción nerviosa.

Definición operativa

Polineuropatía consignada en el expediente clínico por EMG.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Velocidad de sedimentación globular

Definición conceptual

Medición de la distancia en milímetros que descienden los eritrocitos en un tubo de ensaye especificado en una hora.

Definición operativa

Del expediente clínico y de acuerdo a edad del paciente.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. Normal
2. Elevada

- Electroforesis de proteínas

Definición conceptual

Técnica que consiste en separar proteínas por sus diferencias en peso y carga.

Definición operativa

Se tomo del expediente clínico

Tipo de variable

Escalar

Unidad

Valor expresado en números arábigos en gr/dL

- Inmunoelectroforesis

Definición conceptual

Técnica que consiste en cuantificar cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas.

Definición operativa

Se tomó del expediente clínico.

Tipo de variable

Escalar

Unidad

Valor expresado en números arábigos en gr/dL

- Proteinuria

Definición conceptual

Excreción excesiva de proteínas en la orina, generalmente de más de 150 mg en 24 hrs.

Definición operativa

Del expediente clínico y de acuerdo a resultados de una recolección de orina de 24 hrs.

Tipo de variable

Nominal dicotómica

Unidad

1. SI
2. NO

- Hematuria

Definición conceptual

Excreción de sangre por la orina.

Definición operativa

Del expediente clínico y de acuerdo a resultados de un sedimento del examen general de orina con reporte mayor a 3 eritrocitos por campo de gran aumento.

Tipo de variable

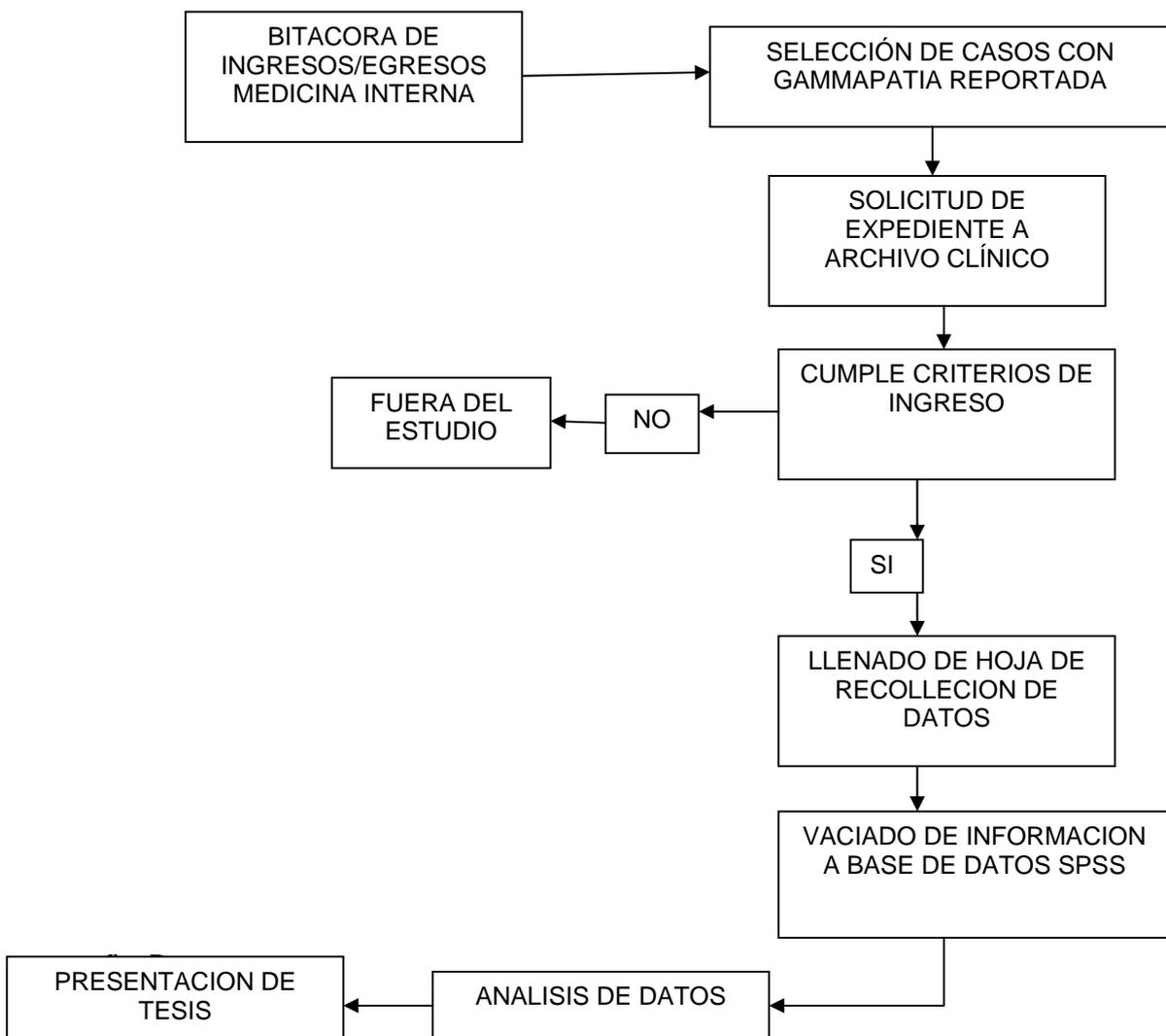
Nominal dicotómica

Unidad

- 1. SI
- 2. NO

e) Método

En la bitácora de ingresos/egresos del servicio de medicina interna se identificarán todos los casos con diagnóstico de gammapatía monoclonal, se solicitarán los expedientes clínicos al archivo clínico para identificar aquellos que cumplan criterios de inclusión y se obtuvieron las variables y se vaciaron en la hoja de captura de datos (anexo 1) para su posterior análisis y presentación.



1) Recursos humanos

Un médico residente.

Asesor metodológico.

2) Recursos materiales

Computadora personal.

Papelería y fotocopiadora

3) Recursos económicos

Será proporcionado por el investigador no requiere financiamiento.

g) Consideraciones éticas

No requirió carta de consentimiento informado ya que se trató de un estudio retrospectivo, sin maniobras de intervención.

El protocolo se sometió al comité de investigación de la UMAE HECMNSXXI para su aprobación.

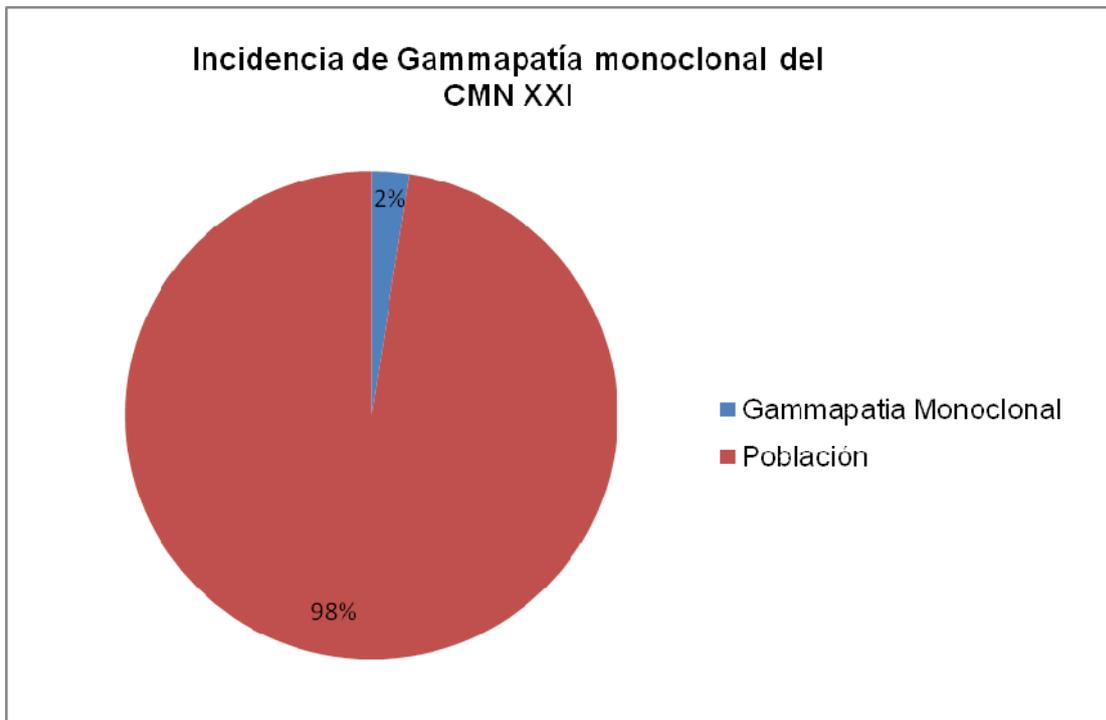
La propuesta y la ejecución del presente estudio, no violó la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

No violó ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

RESULTADOS

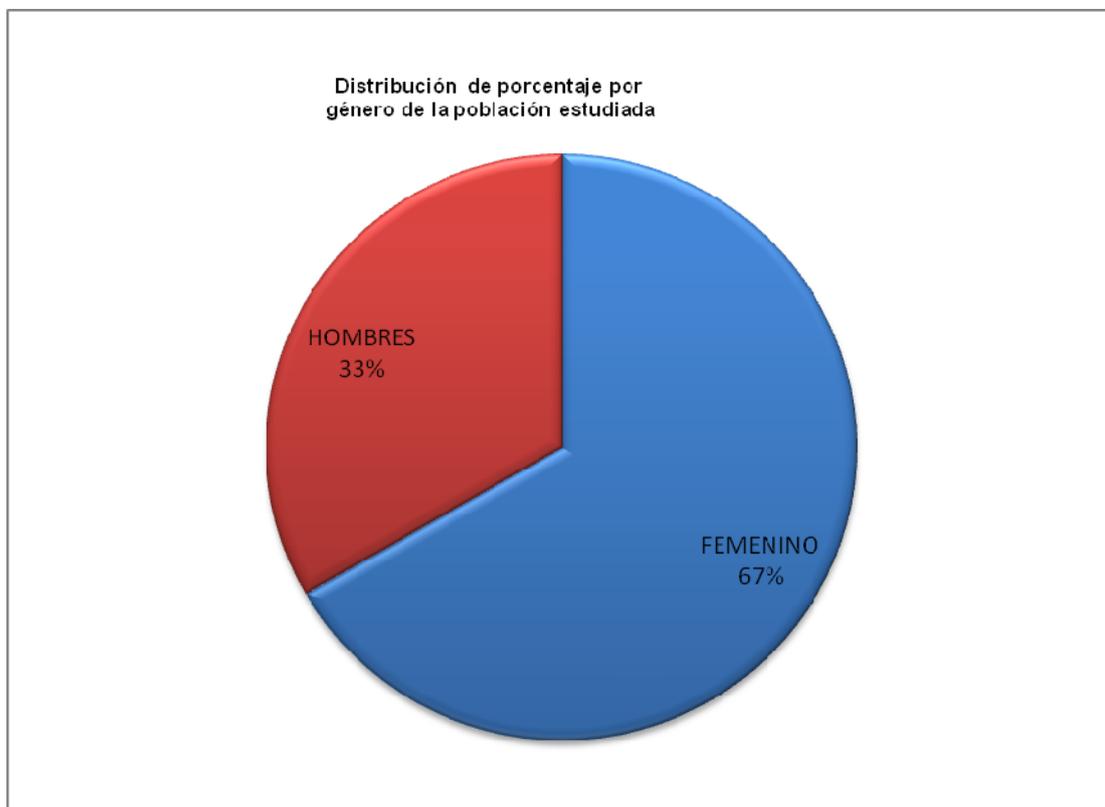
De la búsqueda retrospectiva de 4 años (2005 a 2009); se analizaron 482 expedientes del servicio de Medicina interna de los cuales 12 cumplieron con el diagnostico presuntivo de Gammapatia Monoclonal y los criterios de inclusión del estudio. Por lo anterior se encontró una frecuencia del 2.0% en el CMN XXI como se muestra en el grafico 1.

Grafico No 1



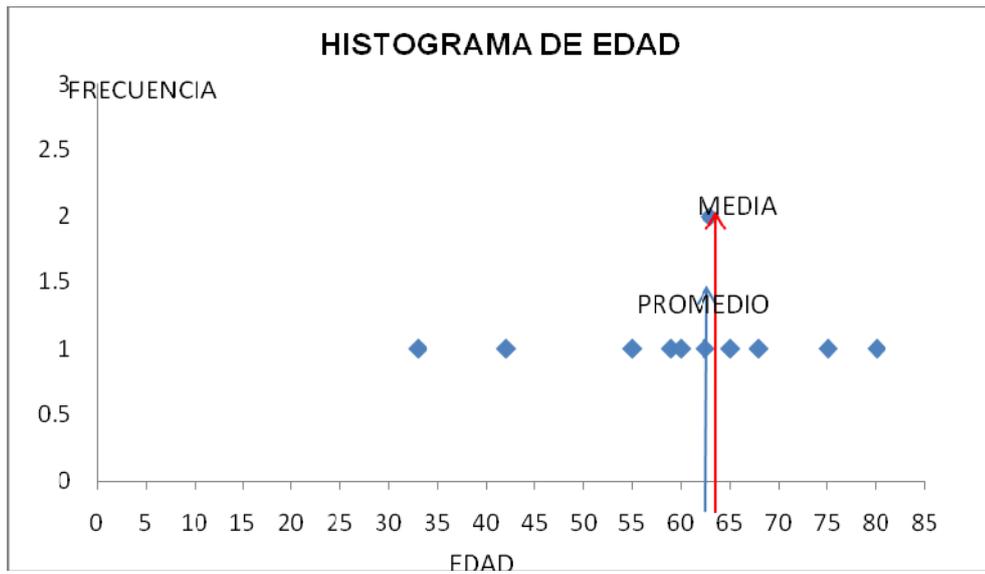
Cabe mencionar que de los de 12 pacientes con diagnostico presuntivo de Gammapatía Monoclonal de la muestra estudiada se encontró la siguiente distribución con respecto a género: 8 correspondieron al género femenino (67%) y 4 al género masculino (33%) como se muestra en el grafico 2.

Grafico No 2



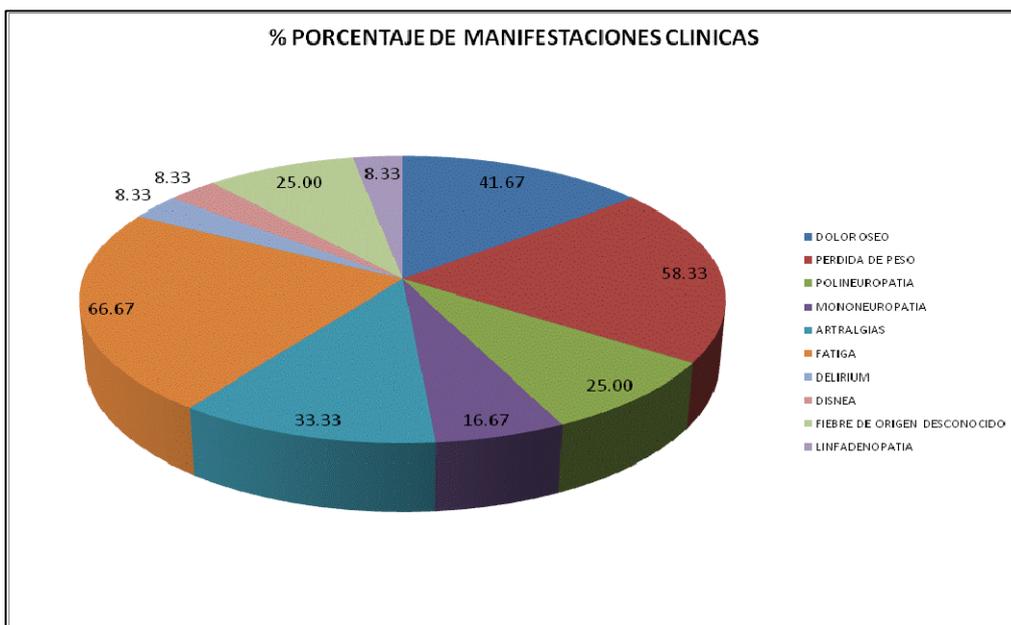
La edad media fue del 62.25 años de edad, que va desde los 33 a 84 años de edad; una mediana de 63 años de edad, con una DS. de 14, como se muestra en el gráfico 3

Gráfico No 3



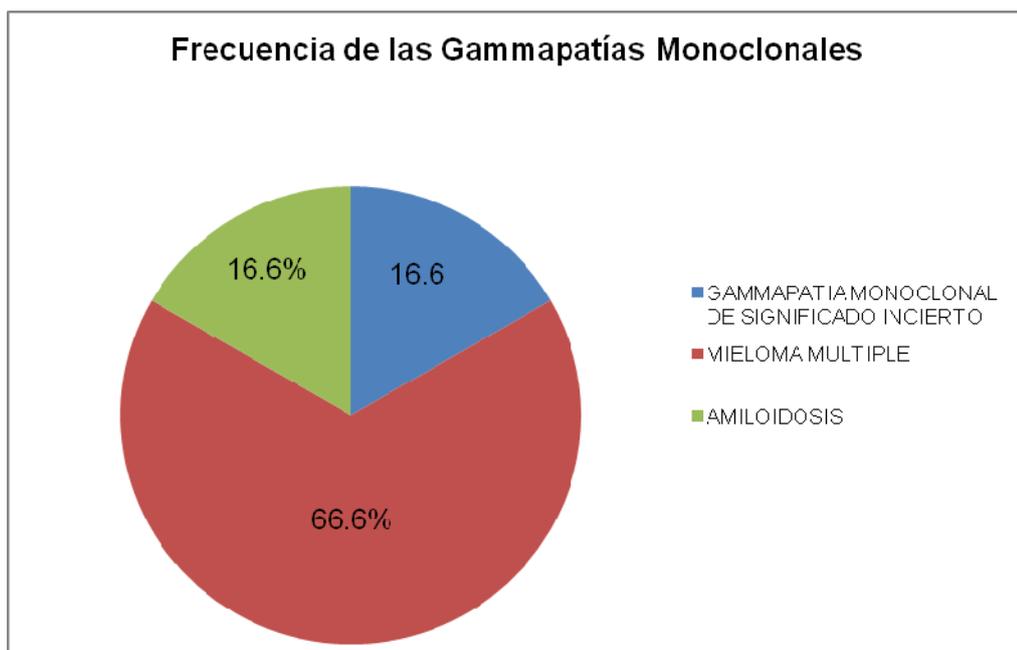
Dentro de las manifestaciones clínicas como presentación inicial al ingreso del servicio Medicina Interna para su estudio se encontró lo siguiente: como sintomatología más frecuente referida por el paciente fue: fatiga en 8 pacientes (66.67%), pérdida de peso en 7 pacientes (58.33%) y dolor óseo en 5 pacientes (41.67%), el resto de las manifestaciones clínicas se muestran en el Gráfico 4

Gráfico No. 4



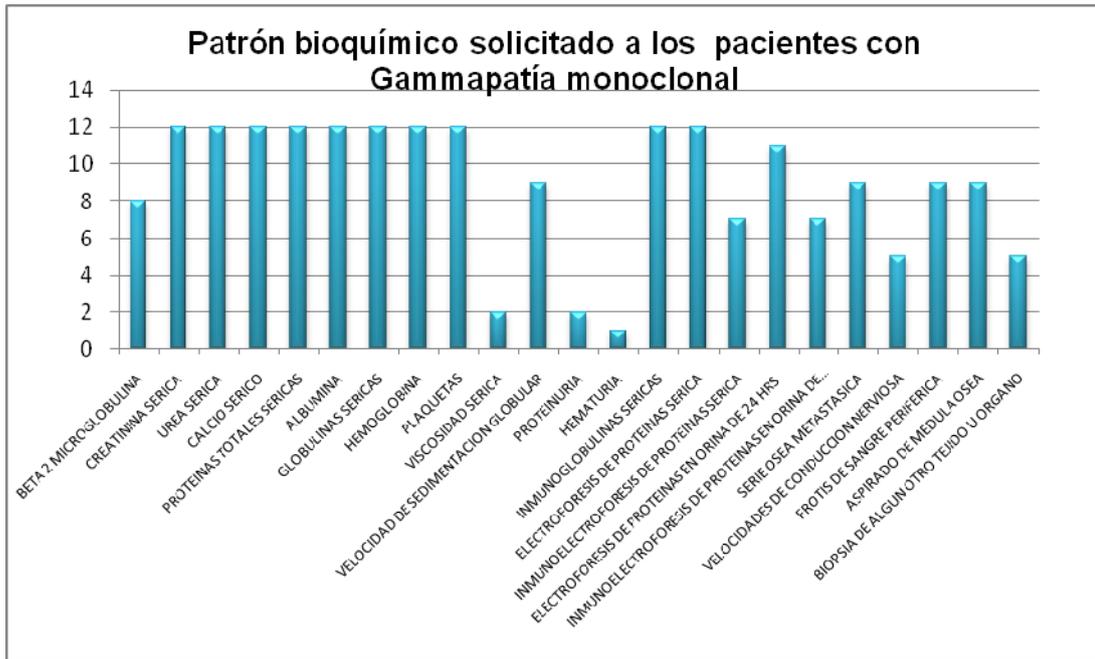
En cuanto al rubro del diagnóstico se encontró que la enfermedad más frecuentemente encontrada fue el Mieloma múltiple en 8 pacientes (66.6%), seguida por amiloidosis y gammapatía monoclonal de origen incierto en 2 pacientes cada una, ambas en un 16.6%, como se muestra en el gráfico 5.

Gráfico No. 5



Dentro del patrón bioquímico, de gabinete y anatómico-patológico con el que contaban los pacientes durante su protocolo de estudio hasta llegar a su posterior diagnóstico se encontró lo siguiente: los 12 pacientes (100%) tenían los estudios básicos (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, calcio), hasta llegar a inmunoglobulinas con electroforesis e inmunolectroforesis de proteínas tanto sérico como en orina de 24 hrs en los 12 pacientes (100%), beta-2 microglobulina en 8 pacientes (66.6%), serie ósea metastásica en 10 pacientes (83.3%), frotis de sangre periférica en 6 pacientes (50%), aspirado de médula ósea en 11 pacientes (91.6%), velocidades de conducción nerviosa en 4 pacientes (33.3%), 7 pacientes con biopsia de algún otro tejido u órgano (58.3%) y solo un paciente tenía viscosidad sérica, como se muestra en el gráfico 6.

Grafico No. 6



Dentro de los datos más sobresalientes por estudios de laboratorio son los reportados por el patrón electroforético, siendo positivas en 9 pacientes (75%), siendo clasificados inmunológicamente por frecuencia en paraproteinemias de tipo inmunoglobulina IgG con secreción de cadenas ligeras kappa en 5 pacientes (42%), seguida por Inmunoglobulina IgA con secreción de cadenas ligeras kappa en 3 pacientes (25%) y lambda en 1 paciente (8%) como se muestra en la grafica 7 y 8. En 3 pacientes (25%) se realizó el diagnóstico mediante biopsia de algún tejido u órgano.

Grafico No. 7

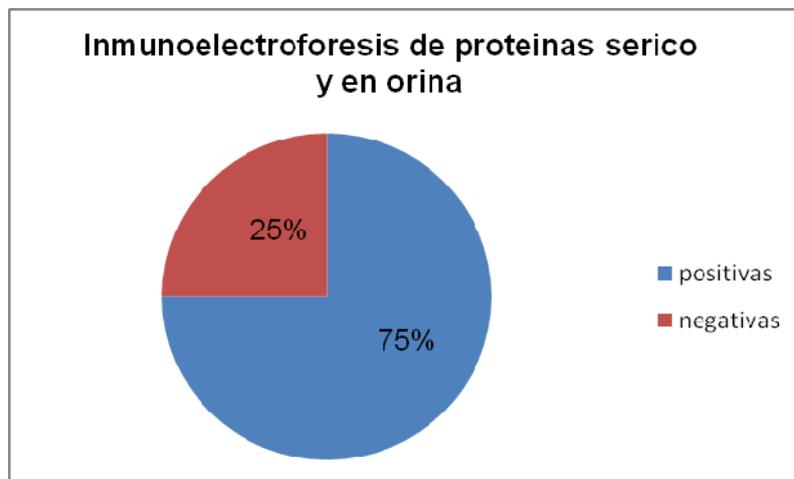
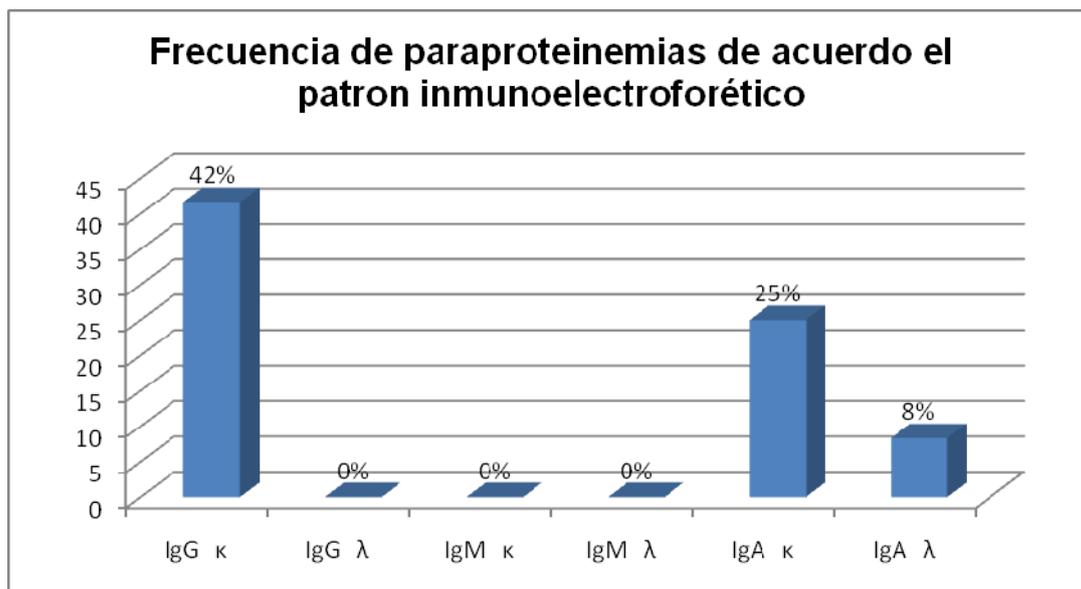
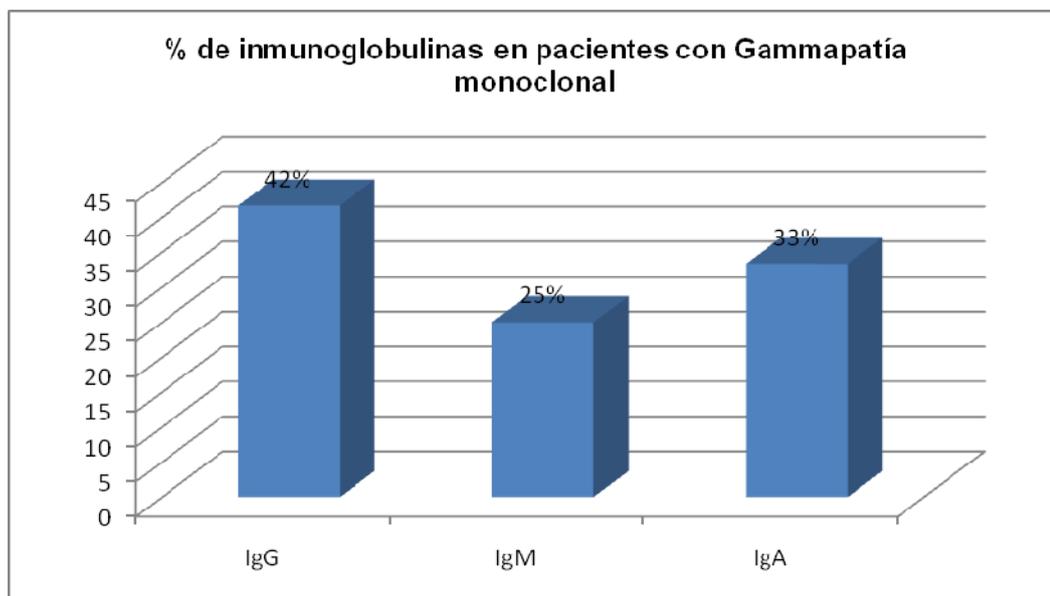


Grafico No.8



En cuanto a la medición de inmunoglobulinas se encontró una elevación más frecuente de tipo IgG que fue en 5 pacientes (42%), seguida por IgA en 4 pacientes (33%) e IgM en 3 pacientes (25%), como se muestra en el gráfico 9.

Gráfico No 9



ANÁLISIS

Este estudio se realizó con el objetivo de valorar la incidencia, manifestaciones clínicas y diagnóstico etiológico de gammapatías monoclonales en un servicio de Medicina Interna.

Las gammapatías monoclonales son enfermedades poco habituales, en nuestro estudio realizado en el Hospital de Especialidades CMN SXXI, se encontró una frecuencia del 2%, con edad media del 62.25 años de edad, que va desde los 33 a 84 años de edad; lo que demuestra que la edad de debut de la mayoría de los pacientes es en la sexta década, lo que indica que los datos de la muestra se encuentran dentro de los rangos de edad esperados, y que a edades menores o mayores a estos rangos son menos frecuentes en el debut de la patología. La mediana fue de 63 años de edad que nos muestra que la distribución de la población es tipo I, pues el mayor número de datos se conglomeran entre los 62 y 63 años de edad, con una DS. de 14 . Esto se fortalece con las referencias internacionales que mencionan una incidencia de 2 a 3% según la literatura, como lo menciona lo publicado por el equipo de RA. Kyle Mayo Clinic Proc 2004;79:859-66, que encontraron una media de edad de 65 años en 578 pacientes diagnosticados en Rochester (Minnesota, Estados Unidos de América). Por otro lado E. Bergón relata que encontró en su estudio (Hospital de Getafe, Madrid) una media de 66 años. En cuanto a género no coincidimos con R. Kyle en que el predominio entre sexos es mayor en hombres, ya que en nuestra población de estudio se encontraron 8 pacientes del género femenino que es el 66%.

En cuanto a la distribución de las diferentes gammapatías, nuestra población no es comparable con la de los autores antes citados, ya que encontramos al Mieloma múltiple como la paraproteinemia más frecuente, pues se encontraron 8 casos, es decir, el 66.6%, no contrastando con lo referido por Kyle donde encuentran a la gammapatía monoclonal de significado incierto como la más frecuente, en un 63% y del 62,4% en el estudio por E. Bergón. Esto pudiera tener una su explicación en la influencia de la raza, como dice H. J. Cohen en su estudio.

Desde el punto de vista del debut clínico, el datos más relevante fue la fatiga que se encontró como síntoma más frecuente referido por los pacientes al ingreso del servicio de Medicina Interna, pues se presentó en 8 pacientes, es decir, en el 66.77%, seguido por pérdida de peso en 7 pacientes, y dolor óseo en 5 pacientes, que constituyen el 58.33% y 41.77% respectivamente. Esto es diferente a lo reportado a la literatura, como lo comenta Konrad Am Fam Physician. 2008;78(7):853-859,860, donde encuentran al dolor óseo como el síntoma más frecuente, encontrándose en el 58% de los pacientes, seguido por fatiga y pérdida de peso en

el 32 y 24% respectivamente, creemos que esto pudo deberse a que la mayoría de los pacientes son de difícil diagnóstico, que son enviados a nuestra unidad para su posterior protocolo de estudio.

Por otra parte, en lo referente al diagnóstico, debe señalarse que la mayoría de las Gammopatías monoclonales se identificaron al hacer estudios de laboratorio y/o gabinete dependiendo de la sospecha diagnóstica, siendo más representativos los estudios por inmunoglobulinas séricas encontrándose una elevación más frecuente de tipo IgG que fue en 5 pacientes (42%), así como por el patrón electroforético, llegando al diagnóstico en 9 pacientes, que es el 75%, en 3 pacientes se llegó al diagnóstico por biopsia, clasificándose inmunológicamente por frecuencia en paraproteinemias de tipo inmunoglobulina IgG con secreción de cadenas ligeras kappa en 5 pacientes (42%), que coincide a lo referido por D. Máiz Suárez en Química Clínica 2006; 25, que menciona 47% para los de inmunoglobulina G, y una frecuencia para el isotipo IgG kappa, con un 33%.

Los resultados de este estudio obligan a tener una alta sospecha clínica de estos padecimientos, ya que es posible que existan más casos y que no se identifiquen ni se informen, esto debido en parte, a que en ocasiones el diagnóstico se vuelve difícil por la capacidad tan amplia de afectar cualquier órgano o tejido.

CONCLUSIONES

De acuerdo al estudio realizado podemos concluir:

1. La Gammapatía monoclonal es un diagnóstico que requiere sospecha clínica para posteriormente realizar estudios de extensión que la confirmen.
2. La medición de inmunoglobulinas tiene una alta sensibilidad en el diagnóstico pudiendo ser el estudio inicial en el caso de sospecha clínica por su accesibilidad y costo.
3. El estudio electroforético es el estudio analítico de elección para la detección de Gammapatías monoclonales, además de que permite su clasificación inmunológica.
4. Considerando que el Mieloma múltiple es la principal gammapatía monoclonal encontrada, se requiere un diagnóstico temprano que permita una mejor estadificación pronóstica.
5. Con los resultados de este estudio se sugiere el desarrollo de estudios subsecuentes que permitan dar seguimiento a las Gammapatías monoclonales reportadas como MGUS y definir su comportamiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joachim M Baehring, Ephraim P Hochberg, Noopur Raje, Matthew Ulrickson and Fred H Hochberg. Neurological manifestations of Waldenström Macroglobulinemia. *Nature clinical practice neurology*. October 2008. Vol 4 No 10.
2. Joan Bladé, M.D. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2765-70.
3. S. Vincent Rajkumar , Martha Q. Lacy, Robert A. Kyle. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Reviews* (2007) 21, 255–265
4. Jed A. Katzel, MD; Parameswaran Hari, MD; David H. Vesole, MD, PhD. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer Journal for Clinicians*. Volume 57 • Number 5 • September/October 2007
5. Justin Y. Kwan, MD Paraproteinemic Neuropathy. *Neurol Clin* 25 (2007) 47–69
6. Colin A. Hutchison, Kolitha Basnayake and Paul Cockwell. Serum free light chain assessment in monoclonal gammopathy and kidney. *Disease. Nature reviews Nephrology*. 5, 621–627 (2009).
7. Alexanian R, Weber D, Liu F. Differential diagnosis of monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 108-113.
8. S. Vincent Rajkumar, MD; Angela Dispenzieri, MD; And Robert a. Kyle, MD. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, Waldenström Macroglobulinemia, AL Amyloidosis, and Related Plasma Cell Disorders: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(5):693-703

9. Keren DF. Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:126–32.
10. Ropper AH, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998;338:1601–7.
11. Mueller PS, Terrel CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: report of 9 cases. *Arch Intern Med* 2002;162:1305-9.
12. Burke A, Cunha, MD, Michael Bouyarden, MD, and Naveed S. Hamid, MD. Fever of unknown origin (FUO) caused by multiple myeloma: The diagnostic value of the Naprosyn test. *Heart Lung*. 2006;35:358 –362.).
13. Konrad C. nau, Md, and William d. leWis, Md. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(7):853-859, 860.
14. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33.
15. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer*. 1991;27(11):1401-1405.
16. Kyle RA. The monoclonal gammopathies. *Clin Chem*. 1994;40(11 pt 2):2154-2161.
17. Jo Caers, Isabelle Vande broek, Hendrik De Raeve, Lucienne Michaux, Fabienne Trullemans, Rik Schots, Ben Van Camp, Karin Vanderkerken. Multiple myeloma – an update on diagnosis and treatment. *European Journal of Haematology*. 81 (329–343) 2008.
18. Stephen M. Korbet and Melvin M. Schwartz. Multiple Myeloma. *J Am Soc Nephrol* 17: 2533–2545, 2006.

19. Sule Sengul, Min Li, Vecihi Batuman. Myeloma kidney: toward its prevention with new insights from in vitro and in vivo models of renal injury. *JNEPHROL* 2009; 22: 17-28.
20. M F Khan, R H Falk. Amyloidosis. *Postgrad. Med. J.* 2001;77;686-693
21. Angela Dispenzieri. POEMS syndrome. *Blood Reviews* (2007) 21, 285–299. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101: 2496–506.
22. Yishay O, Eran E. POEMS syndrome: failure of newly suggested diagnostic criteria to anticipate the development of the syndrome. *Am J Hematol* 2005;79:316–8.
23. Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Miura AB. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1999;14:2370–8.
24. Xavier Leleu , Aldo M. Roccaro, Anne-Sophie Moreau , Sophie Dupire, Daniela Robu , Julie Gay, Evdoxia Hatjiharissi. Waldenstrom Macroglobulinemia. *Cancer* 270 (2008) 95–107.
25. Bergón E, García L. Frecuencia de gammapatías monoclonales en una muestra no seleccionada. *Quim Clin* 1997;16:135-141.
26. D. Máiz Suárez, M^aJ. Bal Alvarado, D. Fraga Gayoso, M^aJ. Bulnes Fernández, A.López Mera, JC. Arroyo Martínez. Incidencia de gammapatías monoclonales en el Área Sanitaria de Lugo durante los años 1994 a 2004. *Química Clínica* 2006; 25 (5)

ANEXO I

Hoja de Recolección de Datos

Folio: _____ Fecha: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Numero de afiliación _____

Género: _____ Ocupación: _____ Teléfono: _____

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

Manifestaciones clínicas:

Dolor óseo: Si () No () Pérdida de peso: Si () No () Polineuropatía: Si () No ()

Mononeuropatía: Si () No () Púrpura no palpable: Si () No ()

Artralgias: Si () No () Fatiga: Si () No () Delirium: Si () No () Disnea: Si () No ()

Fiebre de origen desconocido: Si () No () Esplenomegalia: Si () No ()

Hepatomegalia: Si () No () Linfadenopatía: Si () No () Hematuria: Si () No ()

Hallazgos por laboratorio:

Beta 2 microglobulina sérica: Si () No () Cantidad: _____

Creatinina sérica: Si () No () Cantidad: _____

Urea sérica: Si () No () Cantidad: _____ BUN: Si () No () Cantidad: _____

Cálcio sérico: Si () No () Cantidad: _____

Calcio ionizado: Si () No () Cantidad: _____

Proteínas totales séricas: Si () No () Cantidad: _____

Albumina: Si () No () Cantidad: _____

Globulinas séricas: Si () No () Cantidad: _____

Hemoglobina: Si () No () Cantidad: _____ Plaquetas: Si () No () Cantidad: _____

Viscosidad sérica: Si () No () Cantidad: _____

Velocidad de Sedimentación Globular: Si () No () Cantidad: _____

Proteinuria: Si () No () Hematuria: Si () No ()

Inmunoglobulinas séricas: Si () No ()

Resultados: _____

Tiene Electroforesis de proteínas sérica: Si () No ()

Resultados: _____

Tiene Inmunolectroforesis de proteínas sérica: Si () No ()

Resultados: _____

Tiene Electroforesis de proteínas en orina de 24 hrs: Si () No ()

Resultados: _____

Tiene Inmunolectroforesis de proteínas en 24 hrs: Si () No ()

Resultados: _____

Tiene serie ósea metastásica: Si () No () Hallazgos: _____

Tiene velocidades de conducción nerviosa: Si () No () Resultado: _____

Tiene Frotis de sangre periférica: Si () No ()

Hallazgos: _____

Tiene Aspirado de Médula Ósea: Si () No ()

Hallazgos: _____

Tiene biopsia de algún otro tejido u órgano: Si () No ()

Hallazgos: _____

Cronograma de actividades

CRONOGRAMA	Mar-10	Abr-10	May-10	Jun-10	Jul-10	Ago-10
PREGUNTA DE INVESTIGACION						
REVISION BIBLIOGRAFICA						
DESARROLLO DEL PROTOCOLO						
PRESENTACION AL COMITÉ DE INVESTIGACION						
RECOLECCION DE DATOS						
ANALISIS DE RESULTADOS						
DESARROLLO DEL ESCRITO						
PRESENTACION DE TESIS						