



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

“DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL MIELOMA  
MÚLTIPLE EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL (FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR)”

TITULACIÓN POR TESIS  
QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:  
DRA. BIANCA PAOLA AGUILAR RODEA

TUTOR:  
DR SERGIO ARTURO SÁNCHEZ GUERRERO

COTUTOR:  
DR. YAHVÉ IVÁN LÓPEZ MÉNDEZ

MÉXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



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.

---

Dr. Octavio González Chon  
Director Médico  
Fundación Clínica Médica Sur

---

Dr. Alberto Lifschitz Guinzberg  
Director Académico  
Fundación Clínica Médica Sur

---

Dra. Carmen Zavala García  
Subdirectora Académica  
Fundación Clínica Médica Sur

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS NULA / ALTERNA	22
OBJETIVO	23
VARIABLES	24
TIPO DE ESTUDIO	27
MATERIAL Y MÉTODOS	30
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	34
CONCLUSIÓN	36
ANEXO	37
REFERENCIAS	46

## INTRODUCCIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, con la presencia de una proteína monoclonal en suero y/o en orina, causando daño a órgano blanco, principalmente destrucción ósea, daño renal, alteraciones hematológicas e hipercalcemia.

Afecta a la población adulta mayor de 50 años, con una mediana de edad de 63 años<sup>1</sup>, es más frecuente en hombres con una relación H:M aproximada de 1.4:1; de acuerdo a la OMS representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias de tipo hematológicas<sup>2</sup>, de acuerdo a las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple representa del 4.2 al 7.7% de las neoplasias hematológicas<sup>3</sup>, con una media de sobrevida de 24 a 36 meses.

Las manifestaciones clínicas que caracterizan al MM son la presencia de lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas, estas se deben a alteraciones en los sistemas de redes de citocinas que se encargan de la regulación entre las células plasmáticas y el microambiente medular, resultando en una mayor actividad osteoclástica. La anemia se debe al incremento de las células plasmáticas a nivel de la médula ósea (MO) ocasionando un descenso en el resto de las otras líneas celulares. El daño renal es multifactorial, sin embargo las 2 principales causas son secundarias a la eliminación de cadenas ligeras en orina y a la hipercalcemia<sup>4</sup>.

Para confirmar el diagnóstico de mieloma múltiple, se requiere de la presencia de células plasmáticas anormales en médula ósea, detección y cuantificación de proteína monoclonal y evidencia de daño a órgano blanco.

## MARCO TEÓRICO

### Historia

En 1844 el Dr. Samuel Solley<sup>5</sup> reportó el primer caso de MM en la paciente Sarah Newbury, seis años más tarde, en 1850 el Dr. William Macintyre describió la enfermedad de Thomas Alexander Mc Bean, quien tenía dolor óseo y en su autopsia se encontraron células en la médula ósea compatibles con MM, encontrando además la presencia de una proteína en orina que fue estudiada por el Dr. Henry Bence Jones, dicha proteína se disolvía con el calor y se precipitaba de nuevo con el frío, demostrando que se trataba de cadenas ligeras o proteinuria de "Bence Jones". En 1873 Rustizky<sup>6</sup> introdujo el término de "Mieloma Múltiple" para definir la presencia de múltiples células plasmáticas en lesiones óseas y en 1956 Korngold y Lipari<sup>7</sup> describieron que la proteína de Bence Jones se relacionaba con gammaglobulinas séricas normales así como con proteínas anormales, en su honor, los dos tipos de proteína de Bence Jones se denominaron Kappa (K) y Lambda (λ).

### Epidemiología

El mieloma múltiple representa aproximadamente el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias de tipo hematológicas<sup>2</sup>. Se reporta una mediana de edad al diagnóstico aproximada de 63 años, sin embargo en los últimos años se ha observado un incremento en el número de pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple menores de 50 años de edad, se ha reportado mayor frecuencia en hombres con una relación H:M aproximada de 1.4:1.

La incidencia anual a nivel mundial es de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes; en Estados Unidos esta incidencia anual es de 4 a 5 por cada 100,000 habitantes, reportándose una

incidencia similar en Europa<sup>8</sup>. Se han reportado variaciones en la incidencia de acuerdo al grupo étnico, la incidencia en Afroamericanos y personas de raza negra es de 2 a 3 veces mayor que en personas de raza blanca<sup>9</sup>, también se ha reportado un riesgo menor en asiáticos y mexicanos<sup>10</sup>.

En México existe poca información estadística, pero se estima que la enfermedad es menos frecuente, de acuerdo a las Guías Mexicanas de Mieloma Múltiple del 2009, se aproxima que representa del 4.2 al 7.7% de las neoplasias hematológicas<sup>3</sup>, con una incidencia de 0.4 casos nuevos por cada 100,000 habitantes y una media de supervivencia de 24 a 36 meses.

## **Patogenia**

La patogenia del mieloma múltiple es un proceso complejo y que aun no se conoce del todo, lo que se sabe es que surge de una transformación maligna de las células plasmáticas que derivan del centro post-germinal de la célula B originada en ganglios linfáticos y que posteriormente migra a la médula ósea, la célula plasmática tiene una tasa mitótica baja por lo que se ha propuesto que el microambiente que provee la MO es determinante en la patogenia del MM<sup>11</sup>.

Existe una fase "pre maligna" llamada gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance), esta fase pre maligna se encuentra en más del 3% de la población adulta mayor de 50 años y progresa a MM en 1% por año<sup>12</sup>. El MGUS puede progresar primero a mieloma múltiple asintomático (MM smoldering / MMS), el cual progresa a MM en 10% por año durante los primeros 5 años de seguimiento y 1.5% por año en años subsecuentes.

Esta progresión de MGUS a MMS y finalmente a MM parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas que son el producto de una respuesta de las células plasmáticas

anormales a la estimulación antigénica, dando como resultado una proliferación clonal de células plasmáticas con producción de una inmunoglobulina monoclonal, esta progresión también es debida a los cambios en el microambiente de la médula ósea y cambios citogenéticos, una vez que progresa a MM (sintomático), los pacientes desarrollan síntomas (anemia, lesiones osteolíticas, hipercalcemia y falla renal) en relación con la infiltración de las células plasmáticas.

Las células plasmáticas del MM son inmaduras, usualmente con fenotipo CD56++ en un 70%, esta molécula interviene en la persistencia (homing) de las células en médula y, por lo tanto, está casi ausente en casos avanzados de la enfermedad. Otros antígenos presentes que son específicos de las células plasmáticas son CD38+, CD138+, además se han encontrado otros antígenos en las células de MM como CD117, CD13 y CD33, así como también moléculas de coestimulación involucradas en la activación de linfocitos T y B (CD40 y CD28, en el 70% y 40% de los pacientes con MM, respectivamente<sup>13</sup>), raramente expresan CD19. La mayoría tienen hiperdiploidias y anomalías estructurales cromosómicas como translocaciones o deleciones, principalmente t(11;14), t(6;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20) y del17p13, las cuales influyen en la agresividad del MM.

Dentro de los otros factores que se han descrito que influyen en la patogenia del mieloma múltiple, se encuentran, la expresión de receptores para interleucina 6 (IL-6) de las células plasmáticas, la cual fomenta la expansión y la supervivencia de las células neoplásicas<sup>14</sup>. Existen además moléculas de superficie denominadas TLRs (receptores toll-like) cuya expresión en las células plasmáticas se encuentra incrementada ocasionando proliferación celular, y resistencia a la apoptosis<sup>15</sup>, por otro lado, se ha encontrado que entre el 10-40% de los pacientes con MM tienen mutaciones de N y K-Ras que funcionan como potentes oncogenes propiciando proliferación, diferenciación y decaimiento celular<sup>16</sup>.

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo que se han encontrado en relación al desarrollo de MM son: la predisposición genética, edad avanzada, inmunosupresión y cierta exposición ambiental (radiación, benceno, herbicidas, insecticidas, etc.), así mismo se cree que los factores hormonales juegan un papel importante, ya que las mujeres tienen una prevalencia significativamente más baja en comparación con los hombres.

## **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes son variables, el síntoma más común es el dolor óseo, el cual se presenta hasta en el 80% de los pacientes en algún momento en el curso de la enfermedad. En el 2003 (Kyle RA et al) publicó un estudio con 1,027 pacientes diagnosticados con MM, en ese estudio se determinaron las características clínicas y de laboratorio, encontrando que el 2% de los pacientes eran menores de 40 años, 38% eran mayores de 70 años, con una mediana de edad de 66 años; dentro de las manifestaciones clínicas se encontró que la anemia (<10 g/dL) estaba presente en el 73% de los pacientes, la hipercalcemia ( $\geq 11$ mg/dL) en 13%, un nivel de creatinina sérica >2mg/dL en 19%, un nivel elevado de  $\beta 2$  microglobulina en un 75%, y lesiones osteolíticas en el 69% de los pacientes. El análisis multivariado reveló que la edad, trombocitopenia, albúmina sérica y creatinina fueron los factores pronósticos más significativos<sup>30</sup>.

Todas las manifestaciones clínicas del MM están relacionadas a la infiltración de células plasmáticas en los diferentes órganos afectados.

- La anemia suele ser normocítica normocrómica, se encuentra hasta en el 73% de los pacientes al momento del diagnóstico y hasta en un 97% en algún momento durante el

curso de la enfermedad<sup>27</sup>, dando lugar a fatiga, astenia, adinamia, palidez, palpitaciones, etc. La presencia de anemia es multifactorial, esta es debida al reemplazo de tejido hematopoyético normal por las células plasmáticas y por la interrupción del microambiente de la médula ósea,<sup>17</sup> la eliminación de estas células plasmáticas y la restauración del ambiente normal de la médula ósea pueden dar lugar a la repoblación con estos precursores y reversión de la anemia. Otro mecanismo que influye en la aparición de anemia es el daño renal.

- La creatinina se encuentra elevada en un 30 hasta 50% de los pacientes al momento del diagnóstico<sup>18</sup>, de ellos un 20% tiene cifras mayores a 2 mg/dL; la insuficiencia renal puede ser la manifestación inicial del MM, como resultado del efecto toxico que producen las cadenas ligeras monoclonales en el riñón, principalmente en los túbulos y con menor frecuencia en los glomérulos. Esta nefropatía por cilindros que se asocia al MM, también llamada “riñón de mieloma” es la forma más frecuente de daño renal en estos pacientes, depende de la autoagregación de las cadenas ligeras y de la disminución en su degradación, siendo independiente de su concentración en orina<sup>18</sup>, los pacientes que no secretan cadenas ligeras no están en riesgo de desarrollar riñón de mieloma. La hipercalcemia es la segunda causa más común de daño renal, debido a que altera la capacidad de concentración urinaria, causando vasoconstricción renal, incrementando la diuresis lo que lleva a hipovolemia y daño prerrenal; la orina concentrada y la disminución del flujo urinario, favorece la formación de cilindros e incrementa el daño renal. Existen otros factores menos comunes que influyen en la exacerbación de daño renal como la deshidratación, fármacos nefrotóxicos, etc.

Para evaluar la tasa de filtrado glomerular y definir la falla renal, el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (International Myeloma Working Group) recomienda que se utilice

la fórmula MDRD<sup>19</sup> (Modification of Diet in Renal Disease), la cual utiliza parámetros como edad, género y creatinina sérica ( $\text{TFG: ml/min/1.73m}^2 = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femenino})$ ).

Se ha reportado que los pacientes que se debutan con falla renal aguda, tienen mortalidad cercana al 30%, de igual manera se ha reportado una mortalidad similar en aquellos pacientes con mieloma múltiple y falla renal dependiente de diálisis en los 2 meses posteriores al diagnóstico<sup>20,21</sup>.

- La hipercalcemia se encuentra en el 13-28% de los pacientes con MM al momento del diagnóstico; el calcio ionizado debe ser medido en pacientes asintomáticos que tienen un alto nivel de calcio en suero, esta elevación de calcio sérico puede ser debida a la unión de la proteína monoclonal al calcio y al incremento de factores activadores de osteoclastos tales como la interleucina-6 (IL-6), el factor de crecimiento de hepatocitos y el RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand).
- Las lesiones osteolíticas son características del MM, la presencia de estas lesiones indican el inicio de una actividad maligna. Se cree que la patogenia de estas lesiones está mediada por un desequilibrio entre la actividad de los osteoclastos y osteoblastos, este desequilibrio es causado tanto por un aumento de la actividad osteoclástica, así como una marcada supresión de la actividad osteoblástica, es por eso que las lesiones son puramente líticas y se visualizan mejor en las radiografías simples en comparación con otras metástasis óseas de tumores sólidos que tienden a tener un componente osteoblástico.

Al menos la mitad de los pacientes con MM tienen activación de la vía del factor nuclear kappa beta (NF kappa B), que participa como un factor de transcripción regulando la actividad osteoclástica lo que da como resultado lesiones osteolíticas, mediado por el

RANKL<sup>22</sup>, a mayor expresión de RANKL, menor expresión de osteoprotegerina (OPG), ocasionando resorción ósea y menor actividad osteoblástica<sup>23</sup>

- El dolor óseo está presente al momento del diagnóstico en aproximadamente un 60% de los pacientes y hasta en un 80% en algún momento de la enfermedad el dolor suele ser inducido por el movimiento y no se presenta de noche. También se puede presentar radiculopatía como consecuencia de la compresión de una raíz nerviosa debido a un plasmocitoma paravertebral, puede presentarse además compresión medular debido a un plasmocitoma extramedular o a la fractura de un cuerpo vertebral, esto se llega a presentar hasta en un 5% de los pacientes; se debe sospechar en pacientes con dolor lumbar severo, debilidad, parestesias de miembros pélvicos, o incluso con la presencia de incontinencia.
- Los pacientes con mieloma múltiple son más susceptibles a adquirir infecciones principalmente por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*<sup>24</sup>, siendo una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes; más del 75% de los pacientes presentan una infección grave en algún momento durante el curso de la enfermedad. La predisposición a infecciones en estos pacientes es debida a una disfunción inmune, a una supresión de la función normal de las células plasmáticas y a la hipogammaglobulinemia relacionada tanto con la disminución de la producción como con el incremento en la destrucción de anticuerpos normales.

## Diagnóstico

El diagnóstico de mieloma múltiple requiere de la presencia de células plasmáticas anormales en médula ósea, detección y cuantificación de proteína monoclonal y evidencia de daño a órgano blanco<sup>25</sup> (anemia, hipercalcemia, falla renal y/o lesiones osteolíticas), siendo de utilidad la

mnemotecnia **CRAB** (Calcio, falla Renal, Anemia y Bone/hueso), además los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, linfadenopatía, esplenomegalia, fiebre, etc.

La evaluación clínica de los pacientes con mieloma múltiple incluye una adecuada historia clínica y exploración física en busca de signos compatibles con la enfermedad.

Dentro del abordaje inicial, idealmente se debe solicitar<sup>26</sup>:

- Biometría hemática (BH) con frotis de sangre periférica
- Química sanguínea (QS), electrolitos séricos (ES), deshidrogenasa láctica (DHL), albúmina,  $\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2m$ )
- AMO y biopsia con inmunohistoquímica, citometría de flujo y citogenética
- Electroforesis en suero con cuantificación del componente monoclonal y de inmunoglobulinas.
- Electroforesis en orina de 24 horas con inmunofijación
- Serie ósea metastásica

En la BH además de la anemia, podemos encontrar leucopenia en un 20%, trombocitopenia en un 5%<sup>27</sup>, en el frotis de sangre periférica hasta en un 50% de los casos de puede encontrar la formación de Rouleaux o pila de monedas de los eritrocitos. En la QS y ES podemos documentar elevación de azoados, hipercalcemia e hipoalbuminemia. La fosfatasa alcalina (FA) suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica.

El aspirado de médula ósea (AMO) demuestra y determina la cantidad de células plasmáticas mediante la tinción May-Grünwald Giemsa, requiriendo para el diagnóstico documentar >10% de células plasmáticas anormales, sin embargo este porcentaje puede variar en forma considerable dependiendo de la muestra del aspirado de médula; por este motivo, este parámetro no tiene valor pronóstico<sup>28</sup>.

La presencia de una proteína M en suero o en orina es indispensable para el diagnóstico, esta se encuentra presente hasta en el 97% de los pacientes con MM, el método de elección para detectar el componente M es mediante la electroforesis en acetato de celulosa o agarosa, sin embargo, las cadenas ligeras monoclonales rara vez se identifican en acetato de celulosa por lo que en estos casos, puede ser necesaria la electroforesis de alta resolución en gel de agarosa<sup>29</sup>. El paso que sigue a la detección de la proteína monoclonal es la identificación del isotipo de cadena pesada y ligera mediante inmunofijación, la frecuencia con la que se encuentran estas inmunoglobulinas secretadas son: IgG 52%, IgA 21%, IgD 2%, biclonal 2%, IgM 0.5%, no secretor 3%<sup>30</sup>, cadenas ligeras kappa o lambda 16%, siendo kappa más frecuente que lambda con una relación 2:1, se ha visto que los pacientes que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia significativamente menor a aquellos que secretan cadenas ligeras kappa.

La búsqueda de cadenas ligeras en suero es más sensible que en orina (proteína de Bence-Jones) por la elevada capacidad de catabolismo proteico del riñón. En la electroforesis en orina de 24 horas, primero se realiza una electroforesis y luego se define el tipo de cadena ligera con antisueros específicos anti-kappa y anti-lambda.

Los criterios diagnósticos propuestos por la Clínica Mayo y el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (International Myeloma Working Group) son los siguientes<sup>31,23</sup>: (se requieren los 3 criterios para realizar el diagnóstico)

- ✓ Presencia de una proteína monoclonal en suero > 30g/L y/o en orina
- ✓ Presencia de células plasmáticas en la MO >10% o presencia de un plasmocitoma
- ✓ Presencia de uno o más de los siguientes:
  - Hipercalcemia (calcio >11.5mg/dL)
  - Insuficiencia renal (creatinina >2mg/dL)

- Anemia (hemoglobina < 10g/dL o 2g/dL menor al basal)
- Presencia de lesiones osteolíticas

Por otro lado, existen los criterios propuestos por Southwest Oncology Group (SWOG) los cuales se dividen en criterios mayores y menores. Para el diagnóstico de MM se requiere la presencia de un criterio mayor y un criterio menor o bien tres criterios menores que incluyan los criterios a y b.

✓ Criterios mayores:

- Biopsia con plasmocitoma
- Plasmocitosis medular mayor al 30%.
- Componente monoclonal IgG >3.5g/dL o IgA >2g/dL, o cadenas ligeras en orina > 1gr/d (K o λ)

✓ Criterios menores:

- a) Plasmocitosis en médula ósea 10-30%.
- b) Componente monoclonal IgG <3.5g/dL, IgA <2g/dL o cadenas ligeras en orina <1 gr/d.
- c) Lesiones osteolíticas.
- d) Déficit de Ig normales: IgG <600mg/dL, IgA <100mg/dL, IgM <50mg/dL.

### **Variantes clínicas**

- **MGUS** (Gammapatía monoclonal de significado incierto), como se menciona anteriormente, esta es una etapa premaligna que puede progresar a mieloma múltiple, esta se caracteriza por ser asintomática, no hay signos de enfermedad (anemia, insuficiencia renal, lesiones

osteolíticas ni hipercalcemia), el componente monoclonal es  $<3\text{g/dL}$ , la presencia de células plasmáticas en MO es  $< 10\%$  y no requiere de tratamiento.

- **Mieloma Smoldering (asintomático)**, es una forma poco frecuente, de evolución lenta, en esta variante si presenta un componente monoclonal  $>3\text{g/dL}$  y tiene  $>10\%$  de células plasmáticas en MO, sin embargo, como su nombre lo indica, es asintomático comportándose en este sentido de forma parecida al MGUS y tampoco requiere tratamiento.

- **Mieloma no secretor**: esta variante representa aproximadamente un 3 % de los casos de mieloma, en estos pacientes existe ausencia de proteína M.

- **Leucemia de células plasmáticas**: esta representa entre un 2 a 5 % de los casos de mieloma y se caracteriza por la presencia de más de un 20 % de células plasmáticas en sangre periférica, se puede presentar de forma primaria o aparecer en la evolución de un mieloma (generalmente IgD o IgE). Es una enfermedad agresiva con sobrevida corta.

## **Pronóstico**

Un factor pronóstico es un parámetro que permite conocer la agresividad de una enfermedad. Desde el reconocimiento del MM como enfermedad neoplásica, se han intentado reconocer los factores que indican la gravedad de la enfermedad, es por eso que se han utilizado diferentes escalas pronosticas, una de ellas es el sistema de estadificación Durie-Salmon (DS) propuesta en 1975<sup>32</sup>, este sistema ofrece los parámetros clínicos incluyendo niveles de hemoglobina, calcio sérico, creatinina, proteína M, presencia o ausencia de lesiones osteolíticas, en correlación con la carga tumoral de células de mieloma (la cantidad total de células del mieloma presentes en el organismo), dividiendo a los pacientes en 3 estadios, con carga tumoral de 600 billones/ $\text{m}^2$ , de 600 - 1200 billones/ $\text{m}^2$  y  $>1200$  billones/ $\text{m}^2$ , respectivamente para los estadios I, II y III

(p=0.03 vs 0.01 vs 0.02), además lo subdivide (A/B) según el valor de creatinina, este es el sistema clásico de estadificación y continúa usándose en todo el mundo, sin embargo, es poco práctico, toma en cuenta variables que no siempre se pueden obtener fácilmente.

Cuadro 1

### Durie-Salmon

Estadio	Criterios	
<p style="text-align: center;"><b>I</b></p> <p>Masa tumoral baja</p>	<p>Hemoglobina &gt;10g/dL</p> <p>Calcio sérico &lt;12mg/dL</p> <p>Radiografía (rx) normal o plasmocitoma óseo solitario</p> <p>Producción de componente M:</p> <p style="padding-left: 20px;">- IgG &lt;5g/dL, IgA &lt;3g/dL</p> <p>Proteína de Bence Jones &lt;4g/día</p>	
<p style="text-align: center;"><b>II</b></p> <p>Masa tumoral intermedia</p>	<p>Ni I ni III</p>	
<p style="text-align: center;"><b>III</b></p> <p>Masa tumoral elevada</p>	<p>Hemoglobina &lt;8.5g/dL</p> <p>Calcio sérico &gt;12mg/dL</p> <p>Rx con lesiones osteolíticas avanzadas</p> <p>Producción de componente M:</p> <p style="padding-left: 20px;">- IgG &gt;7g/dL, IgA &gt;5g/dL</p> <p>Proteína de Bence Jones &gt;12g/día</p>	<p><b>A:</b> creatinina sérica &lt;2mg/dL</p> <p><b>B:</b> creatinina sérica &gt;2mg/dL</p>

Con el fin de obtener un mejor sistema de evaluación pronóstica, se estudiaron otros factores pronósticos, un estudio publicado en 1986 (Bataille et al)<sup>33</sup> con una muestra de 147 pacientes con diagnóstico de MM, reportó que la  $\beta_2$  microglobulina era un importante indicador pronóstico con una p<0.0001 y al combinarla con los niveles séricos de albúmina, presentaba un mejor indicador pronóstico que el sistema clásico de DS, a partir de entonces se realizaron estudios

con  $\beta 2$  microglobulina como valor pronóstico. En 2005 el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (Greipp et al)<sup>34</sup> publicó un estudio multicéntrico, desarrollando un nuevo sistema de estadiaje “Sistema Internacional de Estadificación” (ISS) por sus siglas en inglés, recolectando datos clínicos y de laboratorio de 10,750 pacientes con diagnóstico de MM sintomático procedentes de 17 instituciones, incluyendo pacientes de América del Norte, Europa y Asia. Los factores pronósticos fueron evaluados mediante análisis estadísticos, revelando que la combinación de  $\beta 2$  microglobulina y albúmina sérica eran además importantes factores de riesgo independientes de mortalidad con los que se pudo clasificar a los pacientes en 3 estadios (Cuadro 2) más simple, de mayor poder y mucho más reproducible, el sistema ISS ha sido validado y ha mostrado efectividad en pacientes de América del Norte, Europa y Asia, en pacientes mayores y menores de 65 años, en aquellos pacientes que reciben tratamiento estándar, en pacientes con trasplante de médula ósea autólogo y en aquellos tratados con las nuevas terapias; en comparación con Durie-Salmon, es una clasificación simple, basada en variables sencillas ( $\beta 2m$  y Albúmina) y actualmente es la más utilizada.

Cuadro 2

### Sistema Internacional de Estadificación (ISS)

Estadio	Parámetros	Mediana de supervivencia en meses
I	$\beta 2$ microglobulina en suero <3.5mg/L Albúmina sérica $\geq$ 3.5g/dL	62
II	Ni I ni III	44
III	$\beta 2$ microglobulina en suero >5.5mg/L	29

La albúmina es la proteína más abundante en el plasma y tiene importantes funciones biológicas, los pacientes con neoplasias y trastornos crónicos frecuentemente presentan hipoalbuminemia, que se ha relacionado con un efecto inhibitorio de la síntesis hepática de albúmina mediada por citocinas, principalmente TNF- $\alpha$  e IL-6. La IL-6 es secretada por las células estromales de la médula ósea en respuesta a la adhesión de células de mieloma y tiene importantes efectos en la proliferación y supervivencia de las células de mieloma. En pacientes con MM se encuentran niveles plasmáticos elevados de IL-6, que se han correlacionado con etapas avanzadas de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la supervivencia<sup>3536</sup>. Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con MM la hipoalbuminemia podría ser un marcador biológico de la actividad de estas dos citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6) explicando así su valor pronóstico.

La  $\beta$ 2 microglobulina es un péptido constituido por aproximadamente 100 aminoácidos, sintetizado por todas las células nucleadas del organismo, asociada a diversas proteínas de membrana entre las que destacan los antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH-I), específicamente es la subunidad más pequeña de la molécula del CMH-I y es necesaria para el transporte de las cadenas pesadas de clase I del retículo endoplásmico a la superficie celular.

La  $\beta$ 2 microglobulina se filtra en su totalidad por el glomérulo, se reabsorbe un 95% en el túbulo contorneado proximal en donde se cataboliza enzimáticamente, mientras que el resto se elimina por la orina. El incremento de los niveles séricos de  $\beta$ 2 microglobulina se debe a la disminución de la filtración glomerular ó por aumento de la síntesis, lo que ocurre en situaciones en las que existe un desequilibrio en los mecanismos de regulación del sistema inmune, infecciones virales y otras neoplasias.

En combinación con los parámetros clínicos de rutina como la hemoglobina, creatinina, calcio, albúmina; la  $\beta$ 2 microglobulina juega un papel importante en el MM, la actividad de las células

plasmáticas aumenta, ocasionando incremento en la excreción de  $\beta_2m$  a la circulación como mecanismo de defensa para tratar de disminuir la cantidad de células malignas en crecimiento, mostrando una gran correlación con la carga tumoral, por lo que se ha considerado uno de los factores pronósticos de la enfermedad, es por eso que el aumento de esta proteína ha servido como base para crear sistemas de estadificación y seguimiento de la enfermedad, sin embargo no solo se eleva en MM, también se eleva cuando existe falla renal<sup>37</sup>.

Existen otros factores que influyen en el pronóstico, como el número de anormalidades citogenéticas, que incluyen hiperploidias y deleciones detectadas mediante el método de FISH (fluorescence in situ hybridization), el 20% de los pacientes con mieloma presentan deleción del cromosoma 13, un 15% t(4;14), del 6-8% t(14;16), t(14;20) t(14;20) y un 10% deleción 17p13.

En base a los hallazgos de citogenética al diagnóstico en el MM, se pueden establecer una serie de grupos de riesgo que darán una información de la supervivencia estimada del paciente<sup>38,39</sup>.

- Riesgo estándar → t(11;14), t(6;14)
- Riesgo intermedio → t(4;14), Deleción 13q
- Riesgo alto → t(14;16), t(14;20), Deleción 17p13

Otros factores que influyen son: el estado funcional de los pacientes, niveles séricos del receptor soluble de IL-6, proteína C reactiva, factor de crecimiento de hepatocitos, etc.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El mieloma múltiple es una enfermedad que se presenta con importantes manifestaciones clínicas que ocasionan gran incapacidad y repercuten en la calidad de vida de estos pacientes. En nuestro país existe poca información con respecto al mieloma múltiple, características clínicas, bioquímicas y su frecuencia.

## **JUSTIFICACION**

El mieloma múltiple ocasiona incapacidad y una gran mortalidad, representando el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las neoplasias de tipo hematológicas, sin embargo, en México existe poca información en cuanto a la descripción y frecuencia de sus características clínicas y bioquímicas.

### **HIPÓTESIS NULA**

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas del mieloma múltiple encontradas en un centro de tercer nivel, son diferentes a las reportadas en la literatura mundial.

### **HIPÓTESIS ALTERNA**

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas del mieloma múltiple encontradas en un centro de tercer nivel, son similares a las reportadas en la literatura mundial.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Conocer la frecuencia, principales manifestaciones clínicas y bioquímicas en pacientes diagnosticados con mieloma múltiple, así como reportar el número de defunciones que se presentaron en un periodo de 6 años en un centro de tercer nivel (Fundación Clínica Médica Sur).

## VARIABLES

### NIVELES SÉRICOS DE HEMOGLOBINA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de hemoglobina en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de hemoglobina  $<10\text{g/dL}$

Unidad de medición: Cuantitativa

### NIVELES SÉRICOS DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de la hemoglobina contenida en un eritrocito

Definición Operacional: Presencia de niveles  $<26.3\text{pg}$  o  $>33.8\text{pg}$

Unidad de medición: Cuantitativa

### NIVELES SÉRICOS DE PLAQUETAS

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de plaquetas

Definición Operacional: Presencia de niveles  $<150 \times 10^9/\text{L}$

Unidad de medición: Cuantitativa

### NIVELES SÉRICOS DE LEUCOCITOS

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de leucocitos en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de leucocitos  $<4.5$  o  $>11 \times 10^9/\text{L}$

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE CREATININA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de creatinina en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de creatinina >2mg/dL

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE NITROGENO UREICO

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de BUN en sangre

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE CALCIO

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de calcio en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de calcio >11.5mg/dL

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE DESHIDROGENASA LÁCTICA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de DHL en sangre

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE $\beta$ 2 MICROGLOBULINA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de  $\beta$ 2 microglobulina en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de hemoglobina  $>3.5\text{mg/L}$

Unidad de medición: Cuantitativa

## NIVELES SÉRICOS DE ALBÚMINA

Tipo de variable: Cuantitativa

Definición Conceptual: Medición de niveles de albúmina en sangre

Definición Operacional: Presencia de niveles de albúmina  $<3.5\text{g/dL}$

Unidad de medición: Cuantitativa

## EDAD

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del ingreso en el expediente.

Unidades de medición: Años cumplidos.

## GÉNERO

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Definición conceptual: Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple en un periodo comprendido entre 1º de enero del 2008 al 31 de diciembre 2013 en la Fundación Clínica Médica Sur.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que cuenten con expediente clínico con los datos bioquímicos completos.
3. Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos para MM durante el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013 en la Fundación Clínica Médica Sur.

### EXCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Pacientes que no cuenten con expediente clínico y que tengan datos bioquímicos incompletos.
3. Pacientes que no reúnan los criterios diagnósticos de MM durante el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013 en la Fundación Clínica Médica Sur.
4. Pacientes con diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto o diagnóstico de Mieloma Múltiple asintomático.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos y se realizó recolección de las variables de pacientes con diagnóstico de Mieloma múltiple en la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo comprendido del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013, con la finalidad de conocer las características clínico-bioquímicas. Mediante la utilización de nuestro instrumento de investigación (*Anexo 1*), se obtuvo la información de manera retrospectiva de los expedientes y se obtuvieron las siguientes variables:

- Género
- Edad al diagnóstico
- Variables bioquímica (hemoglobina, VCM, HCM, plaquetas, leucocitos, creatinina, BUN, calcio sérico, DHL,  $\beta 2$  microglobulina y albúmina)
- Cálculo de la tasa de filtración glomerular con la fórmula MDRD (TFG:  $\text{ml/min/1.73m}^2 = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femenino})$ ).
- Manifestaciones clínicas iniciales (astenia, fatiga, dolor óseo, insuficiencia renal aguda, fracturas (fx) patológicas, compresión radicular)
- Presencia o ausencia de lesiones osteolíticas
- Comorbilidades (DM2, HAS, tabaquismo, artritis reumatoide)
- Tipo de proteína monoclonal (IgG, IgA, IgE, cadenas ligeras K,  $\lambda$ )
- Defunción y causa de la misma

Se creó una base de datos utilizando hojas de cálculo en Excel de Microsoft Office 2011. Se utilizó estadística descriptiva, se calcularon frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central, media, mediana, rangos máximo y mínimo.

Las variables dimensionales fueron expresadas en medianas y rangos máximo-mínimo. Todos los datos fueron procesados en SPSS versión 20.0 para Mac.

Las actividades arriba mencionadas se distribuyeron en el tiempo de la siguiente manera:

Actividad semanal	Abril Semana 1-2	Abril Semana 3-4	Mayo Semana 1-2	Mayo Semana 3-4	Junio Semana 1-2	Junio Semana 3-4	Julio Semana 1-2	Julio Semana 3-4
Realización del Marco Teórico	X	X						
Aprobación del Protocolo de Tesis			X	X				
Recopilación de la información de los expedientes					X			
Realización de Base de Datos						X		
Resultados y Análisis Estadístico							X	
Presentación del Trabajo Final								X

## RESULTADOS

En el periodo del 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013, se encontraron 45 registros de pacientes vistos en la Fundación Clínica Médica Sur con diagnóstico al ingreso de probable Mieloma Múltiple, 5 expedientes no fueron localizados en archivo clínico, 3 expedientes de pacientes tuvieron diagnóstico final de MGUS y 2 no contaban con resultados de laboratorio por lo que no se pudo comprobar el diagnóstico de MM. Al final se revisaron 35 expedientes de pacientes con diagnóstico de MM.

De los 35 expedientes revisados, la distribución según el género en la población total tuvo un discreto predominio en mujeres con una relación H:M 1:1.05, el porcentaje correspondiente al género femenino fue 51% (18), género masculino 49% (17) (*ver gráfica 1*). La mediana de edad al diagnóstico fue de 61 años con un rango de 40 a 87 años, la mayor incidencia fue entre los 61 y 70 años (37%), 9% de los pacientes fueron mayores a 80 años (*ver gráfica 2/ tabla 1*). Se observó una media de supervivencia de 21 meses (*ver gráfica 11*).

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron principalmente la presencia de dolor óseo en un 60%, astenia, adinamia en el 14%, fracturas patológicas en el 17% de los pacientes y compresión radicular en 1 paciente (*ver gráfica 3*).

En cuanto a las variables bioquímicas encontradas inicialmente, se observó que la mediana de hemoglobina fue 10.9g/dL (*ver tabla 3*) con un rango entre 5.1g/dL a 13.1g/dL, encontrando anemia (Hb <10g/dL) en un 37% de los pacientes, de los cuales Hb < 8g/dL estaba presente en el 17% (*ver gráfica 4*). La mediana de VCM y HCM fue 95.3fL y 32.1pg respectivamente, sin embargo, de los pacientes con anemia (37%), el 50% presentó anemia de tipo macrocítica, el 42% anemia normocítica y solo un 8% anemia microcítica. La mediana de creatinina al

diagnóstico fue de 1.01mg/dL, un valor de creatinina > 2mg/dL se encontró en el 26% de los pacientes (*ver gráfica 7*), la tasa de filtración glomerular fue calculada mediante la fórmula MDRD (TFG: ml/min/1.73m<sup>2</sup> = 186 x (creatinina sérica)<sup>-1.154</sup> x (edad)<sup>-0.203</sup> x (0.742 si femenino), obteniendo una mediana de 74ml/min, y una TFG al diagnóstico > 90 en el 34% y < 60 en un 46% de los pacientes, dentro de los cuales, se encontró que una TFG <15 estaba presente en el 20% de los pacientes (*ver gráfica 8*). La mediana de calcio sérico corregido fue 9.6mg/dL, la hipercalcemia definida según los criterios diagnósticos propuestos por la Clínica Mayo y el Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (Ca >11.5mg/dL) se encontró al inicio en solo el 24% de los pacientes (*ver gráfica 5*) y la presencia de lesiones líticas se reportó en el 80% de los pacientes (*ver gráfica 6*).

Se analizaron otras variables bioquímicas como la cifra de plaquetas, encontrando trombocitopenia en un 29%, con una mediana de 204,000, leucopenia en un 35% de los pacientes con una mediana de 6,000 (*ver tabla 3*). En cuanto a las variables bioquímicas que influyen en el pronóstico de los pacientes con MM, se registraron niveles de albúmina sérica en 33 pacientes con una mediana de 3g/dL y niveles de β2 microglobulina en 25 pacientes con una mediana de 5.1mg/L, de los cuales un 73% cursaban con hipoalbuminemia (albumina <3.5g/dL) y una elevación significativa de β2 microglobulina (β2m >3.5mg/L) en el 64% de los pacientes (*ver tabla 3*). En cuanto al Sistema Internacional de Estadificación (ISS) el 20% de los pacientes se estadificaron como estadio I, el 32% como estadio II y la gran mayoría de los pacientes (48%) presentaban un estadio III (*ver gráfica 9*).

En cuanto al tipo de proteína M reportada en 27 pacientes, se encontró un predominio del isotipo IgG K (41%), seguido de IgG λ en el 18%, cadenas libres K en un 18%, IgA λ 7% y IgE λ 4% (*ver tabla 4*).

Las comorbilidades que se encontraron en los pacientes fueron, hipertensión arterial sistémica (HAS) en el 34%, tabaquismo en un 20%, Diabetes Mellitus (DM2) en el 11% y encontrando Artritis Reumatoide (AR) en el 9% de los pacientes (*ver tabla 2*). Durante el periodo de tiempo de este estudio, se documentaron 11 defunciones que corresponden al 31% de los pacientes (*ver gráfica 10*), de estas, el 63% fue debido a infecciones y/o sepsis. Aunque no se evaluó el tratamiento, se encontró que 3 pacientes fueron sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La Fundación Clínica Médica Sur, es un hospital privado de tercer nivel en donde se observan patologías de subespecialidad, por lo que se pudo recolectar una muestra de 35 pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el período del 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013.

Los resultados epidemiológicos mostraron una distribución de género con un discreto predominio en el género femenino (51%), contrario a lo que se reporta en otros estudios en donde se reporta un predominio en el género masculino con una relación H:M 1.4-1. De forma similar a lo que ocurre en otros países que reportan una mediana de edad de 58 a 70 años de edad, en nuestra población la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 61 años y una mediana de supervivencia de 21 meses en las 11 defunciones reportadas (31%).

Este estudio se comparó con el estudio publicado en el 2003 (Kyle RA et al), en donde se determinaron las características clínicas de 1,027 pacientes con diagnóstico de MM; en dicho estudio se reportó la presencia de anemia en el 73% de los pacientes con un predominio de

anemia de tipo normocítica normocrómica y en este estudio se encontró que la anemia solo estaba presente al inicio del diagnóstico de MM solo en el 37% de los pacientes, de los cuales el 50% presentó anemia macrocítica, el 42% anemia normocítica normocrómica; otra de las variables reportadas fue la presencia de hipercalcemia ( $\geq 11$ mg/dL), la cual se ha reportado se encuentra presente en un 13 a 28% de los pacientes, en nuestro estudio encontramos resultados similares a lo antes publicado con una hipercalcemia ( $>11.5$ mg/dL) presente en el 24% de los pacientes; niveles elevados de creatinina sérica ( $>2$ mg/dL) en el estudio (Kyle RA et al) se reportó en el 19%, (Alexanian et al)<sup>40</sup> en el 18% y en (Bladé et al)<sup>41</sup> en el 22.2%, en nuestro estudio en un 26%, una tasa de filtrado glomerular  $<60$  se encontró hasta en el 46% de los pacientes; el nivel elevado de  $\beta 2$  microglobulina en un 75% en el estudio (Kyle RA et al), mientras que en nuestro estudio se encontró dicha elevación ( $>3.5$ mg/L) en el 64%.

La presencia de lesiones osteolíticas son características del MM e indican inicio de una actividad maligna, esta se ha reportaron hasta en el 69% de los pacientes, en nuestro estudio se encontró en el 80% de los pacientes al inicio del diagnóstico.

Una parte muy importante es conocer con que síntomas debutan los pacientes y que es lo que hace que acudan al médico, se ha reportado como principal síntoma la presencia de dolor óseo, el cual está presente al momento del diagnóstico en aproximadamente 60% de los pacientes y hasta 80% en algún momento de la enfermedad, en nuestro estudio se encontró presente en el 60% de los pacientes, por otro lado aunque la presencia de compresión de una raíz nerviosa es una manifestación poco común, se llega a presentar en un 5% de los pacientes, en nuestro estudio se encontró en el 3% de los pacientes como síntoma principal presentando datos de incontinencia urinaria. La siguiente manifestación clínica inicial fue la presencia de fracturas patológicas seguido de fatiga.

La frecuencia con la que se encuentran las inmunoglobulinas secretadas son: IgG 52%, IgA 21%, IgD 2%, biclonal 2%, IgM 0.5%, no secretor 3%, cadenas ligeras kappa o lambda 16%, siendo kappa más frecuente que lambda con una relación 2:1, en nuestro estudio se encontró un predominio de inmunoglobulina secretada de tipo IgG K, la cual se encontró en el 41% de los pacientes.

También se ha documentado que los pacientes con MM son más susceptibles a adquirir infecciones, siendo una de las principales causas de mortalidad; más del 75% de los pacientes presentan una infección grave en algún momento durante el curso de la enfermedad, en nuestro estudio encontramos que del total de defunciones (31%), el 63% de esas defunciones fue secundario a infección y/o sepsis.

Este estudio tiene limitaciones debido a que fue un análisis retrospectivo y la información se encontró incompleta en algunos expedientes. Debido a que el mieloma múltiple es una enfermedad poco prevalente, la muestra analizada en este estudio fue adecuada y hubo poca variabilidad con lo reportado en la literatura, por lo que este estudio sirve como herramienta a fin conocer la realidad epidemiológica del MM en nuestro país.

## **CONCLUSIÓN**

En este análisis descriptivo se encontró que las características clínicas y bioquímicas de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en la Fundación Clínica Médica Sur son similares a lo reportado en la literatura a nivel mundial.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

Registro	Edad	Género	Síntoma inicial	Hemoglobina	VCM	HCM	Plaquetas	Leucos	Creatinina	BUN	TFG	Calcio	DHL	$\beta$ 2m	Albúmina	ISS	Lesiones líticas	Tipo de MM	Comorbilidades	Fecha de defunción	Causa de defunción	

VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, TFG: tasa de filtrado glomerular, DHL: deshidrogenasa láctica,  $\beta$ 2m: beta 2 microglobulina, ISS: Sistema Internacional de Estadificación, MM: mieloma múltiple.

## ANEXO 2

**Tabla 1.** Características demográficas (N=35)

<b>Factor</b>	<b>Pacientes (%)</b>
Edad (años)	
40 - 50	5 (14)
51 - 60	9 (26)
61 - 70	13 (37)
73 - 80	5 (14)
> 80	3 (9)
Mediana	61
Hombre	64
Mujer	61
Rango	40 - 87
Sexo	
Hombre	49
Mujer	51

**Tabla 2.** Comorbilidades (N=35)

	<b>Pacientes (%)</b>
DM2	4 (11)
HAS	12 (34)
AR	3 (9)
Tabaquismo	7 (20)

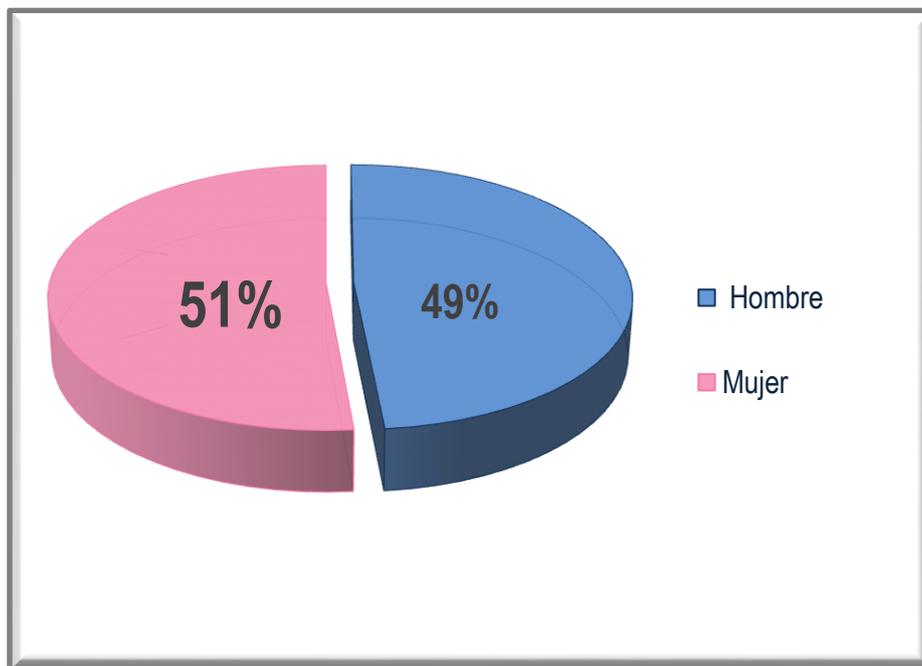
**Tabla 3.** Características bioquímicas

	<b>Pacientes</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>	<b>Resultados</b>	<b>%</b>
Hemoglobina (g/dL)	35	10.9	5.1 - 13.1	< 8	17
				8-10	20
				10-12	34
				>12	29
VCM fL	34	95.3	109.6 - 53.5	< 80	6
				> 96	41
HCM pg	34	32.1	15.2 - 36.7	< 27	9
				> 32	50
Plaquetas	34	204	9,000 - 722,000	<150,000	29
				>150,000	71
Leucocitos	34	6,000	1,500 - 34,600	< 4.5	35
				> 10	18
Calcio corregido (mg/dL)	34	9.6	7.2 – 17.5	< 11.5	76
				>11.5	24
Albúmina sérica (g/dL)	33	3	1.8 – 3.6	<3.5	73
				>3.5	27
$\beta$ 2 microglobulina (mg/L)	25	5.1	1.6 – 33	<3.5	64
				>3.5	36
Creatinina (mg/dL)	35	1.01	0.35 - 13	< 2	74
				< 2	26
DHL UI/L	31	158	98 - 609	>333	13

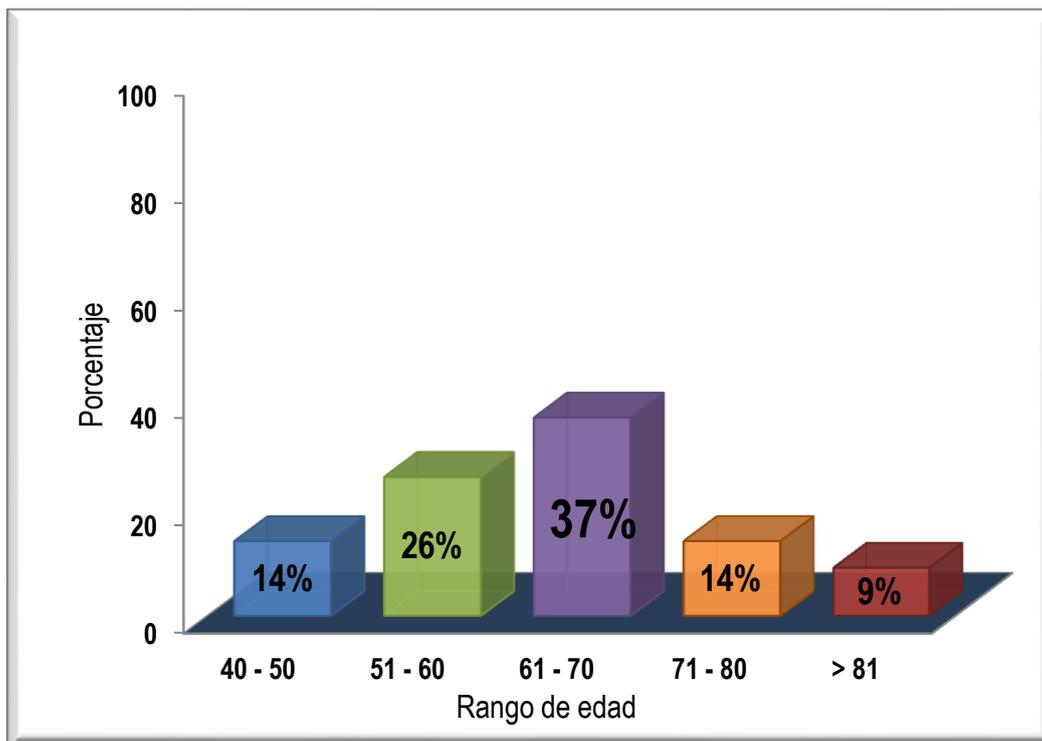
**Tabla 4.** Tipos de proteína monoclonal (N=27)

<b>Tipo</b>	<b>Pacientes (%)</b>
IgG K	11 (41)
IgG $\lambda$	5 (18)
IgA K	0 (0)
IgA $\lambda$	2 (7)
IgE $\lambda$	1 (4)
Cadena libre K	4 (15)
Cadena libre $\lambda$	4 (15)

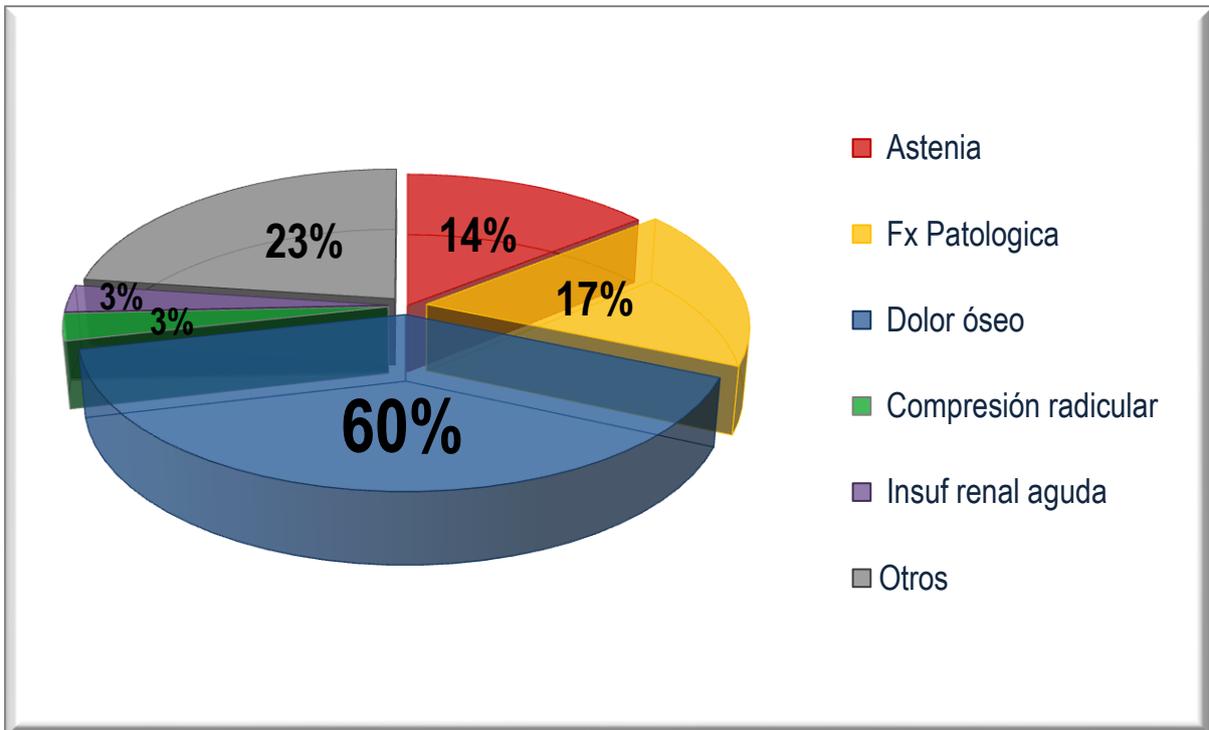
**Gráfica 1.** Distribución por género (N=35)



**Gráfica 2.** Distribución por edad (N=35)

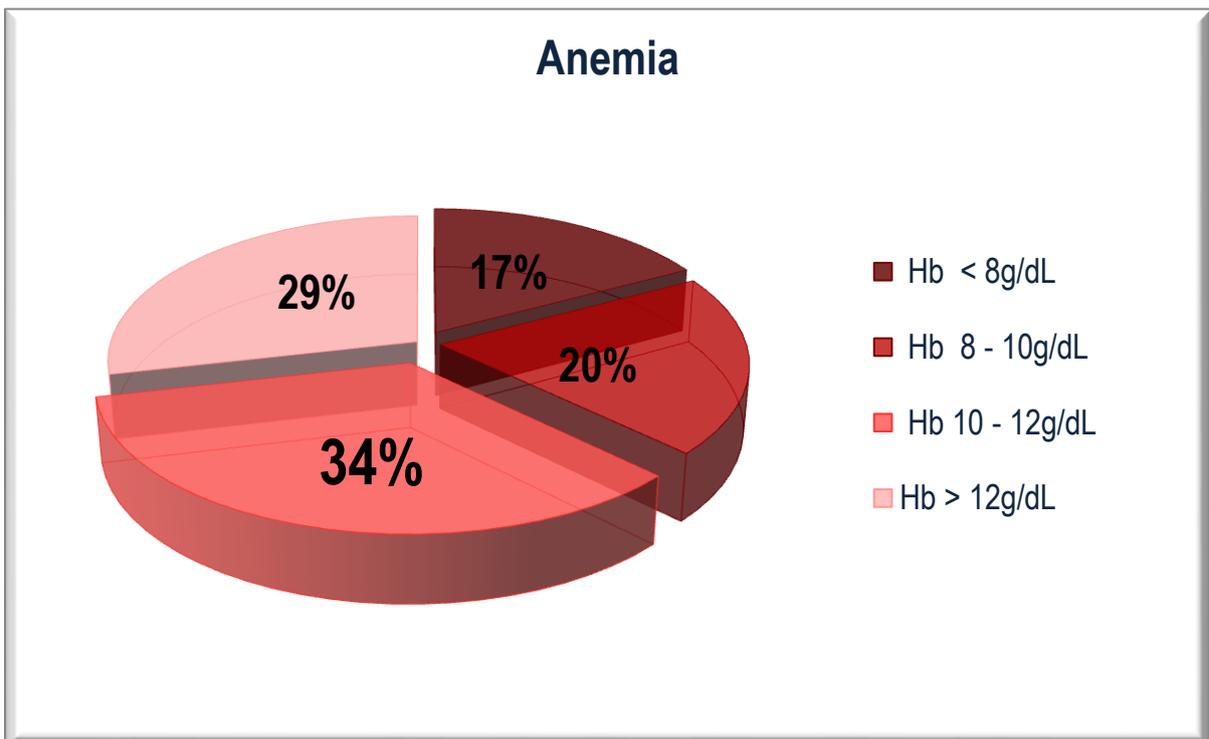


**Gráfica 3.** Manifestaciones clínicas (N=35)

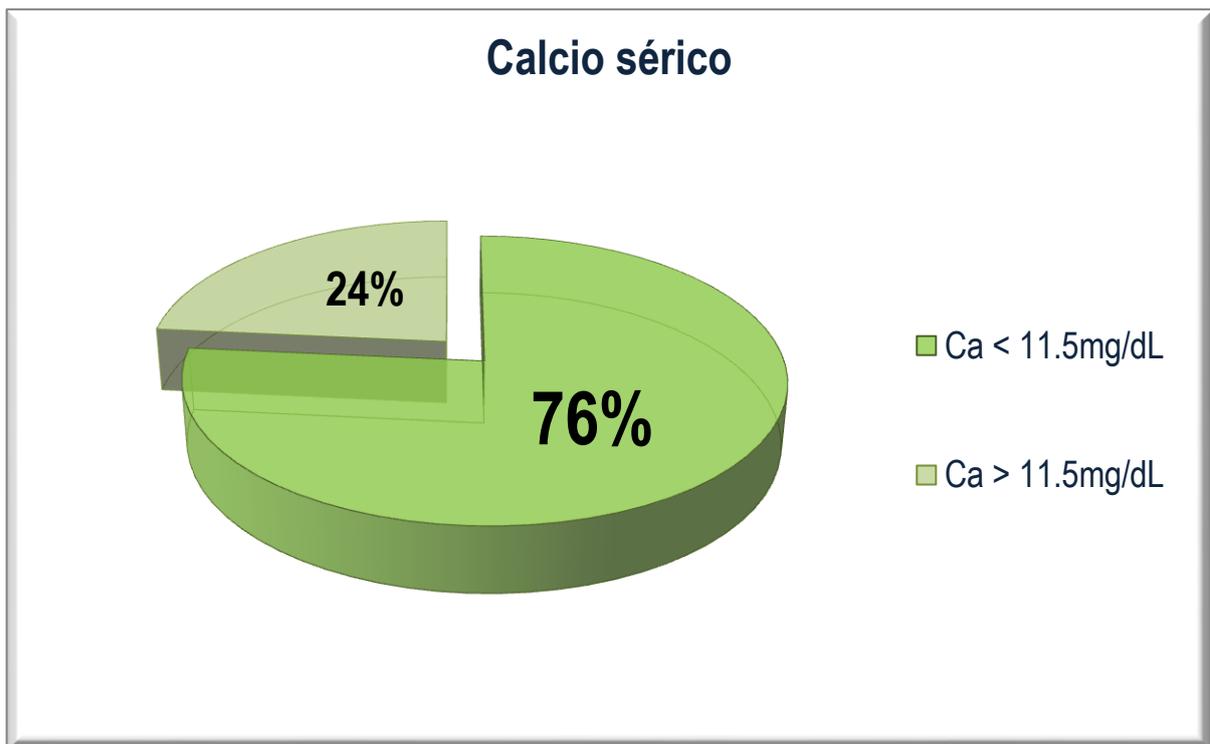


Alteraciones bioquímicas

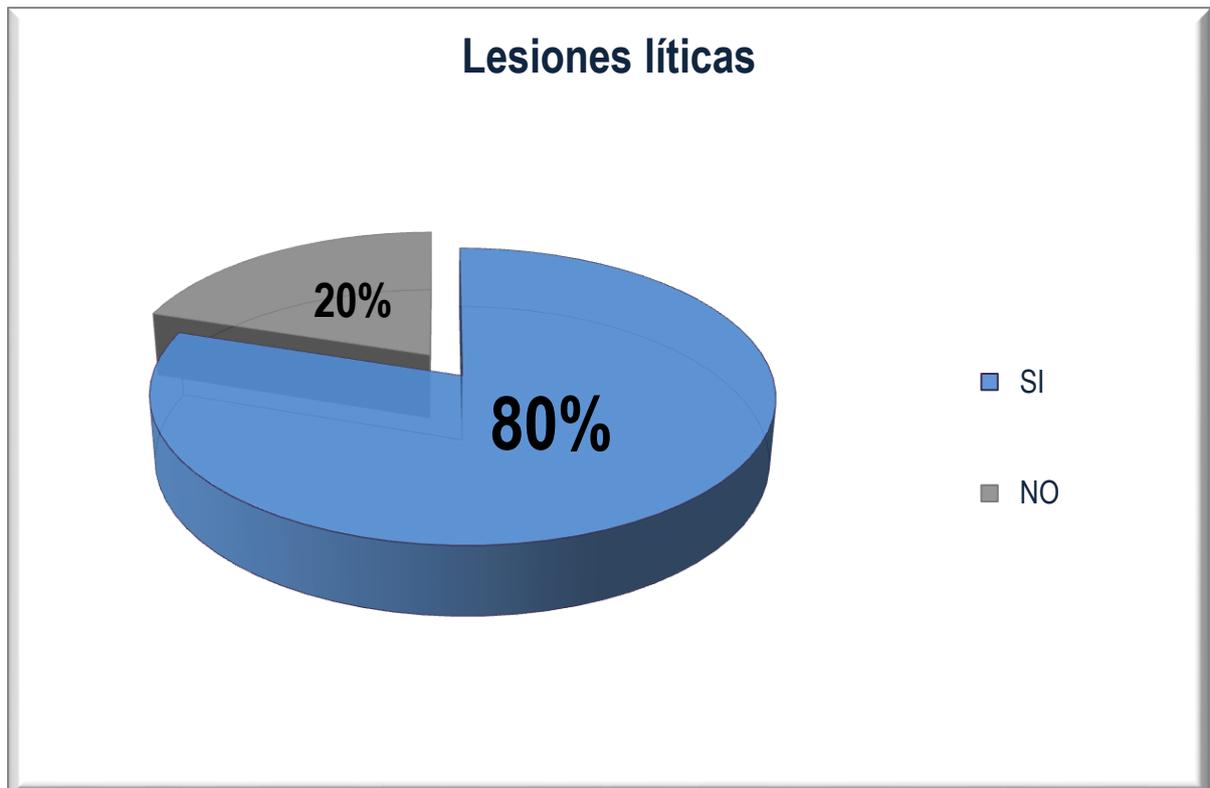
**Gráfica 4.** (N=35)



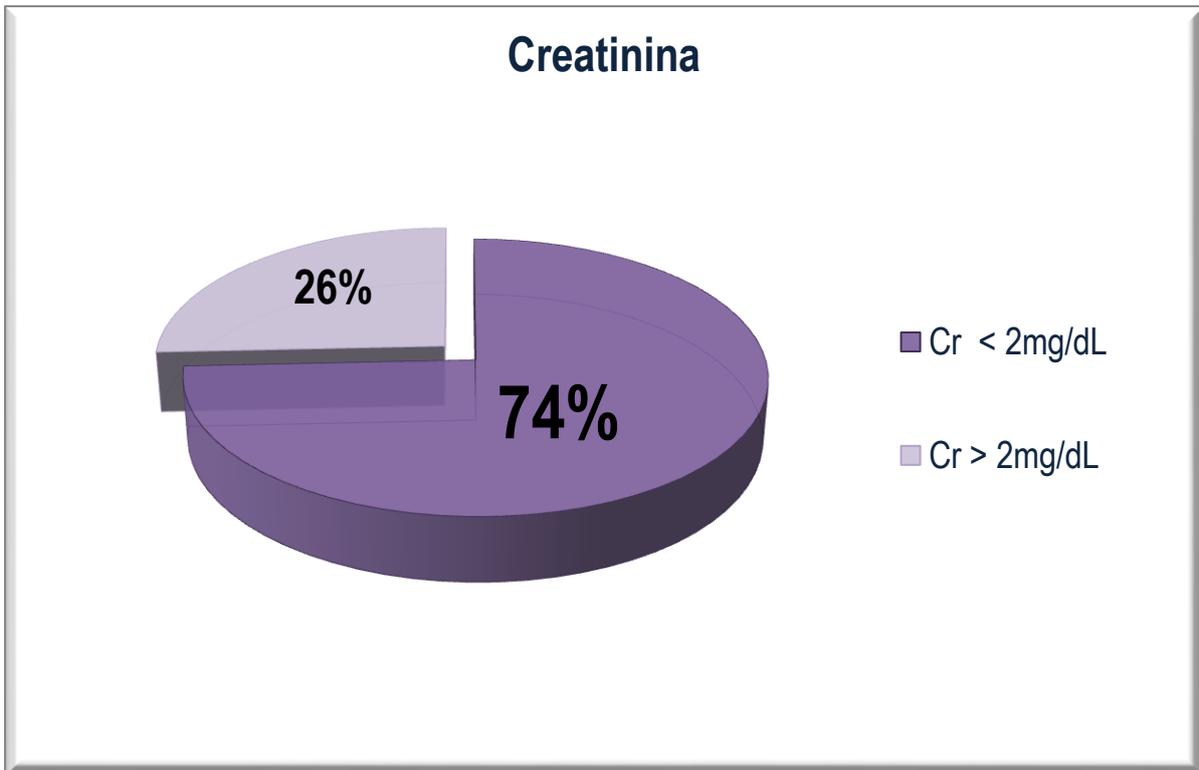
Gráfica 5. (N=34)



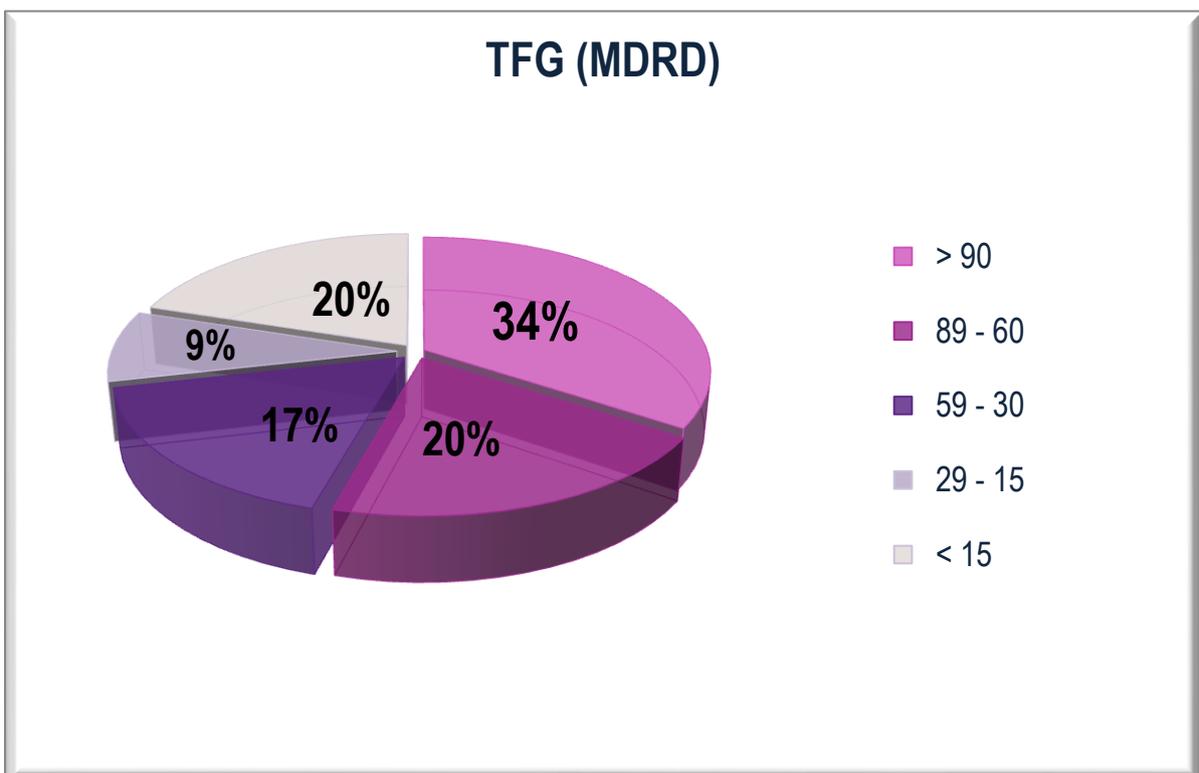
Gráfica 6. (N=35)



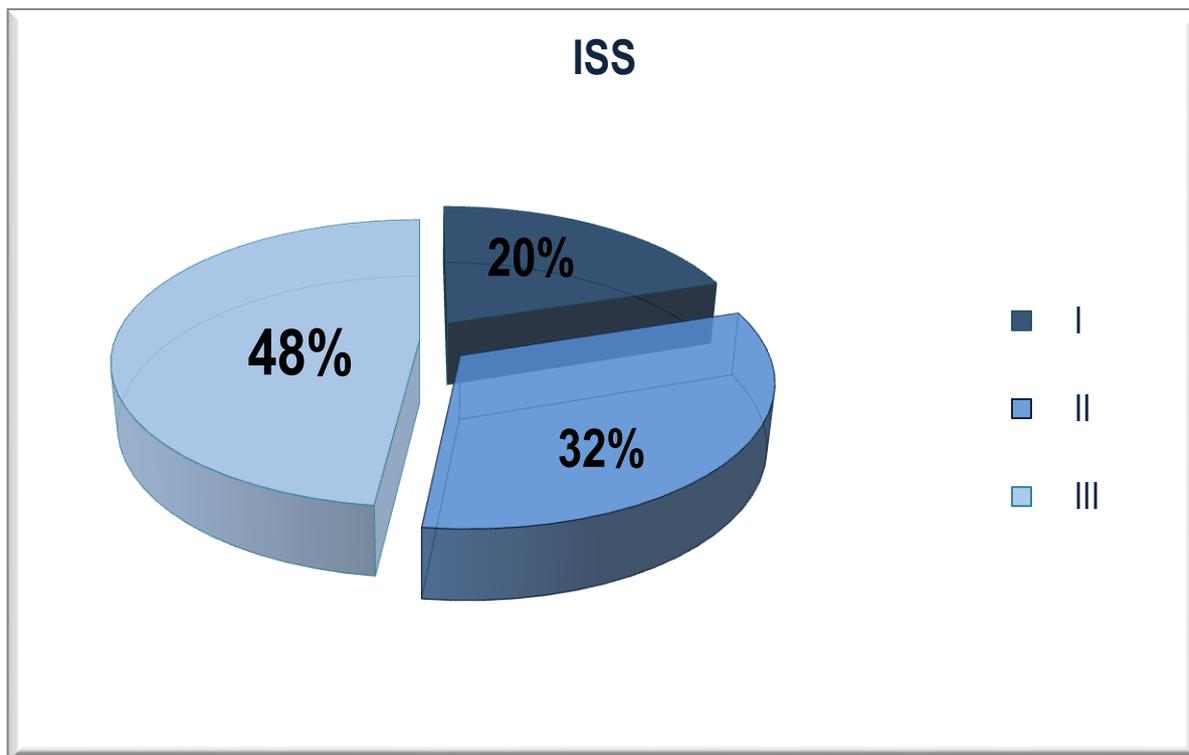
Gráfica 7. (N=35)



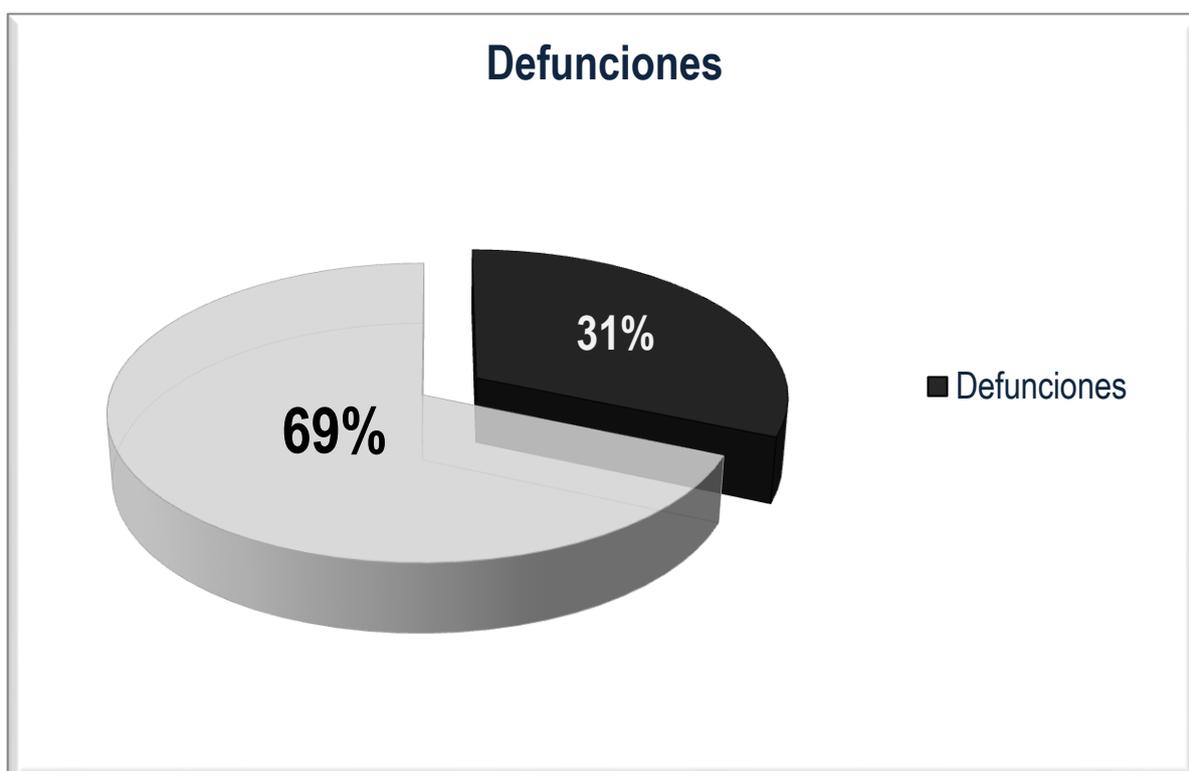
Gráfica 8. (N=35)



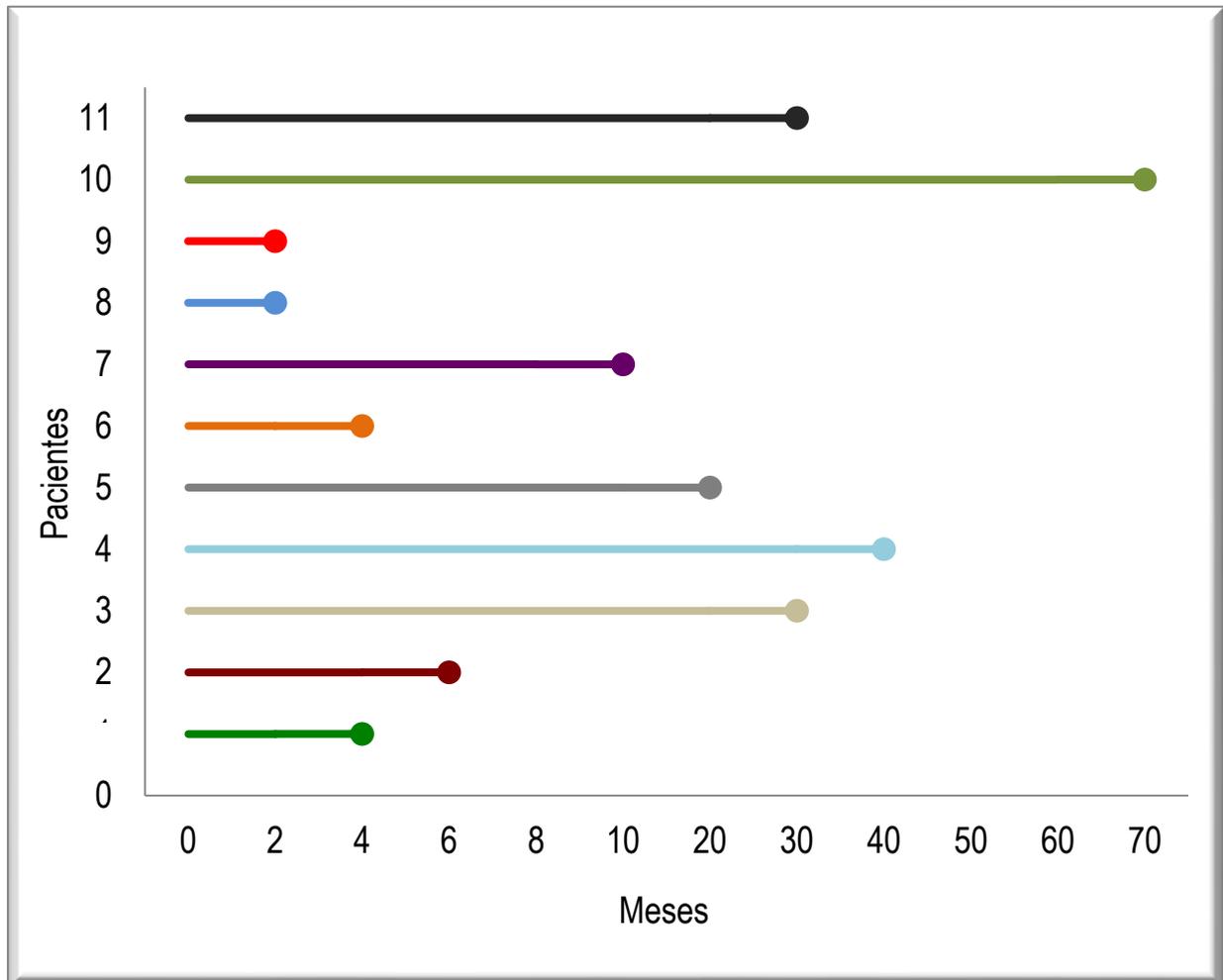
Gráfica 9. (N=25)



Gráfica 10. Defunciones (N=35)



Gráfica 11. Sobrevida (N=11)



## REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> Kyle RA, Rajkumart V. Multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:2962-2972
- <sup>2</sup> Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9
- <sup>3</sup> Cano-Castellanos R, Gómez-Almaguer D. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple; *Revista de Hematología* Vol 11, núm. 1, enero-marzo 2010
- <sup>4</sup> Palumbo A, Anderson K. Multiple mieloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-1060
- <sup>5</sup> Solly S. Remarks on the pathology of mollities ossium, with cases. *Med Chir Trans* 1844; 27:435-61.
- <sup>6</sup> Rustizky J. Multiple myeloma. *Deutsch Z Chir* 1873; 3:162-72.
- <sup>7</sup> 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; 9:262–272.
- <sup>8</sup> Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684-92.
- <sup>9</sup> Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, et al, Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013; 163:465
- <sup>10</sup> Waxman AJ, Mink OJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple mieloma: a population-based study. *Blood* 2010; 116:501
- <sup>11</sup> Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):248-50

- 
- <sup>12</sup> Landgren O, Kyle RA, Pfeirrer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113:5412.
- <sup>13</sup> Kawano MM, Huang N, Harada H, et al. Identification of immature and mature myeloma cells in the bone marrow of human myelomas. *Blood* 1993; 82:564–70.
- <sup>14</sup> Xu FH, Sharma S, Gardner A, et al. Interleukin-6-induced inhibition of multiple myeloma cell apoptosis: support for the hypothesis that protection is mediated via inhibition of the JNK/SAPK pathway. *Blood*. 1998 Jul 1; 92(1):241-51.
- <sup>15</sup> Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2006 Jun; 20(6):1138-44.
- <sup>16</sup> Kalakonda N, Rothwell DG, Scarffe JH, et al. Detection of N-Ras codon 61 mutations in subpopulations of tumor cells in multiple myeloma at presentation. *Blood*. 2001 Sep 1; 98(5):1555-60.
- <sup>17</sup> Bruns I, Cadeddu RP, Brueckmann I, et al. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34 (+) hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 2012; 120:2620
- <sup>18</sup> Knusden LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma –a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994; 53:207-212.
- <sup>19</sup> Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 771-783.
- <sup>20</sup> Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patientes entered onto the United kingdom Medical Research Council trials

- 
- between 1980 and 2002- Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9219-9226.
- <sup>21</sup> Torra R, Bladé J, Cases A, et al. Patients with multiple myeloma requiring long- term dialysis: presenting features response to therapy, and outcome in a series of 20 cases. *Br J Haematol* 1995; 91:854-859.
- <sup>22</sup> Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, et al. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF- $\kappa$ B pathway in multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2007 Aug; 12(2):131-44.
- <sup>23</sup> Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004 Apr 15; 350(16):1655-64.
- <sup>24</sup> Terpos E, Ciberian MT, Blade J, et al. Management complications in multiple myeloma. *Sem Hematol*. 2009; 46:176-189.
- <sup>25</sup> Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 28(351):1860–73.
- <sup>26</sup> Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*. 2011 May 5; 117(18):4701-4705.
- <sup>27</sup> Blade J, Lust JA, Kyle RA et al. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol*. 1994 Nov; 12(11):2398-404.
- <sup>28</sup> Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, et al. Bone marrow histology in myeloma: Its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. *Br J Haematol* 1982; 51:361–75.

- 
- <sup>29</sup> Keren DF, Warren JS, Love JB. Strategy to diagnose monoclonal gammopathies in serum: High-resolution electrophoresis, immunofixation, and K/quantification. *Clinical Investigation* 1988; 34:2196–201.
- <sup>30</sup> Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003 Jan;78(1):21-33
- <sup>31</sup> Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK: Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Update Mayo Stratification of Myeloma and risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1095-1110
- <sup>32</sup> Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer* 36:842-854,1975
- <sup>33</sup> Bataille R, Durie, BG, Grenier J et al. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *Journal of Clinical Oncology*, 1986, 4: 80–87.
- <sup>34</sup> Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple mieloma. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3412-3420.
- <sup>35</sup> Lautá VM. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine* 2001; 16: 79-86.
- <sup>36</sup> Thompson MA, Witzig TE, Kumar S, el al. Plasma levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 predict progression-free survival following thalidomide therapy in patients with previously untreated multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003; 123: 305-8.
- <sup>37</sup> Durie BGM, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum beta-2 microglobulin in myeloma: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1990; 75: 823-30.

- 
- <sup>38</sup> Stewart A, Bergsagel P, Greipp PR, et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21:529-534
- <sup>39</sup> Terpos E, Eleutherakis-Papaiakovou V, Dimopoulos MA. Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:803-814.
- <sup>40</sup> Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostics implications. *Arch Intern Med* 1990; 150:1693-1695.
- <sup>41</sup> Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998; 152: 1889-1893.