



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“Utilidad de los exámenes de laboratorio (Electroforesis de proteínas séricas, Proteína de Bence Jones, Inmunofijación y Determinación de Cadenas Ligeras en suero) en el diagnóstico del Mieloma Múltiple”

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**

P R E S E N T A

ABIGAIL PEDROZA VÁZQUEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALBERTO ZAMORA PALMA**

**ASESOR INTERNO:
MTRA. MA. ISABEL GARDUÑO POZADAS**



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.



ÍNDICE GENERAL

	Página
1. Introducción	1
2. El Mieloma Múltiple.....	3
-Epidemiología del Mieloma Múltiple.....	8
-Diagnóstico del Mieloma Múltiple.....	9
-Etapas del Mieloma Múltiple.....	12
-Complicaciones.....	16
-Tratamiento.....	21
-Esquema terapéutico.....	23
-Seguimiento.....	24
3. Exámenes de Laboratorio.....	27
- Electroforesis de proteínas en suero.....	27
- Inmunofijación de proteínas séricas.....	31
- Cadenas Ligeras en suero.....	36
- Proteína de Bence Jones.....	40
4. Planteamiento del problema.....	42
5. Objetivos.....	42
6. Hipótesis.....	43



7. Diseño experimental.....	43
- Material y método.....	44
- Diagrama de Flujo.....	45
- Cronograma de actividades.....	46
8. Resultados.....	47
9. Análisis de resultados.....	49
10. Conclusiones.....	54
11. Referencias.....	56



Universidad Nacional
Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Agradecimientos

Agradezco a mis padres David y Miriam porque sin ellos nada de esto podría ser posible, por su comprensión, valores inculcados y por ser un ejemplo de vida a seguir, a mis hermanos Elizabeth y José Manuel por ser parte importante de mi vida.

Un agradecimiento singular al Dr. Alberto Zamora Palma director de ésta tesis por su apoyo incondicional y seguimiento constante de mi trabajo. A mis asesora la Mtra. Ma. Isabel Garduño, a mis sinodales y revisor por su interés y orientación en el presente trabajo.

A mis compañeros y amigos por darme alegrías, escucharme, confiar y creer en mí a lo largo de mi carrera. A todas las personas que participaron directa e indirectamente en la realización de la tesis.

A todos ellos... ¡GRACIAS!



INTRODUCCIÓN

El Mieloma es un tipo de cáncer en el cual están involucradas las células plasmáticas que se encuentran principalmente en la médula ósea, las cuales comienzan a crecer en alguna parte del cuerpo de manera descontrolada por lo que se forma un tumor o plasmocitoma generalmente en hueso, cuando hay más de un tumor de células plasmáticas se le llama Mieloma Múltiple.

El tema del Mieloma Múltiple como enfermedad aún incurable y proliferativa, es cada vez más estudiado por diversos investigadores pues la tasa de supervivencia una vez diagnosticado oscila entre los 5 y 8 años. Hoy en día se sabe que afecta más a hombres (13 500) que a mujeres (10 500) y generalmente se presenta en edades ya avanzadas al menos 65 años de edad, por lo que uno de los grandes retos sigue siendo el diagnóstico oportuno e integral para mejorar la calidad de vida al paciente, ya que en la gran mayoría de la población la enfermedad es detectada en etapas muy avanzadas, cuando ya los síntomas obligan al paciente a asistir con el médico.

Teniendo en cuenta que existen diversas enfermedades con las cuales pudiera confundirse, como plasmocitomas, enfermedad de Hodking y amiloidosis; es de gran importancia, que los pacientes estén familiarizados con el tema así como con los síntomas específicos que pudieran tener en cada una de la etapas y



por supuesto realizar estudios adecuados de prevención, diagnóstico y seguimiento para que, con la experiencia del médico se pueda tratar adecuadamente.

El presente proyecto de tesis, se desarrolla pensando en los exámenes de diagnóstico más utilizados para la prevención, atención y seguimiento del Mieloma Múltiple, como lo son electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación de proteínas séricas, proteína de bence jones y determinación de cadenas ligeras en suero.

Se pretende demostrar que una de las cuatro pruebas de laboratorio realizadas es de mayor utilidad para el diagnóstico del Mieloma Múltiple y así poder aportar un diagnóstico oportuno y confiable al paciente, con la finalidad de dar el tratamiento adecuado evitando las complicaciones ya conocidas de la enfermedad como lo son descalcificación de huesos, daño en el riñón, bajos conteos sanguíneos, daño al sistema nervioso e infecciones.



MIELOMA MÚLTIPLE

Definición OMS: Mieloma múltiple Tumor maligno, que habitualmente muestra compromiso óseo difuso o múltiple, y que se caracteriza por la presencia de células redondas del tipo de las células plasmáticas pero con diversos grados de inmadurez, incluyendo formas atípicas El mieloma es un tumor maligno de células plasmáticas que nace de un sólo clon.

Puede originarse como un simple tumor intraóseo pero más a menudo se desarrolla como lesiones dolorosas múltiples a lo largo del esqueleto (mieloma múltiple). Las lesiones están a menudo asociadas con la presencia de proteínas anormales en sangre y orina, y ocasionalmente con la presencia de amiloide o para-amiloide en el tejido tumoral o en otros órganos. Es una neoplasia desarrollada a expensas de los elementos hematopoyéticos de la médula ósea, casi siempre de las células plasmáticas de origen reticular. Se caracteriza por una disproteinemia con intensa hiperproteinemia. En la orina existe un prótido, denominado albumosa de BENCE-JONES, que coagula a 60° y se redisuelve por ebullición.

El mieloma múltiple es un tipo de cáncer que se origina debido a la presencia de células plasmáticas malignas. Las células plasmáticas normales se encuentran en la médula ósea y son un componente importante del sistema inmunológico.



El sistema inmunológico se compone de varios tipos de células que funcionan juntas para combatir las infecciones y otras enfermedades. Los linfocitos son el tipo principal de células del sistema inmunológico. Existen dos tipos principales de linfocitos: las células T y las células B. (1)

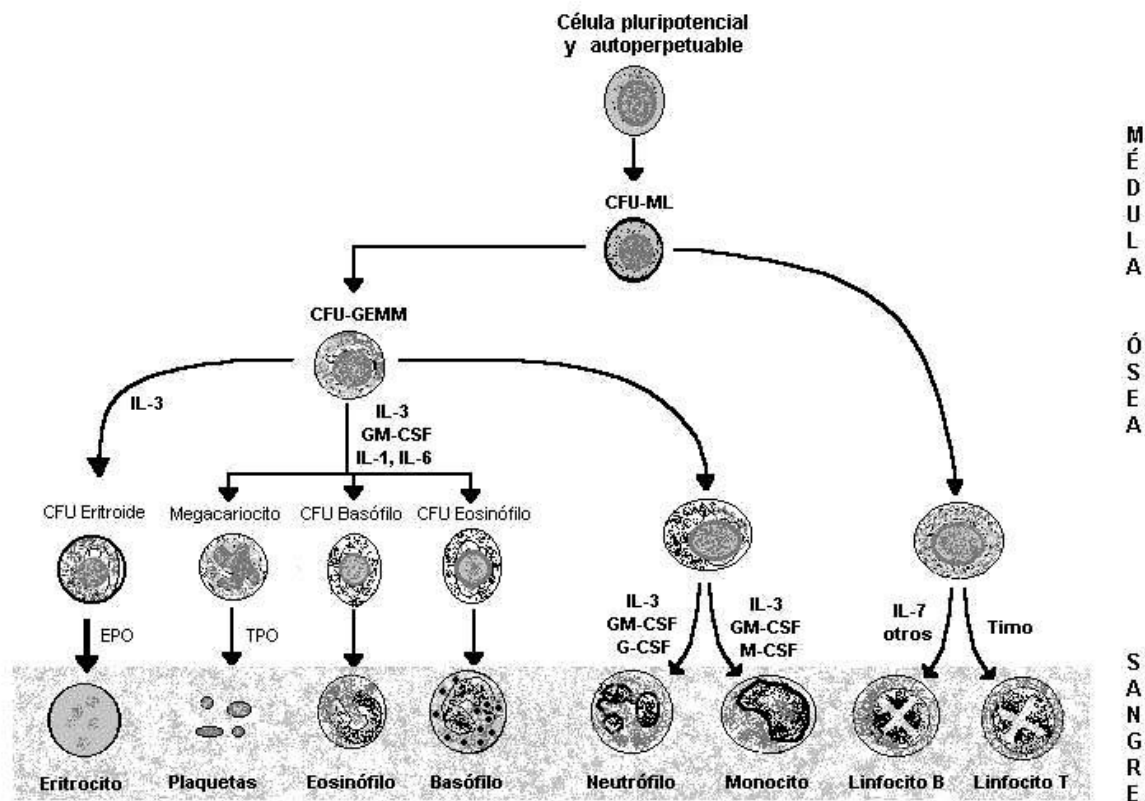


Figura 1-3. Esquema de la Hematopoyesis. La célula madre pluripotencial autoperpetuable, da origen a una célula pluripotencial, también denominada CFU-ML (Unidad formadora de colonias mieloideas y linfoides), de la que se originan: a) el progenitor mieloide (CFU-GEMM), a partir del cual por procesos de maduración y diferenciación se originan los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos, eritrocitos y plaquetas; y b) el progenitor linfóide (CFU-L), que después de un proceso de maduración y diferenciación, da origen a los linfocitos T y linfocitos B. Se muestra los puntos de acción de las citoquinas (IL-1, IL-3, IL-6 e IL-7) y factores estimuladores de colonias (CSF) específicos, que participan como factores reguladores de la granulopoyesis y linfopoyesis. EPO, eritropoyetina; TPO, trombopoyetina.(37)



Cuando las células B responden a una infección, maduran y se convierten en células plasmáticas. Dichas células producen anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas) que ayudan al organismo a atacar y destruir los gérmenes; La médula ósea es el tejido blando que se encuentra dentro de la cavidad de algunos huesos.

En el mieloma múltiple, la proliferación desmedida de células plasmáticas en la médula ósea pueden desplazar las células productoras de células sanguíneas normales causando anemias, trombocitopenia y leucopenia. Además, al desplazar las células del mieloma a las células plasmáticas normales no se pueden producir los anticuerpos para combatir las infecciones. Los anticuerpos que producen las células del mieloma no ayudan a combatir las infecciones. Esto se debe a que las células del mieloma son sólo muchas copias de la misma célula plasmática (todas produciendo copias del mismo tipo de anticuerpos). Los anticuerpos que producen las células del mieloma pueden causar daño a los riñones, pudiendo provocar insuficiencia renal.

Los riñones desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la masa ósea saludable durante toda la vida mediante el mantenimiento de los niveles de calcio y fósforo en la sangre, por lo cual la disfunción renal es una característica clínica común de mieloma múltiple sintomático. Comúnmente, algún grado de



insuficiencia renal suele estar presente al momento del diagnóstico o se producirá durante el curso de la enfermedad. Los pacientes con mieloma múltiple que tienen cadena ligera (proteína de Bence Jones) pueden experimentar insuficiencia renal por lo que requieren diálisis debido a la cadena ligera de la nefropatía por cilindros (5).

La insuficiencia renal en pacientes con sospecha de mieloma múltiple también puede ser consecuencia de amiloidosis, enfermedad de depósito de cadenas ligeras o necrosis tubular aguda causada por agentes nefrotóxicos, por lo que la identificación de pacientes en riesgo de daño renal es esencial. (5)

La insuficiencia renal es una de las características clínicas comunes de mieloma múltiple, en la presentación o en todo el curso de la enfermedad se caracteriza por observar valores de creatinina sérica elevados. Otros signos y síntomas asociados incluyen: anemia, fatiga y desequilibrios de electrolitos, además de proteinuria de cadena ligera. En la mayoría de los estudios un valor de creatinina de 2 mg/dL se utiliza para definir la presencia de disfunción renal en los pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple. Normalmente, los riñones eliminan el exceso de fósforo en la sangre. Sin embargo, cuando los riñones fallan el nivel de fósforo en suero aumenta y se combina con el calcio, lo que lleva a reducir los niveles circulantes de calcio en la sangre. La hipocalcemia resultante estimula las



glándulas paratiroides para liberar la hormona paratiroidea (PTH), que debilita el calcio de los huesos para elevar los niveles de calcio en la sangre. Esto da lugar a osteopenia con debilitamiento de los huesos. (5)

Otras características clínicas de mieloma múltiple incluyen dolor de huesos, fatiga, infecciones recurrentes, la anemia, y la hipercalcemia. Estudios han demostrado que la presencia de insuficiencia renal indica una carga tumoral más alta y por lo tanto una enfermedad más agresiva. (5)

A las células que generan hueso nuevo se les llama osteoblastos, mientras que a las células que disuelven el hueso viejo se les llama osteoclastos. Las células del mieloma producen una sustancia que le indica a los osteoclastos que aceleran la disolución de los huesos. Debido a que los osteoblastos no reciben una señal para dejar el hueso nuevo, el hueso viejo se desintegra sin que el hueso nuevo lo reemplace. Esto debilita los huesos y causa que se fracturen fácilmente. Este aumento en la fractura de huesos puede aumentar los niveles de calcio en la sangre.(1)

Al estado en que se tienen muchas copias del mismo anticuerpo se le conoce como "gammapatía monoclonal". Tener gammapatía monoclonal no significa que se tiene mieloma múltiple Además, algunas personas tienen una gammapatía



monoclonal, pero ésta no causa problemas, como lo ocasiona el mieloma múltiple. A esta afección se le llama gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Casi todos los pacientes con mieloma evolucionan desde una fase pre maligna asintomática denominada gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) (8,9).

❖ EPIDEMIOLOGÍA DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple es un cáncer relativamente poco común. En los Estados Unidos, el riesgo de padecer mieloma múltiple en el transcurso de la vida es de 1 en 149 (0.67%). El mieloma múltiple es ligeramente más común en hombres que en mujeres y es dos veces más común en los afroamericanos en comparación con los caucásicos (6). La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico es de alrededor de 65 años (7).

La tasa relativa de supervivencia a 5 años para el mieloma múltiple es alrededor de 40%. La supervivencia es mayor en las personas jóvenes y menor en las de edad avanzada. Por supuesto, las tasas de supervivencia a 5 años se basan en pacientes diagnosticados y tratados inicialmente hace más de 5 años.



En México, la tasa de mortalidad por neoplasias malignas paso de 28.1 por 100,000 habitantes en 1955⁽²⁾, a 57.2 por 100,000 habitantes en el 2002⁽³⁾. Como consecuencia los tumores malignos, ocupan actualmente el segundo lugar como causa de defunción,⁽⁴⁾

❖ DIAGNÓSTICO

El diagnóstico oportuno del mieloma múltiple resulta difícil. A menudo, no causa síntomas hasta que llega a una etapa avanzada. A veces, puede causar síntomas imprecisos que al principio parecen deberse a otras enfermedades. En raras ocasiones, el mieloma múltiple se detecta tempranamente cuando un análisis de sangre rutinario muestra una cantidad elevada de proteína en la sangre que no es normal.⁽¹⁾

El diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio así como radiográficos y depende de 3 resultados anormales:

- La médula ósea contiene más de 10 % de células plasmáticas (normalmente no más de 4 % de las células en la médula ósea son células plasmáticas)

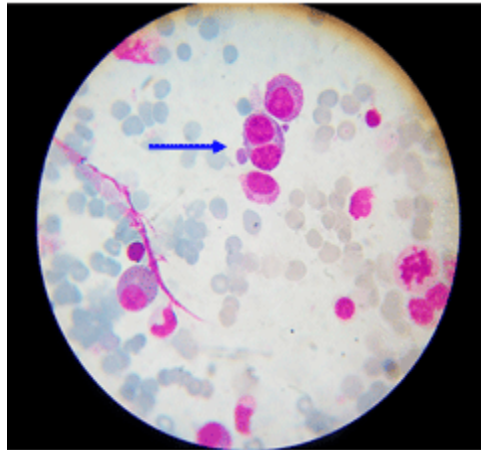
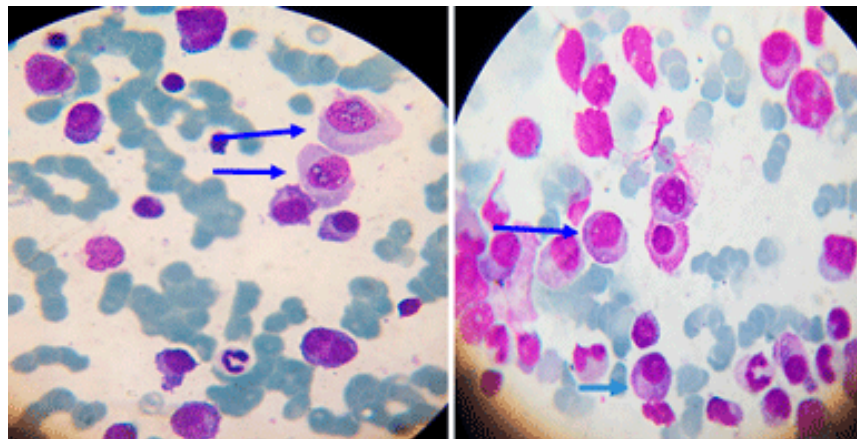


Fig.5. Células plasmáticas binucleadas en médula ósea (flecha azul).



• Fig. 3 y 4. Células plasmáticas en médula ósea (flechas azules).

- Osteopenia generalizada y / o depósitos óseos líticos en la radiografía simple.



Fig.7 Lesiones osteolíticas en bóveda craneana (flechas rojas).(36)

La laminilla de sangre periférica mostró un 27 % de células plasmáticas presentando un aspecto inmaduro y patológico, algunas binucleadas y con vacuolas citoplasmáticas (**Fig. 1-2**).

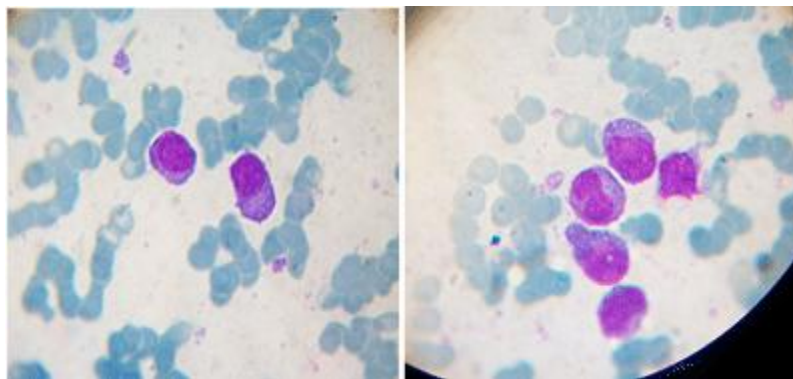


Fig. 1 y 2. Células plasmáticas en sangre periférica.

- Suero y/o orina que contiene una proteína anormal.(13)



El diagnóstico de mieloma requiere 10 % o más células plasmáticas clonales ⁽¹⁰⁾ en el examen de la médula ósea, o un plasmocitoma probado por biopsia así como la evidencia de lesión de órganos diana (lesiones por hipercalcemia , insuficiencia renal, anemia) que se deba estar relacionado con el trastorno de las células de plasma subyacente.⁽¹¹⁾ Cuando se sospecha de mieloma múltiple clínicamente, los pacientes deben ser examinados para detectar la presencia de proteínas “M” utilizando una combinación de pruebas que debe incluir una electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación sérica, y la cadena ligera libre de suero. La proteína “M” se considera que es medible si es ≥ 1 g/dL en el suero y ≥ 200 mg/día en la orina. El nivel de proteína “M” se controla por el suero y la orina electroforesis de proteínas para evaluar la respuesta al tratamiento cada mes, y cada 3-4 meses, cuando se está fuera de la terapia. El ensayo de cadenas ligeras en suero se utiliza para controlar a los pacientes con mieloma que carecen de una proteína “M” medible , siempre que la relación de cadenas ligeras en suero sea anormal, y el nivel de cadenas ligeras involucrado sea ≥ 100 mg /L ⁽¹²⁾

❖ ETAPAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El sistema en que se clasifican los estados ideado por Durie y Salmon⁽¹⁴⁾ distingue diferentes subgrupos de pacientes en función de la masa tumoral y la enfermedad



de la agresión y todavía a menudo determina la dirección. Los pacientes con al menos 2 focos líticos se clasifican en los subgrupos de enfermedades avanzadas y el tratamiento sistémico agresivo suele estar indicada.⁽¹³⁾

Este sistema se basa en cuatro factores:

- La cantidad de inmunoglobulina monoclonal anormal en la sangre u orina: Cantidades grandes de inmunoglobulina monoclonal indican que hay muchas células plasmáticas malignas que están produciendo esa proteína anormal.

- La cantidad de calcio en la sangre: Los niveles elevados de calcio en la sangre pueden estar relacionados con daño óseo avanzado. Ya que los huesos normalmente contienen grandes cantidades de calcio, la destrucción de los huesos libera el calcio a la sangre.

- La gravedad del daño a los huesos, de acuerdo con las radiografías: El hallazgo en radiografías de múltiples áreas de hueso dañadas indica un mieloma múltiple en etapa avanzada.

- La cantidad de hemoglobina en la sangre: La hemoglobina lleva el oxígeno a los glóbulos rojos. Los bajos niveles de hemoglobina significan que existe un cuadro de anemia y pueden indicar que las células del mieloma ocupan una parte



considerable de la médula ósea y que no queda suficiente espacio para que las células normales de la médula ósea produzcan suficientes glóbulos rojos.

Este sistema utiliza estos factores para dividir el mieloma en tres etapas. La etapa I indica la menor cantidad de tumor, y la etapa III indica la mayor cantidad de tumor:

Etapas I: El número de células del mieloma es relativamente pequeño. Todas las características siguientes deben estar presentes:

- El nivel de hemoglobina está levemente por debajo del normal (pero mayor de 10 g/dL).
- Las radiografías óseas son normales o muestran una sola área de daño óseo.
- Los niveles de calcio en la sangre son normales (menos de 12 mg/dL).
- Sólo hay una cantidad de inmunoglobulina monoclonal relativamente pequeña en la sangre u orina.

Etapas II: Hay presente una cantidad moderada de células del mieloma. Las características son entre las etapas I y III. Pueden tener lesiones óseas, pero no han de ser líticas ni fracturas.



Etapa III: El número de células del mieloma es elevado. Una o más de las siguientes características deberán estar presentes:

- Bajo nivel de hemoglobina (menor de 8.5 g/dL).
- Alto nivel de calcio en la sangre (mayor de 12 mg/dL).
- Tres o más áreas de destrucción ósea por el cáncer.
- Grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal en la sangre u orina.⁽¹⁾

Subclasificación:

- A.** Función renal relativamente normal (Creatinina sérica <2 mg/dL)
- B.** Creatinina sérica >2mg/dL

Grados de afectación ósea:

Grado (0): Radiología ósea normal

Grado (1): Osteoporosis generalizada

Grado (2): < 4 regiones con lesiones óseas

Grado (3): > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal. ⁽²⁷⁾



Posteriormente, los asesores científicos de la Fundación Internacional del Mieloma propusieron un nuevo sistema de clasificación llamado Durie y Salmon PLUS basándose en el tradicional Durie y Salmon sistema integrado por fluorodesoxiglucosa (FDG) - tomografía por emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética (MRI) de la columna. ⁽¹⁵⁾ Este sistema atribuye una importancia igual a FDG -PET y resonancia magnética de la columna vertebral, que puede ser utilizado, como se sugiere en las directrices, de una manera flexible. ⁽¹⁵⁾ Este sistema de estadificación ha sido recientemente sustituido por uno basado completamente en microglobulina β_2 sérica y los niveles de albúmina sérica ⁽¹³⁾

❖ COMPLICACIONES

- Daño renal.

Los problemas renales asociados con el mieloma pueden ocurrir por diversas razones. La producción anormal de proteínas por las células mielomatosas puede dañar los riñones; esto resulta especialmente común en el caso de la proteína Bence Jones. Otras complicaciones del mieloma, como la deshidratación y la hipercalcemia y algunos de los fármacos utilizados para el tratamiento del mieloma



y sus complicaciones, también pueden causar daños al riñón (especialmente los medicamentos antiinflamatorios).

La insuficiencia renal es la complicación más frecuente, favorecida por aquellos factores que sabemos promueven la aparición de la misma, sobre todo la deshidratación, los medicamentos nefrotóxicos y los contrastes ⁽²⁵⁾

- Enfermedades óseas

Las enfermedades óseas son una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con mieloma. Las células mielomatosas liberan compuestos químicos que activan células osteoclásticas que destruyen el hueso y bloquean las células osteoblásticas, que se encargan normalmente de reparar el daño causado en los huesos.

Cuando esto sucede el hueso se rompe antes de que pueda regenerarse, lo que conduce al dolor de huesos, lesiones e incluso fracturas. Las partes media e inferior de la espalda, la caja torácica y las caderas son las zonas afectadas con mayor frecuencia. Las fracturas se ocasionan con mayor frecuencia en las vértebras o en las costillas. Estas fracturas pueden llegar a suceder con una lesión de poca importancia o una presión moderada y, en el caso de las vértebras, las fracturas pueden causar el hundimiento de las mismas, causando dolor, pérdida de altura y desviación de la espina dorsal.



- Dolor

El dolor es otro de los síntomas más frecuentes de los pacientes diagnosticados con mieloma y se relaciona habitualmente con una enfermedad ósea subyacente. La gestión efectiva del dolor que sufra el paciente y su relación con la calidad de vida del mismo es crítica y tan importante como el tratamiento para combatir el mieloma en sí mismo.

Complicaciones asociadas a la reducción de células sanguíneas:

- Una escasez de glóbulos rojos produce bajo nivel de hemoglobina en sangre, lo que causa anemia que provoca fatiga y debilidad
- Los niveles bajos de glóbulos blancos pueden aumentar la propensión a contraer infecciones
- Un nivel bajo de plaquetas puede hacer que el paciente sufra hematomas y que sangre con mayor facilidad
- Anemia e infecciones

Dado que las células mielomatosas desplazan a las demás células que se producen en la médula ósea, se produce un menor número de células sanguíneas. Este descenso del número de células sanguíneas puede conducir a enfermedades como la anemia o infecciones frecuentes.



La anemia, como se ha mencionado anteriormente, es una reducción en el número de glóbulos rojos o de la hemoglobina encargada del transporte del oxígeno que contienen. Puede ocurrir como resultado del mieloma o como efecto secundario del tratamiento y producir síntomas de fatiga y debilidad.

La anemia no siempre requiere un tratamiento específico dado que la médula ósea tiene capacidad de recuperarse, especialmente si el tratamiento está sirviendo para controlar el mieloma. En caso de que la anemia requiera un tratamiento específico se puede realizar una transfusión de sangre, o usar un tratamiento con un fármaco denominado eritropoyetina (EPO) que puede estimular al organismo a crear un número mayor de glóbulos rojos.

Los niveles bajos de glóbulos blancos no tienen por qué necesitar un tratamiento específico, pero el paciente deberá estar alerta en caso de síntomas de infección (como por ejemplo la fiebre, tos y esputos verdes o dolor al orinar) y consultar con su médico al más mínimo síntoma.

Si los niveles de glóbulos blancos bajan demasiado, puede ser habitual que el médico recete tratamiento de antibióticos para prevenir enfermedades antes de que hagan su aparición.



Tratamiento de las complicaciones

Existen fármacos (denominados factores de crecimiento) que pueden estimular la creación de más glóbulos blancos en el organismo.

Los niveles bajos de plaquetas se pueden aumentar con una transfusión de las mismas.

En aquellos pacientes en los que el mieloma está en situación de respuesta y existe dolor a nivel de columna por aplastamiento vertebral, se valora la posibilidad de realizar Cifoplastia. En los casos con hipercalcemia, se administra hiperhidratación y esteroides; si a las 48 horas no se ha iniciado la respuesta, se administran bifosfonatos.

Cuando existe un síndrome de compresión medular, se debe iniciar inmediatamente tratamiento con Dexametasona a dosis altas. La cirugía está indicada cuando la compresión medular es consecuencia de una fractura vertebral. En todos los casos, se debe realizar radioterapia.

El síndrome de hiperviscosidad se diagnostica por el hallazgo en fondo de ojo de dilataciones venosas y hemorragias. Para su tratamiento es necesario realizar plasmaféresis.



❖ TRATAMIENTO

Agentes inmunomoduladores

La talidomida y la lenalidomida son agentes inmunomoduladores y respuestas en el mieloma se ha demostrado en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

La talidomida se considera seguro en caso de insuficiencia renal, y no se requieren ajustes de dosis. La lenalidomida está aprobado por la FDA para el tratamiento del mieloma en pacientes que han recibido al menos 1 terapia anterior.

Los bisfosfonatos (pamidronato o ácido zoledrónico) para reducir el dolor óseo y prevenir fracturas. ⁽²⁴⁾

La quimioterapia está indicada para el tratamiento de mieloma sintomático. La terapia de alta dosis con melfalán y prednisona puede producir una remisión completa en hasta el 75 % de los pacientes. En los últimos años la talidomida y su análogo más potente inmunomodulador lenalidomida han sido reconocidos como medicamentos valiosos para el tratamiento de mieloma ⁽¹³⁾

La radioterapia se puede realizar para aliviar el dolor óseo o tratar un tumor óseo.

Además de esto también se pueden ensayar dos tipos de trasplante de médula ósea:



- El autotrasplante de médula ósea o de células madre hace uso de las células madre propias.
- El alotrasplante hace uso de las células madre de otra persona. Este tratamiento conlleva riesgos serios, pero ofrece la posibilidad de mejorar la supervivencia.
- También deben ser cautelosas cuando se someten a exámenes radiográficos que utilizan medio de contraste.⁽²⁴⁾

Las personas con mieloma múltiple deben beber mucho líquido para evitar la deshidratación y ayudar a mantener una actividad renal apropiada.

El tratamiento clásico y más antiguo del mieloma es la combinación de Melfalán con Prednisona. Dado que el Melfalán afecta a la reserva medular e impide la recolección posterior de células progenitoras de sangre periférica (CPSP), se debe reservar para aquellos pacientes en los que no se va a proceder a la recogida de las mismas ⁽²⁹⁾



❖ ESQUEMA TERAPÉUTICO

Fármaco	Dosis	Intervalo
Melfalán	0,25 mg/Kg/día durante 4 días	28 días
Prednisona	2 mg/Kg/día durante 4 días	28 días
Vincristina	0,4 mg /día EV en infusión continua de 24 horas, días 1-4.	28 días (4-6 ciclos).
Adriamicina	9 mg/m ² /día EV en infusión continua de 24 horas, días 1-4	28 días (4-6 ciclos).
Dexametasona	40 mg /día PO o EV días 1-4, 9-12 y 17-20.	28 días (4-6 ciclos).
Dexametasona	40 mg /día PO días 1-4, 9-12 y 17-20.	28 días



❖ SEGUIMIENTO

Remisión completa.

1. Ausencia de la paraproteína monoclonal original en suero y orina por Inmunofijación, mantenido un mínimo de 6 semanas. La presencia de bandas oligoclonales consecuencia de la reconstitución inmune oligoclonal, no excluye la remisión completa.

2. Menos de un 5% de células plasmáticas en el mielograma y en biopsia ósea (en caso de hacerse biopsia ósea.). Si la proteína monoclonal se mantiene sin detectarse 6 semanas, no es necesario repetir la médula ósea, excepto en pacientes con mieloma no secretor, en los que debería repetirse el mielograma con un intervalo de al menos 6 semanas para confirmar la Remisión completa

3. No hay aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la remisión completa).

4. Desaparición de los plasmocitomas de tejidos blandos.

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de remisión completa se clasifican como remisión parcial, siempre que se cumplan el resto de criterios de la



misma. Esto incluye a pacientes en los que la electroforesis es negativa, pero a los que no se ha realizado inmunofijación.

Remisión Parcial

1. Reducción de $> 50\%$ de la paraproteína monoclonal en suero, mantenido un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción de $> 90\%$ en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (o menos de 200 mg /24 h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de $> 50\%$ de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea, mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de $> 50\%$ en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No hay aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta). ⁽²⁶⁾

Los pacientes que no cumplan todos los criterios de remisión parcial, se clasifican como respuesta mínima, siempre y cuando cumplan los requisitos de respuesta mínima.



Respuesta Mínima

1. Reducción del 25-49% en la tasa de paraproteína monoclonal sérica, durante un mínimo de 6 semanas.
2. Reducción del 50-89% en la excreción de cadenas ligeras en orina de 24 horas (que siempre será mayor de 200 mg/24h), mantenido un mínimo de 6 semanas.
3. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de 25-49% de células plasmáticas en el mielograma o en la biopsia ósea, mantenido un mínimo de 6 semanas.
4. Reducción de 25-49% en el tamaño de los plasmacitomas de tejidos blandos (por radiología o exploración física).
5. No hay aumento en el número o tamaño de las lesiones líticas (una fractura por aplastamiento no excluye la respuesta). (26)



❖ EXÀMENES DE LABORATORIO

Electroforesis de proteínas séricas

La electroforesis es un método de laboratorio en el que se utiliza una corriente eléctrica controlada con la finalidad de separar biomoléculas según su tamaño y carga eléctrica a través de una matriz gelatinosa.

El suero contiene una variedad de proteínas diferentes que serán separadas mediante electroforesis en cinco o seis fracciones (según el método usado por el laboratorio). Estas fracciones (también conocidas como “zonas” o “regiones”) se denominan Albúmina, Alfa 1, Alfa 2, Beta (que puede separarse en Beta 1 y Beta 2), y Gamma. Las inmunoglobulinas policlonales se encuentran en la zona Gamma. (20)

Cuando una mezcla de moléculas ionizadas y con carga neta son colocadas en un campo eléctrico, estas experimentan una fuerza de atracción hacia el polo que posee una carga opuesta, dejando transcurrir cierto tiempo las moléculas cargadas positivamente se desplazarán hacia el cátodo (polo negativo) y aquellas cargadas positivamente se desplazarán hacia el ánodo (polo positivo); la suma de todas estas fuerzas provoca que las moléculas no migren de una manera



homogénea. El gel consiste de un polímero soluble de muy alto peso molecular que atrapa moléculas de agua y forma un tamiz que dificulta el movimiento de los solutos, consecuentemente, la migración electroforética de la moléculas será más lenta.

La electroforesis de proteínas proporciona al médico una idea aproximada de la cantidad de cada grupo de proteínas. La utilidad de la electroforesis de proteínas radica en la proporción relativa de las proteínas y en el patrón que éstas conforman en los gráficos electroforéticos.

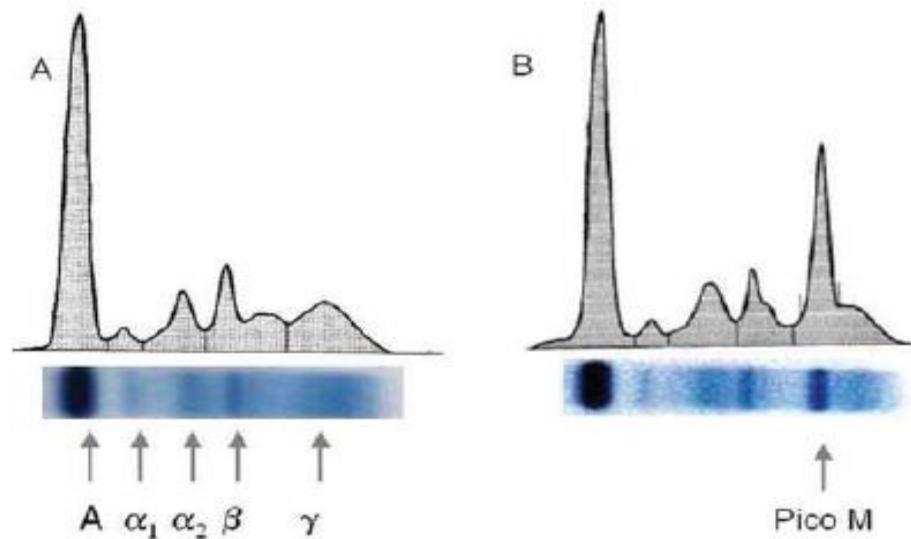


Figura 1. Electroforesis sérica en gel de agarosa, A) Perfil normal, B) Mieloma Múltiple.(35)



Ciertos procesos o enfermedades pueden asociarse a aumentos o disminuciones de varias proteínas séricas, como se detalla a continuación:

* Albúmina

Disminución:

- Desnutrición y mala absorción
- Embarazo
- Enfermedad renal (especialmente síndrome nefrótico)
- Enfermedad hepática
- Situaciones inflamatorias
- Síndromes con pérdida de proteínas

Aumento: estados de deshidratación.

Alfa1-globulinas

Disminución:

- Deficiencias de alfa1-antitripsina (enfermedad genética que se asocia a enfisema pulmonar)
- Enfermedades hepáticas graves

Aumentos: estados inflamatorios agudos o crónicos.



Alfa2-globulinas

Disminución:

- Hipertiroidismo
- Enfermedades hepáticas graves
- Estados de hemólisis (rotura de eritrocitos).

Aumentos: enfermedades renales (síndrome nefrótico), estados inflamatorios agudos o crónicos.

Beta-globulinas

Disminución:

- Desnutrición
- Cirrosis

Aumentos:

- Hipercolesterolemia
- Anemias por falta de hierro
- Algunos casos de mieloma múltiple o Gammapatía monoclonal de significado

incierto.

Gamma-globulinas

Disminución:

- Distintos trastornos genéticos de tipo inmune



- Deficiencias inmunes secundarias.

Aumentos:

Policlonales:

- Procesos inflamatorios crónicos
- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico
- Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado
- Infecciones agudas y crónicas
- Inmunizaciones recientes

Monoclonales:

- Macroglobulinemia de Waldenstrom
- Mieloma múltiple
- Gammopatías monoclonales de significado incierto.

Inmunofijación de proteínas séricas

Una vez que la electroforesis de proteínas ha detectado un (componente monoclonal) pico estrecho de proteína, se puede sospechar la presencia de una proteína monoclonal. Entonces es necesario confirmar su presencia y determinar



su tipo identificando qué tipos de cadenas pesadas y cadenas ligeras forman su estructura.

Identificando el tipo de inmunoglobulina responsable de la aparición de una banda anómala en la electroforesis. En la Inmunofijación se evalúa el tipo de cadena pesada de inmunoglobulina (γ en el caso de la IgG, α para la IgA y μ para la IgM) y el tipo de cadena ligera (κ , λ)

.

Conocer el tipo de proteína-M es importante para establecer un diagnóstico y monitorizar al paciente. (20)

En la Inmunofijación de proteínas séricas, se usarán reactivos específicos, llamados antisueros. Cada uno de estos antisueros reacciona con un tipo particular de cadena pesada o ligera. Las proteínas monoclonales reaccionarán normalmente con un antisuero anti-cadena pesada y un antisuero anti-cadena ligera (aunque a veces las células plasmáticas puede producir cadenas ligeras únicamente; en este caso la proteína monoclonal reaccionará con antisueros dirigidos contra las cadenas ligeras libres).

En la Inmunofijación de proteínas, la muestra es colocada sobre un gel de agarosa en diferentes posiciones y sometida a un corrimiento electroforético.



Posteriormente cada corrimiento por separado es cubierto por un suero mono específico para IgG, IgA, IgM, kappa y lambda. Después de un periodo de incubación en donde se forman los complejos inmunes antígeno-anticuerpo, si es que existe una cantidad equilibrada de anticuerpo o un exceso, se harán evidentes los complejos inmunes formados ya que son muy grandes e insolubles para ser eliminados por lavado, mientras que la fracción de anticuerpo no unida y las demás son removidas, dejando sólo los inmunoprecipitados.

Los métodos de Inmunofijación son más sensibles a la presencia de proteínas monoclonales débiles y pueden detectarlas incluso si la electroforesis no muestra ninguna anomalía visible; pero la Inmunofijación no permite la cuantificación de la proteína-M. ⁽²⁰⁾

Los antisueros empleados para la identificación de cadenas ligeras kappa y lambda no discriminan si éstas se encuentran libres en suero o si están unidas a cadenas pesadas. Por tal razón, si se desea la identificación y cuantificación de cadenas ligeras libres, se recomienda el uso de métodos nefelométricos disponibles para tal fin. Los resultados se deben correlacionar con los hallazgos clínicos, con la Inmunofijación en orina específica para la detección de proteínas de Bence-Jones y otras pruebas de laboratorio ⁽³²⁾



- Presencia de un componente monoclonal

La presencia de una proteína monoclonal por lo general se identifica por una banda muy definida y delimitada que reacciona con un anticuerpo contra cadena pesada y con uno contra cadenas ligeras; ambas bandas migran en la misma distancia (ver figura 1-B).

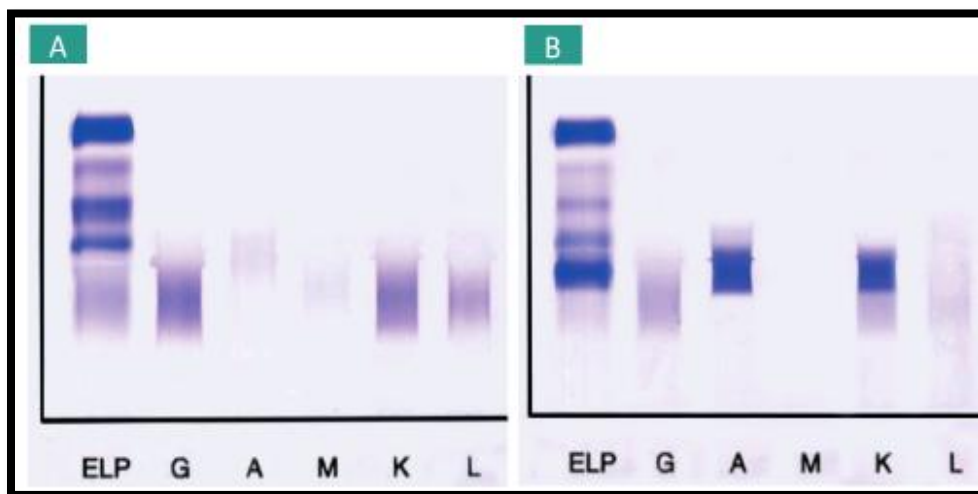


Figura 1- Inmunofijación en suero. **A.** Patrón normal; no se observa componente monotípico. **B.** Se observa componente monotípico IgA con restricción de cadenas kappa.(34)

En ocasiones se puede observar una banda muy definida y delimitada solo con uno de los antisueros de cadenas ligeras, mientras que las cadenas pesadas (IgA, IgG e IgM) resultan negativas. En estos casos, se puede deber a una neoplasia de



células plasmáticas que secrete IgD o IgE, o bien, aunque menos común, corresponda a un mieloma de células plasmáticas secretor de cadenas ligeras (8).

Si solo se observa componente monotípico con un antisuero contra cadenas pesadas, pero no con cadenas livianas, se puede tratar de una gamapatía de cadenas pesadas. Si se observan dos bandas monotípicas de cadenas pesadas (que migran igual o en posición diferente) y dos de cadenas livianas (que migran igual o en posición diferente), se puede deber a una gamapatía biclonal.

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

- Ausencia de un componente monoclonal.

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



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

En pacientes con mieloma de células plasmáticas no secretoras hay ausencia de componente monotípico y el diagnóstico se establece mediante el estudio de médula ósea y los criterios clínicos respectivos ⁽³³⁾. De igual forma, en el mieloma secretor de cadenas ligeras es característico que la Inmunofijación en suero no demuestre componente monotípico de cadenas libres y para el diagnóstico adecuado se requiere Inmunofijación para proteínas Bence Jones en orina o prueba cuantitativa para medir cadenas ligeras libres. ⁽³⁴⁾.

Cadenas ligeras libres en suero

El ensayo de cadenas ligeras libres en suero es un ensayo nefelométrico o turbidimétrico que se diferencia de los otros ensayos previamente mencionados en el hecho de que los anticuerpos policlonales usados en el ensayo permiten la identificación de los epítomos de la cadena ligera de la Ig únicamente cuando ésta se presenta en su forma libre, el ensayo permite cuantificar ambas estructuras, monomérica y dimérica, a concentraciones muy bajas (< 1 mg/L) y ha sido



utilizado para determinar los niveles normales de cadenas ligeras libres en suero en individuos sanos, lo que hasta entonces no se había podido realizar.⁽²¹⁾

Si bien la introducción del ensayo de Cadenas ligeras en suero ha significado un gran avance clínico, es importante que el paciente sea consciente de las limitaciones que éste puede presentar.

Una de las primeras limitaciones, previamente descritas en la bibliografía, son las variaciones de lote a lote (19-20%) del antisuero de Cadenas ligeras libres en suero policlonales que pueden dar lugar a una inmunorreactividad variable y cuya consecuencia puede generar ciertas diferencias en los resultados ⁽²²⁾.

Por otra parte, algunas muestras con Cadenas ligeras libres en suero monoclonales no se diluyen de forma lineal, en particular la cadena ligera κ , lo que puede llevar a una subestimación de los valores reales en el caso de que no se tengan en cuenta más diluciones ⁽²²⁾. Otro fenómeno observado es el exceso de antígeno típico en las técnicas nefelométricas/turbidimétricas y que puede llevar también a falsos valores disminuidos, siendo esencial en estos casos realizar diluciones extra en todas las muestras clínicamente sospechosas ⁽²³⁾.



La combinación de las concentraciones individuales de cada cadena ligera libre y la relación de ambas permite distinguir un aumento monoclonal de un exceso de producción policlonal y disfunción renal.

El índice kappa/lambda libre en suero es opuesto al que se encuentra en orina, con los niveles de kappa libre inferiores a los de cadena lambda libre a pesar de que el número de células plasmáticas productoras de kappa es el doble que de células plasmáticas productoras de lambda.

Esto se explica debido al hecho de que las moléculas kappa (25kDa), que normalmente están en forma de monómeros en suero, tienen una tasa de filtración renal de aproximadamente tres veces la tasa de filtración de las moléculas lambda (50kDa) que están presentes como dímeros. Así, aunque la producción de lambda en pacientes normales es inferior que la de kappa, la concentración en suero es mayor debido a la inferior filtración renal de lambda. Esto también explica porqué se observa lo contrario en orina, con los niveles de kappa aproximadamente el doble que los de lambda.

Los resultados deben tenerse en cuenta según las siguientes categorías y deben investigarse de la manera apropiada.



1. **Muestras normales.** La totalidad de los cocientes κ , λ y κ/λ en suero están dentro de los intervalos normales. Si además los resultados de los tests electroforéticos son normales, lo más probable es que el paciente no presente una gammapatía monoclonal.
2. **Índices κ/λ anormales.** Apoyan el diagnóstico de gammapatía monoclonal y precisan investigación adicional. Pueden aparecer relaciones κ/λ elevadas en el límite cuando hay insuficiencia renal y esto puede requerir los análisis apropiados de la función renal.
3. **Concentraciones bajas de κ , λ o ambas.** Indican daños en la función de la médula ósea
4. **Concentraciones elevadas de tanto κ como λ con una relación κ/λ normal.**

Puede deberse a lo siguiente:

- Insuficiencia renal (común)
- Sobreproducción de CLs (cadenas ligeras libres en suero) policlonales por condiciones inflamatorias (común)
- Gammapatías biclonales de diferentes tipos de CL (raro)



5. **Concentraciones elevadas de tanto κ como λ con una relación κ/λ anormal.** Sugieren una combinación de gammapatía monoclonal e insuficiencia renal.

Proteína de Bence Jones

Un ejemplo importante de proteinuria debido al aumento de las concentraciones de proteínas séricas es la excreción de la proteína de Bence Jones por personas con mieloma múltiple ; en el cual el suero contiene concentraciones muy elevadas de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (Bence Jones). Esta proteína de bajo peso molecular filtra en cantidades que exceden la capacidad de reabsorción tubular y se excreta por la orina. ⁽¹⁶⁾

La proteína de Bence Jones puede ser demostrada en la orina en más del 80% de los pacientes con mieloma múltiple, y constituye en el 20% de los casos el único componente monoclonal. La concentración de la proteína de Bence Jones excretada depende principalmente de la masa tumoral y de la función renal. ⁽¹⁷⁾

Para detectar la presencia de estas cadenas ligeras se realiza electroforesis utilizando antisuero específico en una muestra de orina concentrada. ⁽¹⁸⁾



Los antisueros empleados en la inmunofijación deben tener una elevada afinidad y avidéz frente a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y frente a las cadenas ligeras totales (libres y ligadas).

Los antisueros frente a cadenas ligeras libres (determinantes ocultos) resultan útiles para identificar proteínas de Bence Jones que migran de forma coincidente con inmunoglobulinas intactas.

Cuando exista un fondo importante de cadenas policlonales o si en la electroforesis de alta resolución aparecen bandas no identificadas en la inmunofijación es conveniente utilizar al menos dos diluciones de la orina previamente concentrada ^(19,17).

Las proteínas Bence-Jones rara vez se encuentran en la orina, pero si se presentan, generalmente están asociadas con mieloma múltiple.

Un resultado anormal también puede deberse a:

- Amiloidosis
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma
- Gammapatía monoclonal de significado incierto
- Macroglobulinemia de Waldenstrom



❖ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tratándose de una enfermedad como Mieloma Múltiple, sus síntomas, complicaciones, y su índice de mortalidad; es prioridad la detección rápida y oportuna y considerando la importancia de realizar un diagnóstico integral, el presente proyecto tiene como propósito la evaluación de las pruebas comúnmente solicitadas como Electroforesis de proteínas séricas, Cadenas ligeras en suero, Proteína de Bence Jones e Inmunofijación de proteínas séricas y así de acuerdo con los resultados obtenidos verificar la sensibilidad y especificidad de las mismas; con la finalidad de detectar la pertinencia, necesidad y utilidad de cada una de ellas en el diagnóstico integral de mieloma múltiple.

❖ OBJETIVOS

General: Determinar la utilidad de los exámenes clínicos de laboratorio para el diagnóstico integral del Mieloma Múltiple

Particular: Comparar los resultados a través de índices de validez como los son sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y Eficiencia diagnóstica obtenidos para las pruebas de Electroforesis de proteínas séricas, Cadenas



ligeras en suero, Proteína de Bence Jones e Inmunofijación de proteínas séricas empleadas en el diagnóstico integral del Mieloma Múltiple.

❖ **HIPÓTESIS**

Realizando un estudio de validación entre los cuatro exámenes seleccionados, se puede determinar que no existe prueba que sea de mayor utilidad para el diagnóstico oportuno y confiable del Mieloma Múltiple.

❖ **DISEÑO EXPERIMENTAL**

Se realizará un estudio retrospectivo de las muestras tomadas y remitidas al Laboratorio Central de Olab Diagnósticos Médicos para la pruebas de Electroforesis de proteínas, Proteína de Bence Jones, Inmunofijación de proteínas séricas y Determinación de Cadenas ligeras en suero.

- Criterios de inclusión: Pacientes con pico monoclonal positivo en la electroforesis de proteínas séricas o bien un diagnóstico de mieloma múltiple previo.
- Criterios de exclusión: Pacientes que no cuenten con al menos uno de los exámenes a estudiar.

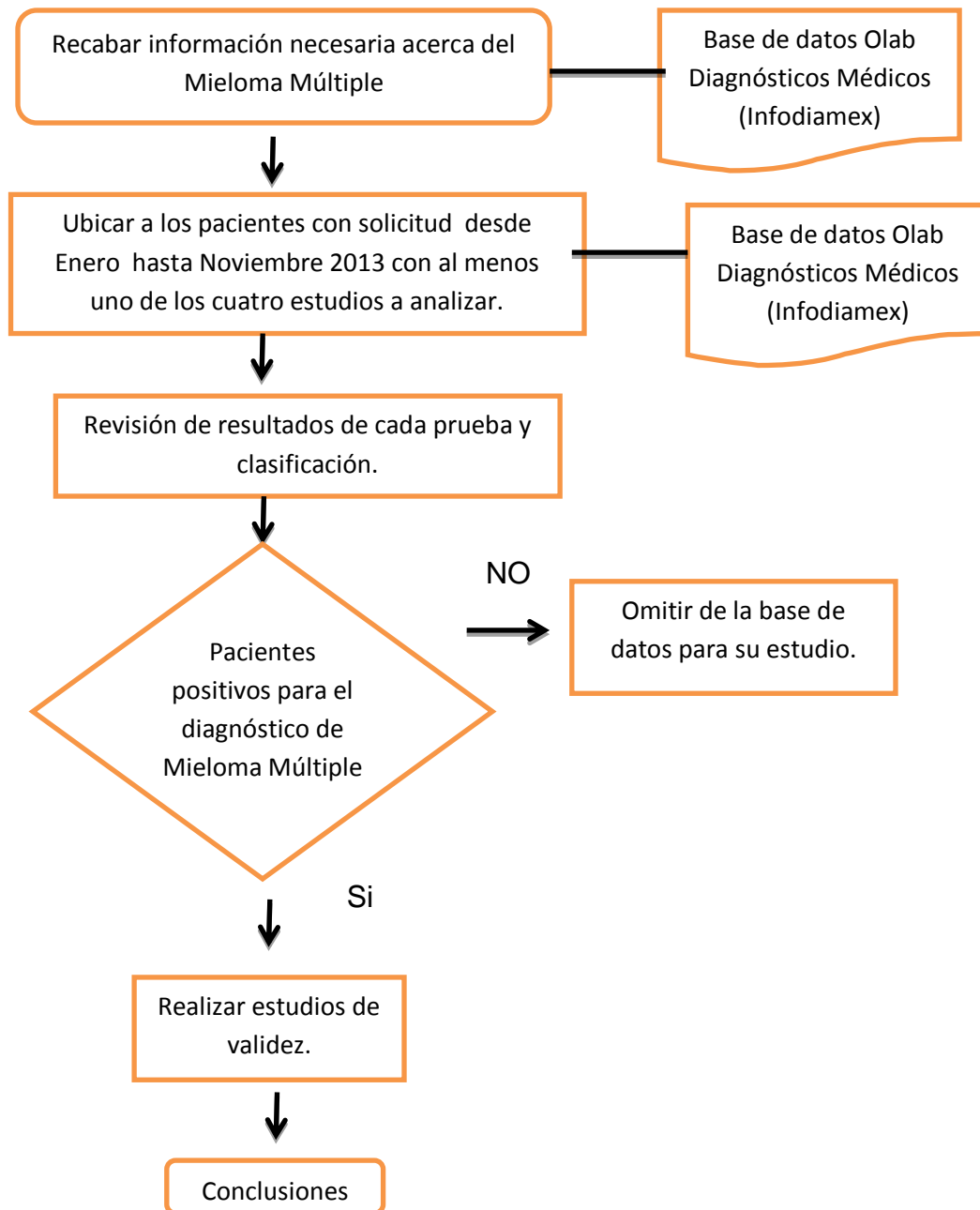


❖ **MATERIAL Y MÉTODO**

Material	Método
<ul style="list-style-type: none">• Base de datos Olab Diagnósticos Médicos(Infodiamex, Nexus)• Liga para impresión de resultados (OLAB Resultados)• Windows Microsoft Excel	<ul style="list-style-type: none">• Recabar datos de Enero 2013 hasta Diciembre 2013, de pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple o con al menos uno de los cuatro estudios a analizar positivos.• Realizar base de datos en Excel con Nombre, edad , Diagnóstico, Pruebas solicitadas y Resultados.• Determinar a través de las fórmulas correspondientes, parámetros como Sensibilidad, Especificidad, índice de falsos positivos y negativos, para cada una de las pruebas, basándonos en los resultados obtenidos en la Liga de Olab.



❖ DIAGRAMA DE FLUJO





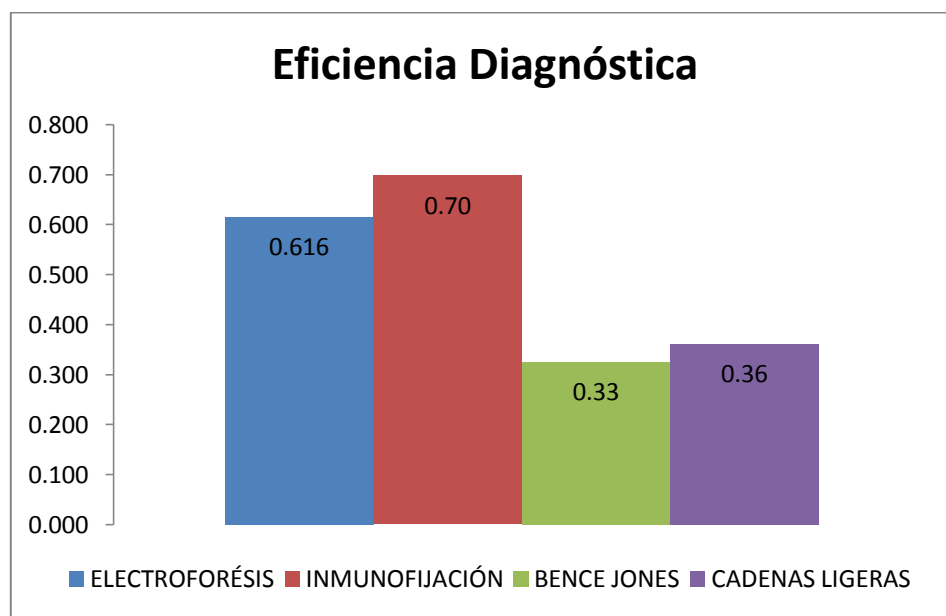
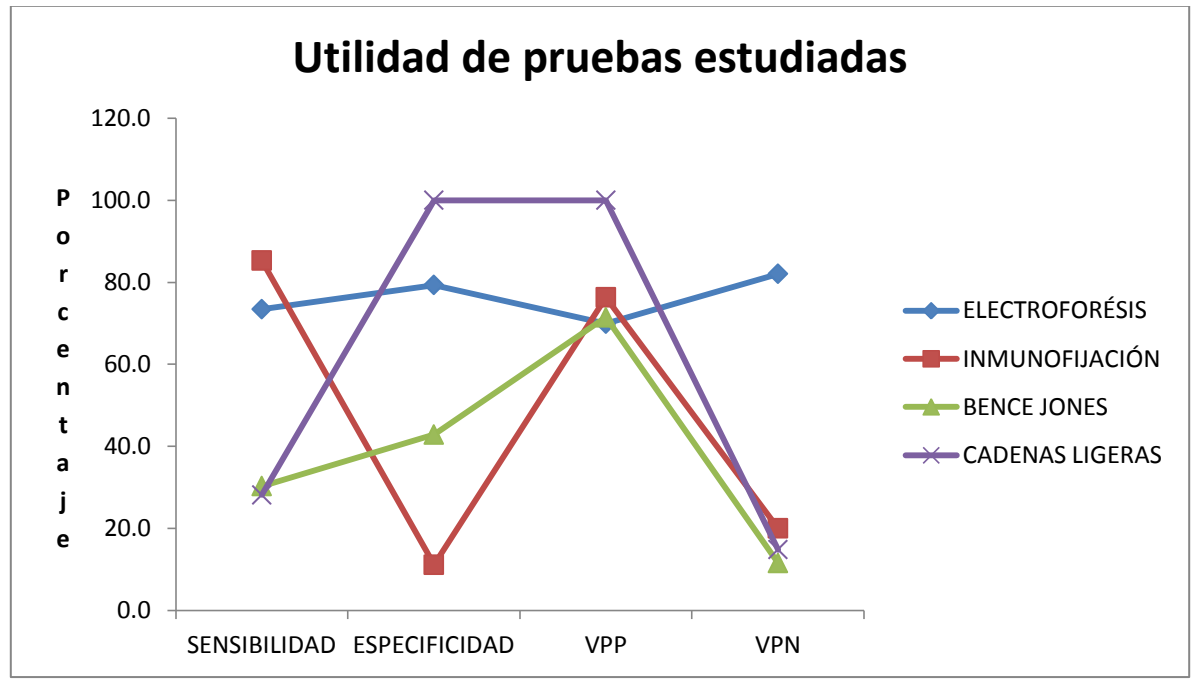
❖ **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividades	Meses									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO
Recabar la información necesaria respecto al tema del Mieloma Múltiple.	X	X								
Revisar la base de datos del Laboratorio desde Enero 2013.	X	X	X							
Ubicar a los pacientes con solicitud de alguno de los exámenes a estudiar.		X	X							
Clasificar a los pacientes por tipo de estudio			X	X	X					
Clasificar a los pacientes por diagnóstico.				X	X					
Revisión e impresión de resultados.				X	X	X	X			
Recopilación de base de datos.						X	X			
Realización de estudios de validez.							X	X	X	
Análisis de resultados									X	X
Conclusiones									X	X



❖ **RESULTADOS**

Examen de Laboratorio	Datos obtenidos	Resultados obtenidos	Reporte de la literatura (Freelite®)																																
Electroforesis de proteínas séricas	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prueba +</th> <th>Prueba -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enfermos</td> <td>58</td> <td>21</td> <td>79</td> </tr> <tr> <td>No enfermos</td> <td>75</td> <td>96</td> <td>121</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>83</td> <td>117</td> <td>200</td> </tr> </tbody> </table>		Prueba +	Prueba -	Total	Enfermos	58	21	79	No enfermos	75	96	121	Total	83	117	200	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>73.4</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>79.3</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>69.9</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>82.1</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.6</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	73.4	ESPECIFICIDAD	79.3	VPP	69.9	VPN	82.1	EFICIENCIA DX	0.6	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>64.4</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>96.6</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	64.4	ESPECIFICIDAD	96.6	EFICIENCIA DX	0.8
		Prueba +	Prueba -	Total																															
	Enfermos	58	21	79																															
	No enfermos	75	96	121																															
Total	83	117	200																																
SENSIBILIDAD	73.4																																		
ESPECIFICIDAD	79.3																																		
VPP	69.9																																		
VPN	82.1																																		
EFICIENCIA DX	0.6																																		
SENSIBILIDAD	64.4																																		
ESPECIFICIDAD	96.6																																		
EFICIENCIA DX	0.8																																		
Inmunofijación en suero	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prueba +</th> <th>Prueba -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enfermos</td> <td>29</td> <td>4</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>No enfermos</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>38</td> <td>5</td> <td>43</td> </tr> </tbody> </table>		Prueba +	Prueba -	Total	Enfermos	29	4	34	No enfermos	9	1	9	Total	38	5	43	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>85.3</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>11.1</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>76.3</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>20.0</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	85.3	ESPECIFICIDAD	11.1	VPP	76.3	VPN	20.0	EFICIENCIA DX	0.7	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	90	ESPECIFICIDAD	23	EFICIENCIA DX	0.5
		Prueba +	Prueba -	Total																															
	Enfermos	29	4	34																															
	No enfermos	9	1	9																															
Total	38	5	43																																
SENSIBILIDAD	85.3																																		
ESPECIFICIDAD	11.1																																		
VPP	76.3																																		
VPN	20.0																																		
EFICIENCIA DX	0.7																																		
SENSIBILIDAD	90																																		
ESPECIFICIDAD	23																																		
EFICIENCIA DX	0.5																																		
Proteína de Bence Jones	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prueba +</th> <th>Prueba -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enfermos</td> <td>10</td> <td>23</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>No enfermos</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>14</td> <td>26</td> <td>40</td> </tr> </tbody> </table>		Prueba +	Prueba -	Total	Enfermos	10	23	33	No enfermos	4	3	7	Total	14	26	40	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>30.3</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>42.9</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>71.4</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	30.3	ESPECIFICIDAD	42.9	VPP	71.4	VPN	11.5	EFICIENCIA DX	0.3	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.4</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	87	ESPECIFICIDAD	34	EFICIENCIA DX	0.4
		Prueba +	Prueba -	Total																															
	Enfermos	10	23	33																															
	No enfermos	4	3	7																															
Total	14	26	40																																
SENSIBILIDAD	30.3																																		
ESPECIFICIDAD	42.9																																		
VPP	71.4																																		
VPN	11.5																																		
EFICIENCIA DX	0.3																																		
SENSIBILIDAD	87																																		
ESPECIFICIDAD	34																																		
EFICIENCIA DX	0.4																																		
Determinación de cadenas ligeras	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Prueba +</th> <th>Prueba -</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enfermos</td> <td>9</td> <td>23</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>No enfermos</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>9</td> <td>27</td> <td>36</td> </tr> </tbody> </table>		Prueba +	Prueba -	Total	Enfermos	9	23	32	No enfermos	0	4	4	Total	9	27	36	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>28.1</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>14.8</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.36</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	28.1	ESPECIFICIDAD	100.0	VPP	100.0	VPN	14.8	EFICIENCIA DX	0.36	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>SENSIBILIDAD</td> <td>85.7</td> </tr> <tr> <td>ESPECIFICIDAD</td> <td>89.5</td> </tr> <tr> <td>EFICIENCIA DX</td> <td>0.8</td> </tr> </tbody> </table>	SENSIBILIDAD	85.7	ESPECIFICIDAD	89.5	EFICIENCIA DX	0.8
		Prueba +	Prueba -	Total																															
	Enfermos	9	23	32																															
	No enfermos	0	4	4																															
Total	9	27	36																																
SENSIBILIDAD	28.1																																		
ESPECIFICIDAD	100.0																																		
VPP	100.0																																		
VPN	14.8																																		
EFICIENCIA DX	0.36																																		
SENSIBILIDAD	85.7																																		
ESPECIFICIDAD	89.5																																		
EFICIENCIA DX	0.8																																		





❖ ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a la literatura revisada, para integrar un buen diagnóstico del Mieloma Múltiple se requiere un mínimo de un criterio mayor más uno menor o tres menores, los que a continuación se describen.

Criterios mayores:

- Plasmocitoma demostrado por biopsia.
- Plasmacitosis en médula ósea mayor del 30%
- Componente monoclonal IgG mayor de 3.5g/100mL, IgA mayor de 2g/100ml o proteinuria de Bence Jones, en ausencia de amiloidosis.

Criterio menores:

- Plasmacitosis médula ósea entre 10-30%
- Componente monoclonal inferior a los criterios mayores
- Lesiones osteolíticas.
- Descenso de las inmunoglobulinas normales.

Los resultados de estos criterios son obtenidos como bien lo sabemos a través de las diversas pruebas de laboratorio Clínico y Patológico, como lo son la Biopsia de Médula ósea, estudios de rutina y algunos estudios especiales como la



Electroforesis de Proteínas séricas, Inmunofijación de proteínas, Determinación de cadenas ligeras en suero y Proteína de Bence Jones las cuales se estudiaron en el presente proyecto, debido a la importancia que tiene un diagnóstico oportuno y verídico en enfermedades neoplásicas y crónico degenerativas como lo es el Mieloma Múltiple.

Como bien sabemos, existe una amplia variedad de pruebas de laboratorio las cuales se distinguen entre ellas por sus diversas aplicaciones, método de proceso, sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo, así como eficiencia diagnóstica, parámetro que se evaluaron en conjunto en el presente proyecto, realizando la comparación conforme a los resultados de las pruebas obtenidas en una población de doscientos pacientes en periodo de un año, tomando como estándar de comparación la electroforesis en suero .

Se dice que una prueba es altamente sensible cuando, es capaz de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad, mientras que la especificidad, es la probabilidad de clasificar correctamente un individuo sano, por lo que un sujeto sano deberá obtener un resultado negativo.

Mientras que los valores predictivos positivo y negativo , se utilizan para definir la probabilidad que tiene una persona con la prueba diagnóstica positiva de tener la



enfermedad así como dar negativo en el caso de una persona sana respectivamente.

Por parte de la Eficiencia diagnóstica se dice que es la probabilidad de que esta prueba acerte en sus conclusiones.

Al momento del diagnóstico de Mieloma Múltiple, existen diversas pruebas a realizar, como lo son Hemograma, Química sanguínea, el estudio del componente monoclonal en suero y posteriormente en orina. Se encontró dentro de la literatura que contando con sospecha de Mieloma dentro de las pruebas de rutina, los médicos han optado por darle seguimiento con la prueba de Electroforesis de proteínas en suero y bien para la confirmación del mismo la Biopsia de médula ósea.

Para entender las pruebas especializadas hay que recordar las etapas de Mieloma Múltiple y las pruebas diagnósticas que son utilizadas de acuerdo a la literatura en cada una de ellas las cuales se describen a partir de la página 11.

Después de realizar el estudio retrospectivo a un año de las muestras tomadas y remitidas al Laboratorio Central Olab Diagnósticos Médicos, los resultados arrojados fueron comparados con la utilidad que reporta la literatura.



En nuestro estudio podemos destacar que respecto a sensibilidad, la Inmunofijación de proteínas en suero es la de mayor porcentaje con un 85.3% teniendo en continuidad a la electroforesis de proteínas 73.4%, proteína de Bence Jones 30.3% y determinación de cadenas ligeras en suero con un 28.1% por lo que podemos inferir que para lograr el diagnóstico del MM (Mieloma Múltiple) la electroforesis de proteínas, prueba que mayormente realizan después del screening de rutina; no es realmente la apropiada ya que se encuentra 11.9% por debajo de la Inmunofijación para detectar la enfermedad en un individuo enfermo. Esto puede deberse a que en la electroforesis existen múltiples causas por las cuales aparecen elevadas las proteínas que van desde una inflamación que bien pudiese deberse a un golpe, hasta un pico monoclonal que no da por hecho la existencia de Mieloma Múltiple si no pudiera ser una amiloidosis entre otras cosas. Así bien en comparación con la literatura, los médicos han optado por examinar primero la existencia de un pico monoclonal en la electroforesis y posteriormente confirmar e investigar las cadenas pesada y/o ligera que forma su estructura.

En la especificidad se obtuvieron diferentes resultados, teniendo un máximo de porcentaje para la prueba de Cadenas Ligeras en suero 100% seguido de la Electroforesis de proteínas 79%, Bence Jones 42% y un 20% para la Inmunofijación de proteínas. Por lo que se infiere que la mejor prueba con mayor utilidad para el diagnóstico del Mieloma es la Determinación de cadenas ligeras



libres en suero lo que quiere decir que todos los individuos diagnosticados con Mieloma obtiene resultados alterados en dicha prueba, mientras que un sujeto clínicamente sano se encontrará siempre dentro de los parámetros.

Por parte de la Eficiencia diagnóstica se encontró un índice más alto en la Determinación de Cadenas Ligeras en suero (0.80) que en la Electroforesis de proteínas (0.61), debido también a la alta sensibilidad con la que cuenta la Determinación de cadenas ligeras, entonces bien podemos decir que la capacidad de que dicha prueba acierte en sus determinación es aún más alta que la electroforesis.

En el índice de VPP más altos los obtuvieron la Inmunofijación de Proteínas y la Determinación de cadenas ligeras. Con un 89.5% y un 100% respectivamente lo que indica que de las cuatro prueba estudiadas, éstos son las que mejor diagnostican a un paciente enfermos, en otras palabras de 100 pacientes que poseen la enfermedad los cien mostrarán resultados alterados para la Determinación de cadenas ligeras en suero, mientras que sólo 89 de ellos darán resultados positivos en la Inmunofijación.

Por otro lado en el VPN el índice más alto es de la Electroforesis de proteínas con un 82.1% lo cual indica que de cada 100 pruebas negativas 82 pertenecerán a



individuos sanos. Las demás pruebas evaluadas obtuvieron valores por debajo del 20%.

Respecto a la diferencia de valores obtenidos en el laboratorio y la literatura, se debe recordar que existen diversos factores que modifican los mismos, como los son los fisiológicos y los analíticos además de los reactivos y equipos utilizados dentro de la determinación, ya que los comparados fueron tomados de Freelite® y el reactivo y equipo utilizado en el laboratorio central de Olab Diagnósticos Médicos corresponden a Interlab®.

❖ **CONCLUSIONES**

De acuerdo a lo anteriormente discutido se logró la comparación verídica de las cuatro diferentes pruebas más utilizadas dentro del diagnóstico y seguimiento del mieloma múltiple, determinando la utilidad de las mismas.

Comparado los resultados de los índices de validez descritos se ha determinado que si existe una prueba que sea de mayor utilidad en el diagnóstico del Mieloma Múltiple, esta prueba podría ser la Determinación de cadenas ligeras en suero por la especificidad lo que indica que en dicho estudio, los valores saldrían alterados a partir de que en la médula ósea comience a haber alteraciones en la producción



de células plasmáticas, sin embargo la prueba no podría confirmarnos la existencia de Mieloma múltiple en la persona debido a su baja sensibilidad. Por lo que con ayuda de la Electroforesis de Proteínas Séricas se obtendría un diagnóstico certero ya que dicha prueba tiene los parámetros estudiados en equilibrio.

En contraste se observó a la Inmunofijación de proteínas la cual posee la capacidad de identificar la enfermedad en los pacientes, sin embargo se encontró que la prueba no es capaz de arrojar un resultado concreto para un individuo clínicamente sano, ya que existe una probabilidad alta de que se arrojen resultados positivos.

En conclusión los resultados del estudio sugieren que posterior al screening que se realiza al paciente con pruebas de rutina, se recomendaría una determinación de Cadenas ligeras en suero previa a la Electroforesis de proteínas , ya que con ella podemos saber si existe alteración alguna en la producción de células plasmáticas dentro de la médula ósea; y entonces una vez encontrada la alteración, indagar sobre la existencia de un posible Mieloma Múltiple con la Electroforesis de proteínas buscando una posible monoclonalidad para posteriormente confirmarla con la inmunofijación en suero y evaluar el daño renal Mieloma con la determinación de la proteína de Bence Jones.



❖ REFERENCIAS

- 1) American Cancer Society, Mieloma Múltiple, Copyright American Cancer Society 25 Febrero 2013 (p. 1, 13,14).
- 2) Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud, 2002.
- 3) Secretaría de Salud. Dirección General, de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad / Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas 2000.
- 4) Laura Leticia Tirado-Gómez M.C., DCB y Alejandro Mohar Betancourt, M.C. Sc.D. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas Tirado y Mohar, Cancerología 2 (2007): 109-120
- 5) S. Vincent Rajkumar, M.D. Multiple Myeloma, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN USA; 2009
- 6) Landgren O, WeissBM .Los patrones de la gammapatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple en diversos grupos étnicos / raciales: Apoyo



a los factores genéticos en pathogenesis. Leukemia. 2009; 23:1691-1697. [PubMed]

7) Kyle RA ,Gertz MA , Witzig TE , et al . Revisión de los 1027 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado. Mayo ClinicProc .2003; 78:21-33.

8) Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al . Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), precede constantemente mieloma múltiple: un estudio prospectivo. Sangre .2009; 113:5412-5417 9) Weiss BM , Aba

10) Rajkumar SV . Tratamiento del mieloma múltiple. Nat. Rev ClinOncol .2011 ; 8:479-491

11) Rajkumar SV ,Gahrton G, Bergsagel PL . Enfoque para el tratamiento del mieloma múltiple: Un choque de filosofías. Sangre .2011; 118:3205-3211 .

12) S. Vincent Rajkumar, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Minnesota; Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management, 2012 January

13) Conor D. Collins, St Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Ireland, Multiple myeloma; 25 January 2010



14) Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36:842–54

15) Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004; 2:205–13; discussion 213–4, 216–7, 219–20.

16) Strasinger , Di Lorenzo ; *Análisis de Orina y de los Líquidos Corporales*; 5ta Edición Editorial Médica Panamericana 2008, p.58

17) José Antonio Viedma Contreras *Detección e identificación de la proteinuria de Bence Jones* Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Versión 5. *Química Clínica* 2003; 22 (5) 392-394

18) SisterLurineGraff; *Análisis de orina (Atlas color)*; 1ra edición Editorial Médica Panamericana 1993, p.30-40

19) Pascali E. Bence Jones proteins identified by immunofixation electrophoresis of concentrated urine. *ClinChem* 1994; 40: 945-6.



20) International MyelomaFoundation Entendiendo la electroforésis de proteínas,
©2011, International MyelomaFoundation, North Hollywood, California, p
(6,11,12,15)

21)Nuno Miguel Barbosa-de-Carvalho,* María Luisa Morais-Sarmiento-Campos*,
Identificación de cadenas ligeras libres en suero y su aplicación en las
gammapatías monoclonalesRevista de Hematología Volumen 11, núm. 4, octubre-
diciembre 2010

22) Tate JR, Mollee P, Dimeski G, Carter AC, Gill D. Analytical performance of
serum free light-chain assay during monitoringof patients with monoclonal light-
chain diseases. ClinChimActa 2007;376(1-2):30-36.

23)Daval S, Tridon A, Mazon N, Ristori J, Evrard B. Risk ofantigen excess in
serum free light chain measurements. ClinChem 2007;53(11):1985-1986.

24) National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer
Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. 2012. Version
1.2012.



25) G Barosi, M Boccadoro. "Management of multiple myeloma and related-disorders: guidelines from the Italian Society of hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)". *Haematologica* 2004; 89: 717-741.

26) S Barillé-Nion, B Barlogie. "Advances in Biology and Therapy of Multiple Myeloma" American Society of Hematology. Education Program Book: 248-278.

27) B Durie, RA Kyle. "Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation". *The Hematology Journal* 2003; 4: 379-398.

28) The Myeloma Trialist's Collaborative Group. "Combination chemotherapy versus Melphalan plus Prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6.633 patieents from 27 randomized trials ". *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:3832-3842.

29) B Durie, RA Kyle. "Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation". *The Hematology Journal* 2003; 4: 379- 398.



30) Sebia. HYDRAGEL IF K20. 2011/02

31) Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154: 32-75

32) Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Detection of kappa and lambda light chain monoclonal proteins in human serum: automated immunoassay versus immunofixation electrophoresis. Clin Vaccine Immunol 2006; 13: 277-280.

33) Munshi NC. Investigative tools for diagnosis and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 298-305.

34) Medicina & Laboratorio Código SCPC (Sociedad Colombiana de Patología Clínica): Inmunofijación en suero Volumen 19, Números 7-8, 2013

35) Paula Virginia Bottini, Médica patologista clínica, supervisora da Seção de Líquidos Biológicos / DPC / HC / Unicamp; "Testes laboratoriais para avaliação do componente monoclonal" Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.29 no.1 São José do Rio Preto Jan./Mar. 2007 p.2



36) Dra. Marta María Alcalde Dueñas¹, Dra. Gloritza Rodríguez Matos², Dr. Michel Rafael Santos González², Lic. Edelby Escobar Carmona³ “Mieloma múltiple en una forma infrecuente de debut y evolución. Presentación de caso”; Gaceta Médica Espirituana, Vol 14, No 2 (2012)

37) Iván Palomo G., Jaime Pereira G., Julia Palma B., HEMATOLOGÍA Fisiopatología y Diagnóstico; Editorial Universidad de Talca, 2005
<http://medamezcua.com/ftp/Hematologia.pdf>

38) Mckenzie, Shirlyn B., Hematología Clínica. Manual Moderno Editorial 2da edición 2009

39) JM Meis et al. Cancer. Vol 59. 1987. p 1475-1485;