



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DE GAMMAPATÍAS
MONOCLONALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA (INCan)

T E S I S I N A

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN BIOQUIMICA CLINICA

PRESENTA:

KELLY N. BASUALTO RIVEROS

TUTORA:

BIOLÓGA BLANCA E. SANTINELLI NUÑEZ



MEXICO D.F. 2008



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.



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.

DEDICATORIA Y AGRADECIEMIENTOS:

A Dios por que sin él ninguno de los sucesos a lo largo de mis 25 años se podría haber realizado.

A mis papás:

Papi sin tu apoyo incondicional y tu amor jamás lo hubiera logrado. Gracias a ti soy lo que soy y ayudaste a que uno de los retos más importantes en mi vida se haga realidad. Gracias!!!!!!.

Mamita...simplemente la mejor del mundo, tu vives día a día junto a mi mis alegrías, tristezas, bromas, risas, aventuras, infinidad de cosas que nunca terminaría de describir, simplemente agradecerte por darme la vida y tu constante lucha y esfuerzo por hacer de mi tan solo un reflejo tuyo.

Al Laboratorio:

Bióloga, sin su apoyo, comprensión y paciencia esta tesina nunca hubiera terminado. Gracias por enseñarme que no existen imposibles, y que todo es cuestión de esfuerzo y voluntad.

Betty, solo me queda agradecerte la amabilidad con la que me explicabas las cosas, la paciencia que me tuviste y sobre todo el buen humor que siempre te caracteriza, Gracias!!!

Saúl, fuiste el mejor amigo que encontré en México, gracias por todo, yo si te voy a extrañar.

Rubén, gracias por brindarme tu amistad, y tu apoyo incondicional.

A la RUL:

Regina "la mamá de los pollitos", pues tú ya sabes.... El llegar a conocerte sólo ocasionó en mi persona una infinidad de cambios, que obviamente no los voy a describir, pero sin ti mi estancia en México no habría sido lo que fue y será, generaste en mi sentimientos muy profundos como admiración, cariño y respeto hacia ti!!!!!! Espero que siempre me recuerdes como a la Kelly que cambiaste el nombre por Kally....Te Quiero Mucho!!!!... Gracias por todo.

Maria Guadalupe, como agradecer lo que hiciste por mi. La verdad no encuentro las palabras adecuadas, pero tienes que estar segura de una cosa, cada momento que pasamos juntas era para aprender y entender cosas nuevas del por que la vida merece llamarse así simplemente VIDA. Mil gracias de todo corazón por tu apoyo!!!!!!.

Palomillo, yo creo que tu quieres 7 motivos mas verdad?, pues no!! son miles de motivos mas para agradecerte primero por la paciencia que siempre me tuviste, el cariño y apoyo que siempre me brindabas.... Quiero que sepas que siempre fue recíproco. Nunca te olvidaré...Querida!!!!.TQM.

Mariana de los Angeles Ruiz Delgadillo (MARD) mejor conocida como jooooooooo (8 eh????), el ángel que llevas dentro es impresionante, muy calladita, tímida, a veces nerviosa, con poca fluidez de palabra, pero con un corazón inmenso, los momentos que pasamos juntas son incontables pero las que más resaltan son justo las que nunca olvidaré... me enseñaste el verdadero valor de la amistad, y sobre todo como hacer para afrontar las adversidades de la vida diaria. Definitivamente me enseñaste que no es necesario un abrazo cuando simplemente una palabra o una sonrisa puede decir y significar más... por que sobre todo se que a ti "Todas las cosas te salen del corazón". TQMMMMM pero recuerda que jamás te olvidaré.

Barrera de mi corazón, hay amiga, me parece increíble los azares de la vida y como estos te pueden llevar a conocer personas como TÚ, noches de desvelo, juegos, platicas, bailes, risas o simplemente inestabilidad hicieron de nuestra amistad una BARRERA difícil de destruir y separar.... No se cuando volvamos a estar juntas, pero jamás olvides que ocupas un lugar importante en mi corazón, y que gracias a ti y a tu familia pase unos momentos agradables en México. TQM AMIGA!!!!!!!, nunca olvidare el cetaceo, la carta dibujada y lo cursi que te volviste por mi jajajajaja.....Best friends For Ever!!!!!!.

A las niñas de la RUL : Caro, Pau, Patty B., Maricarmen, Tania S, Monse V., Gina, Sarasuadi, etc, etc... nunca las olvidaré.

A las amigas bolivianas: Maryta, Techí, Sil, Ale, Jane... por que me enseñaron que la distancia no es un impedimento para estar juntas en las buenas y en las malas.

A la familia Antezana: Mi segunda familia, siempre los llevo en el corazón este donde este y ustedes lo saben, lo quiero mucho!!!!!!.

INDICE	Páginas
I. RESUMEN	2
II. INTRODUCCIÓN	4
1. CÁNCER	4
1.1 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER	4
1.2 CLINICA DEL CÁNCER	5
1.3 DIAGNOSTICO DEL CÁNCER	5
2. MARCADORES TUMORALES	5
2.1 CONCEPTO	5
2.2 CLASIFICACIÓN	6
2.3 APLICACIÓN DE MARCADORES TUMORALES	6
3. GAMMAPATIAS MONOCLONALES	7
3.1 CONCEPTO	7
3.2 CLASIFICACION	7
3.3 ETIOPATOGENIA	7
3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS	8
3.5 DIAGNOSTICO	8
4. GAMMAPATIAS MONOCLONALES ASINTOMATICAS	9
4.1 GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO	9
4.2 MIELOMA QUIESCENTE	10
5. MIELOMA MÚLTIPLE	10
5.1 CONCEPTO	10
5.2 CLASIFICACION DE MM	12
5.3 EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA	12
5.4 MANIFESTACIONES CLINICAS	12
5.4.1 ENFERMEDAD ÓSEA	12
5.4.2 ANEMIA	13
5.4.3 INSUFICIENCIA RENAL	13
5.4.4 OTRAS MANIFESTACIONES	14
5.5 ESTADIAJE Y FACTORES PRONOSTICOS	14
5.6 RESPUESTA CLINICA	16
5.7 TRATAMIENTO	16

5.7.1 QUIMIOTERAPIA A DOSIS ESTANDAR	17
5.7.2 MONITOREO DE LA RESPUESTA	18
5.7.3 TRASPLANTE	18
5.7.3.1 TRASPLANTE AUTOLOGO DE MÉDULA ÓSEA	18
6. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM	19
6.1 CONCEPTO	19
6.2 MANIFESTACIONES CLINICAS	19
6.3 PRUEBAS DE LABORATORIO	19
6.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	20
6.5 TRATAMIENTO	20
6.6 PRONÓSTICO Y EVOLUCION	20
III. JUSTIFICACION	21
IV. ANTECEDENTES	22
V. HIPÓTESIS	24
VI. OBJETIVO GENERAL	25
VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	26
1. MATERIALES	26
1.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO	26
2. MÉTODOS	26
2.1 ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS	27
2.2 INMUNOFIJACIÓN	29
2.3 PROTEÍNA DE BENCE JONES	30
2.4 MÉTODO ESTADÍSTICO	31
IX. RESULTADOS	32
X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	40
XI. CONCLUSIONES	45
XII. BIBLIOGRAFIA	46
XIII. GLOSARIO	51

I. RESUMEN.-

Las Gammopatías Monoclonales (GM) son un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas capaces de producir una proteína monoclonal o componente M, constituida por inmunoglobulinas completas y/o fracciones. El mieloma múltiple (MM) es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna.

Los anticuerpos monoclonales que se producen en grandes cantidades, se acumulan en la sangre y orina del paciente lo que ocasiona destrucción de huesos, dolor óseo, fracturas patológicas, daños renales y debilitamiento del sistema inmune. El envejecimiento de la población constituye probablemente uno de los factores más importantes que contribuyen a la aparición de hemopatías primarias, principalmente gammapatías monoclonales. Dado que la detección, diagnóstico y terapéutica de las GMs, implican un manejo multidisciplinario y enormes costos para el paciente y el sistema de salud, es básico contar con evaluaciones sobre la prevalencia de este tipo de enfermedades, puesto que constituyen herramientas importantes en las decisiones de prevención y tratamiento, así como en la identificación de posibles causas cancerosas o factores de riesgo asociados con el desarrollo del cáncer.

Por otra parte, la prevalencia de GMs en la población mexicana no está documentada, por lo que su análisis servirá de base a futuros estudios epidemiológicos en el INCan, ya que se considera al Instituto como un centro de referencia para éstas enfermedades hematooncológicas.

El objetivo de este estudio fué conocer la prevalencia de GMs en pacientes recibidos por el servicio de Hematooncología del INCan de agosto a diciembre del 2007.

Se estudiaron un total de 185 pacientes, los cuales se recibieron en el período de tiempo estipulado. Las técnicas utilizadas fueron electroforesis de proteínas séricas (EPS), inmunofijación en suero (IFIXS), y determinación de proteína de Bence Jones (PBJ), en gel de agarosa y con el instrumento semiautomático HYDRASYS LC (Sebia). Se elaboró un protocolo clínico para determinar el diagnóstico final del paciente junto con otros datos de laboratorio.

Los parámetros estadísticos utilizados fueron descriptivos: media, mediana, moda, rango y desviación estándar. El análisis de frecuencia se hizo con la prueba de χ^2 .

De los 185 pacientes analizados, 53 presentaron GM, lo que representa el 28.6%, los otros 132 presentaron diferentes enfermedades hematooncológicas. En conclusión, la prevalencia de las GMs en el INCan representó el 28.6% del total de los pacientes. La GM con mayor prevalencia fue el MM, que según los datos obtenidos afecta en mayor proporción a mujeres. Por otro lado, se obtuvieron pacientes con MM en menores de 60 años, probablemente debido a la influencia del ambiente. La segunda GM en frecuencia fue la gammapatía monoclonal de cadenas ligeras (GMCL) con una prevalencia del 20.7%, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) representó el 11.3% y por último, la GM de menor frecuencia fue la Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) (1.8%)

II. INTRODUCCIÓN.-

1. CÁNCER.-

El cáncer se conoce desde la antigüedad, ya que existen papiros egipcios que describen como se diferenciaba el cáncer de mama de la mastitis. Los antiguos griegos y romanos también dejaron escritos acerca de los tratamientos. Sin embargo no se comprendían bien las causas y los procesos de la enfermedad. La patología humoral establecida por los antiguos griegos en el siglo II antes de Cristo sobrevivió intacta hasta la mitad del siglo XIX.

El cáncer es un grupo de enfermedades que se caracteriza por la alteración entre la proliferación y los mecanismos de muerte celular, lo que conduce al desarrollo de células anormales con la capacidad de invadir, destruir y diseminarse en diferentes tejidos (metástasis). Esta anomalía deteriora las funciones normales de los órganos y en muchos casos conduce a la muerte del individuo¹.

Es evidente que el cáncer es un grave problema de salud pública, debido a que representa la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiacas, en México y muchos países en desarrollo. Dado que el diagnóstico y manejo terapéutico de las neoplasias malignas requieren de la acción conjunta de múltiples disciplinas, la investigación médica actual ha centrado sus objetivos en comprender los mecanismos que conducen al desarrollo de este tipo de alteración.

1.1 Etiología del cáncer.-

La epidemiología ha identificado un gran número de *factores de riesgo* vinculados con la producción del cáncer, los *agentes etiológicos* se relacionan con la transformación maligna al desencadenar mecanismos genéticos y bioquímicos que conducen al desarrollo de tumoración, proceso que se conoce como *carcinogénesis u oncogénesis*.¹

Hay que señalar que la génesis o el origen del cáncer es multifactorial, pero el agente etiológico más importante es el tabaco, le siguen los agentes ambientales, rayos ultravioleta, radiaciones ionizantes, entre otros.

1.2 Clínica del cáncer.-

No existen manifestaciones típicas del cáncer y desafortunadamente muchos de los tumores localizados son asintomáticos y, cuando producen manifestaciones, sus repercusiones son de tal magnitud que limitan la posibilidad de curación por la presencia de metástasis. Desde el punto de vista clínico existen al menos cinco patrones de presentación metastásica:

1. Remoción de un tumor primario, con aparición de metástasis pocos meses después del procedimiento.
2. Metástasis ya presentes cuando se reconoce la tumoración primaria.
3. Identificación de metástasis, pero no de la masa primaria.
4. Resección del tumor primario, sin la aparición de metástasis durante varios años.
5. Desaparición de la metástasis después de extirpar una tumoración primaria.

1.3 Diagnóstico del cáncer.-

Los signos del cáncer son consecuencia de la localización y volumen del tumor primario, por lo que ante la sospecha de una masa tumoral, el diagnóstico debe ser confirmado con un estudio histopatológico antes de implementar cualquier tratamiento. Sin embargo, en muchas ocasiones, el análisis histopatológico exacto solo es posible durante el transoperatorio o después de la cirugía y, ante un cuadro clínico consistente (en circunstancias especiales), el diagnóstico y tratamiento pueden delinearse mediante determinaciones seriadas de marcadores tumorales.

2. MARCADORES TUMORALES.-

2.1 Concepto.-

Los marcadores tumorales son una amplia gama de sustancias que sintetizan y liberan las células cancerosas o normales en respuesta a un proceso maligno¹, es decir son moléculas con características divergentes que tienen en común su naturaleza maligna.

2.2 Clasificación.-

Los marcadores tumorales se agrupan en:

- Antígenos oncofetales.
- Glucoproteínas.
- Enzimas.
- Hormonas.
- Proteínas séricas.
- Marcadores genéticos.

2.3 Aplicación de los marcadores tumorales.-

Generalmente los marcadores tumorales no son diagnósticos pero contribuyen al proceso en grado considerable, tampoco son 100% específicos pues un resultado “normal” no excluye malignidad, por último no son 100% sensibles debido a que muchas patologías benignas producen elevación del marcador, sin embargo, su determinación seriada en individuos ya diagnosticados, es de gran utilidad para el monitoreo de la enfermedad y para medir la efectividad del tratamiento, entre otras cosas. En circunstancias adecuadas, la cuantificación de marcadores tumorales en líquidos biológicos representa una forma sencilla, no invasiva de evaluar un proceso neoplásico y su evolución.

Las aplicaciones de los marcadores tumorales son:

- a) *Tamizaje*: Evalúa la posibilidad de una enfermedad en sujetos sin manifestaciones con el objeto de establecer un diagnóstico en etapa pre-sintomática.
- b) *Diagnóstico*: Distingue enfermedades benignas y malignas por tanto diferencia un proceso maligno de otro.
- c) *Pronóstico*: Predice la reacción al tratamiento o la recaída y pronostica el tiempo de supervivencia.
- d) *Seguimiento*: Reconoce de forma temprana una recaída o su progresión.

3. GAMMAPATIAS MONOCLONALES.-

3.1 Concepto.-

Las gammapatias monoclonales (GM) constituyen un grupo de trastornos caracterizados por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una proteína monoclonal (componente M), la cuál puede estar formada por moléculas completas o fracciones de inmunoglobulinas y, cuyo hallazgo es frecuente en suero y/u orina en forma de una banda o pico proteico. Es un proceso cuya frecuencia aumenta con la edad, aunque también puede haber GMs transitorias en enfermos post-trasplante sometidos a tratamiento inmunosupresor y en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

3.2 Clasificación de GM.-

Las gammapatías monoclonales se clasifican en:

1. Gammapatías Monoclonales de Significado Incierto (GMSI).
2. Mieloma Quiescente
3. Mieloma Múltiple (MM)
4. Mieloma no secretor
5. Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW)

3.3 Etiopatogenia.-

Las consecuencias tanto de la estructura como funciones anormales de las inmunoglobulinas son:

- a) Exceso de proteína M que se acumula en la sangre y es excretada por la orina, la misma que aparece como un pico monoclonal.
- b) Las moléculas monoclonales anormales pueden adherirse a otras moléculas y/o tejidos, tales como las células sanguíneas, pared de los vasos y otros componentes de la sangre. Esto puede reducir el flujo sanguíneo y la circulación, produciendo un síndrome de hiperviscosidad.
- c) Aproximadamente en el 30 % de los casos, se producen más cadenas ligeras que necesitan ser combinadas con cadenas pesadas para crear una molécula completa de inmunoglobulina. El exceso de cadenas

ligeras constituye la PBJ. Las proteínas de Bence Jones libres tienen un peso molecular de 22.000 daltones y son lo suficientemente pequeñas para poder ser eliminadas libremente por la orina, dando lugar a la proteinuria de Bence Jones.

- d) Las PBJ que se adhieren a otros tejidos y causan:
- Amiloidosis: Enfermedad en la cuál la PBJ adopta una conformación plegada en disposición beta altamente simétrica, y se deposita en diversos tejidos del organismo, incluyendo riñón, nervios y corazón.
 - Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: Las cadenas ligeras se depositan al azar, pero tienen afinidad por las paredes de los vasos pequeños, concretamente en los ojos y riñones.

3.4 Manifestaciones clínicas de las GM:

Las manifestaciones clínicas de las GMs se deben al aumento de células plasmáticas a nivel de la médula ósea, lo que produce un descenso del resto de las series celulares. La aparición de lesiones líticas se debe a la alteración de los sistemas de redes de citoquinas que regulan la relación entre las células plasmáticas y el microambiente medular. Además existe hipercalcemia y afectación renal secundaria a la eliminación de cadenas ligeras por orina.

3.5 Diagnóstico de GM:

El dato fundamental que suele constituir el inicio del estudio, es la aparición en el proteinograma electroforético de suero y orina, de una banda monoclonal en las regiones gamma o beta, aunque existen casos en los que puede ser normal. La presencia de una banda monoclonal en el proteinograma de rutina orienta el estudio hacia el diagnóstico de un mieloma.

Las PBJ son frecuentes en éstos casos y, se detectan por electroforesis de orina concentrada la cuál revela la presencia de cadenas ligeras libres (CLL). La cantidad de cadenas ligeras (CL) en orina aporta información sobre el índice de masa tumoral y permite el monitoreo de la evolución de la enfermedad^{1,2}.

El estudio histológico es fundamental, demostrándose por aspiración o por biopsia un infiltrado de células plasmáticas en médula ósea o en otros tejidos en el caso de los plasmocitomas extraóseos.

El porcentaje de células plasmáticas es uno de los criterios diagnósticos del mieloma y sirve para diferenciarlo de las GMSI.

En la actualidad además de los criterios clásicos de edad, estado general, función renal, hemoglobina, calcemia, albúmina y respuesta al tratamiento, se tienen en cuenta para el pronóstico otras determinaciones como la beta-2 microglobulina (BMG), PCR.

Los criterios diagnósticos de la GMSI son:

- Proteína monoclonal en suero < 3 g/dl.
- Células plasmáticas en médula ósea <10%.
- No hay evidencia de anemia.
- No hay hipercalcemia,
- No hay daño renal.
- No presentan lesiones óseas

PRUEBAS DE LABORATORIO INICIALES ANTE LA APARICIÓN DE UNA BANDA MONOCLONAL.

TABLA 1

Hemograma completo y velocidad de eritrosedimentación (VSG).
Repetición de proteínas totales y proteinograma.
Inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas.
Proteinuria de Bence Jones (en orina de 24 horas).
Creatinina (perfil renal completo), y perfil óseo.

MODIFICADO DE 5 Brian B.G.M Durie, Sobre la Enfermedad y Opciones de Tratamiento Mieloma Múltiple
Cáncer de la Médula Ósea. International Myeloma Foundation Prepared. Editorial MD, 2005-2006.

4. GAMMAPATIAS MONOCLONALES ASINTOMATICAS

4.1 Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).-

Probablemente en la patogenia del (MM) subyace algún trastorno del sistema inmunitario relacionado con la edad. De hecho, alrededor del 3% de los individuos mayores de 70 años presentan una GMSI. Dicha condición consiste en la presencia de un componente monoclonal sérico de escasa cuantía (< 30

g/l) y una proporción de células plasmáticas en la médula ósea menor al 10 %, sin lesiones óseas, anemia, insuficiencia renal ni manifestación clínica alguna atribuible a la GM.

En la GMSI la clona de células plasmáticas permanece estable durante años, y tras un largo período de estabilidad (media de 10 años), hasta en el 25 % de los casos la clona o clonas estables se transforman en una proliferación tumoral que da lugar al MM sintomático¹³.

4.2 Mieloma quiescente:

Esta forma de mieloma fue descrita por Kyle y Greip en 1980¹³ y se caracteriza por presentar una cifra de células plasmáticas en médula ósea superior al 10% y proteína M en suero superior a 3g/dl, sin alteraciones analíticas ni radiológicas, sin anemia, osteólisis e insuficiencia renal ni otras manifestaciones debidas a GM. Su manejo requiere seguimiento periódico pero no precisa tratamiento citostático².

Se puede observar proteinuria de cadenas ligeras de escasa cuantía, donde los pacientes permanecen estables durante años sin requerir tratamiento.

La progresión de mieloma quiescente a mieloma sintomático depende de la cuantificación de proteína M, del tipo de inmunoglobulina y de la presencia de proteinuria de cadenas ligeras superior a 50 mg/24 horas¹³.

Se han descrito dos formas clínico-biológicas distintas del mieloma quiescente:

a) La forma progresiva que se caracteriza por un aumento progresivo de proteína M a lo largo del tiempo con predominio de IgA y con antecedentes de una GMSI.

b) La forma clásica en la que la cantidad de proteína M permanece estable y se produce un aumento brusco cuando se desarrolla un MM sintomático.

5. MIELOMA MÚLTIPLE:

5.1 Concepto.-

El mieloma múltiple (MM) constituye el prototipo de GM maligna y se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas plasmáticas en la médula ósea y la producción generalmente de una inmunoglobulina monoclonal o proteína M^{1,13}.

El mieloma es literalmente un “oma”, o tumor, que afecta a los “mielos”, células de la sangre que se producen en la médula ósea. Las células afectadas son las células plasmáticas (un tipo de células de la serie blanca), que son las productoras de anticuerpos (inmunoglobulinas). El mieloma es “Múltiple” ya que frecuentemente afecta a huesos donde se producen múltiples parches o agujeros, aunque en ocasiones se manifiesta como una lesión denominada plasmocitoma solitario⁵.

Los plasmocitomas son tumores localizados compuestos por células plasmáticas, las cuales pueden proliferar dentro del hueso (intramedular) o fuera del hueso (extramedular o de tejidos blandos). La situación que aparece cuando existen múltiples plasmocitomas intra o extramedulares, también se denomina mieloma múltiple.

El mieloma es sinónimo de MM y mieloma de células plasmáticas. Las principales características del mieloma son resultado de la acumulación anormal de células en la médula ósea, lo que produce:

- Alteración de la función normal de la médula ósea que se traduce en anemia con recuentos bajos de leucocitos y plaquetas.
- Destrucción e invasión del hueso que rodea la cavidad de la médula ósea.
- Producción de proteína monoclonal por las células del mieloma y liberación de la misma a la sangre periférica y orina.
- Reducción de la función inmune normal, que se traduce en niveles bajos de inmunoglobulinas y aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones.

No obstante, la enfermedad puede permanecer asintomática durante varios años en un estado que se conoce como GMSI. En la fase sintomática, la característica típica del mieloma múltiple es el dolor óseo.

Es importante realizar un análisis diferencial entre MM y la GMSI, ya que esta es la causa más común de banda monoclonal en suero u orina que no requiere tratamiento quimioterapéutico.

5.2 Clasificación de mieloma múltiple.-

El tipo de proteína monoclonal producido varía en cada paciente. El tipo más frecuente es el mieloma IgG y el más raro es el IgE. En la tabla 2 se muestran los porcentajes de los diferentes tipos de mieloma, cada tipo se asocia con diferentes patrones de enfermedad. Por ejemplo el mieloma IgA se asocia con enfermedad fuera del hueso, mientras que el IgD se asocia más con leucemia de células plasmáticas e insuficiencia renal.

TIPOS DE PROTEÍNA MONOCLONAL (%)

TABLA 2

1. Suero	%	Total
IgG	52	75%
Ig A	21	
Ig D	2	
Ig E	< 0.01	
2. Orina (PBJ ó cadenas ligeras, tipo Kappa y lambda)		11%
3. Dos o más proteínas monoclonales (Cadenas pesadas, G o A)		< 12 %
4. Ig M (Asociado a Macroglobulinemia de Waldenstrom)		12 %
Total		100 %

MODIFICADO DE 5 Brian B,G.M Durie, Sobre la Enfermedad y Opciones de Tratamiento Mieloma Multiple
Cáncer de la Médula Ósea. International Myeloma Foundation Prepared. Editorial MD, 2005-2006.

5.3 Epidemiología y etiología MM.-

Las causas del MM no están bien establecidas, pero se sabe que en los afectados hay una mayor incidencia en personas expuestas a radiaciones, insecticidas y pesticidas.

El MM es el segundo en prevalencia en cáncer sanguíneo después del linfoma no Hodgking.^{3,23} y ocurre con mayor frecuencia en hombre que en mujeres con una relación de 3:1.

5.4 Manifestaciones clínicas de MM.-

5.4.1 Enfermedad ósea:

La presencia de proteína monoclonal se ha relacionado siempre con destrucción ósea, donde el dolor óseo constituye la manifestación inicial en el

70 % de los casos¹³. Se ha encontrado que en los lugares de destrucción ósea hay un incremento de células de mieloma, así como del número de osteoclastos. Otra característica principal de la enfermedad ósea del mieloma, es la inhibición de los osteoblastos, responsables de la formación de hueso nuevo y sano. El equilibrio entre la función de los osteoclastos y osteoblastos es responsable, en condiciones normales, de la remodelación y reparación ósea.

El dolor óseo es de carácter mecánico y generalmente se localiza en la columna vertebral, el cráneo, huesos de la cadera, cavidad torácica y con menor frecuencia en las extremidades. Puede haber osteoporosis y fracturas patológicas. En ocasiones se producen compresiones medulares o radiculares, tanto por la afectación mielomatosa como por aplastamientos vertebrales, que cursan con dolor y en los casos mas severos pueden llegar a dar una parapresia espástica.

5.4.2 Anemia:

La anemia es otra característica del MM ya que en estos pacientes la hemoglobina se encuentra por debajo de 10 mg/dl acompañada de un marcado aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) superior a 100 mm. Un factor que contribuye a la evolución de la anemia, es el desplazamiento físico de los precursores de la serie roja en la médula ósea por la proliferación de células plasmáticas.

5.4.3 Insuficiencia renal:

Es una complicación frecuente de los pacientes con MM. Sin embargo no necesariamente todos la desarrollan. En algunos pacientes, la proteína del MM, especialmente cuando son cadenas de BJ, pueden dañar el riñón, por una serie de mecanismos que van desde el daño tubular por la gran acumulación de cadenas ligeras que precipitan y se depositan formando lo que se conoce como sustancia amiloide. Otros factores relacionados con la insuficiencia renal son niveles elevados de calcio lo que produce síntomas como cansancio, sed y náuseas; creatinina mayor a 2 mg/dl y elevación de ácido úrico.

5.4.4 Otras Manifestaciones:

Existen muy pocos pacientes que en la evolución del MM llegan a presentar hepatomegalia y esplenomegalia.

Tanto la neutropenia como la hipogammaglobulinemia contribuyen a incrementar la presencia de infecciones. Aunque la neumonía neumocócica es la infección clásica asociada con el mieloma en el momento de su diagnóstico, también pueden aparecer infecciones por otras bacterias como estreptococo y estafilococo. La infección por Haemofilus y virus Herpes Zoster también es frecuente.

La afectación neurológica puede ocasionar meningitis y síndrome del túnel del carpo, este último se debe al depósito de sustancia amiloide constituida por PBJ plegadas en una conformación espacial *Beta*.

5.5 ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS DEL MM:

El pronóstico del mieloma en un paciente concreto esta determinado tanto por el número como por las características específicas de las células del mieloma. Estas características incluyen la tasa de proliferación de las mismas, la cantidad de proteína monoclonal que producen y por la producción o no de varias citoquinas y sustancias químicas que dañan o lesionan tejidos, órganos o funciones del organismo⁵

En 1975 se creó el sistema de estadiaje de Durie/Salmon, este sistema ofrece los principales parámetros clínicos en correlación con la masa tumoral de células de mieloma. Ver tabla 3.

SISTEMA DE ESTADIAJE DE DURIE Y SALMON

Tabla 3

CRITERIOS	MASA DE CÉLULAS DEL MIELOMA*
ESTADIO I BAJA (MASA TUMORAL) - Hb >10g/dl - Ca ⁺ normal ó <10.5mg/dl. - Serie ósea normal (escala 0). - Proteína M: IgG <7g/dl, IgA < 5g/dl. - Cadenas ligeras en orina < 4g/24h.	600 billones * M
ESTADIO II (INTERMEDIA MASA TUMORAL). No tiene criterios del estadio I ni del II	600 a 1200 billones *
ESTADIO III (ELEVADA MASA TUMORAL). - Hb <8.5g/dl - Ca ⁺ normal ó >12mg/dl. - Lesiones óseas líticas avanzadas (escala 3). - Proteína M: IgG >7g/dl, IgA > 5g/dl. - Proteinuria de Bence Jones > 12g/24h SUBCLASIFICACIÓN (A o B) - A: Función renal normal (creatinina< a 2.0 g/dl). - B: Función renal anormal (creatinina> a 2.0g/dl)	> 1200 billones *

*Células de mieloma presentes en todo el organismo. Modificado 7 Brian G.M, Durie, International Myeloma Foundation Prepared, Editorial MD, 2005-2006.

Un nuevo sistema de estadiaje internacional (ISS) se ha validado y es el más utilizado actualmente⁴. Se basa en la combinación de beta-2 microglobulina y albúmina sérica, lo que proporciona una clasificación en tres estadios más simples, de mayor poder y más reproducible. (tabla 4).

SISTEMA DE ESTADIAJE INTERNACIONAL

Tabla 4

<u>ESTADIO</u>	<u>CRITERIOS</u>
I	BMG < 3.5 mg/l. Albúmina > 3.5g/dl
II	<u>No es I ni III:</u> <u>Existen dos categorías:</u> 1. BMG <3,5 mg/l, albúmina< 3.5 g/dl. 2. BMG de 3.5 a 5.5 independiente de la albúmina.
III	BMG > 5.5 mg/dl

MODIFICADO DE 5 Brian B.G.M Durie, Sobre la Enfermedad y Opciones de Tratamiento Mieloma Múltiple
Cáncer de la Médula Ósea. International Myeloma Foundation Prepared. Editorial MD, 2005-2006.

Otros factores pronósticos más sofisticados están en proceso de evaluación entre los que se encuentran las anomalías del cromosoma 13 detectadas por citogenética y/o FISH (hibridación in situ fluorescente).

5.6 Respuesta clínica:

Existen varios métodos para clasificar la respuesta al tratamiento. En lo que respecta a la disminución del componente M, generalmente se asocia con una mejoría evidente de la clínica, lo que incluye mejoría del dolor óseo, de la anemia, etc. A excepción de la remisión completa, es importante tener presente que una mayor reducción del componente M no confiere necesariamente una supervivencia más prolongada.

Existen pacientes que responden adecuadamente a un estadio de alto o de bajo riesgo, hasta que idealmente no existe signo de MM, o bien, que adquieren una fase de meseta estable, pero con enfermedad residual medible. El tiempo en que se alcanza la fase meseta es variable, y puede oscilar de 3 a 6 meses (respuesta rápida) ó de 12 a 18 meses (respuesta lenta).⁴

5.7 Tratamiento del MM:

Una vez que el cáncer se diagnostica, se deben realizar diversos exámenes para determinar si éste se ha extendido o no y en que etapa se encuentra la enfermedad. En algunas ocasiones el tratamiento puede reducir el progreso

del MM, su eliminación total es rara, pero el tratamiento es importante para controlar los síntomas y la etapa del cáncer⁴.

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA EL MM

Tabla 5

1. Quimioterapia, Trasplante, Radioterapia
2. Tratamiento de mantenimiento (interferón alfa, prednisona, etc).
3. Tratamiento de soporte: Eritropoyetina, Bifosfonatos, Antibióticos, Analgésicos, diálisis, plasmaferésis, etc..
4. Nuevos tratamientos: Talidomida, Velcade, Vincristina.

5.7.1 Quimioterapia a dosis estandar.-

- a) **Melfalán/Prednisona (MP):** La combinación MP se emplea con más frecuencia debido a que los pacientes reducen el componente M alrededor del 50 % y mejoran los recuentos de cifras en sangre periférica, así como los síntomas de fatiga y dolor óseo. Esta combinación es menos tóxica para las células tallo de la médula ósea, por consiguiente se usa en pacientes candidatos a un trasplante de células tallo, si embargo tiene más efectos secundarios inmediatos que el melfalán, como la toxicidad gastrointestinal y náuseas.
- b) **MP + Talidomida:** La opción de tratamiento más reciente consiste en añadir talidomida a la combinación MP como tratamiento de primera línea. Los principales efectos secundarios encontrados en esta combinación son las infecciones, problemas de coagulación sanguínea y neuropatía periférica.
- c) **Quimioterapia VAD (Vincristina, adriamicina, dexametasona):** Este esquema es una alternativa muy usada debido a que induce respuesta sin dañar las células tallo de la médula ósea, pero también se observaron algunas desventajas como las infecciones y los problemas de coagulación sanguínea. La dexametasona a dosis altas puede ser útil en pacientes con enfermedad agresiva al momento del diagnóstico y con insuficiencia renal.

d) Talidomida/Dexametasona: En pacientes con recaída varios grupos propusieron la combinación talidomida/dexametasona como tratamiento de primera línea.

5.7.2 Monitoreo de la respuesta:

Es importante saber si la sintomatología que el paciente presenta antes de iniciar el tratamiento mejora, por lo que se debe realizar un monitoreo del recuento de cifras en sangre periférica, bioquímica y particularmente los niveles de proteína M tanto en suero como en orina. También se deben monitorear otros marcadores que indican actividad del mieloma, como son: BMG, proteína C reactiva, índice de proliferación tanto en sangre periférica como en medula ósea, proteinuria de Bence Jones en orina de 24 horas y se deben realizar radiografías de seguimiento para descartar la presencia de nuevas lesiones óseas.

5.7.3 Trasplante:

5.7.3.1 Trasplante autólogo de medula ósea.

En este tipo de trasplante, el paciente recibe células capaces de reiniciar la producción de sangre, provenientes de uno mismo. Estas células se obtienen de dos fuentes que son la sangre periférica y la medula ósea, el trasplante tiene dos fases:

Primera fase: Se obtienen las células de sangre periférica por dos etapas. En la primera se realiza una “movilización” de células mediante la administración de algún agente quimioterapéutico, en la segunda se realiza una “cosecha” donde las células son recolectadas de sangre periférica a través de una máquina de aferésis, capaz de extraer selectivamente cierto tipo de células y devolver al paciente el resto de los componentes de la sangre.

Segunda fase: Es la fase del trasplante propiamente dicho y consta de dos etapas, la primera se refiere a la administración de quimioterapia con o sin radiación, proceso llamado genéricamente “acondicionamiento”, la segunda etapa consta de la infusión de células y reconstitución hematológica. En este periodo las células del paciente se reimplantan en su medula ósea y reinician la producción de sangre¹⁵.

Las complicaciones del trasplante autólogo son:

- a) Las relacionadas con la toxicidad de los medicamentos que se reciben durante el trasplante ocasionando náuseas, vómito y caída del pelo.
- b) Las relacionadas con la falta de células que pueden ocasionar anemia y disminución de leucocitos, lo que predispone al paciente a ser más susceptible de sufrir infecciones.

6. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM (MW):

6.1 Concepto.-

La MW consiste en la proliferación monoclonal de células linfoides B secretoras de inmunoglobulina de tipo IgM. Esta alteración fue descrita por Waldenstrom en 1944, como un síndrome caracterizado por anemia, tendencia a la diátesis hemorrágica, linfadenopatías generalizadas, infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitarias y elevación de las globulinas séricas, identificadas posteriormente como macroglobulinas.

La MW es una enfermedad poco común y al igual que el MM afecta a individuos de edad avanzada, la mayoría de sexo masculino¹³.

6.2 Manifestaciones clínicas:

El inicio suele ser insidioso, los síntomas más frecuentes son astenia, diátesis hemorrágica, pérdida de peso y trastornos visuales o neurológicos. La afección renal en la MW es mucho menos frecuente que el MM y cuando se presenta es de tipo glomerular, en contraste con la afección tubular característica del MM.

6.3 Pruebas de laboratorio:

- Hemoglobina inferior a 12g/dl.
- Linfocitosis, de tipo clonal ya que expresan la inmunoglobulina IgM y el mismo tipo de cadena ligera.
- Trombocitopenia moderada.
- VSG aumentada.
- En la extensión de sangre periférica se observa agrupación de hematíes formando “pilas de monedas” (rouleaux).

- Ig M supera los 30g/dl y es frecuente de tipo IgM- kappa.
- Las inmunoglobulinas policlonales (IgG, IgA) están disminuidas.
- Presencia de crioglobulinas (proteínas que precipitan con el frío).

6.4 Diagnóstico diferencial:

Es difícil de diferenciar la MW del linfoma linfoplasmocitoide, ya que forma parte del mismo espectro proliferativo. La evolución y pronóstico de esta entidad son más propios del MM que de la MW.

6.5 Tratamiento:

La supervivencia media de los pacientes con MW es alrededor de 5 años aunque un cierto porcentaje puede sobrevivir más de 10 años. El tratamiento más empleado es la administración de clorambucilo de forma continua en dosis de 4-6 mg/día, según la tolerancia hematológica del paciente. El grado máximo de respuesta con este esquema requiere un año o más de tratamiento continuo.

6.6 Pronóstico y evolución:

La MW es una enfermedad de curso lento y evolución muy variable de un paciente a otro. El pronóstico viene determinado por la agresividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los factores pronósticos fundamentales son la cifra de hemoglobina y los niveles séricos de BMG.

III. JUSTIFICACIÓN.-

Actualmente el cáncer es un grave problema de salud, ya que representa la 2^{da} causa de muerte en México y muchos otros países en desarrollo. El aumento en la esperanza de vida y otros factores ambientales aun no bien definidos, hacen suponer un incremento en el número de enfermedades malignas, particularmente aquellas que se presentan a mayor edad. El envejecimiento de la población constituye probablemente uno de los factores más importantes que contribuyen a la aparición de hemopatías primarias, principalmente GM y dado que su detección, diagnóstico y terapéutica, implican un manejo multidisciplinario y enormes costos para el paciente y el sistema de salud, es importante contar con evaluaciones de la prevalencia de este tipo de enfermedades, pues constituyen herramientas importantes en las decisiones de prevención y tratamiento, así como en la identificación de posibles causas cancerosas o factores de riesgo asociados con el desarrollo del cáncer.

La prevalencia de las GM en la población mexicana no esta documentada, por lo que su análisis puede servir como base para futuros estudios epidemiológicos en el INCan, el cuál por ser un centro de referencia nacional para cáncer concentra una gran proporción de pacientes con este tipo de alteraciones.

Por otra parte, diversos estudios realizados en otros países han reportado, en los últimos años, un aumento importante en el número de casos de MM en pacientes menores de 60 años, con el ambiente como probable factor causal¹⁸, lo cuál es un hecho que impacta por ser una enfermedad propia de la séptima década de vida. Esto tampoco se encuentra documentado en la población mexicana, por lo que el conocimiento de la situación real de las GMs en nuestro país, puede repercutir en la adecuada planificación de los recursos de salud y en las previsiones asistenciales de este Instituto.

IV . ANTECEDENTES DEL PROYECTO.-

La mortalidad por cáncer en México evidencia un claro patrón ascendente, por lo que actualmente los tumores malignos ocupan el 2º lugar como causa de defunción. Un factor de gran importancia en el desarrollo del cáncer es el envejecimiento de la población, lo que tiene notables consecuencias en materia de salud pues se trata de un grupo de edad con gran vulnerabilidad a ciertos padecimientos.

En la actualidad no se cuenta con información sobre la tasa de incidencia del cáncer en México, lo que está disponible es el número de casos nuevos incorporados en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), según el cual el 7.4% de las neoplasias malignas corresponden a linfomas, MM y otros tipos no especificados¹⁹ y los registros de casos nuevos del INCan, 2002-2003 (Registros del Instituto Nacional de Cancerología). Según los cuales, el MM aparece en el lugar 18 (0.5%) como causa de mortalidad mundial¹.

Katzel y colaboradores²⁰ reportaron que la prevalencia del MM en USA representa el 1% de todas las enfermedades malignas, el 10% de todas las malignidades hematológicas en la población caucásica y el 20% en la población afroamericana. Es el segundo cáncer hematológico más común en los EEUU con una relación de hombres:mujeres de 1.4 : 1.

Por otra parte Kyle y colaboradores²¹ observaron un incremento de GMS asociado a envejecimiento, de manera que reporta que son poco frecuentes en la adolescencia y juventud, mientras que más del 3% de los sujetos mayores de 70 años pueden presentar esta alteración.

Un estudio hecho por Giraldo y colaboradores²² muestra que la mayor tasa de incidencia dentro de las hemopatías primarias, corresponde a las GMSI, especialmente en varones.

Por otra parte Barría y colaboradores²³ señalan que en los últimos años en la población chilena, la incidencia de MM ha ido en aumento, principalmente en menores de 40 años.

Por último un estudio publicado por Ruiz-Delgado GJ y Gómez JD en el estado de Puebla, México²⁴ revela que la GMSI, al igual que otros padecimientos inmunoproliferativos malignos (MM y MW), son probablemente menos

frecuentes en mestizos mexicanos que en individuos de origen caucásico. La revisión bibliográfica muestra a este artículo como el único estudio realizado en México referente a la prevalencia de un tipo de GM, lo que demuestra que no existen datos acerca de este tópico en nuestro país.

V. HIPÓTESIS.-

Dado el aumento actual en la esperanza de vida y a que las gammapatías monoclonales se presentan con mayor frecuencia a partir de la 6ta década de vida, entonces habrá una alta prevalencia de estas enfermedades dentro de las neoplasias hematológicas.

VI. OBJETIVO GENERAL.

- Evaluar y determinar la prevalencia de gammopatías monoclonales en pacientes recibidos por el servicio de hematología del INCan.

VII. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.-

- Establecer la frecuencia de las GM con respecto a edad y sexo de los pacientes.
- Clasificar a las GM de acuerdo a su prevalencia en el INCan.
- Determinar la frecuencia y tipo de inmunoglobulinas anormales presentes en las diferentes GM.
- Medir la frecuencia de la PBJ en pacientes con GM y su impacto en el pronóstico del paciente.
- Demostrar la importancia que tienen la EPS, IFIXS y la PBJ en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de pacientes con las diferentes GM en el INCan.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS.-

1. MATERIALES.-

1.1 Población en estudio

Para evaluar la frecuencia de GMs en la población, fueron incluidos todos los pacientes recibidos por el servicio de Hematooncología del Instituto Nacional de Cancerología (INcan) que contaran con expediente en el hospital, y a quienes les hayan sido solicitadas la EPS y la IFIXS. El periodo de estudio fue de agosto a diciembre del 2007 y el número de pacientes incluidos y analizados consistió de un total de 185. Los criterios diagnósticos para diferenciar GMSI, MM Y MW fueron realizados por el servicio de Hematooncología del Instituto²¹.

La información de las historias clínicas de los pacientes fue recopilada mediante un software que concentra expedientes electrónicos llamado Incanet. Los parámetros recogidos mediante este sistema incluyeron:

- Datos demográficos: edad, sexo, procedencia.
- Datos laborales del paciente
- Diagnóstico del paciente
- Perfil químico y perfil renal
- Biometría hemática.

2. MÉTODOS

A todos los pacientes en estudio se les realizó EPS, IFXS y en algunos PBJ. A los pacientes que contaron con múltiples determinaciones a lo largo del monitoreo de su enfermedad, sólo les fue analizada la primera de éstas y se excluyeron las demás.

2.1 Electroforesis de proteínas

La electroforesis de proteínas se lleva a cabo en el equipo semiautomatizado Hydrasys LC de Sebia (Francia) (fig1), el cuál separa moléculas con carga a través de un medio de soporte poroso (agarosa) en respuesta a un campo eléctrico.¹⁶ Se utiliza en los laboratorios clínicos para investigar la presencia de anomalías proteicas en el suero y en otros líquidos corporales¹⁶.



Fig. 1 Equipo Hydrasys LC (SEBIA), en el cuál se realizan corrimientos electroforéticos e inmunofijación de proteínas.

Las proteínas séricas se separan en cinco fracciones principales de acuerdo con su carga a un pH dado: albúmina, alfa 1 globulinas, alfa 2 globulinas, beta globulinas y gama globulinas, cada fracción contiene una o más fracciones proteicas. (Fig. 2).

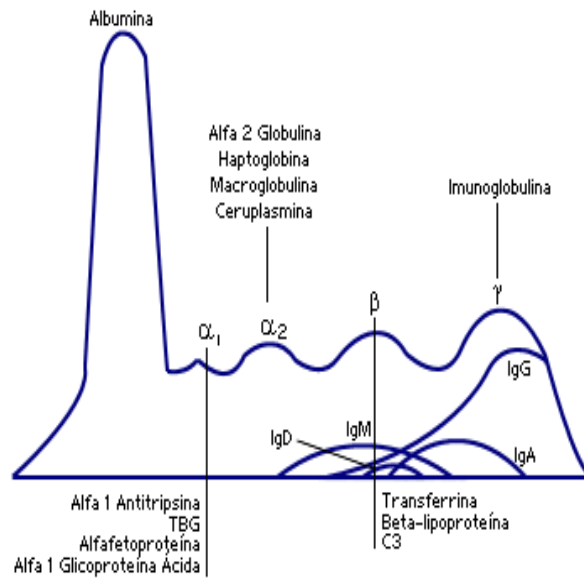


Fig.2 Imagen de la separación electroforética de las proteínas séricas y su distribución en las diferentes bandas.

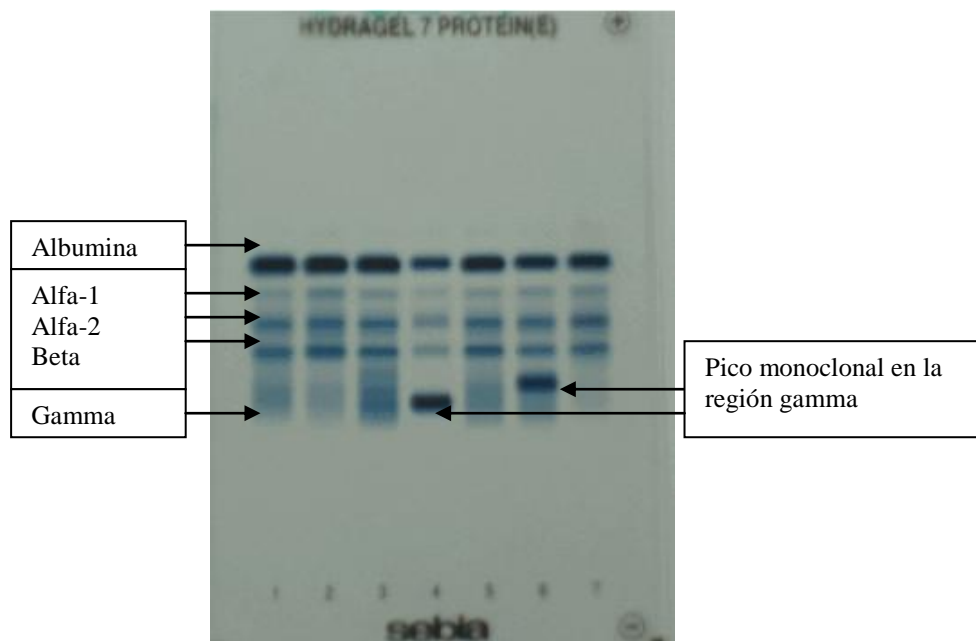


Fig. 3. Gel de agarosa que se utiliza para corrimiento electroforético.

Los geles son el medio de soporte para la electroforesis de proteínas. Cada gel contiene agarosa 8 g/l y amortiguador tris-barbital pH 9.2 ± 0.1. La migración se realiza a una corriente constante de 10 W en el caso del Hydrigel de 7 muestras ó 20 W en el caso del Hydrigel de 15/30 muestras.

La proteína monoclonal identificada por electroforesis se visualiza como una banda discreta en algún punto de la región gama (aunque también puede localizarse en la región beta y con menos frecuencia en alfa2) y en la gráfica como un pico agudo, llamado “pico monoclonal”. El Componente Monoclonal (CM) es un marcador tumoral importante en la búsqueda y monitoreo de las fluctuaciones durante la progresión, terapia y regresión de la enfermedad.

2.2 Inmunofijación.-

La inmunofijación se realizó en el equipo semiautomatizado Hydrasys LC Sebia (Francia). Es una técnica sencilla que permite que una proteína sea retenida después de la electroforesis *in situ*; mediante la formación de un complejo insoluble con su anticuerpo. Se emplea para identificar las bandas anormales obtenidas en las separaciones electroforéticas de proteínas de suero y orina, principalmente aquellas situadas en la fracción de las beta globulinas y gammaglobulinas, las cuales son siempre sospechosas de ser proteínas monoclonales y por tanto se convierten en indicio de GM. (Fig. 4)

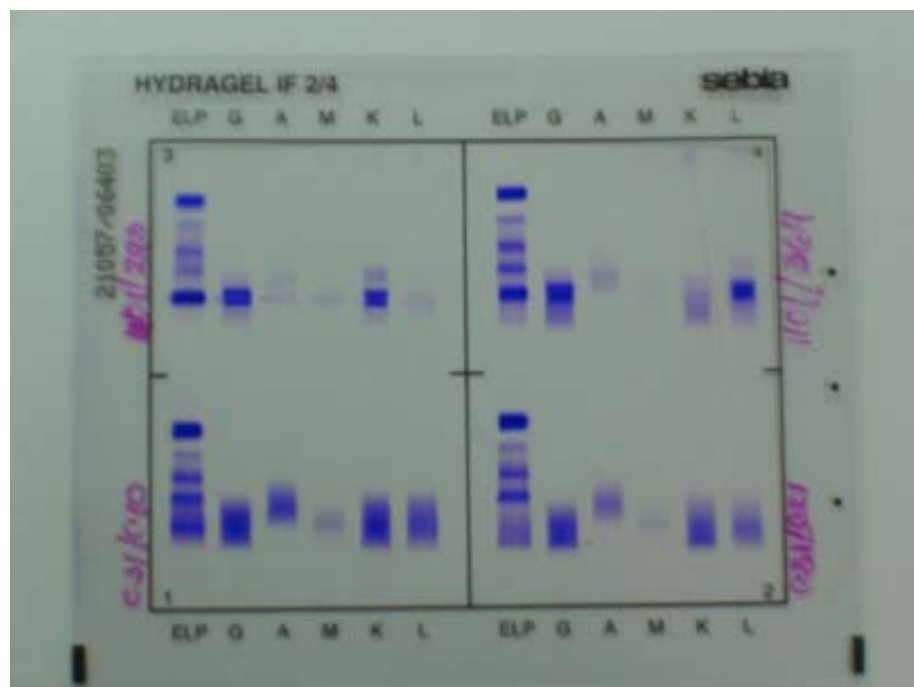


Fig. 4 Electroforesis por inmunofijación (IFIXS).^{ELP} banda de electroforesis. G, A y M cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, K y L, cadenas ligeras,

2.3 Proteína de Bence Jones.-

La determinación de la PBJ en orina se realizó en el equipo semiautomatizado Hydrasys LC Sebia (Francia). La PBJ indica la existencia de un MM sobre todo cuando sus niveles son elevados. (Fig. 5) Se utiliza para detectar y monitorear el tratamiento, así como la evolución clínica del MM y las diferentes GM.

Las PBJ son cadenas ligeras de las inmunoglobulinas que aparecen en el 75% de los pacientes con MM¹⁴, también pueden encontrarse en pacientes con metástasis tumorales óseas, leucemia linfocítica crónica, linfoma, MW y amiloidosis.

En condiciones normales la orina no contiene proteínas ya que los glomérulos no permiten filtración de moléculas de gran tamaño. Sin embargo, las PBJ son pequeñas y se filtran con facilidad en el riñón excretándose hacia la orina²⁷.

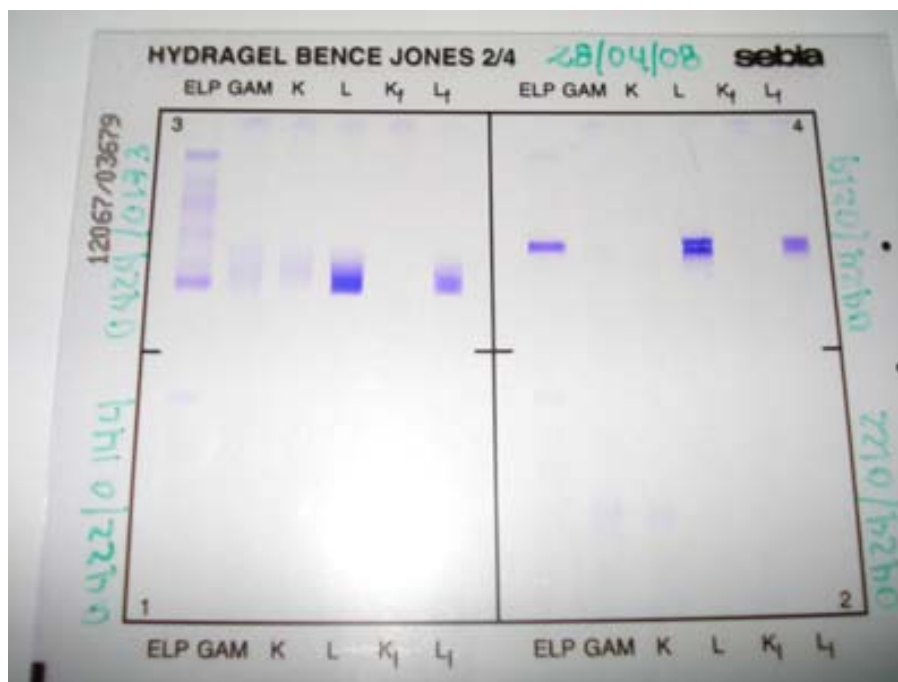


Fig.5 Identificación de PBJ en gel de agarosa. ELP electroforesis de proteínas. GAM presencia de cadena pesada. K y L cadenas ligeras. K f y Lf cadenas libres ó PBJ positiva

2.4 Método Estadístico

Los parámetros estadísticos descriptivos a analizar fueron: media, mediana, moda, rango y desviación estándar de las edades de los pacientes. Para el análisis de frecuencias entre variables se utilizó la prueba de X^2 .

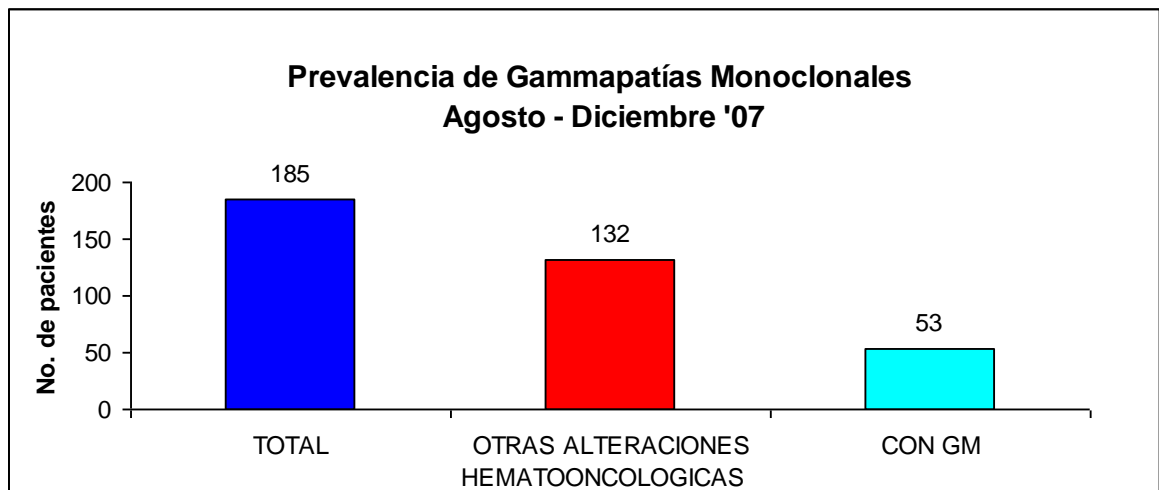
IX RESULTADOS.-

Durante el periodo de agosto a diciembre del 2007 fueron recibidos un total de 185 pacientes en el servicio de Hematooncología, a los cuales les fueron solicitadas las pruebas EPS, IFXS y a 34 PBJ. 53 pacientes de los 185 (28.6%) presentaron GM y el resto diferentes alteraciones como se observa en la tabla 1y gráfica 1.

Tabla 1. Porcentaje de GM en relación con otras alteraciones hematooncológicas.

Diagnóstico Médico	Número de pacientes	(%)
Gammopatias Monoclonales	53	28.6
Tumores Malignos	52	28.1
Linfoma no Hodking	51	27.5
Leucemia	18	9.72
Otros	10	5.4
Sin Diagnóstico	1	0.5
TOTAL	185	100%

Gráfica 1. Prevalencia de GM de agosto a diciembre del 2007



Datos Demográficos

7.5% de los pacientes con GM fueron menores de 40 años, 62.2% menores de 60 años, 18.5% entre 60 y 69 años y 14.8% mayores o iguales a 70 años.

La edad promedio en pacientes con GM fue de 57 +/- 11.5 años, mediana de 56, moda de 52 y un rango de 27 a 84 años.

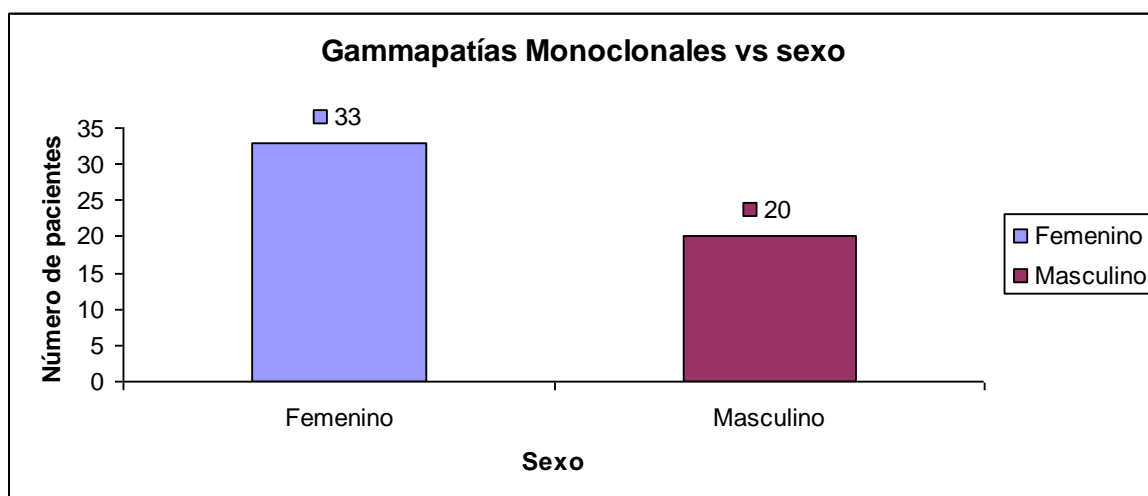
GM de acuerdo al sexo

La frecuencia de las GM con respecto al género muestra, en general, una mayor proporción de pacientes del sexo femenino, con un total de 33 pacientes (62.2%) contra 20 (37.7%) del sexo masculino. (tabla 2, gráfica 2) . Se aplicó lo prueba de χ^2 , por lo que se pudo concluir que las diferencias observadas en las frecuencias de los sexos fueron significativas $p < 0.01$.

Tabla 2. Distribución de GM con respecto al sexo de los pacientes

Sexo	No. pacientes	%
Femenino	33	62.2%
Masculino	20	37.7%
Total	53	100%

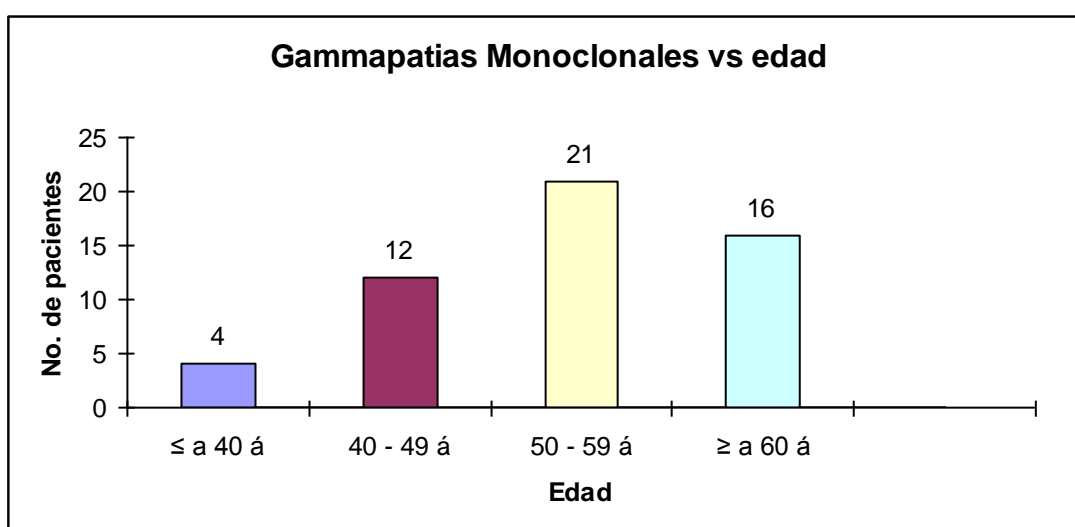
Gráfica 2. Relación entre las GM y sexo



GM de acuerdo a la edad

La prevalencia de las GM aumentó a medida que se incrementó la edad de los pacientes: 4 menores de 40 años (7.5%), 12 entre 40 y 49 (22.6%), un pico máximo entre los 50 y 59 años (39.6%) y, posteriormente la frecuencia disminuyó (30.1%) a partir de los 60 años de edad. Por otro lado, un paciente fue diagnosticado con GM y edad menor a 30 años (1.8%) (Gráfica 3). La prueba de X^2 demostró la existencia de una diferencia significativa, entre el porcentaje de pacientes menores a 60 años y mayores a esta edad $p < 0.005$.

Gráfica 3. GM en relación a la edad



GM de acuerdo a edad y sexo

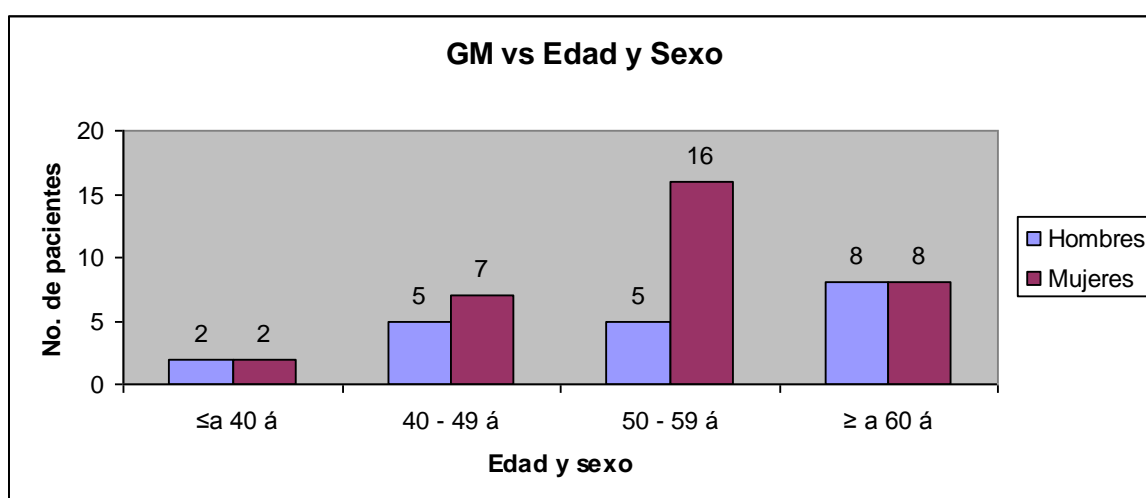
La frecuencia de las GM se dividió en grupos tomando en cuenta ambos parámetros: edad y sexo de los pacientes, así como su relación con las cadenas pesadas de inmunoglobulinas monoclonales.

A lo largo de las distintas décadas de vida analizadas, no existió un predominio de género; sin embargo entre los pacientes con edades entre 50 y 59 años de edad, si pudo observarse un claro predominio del sexo femenino, con un 30.1% a diferencia de 9.4% del masculino $p < 0.025$ (Tabla 4 y Gráfica 4).

Tabla 4. Distribución de las GM versus edad y sexo.

Edad (años)	Hombres	(%)	Mujeres	(%)	Total	(%)
≤ a 40 años	2	3.7	2	3.7	4	7.54
40 - 49	5	9.4	7	13.2	12	22.6
50 - 59	5	9.4	16	30.1	21	39.6
≥ a 60	8	15.0	8	15.0	16	30.1
Total	20	37.5	33	62.0	54	100

Gráfica 4. Distribución de las GM versus edad y sexo.



Por otra parte, la edad de distribución de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas fue diferente. La inmunoglobulina IgG se presentó con mayor frecuencia en personas más jóvenes (media de 56 años), la IgA e IgM en personas mayores (promedio de 62 y 67 años, respectivamente) (Tabla 5).

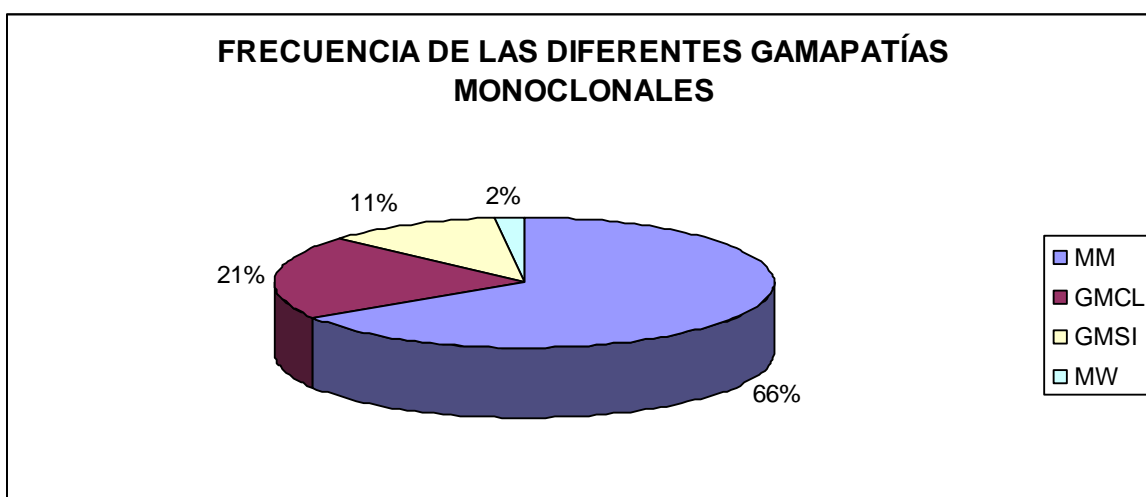
Tabla 5. Distribución de cadenas pesada de acuerdo a la edad.

<i>Edad</i>	<i>IgG</i>	<i>IgA</i>	<i>IgM</i>
≤ 40	2	0	0
40 – 49	9	2	0
50 – 59	10	1	0
≥60	12	5	1
Total	33	8	1

Clasificación de las GM

Las GM se clasificaron de acuerdo a la enfermedad relacionada: MM diagnosticada en el 66% de los casos, GMCL en el 20.7%, GMSI en el 11.3% y MW en el 1.9%.(Gráfica 5).

Gráfica 5. Clasificación de las GM



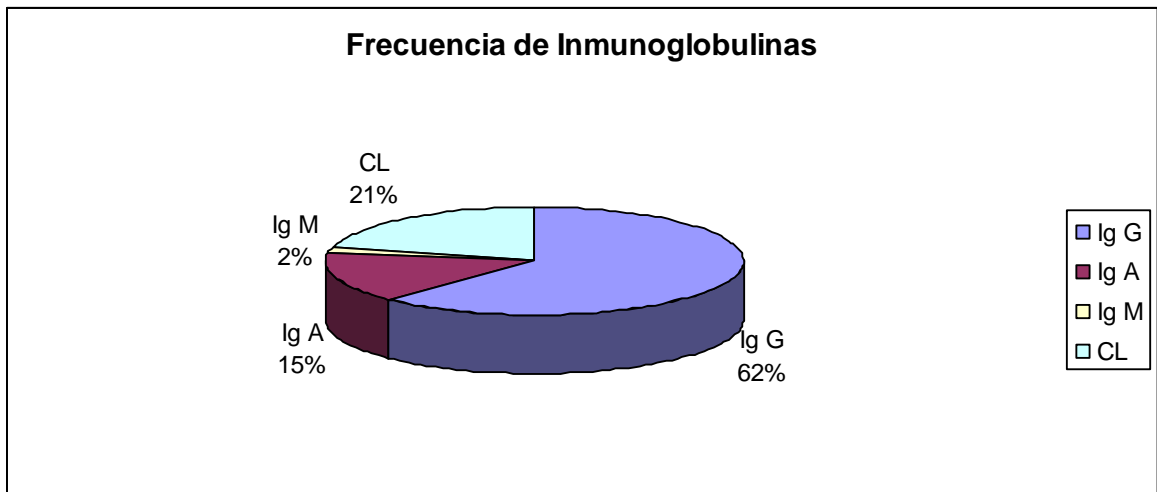
GM e isotipo de inmunoglobulinas monoclonales

La EPS y la IFIXS fueron realizadas en todas las muestras con GM (53) y, en 100% se detectó un componente monoclonal. IgG representó el isotipo más frecuente, pues estuvo presente en el 62.2 % de los casos, le siguió IgA en el 15.0 %, IgM en el 1.88 % y en el 20.7 % sólo pudieron observarse CL en suero. Las inmunoglobulinas y su aparición en las diferentes GM, se puede observar en la tabla 6, gráfica 6.

Tabla 6. Frecuencia de las inmunoglobulinas de las GM.

GM	Ig A	Ig G	Ig M	CL
MM	8(15.0%)	27 (50.9%)		
GMCL				11 (20.7%)
GMSI		6 (11.3%)		
MW			1 (1.88%)	
Total	8 (15.0%)	33 (62.2%)	1 (1.88%)	11 (20.7%)

Gráfica 6. Frecuencia de las Inmunoglobulinas en las GM



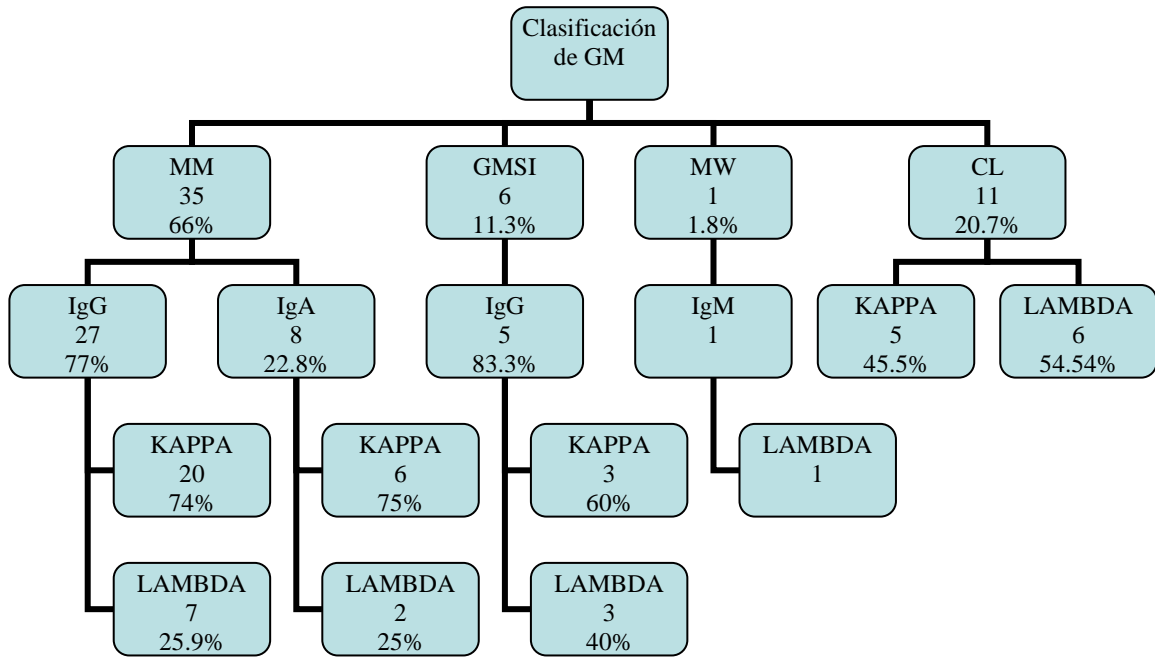
La distribución observada de las inmunoglobulinas completas o fracciones de ellas en las diferentes GM fue la siguiente:

Los MM estuvieron representados por el 77% de inmunoglobulinas IgG 74% cadenas ligeras kappa (CLK), 26% cadenas ligeras lambda (CLL) y 23% IgA (75% CLK, 25% CLL). La edad promedio de los pacientes estuvo alrededor de los 57 años, con un rango de 27 a 84 años.

De las GMSI, todas las cadenas pesadas (100%) fueron de isotipo G 60% con cadena ligera kappa (K), 40% con cadena ligera lambda (L). En general se presentaron en el 11.3% de la población estudiada y, en personas jóvenes (media de 50 años, rango 36 a 57).

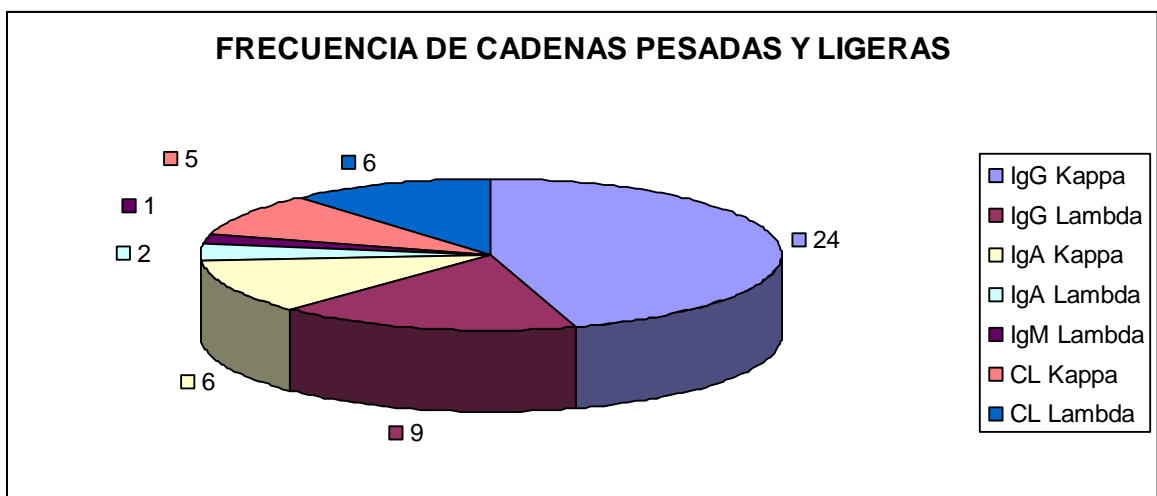
La MW sólo se presentó en un paciente de 67 años de edad (1.8%) del sexo femenino y, se trató de una IgM con cadenas ligeras lambda.

Por otro lado, se obtuvieron 11 pacientes (20.7%), con GMCL de los cuales 45% fueron CLK y 55% CLL (media de 55 años y rango de 39 a 77).



El tipo de CL unidas a las cadenas pesadas se distribuyó de la siguiente forma: 45.2% IgG K. 16.9% IgG L, 11.3% IgA K, 3.7% IgA L, 1.8% IgM L y 0% IgM K. La relación K/L fue de aproximadamente de 2:1 pues se obtuvieron 30 (56.5%) cadenas pesadas unidas a K y 12 (22.4%) unidas a L. Por otra parte a solo 11 pacientes 20.7% se les pudo detectar CL en suero (GMCL) de las cuales 9.4% fueron K y 11.3% fueron L. En este caso la relación K/L fue aproximadamente 1:1 (9.4% K y 11.3% L).

Gráfica 7. Distribución de GM de acuerdo al isotipo y tipo de cadenas ligeras que portan.



Frecuencia de la PBJ + Inmunoglobulinas monoclonales completas

De los 53 pacientes con GM sólo a 20 les fue solicitada la PBJ, de los cuales 16 (80%), presentaron positivo el análisis y 4 negativo (20%). De los 16 pacientes con PBJ positiva, la mitad (50%) correspondió a CLK y la otra mitad a CLL.

Nueve de los pacientes con MM (25.7%) presentaron PBJ positiva, 6 (66.6%) correspondieron a CLK y 3 (33.3%) a CLL. Finalmente el paciente con MW no presentó PBJ.

Frecuencia de la PBJ (GMCL)

En este estudio se observaron 11 pacientes con GMCL o enfermedad de cadenas ligeras (20.7%), 4 de ellos (36.4%) correspondientes a cadenas ligeras kappa y el resto (63.6%) a cadenas ligeras lambda.

GM y creatinina

De los pacientes con GM, 9 casos (17%) presentaron creatinina igual o mayor de 2.0 mg/dl al momento del diagnóstico, y todos ellos estuvieron relacionados con positividad a las PBJ, 6 correspondientes a cadenas ligeras kappa y 3 a cadenas ligeras lambda (Tabla 7).

Tabla 7. PBJ y creatinina \geq 2.0 mg/dl

PB-J	No. Pacientes	Creatinina promedio (mg/dl)	Creatinina Rango (mg/dl)
<i>CLK</i>	6	3.92	2.0 – 6.4
<i>CLL</i>	3	4.93	3.7 – 6.3

GM y B 2 microglobulina (BMG)

De los 53 pacientes con GM, a 48 se les solicitó cuantificación de BMG, con los siguientes resultados: 22 (45.8%) presentaron BMG \geq 2.5 mg/dl y 26 (54.2%) \leq 2.5 mg/dl.

X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.-

De acuerdo con nuestros resultados, dentro de las hemopatías primarias las GM ocupan un lugar importante ya que presentaron una alta prevalencia (28.6%) en la población estudiada. Se ha documentado^{1,36} que la prevalencia de las GM representa del 10% al 15% de las neoplasias hematológicas. El obtener un mayor porcentaje (28.6%), probablemente obedeció al hecho de que el análisis se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología el cual es un centro de referencia para cáncer, por lo que se trata de pacientes referidos al servicio de Hematooncología por fuerte sospecha de esta enfermedad neoplásica. Sin embargo, también es probable que parte del incremento observado en la prevalencia, se deba al envejecimiento de la población dado por el aumento actual de la esperanza de vida, así como la influencia de factores ambientales aun no bien definidos. Según la literatura^{2,4,11,14,22,32,35,39} el envejecimiento de la población conduce a una disminución en la capacidad del sistema inmunológico de eliminar las posibles células precursoras del mieloma y otras GMs. Además, se presenta un impacto acumulativo de exposiciones ambientales con el transcurso de los años, así como otros efectos relacionados con el envejecimiento. Otro factor que puede influir en la creciente prevalencia de las GMs, está relacionado según Kyle y col.⁴³ así como otros autores^{9,14} con la disponibilidad actual de técnicas de diagnóstico más sensibles y específicas (como la EPS, IFIXS y PBJ), lo que permite el diagnóstico mas preciso de este tipo de alteraciones hematológicas.

Las GM se presentaron con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino: 61% contra 39% del sexo masculino, siendo ésta una diferencia significativa $p < 0.01$. No existe un acuerdo bien establecido en la literatura acerca de la relación hombre – mujer, pues mientras algunos autores la definen 1:1^{14,28} otros mencionan una proporción mayoritaria para el sexo masculino 1.5:1 ó 2:1 con respecto al femenino^{26,27}. Estos resultados pueden sugerir la influencia de factores hormonales y/o el uso prolongado de tintes para el cabello empleados preferentemente por las mujeres¹¹.

En éste análisis la media y la mediana de la edad al momento del diagnóstico de GM se situó alrededor de los 57 años de edad, datos que contrastan con los reportados por otros estudios^{2,4,7,9,13,31,37,41} donde la mediana se sitúa por arriba de los 60 años (65 y 66 años). Más aún, la mayoría de las investigaciones realizadas sobre GM coinciden en que la frecuencia de éstas aumenta con la edad^{2,4,5,9,28,35,37} En nuestra investigación se obtuvo un comportamiento similar, con mayor número de pacientes a medida que se incrementó la edad. Sin embargo se observó un pico máximo (38.8%) entre los 50 y 59 años, y a diferencia de otros estudios la tendencia disminuyó (29.6%) a partir de la sexta década de vida. Cuatro de los pacientes (7.4%) fueron menores de 40, siendo este porcentaje mayor al reportado en varios trabajos (2%)^{2,4,7,14,28,30,37}. Por otro lado, un paciente (1.8%) fue diagnosticado con GM y edad menor de 30 años lo que concuerda con lo reportado por Kyle y col.^{31,37}. Probablemente lo anterior indica que, en la actualidad, las GM se presentan en personas cada vez más jóvenes, donde el ambiente puede jugar un papel importante pero todavía no bien definido^{7,9,23,28}.

Aunque a lo largo de las distintas décadas de vida observadas, al parecer no existe un predominio de género, como de manera similar reportan varios autores^{2,14,28,30}, no es así entre los pacientes con edades entre 50 y 59 años, donde se presenta una clara supremacía del sexo femenino, con un 29.6 % a diferencia de 9.2% del masculino, comportamiento similar al reportado por Giraldo y col.²² Como previamente se mencionó, probablemente en las mujeres influyan las alteraciones hormonales propias de esa década de la vida (menopausia, climaterio) o bien, el uso tópico prolongado de agentes químicos potencialmente tóxicos en forma de tintes para cabello¹¹.

En lo que respecta a la edad de distribución y cadenas pesadas, nuestros resultados concuerdan con un estudio realizado en Francia por Saleum y col.³⁵. Nuestro trabajo mostró que la IgG aparece con mayor frecuencia en personas mas jóvenes, con una media de 56 años y la IgA e IgM en personas mayores (medias de 62 y 67 años respectivamente). En particular, hubo 2 pacientes menores de 40 años cuya inmunoglobulina monoclonal fue IgG y ninguno IgA en pacientes con la misma edad.

La principal GM detectada fue el MM, con una prevalencia del 66% en la población bajo estudio. En cuanto a la clasificación del MM, nuestros resultados concuerdan con la frecuencia encontrada en otros estudios (IgG 60-70%, IgA 20-30% y una relación kappa/lambda 2:1)^{2,4,5,7,11,14}, el 77% correspondieron al mieloma de tipo IgG y 23% al tipo IgA, siendo en ambos casos la relación entre cadenas ligeras kappa/lambda de 2:1 aproximadamente. Aunque la literatura reporta que, aproximadamente el 50% de los MM tienen, además de inmunoglobulinas monoclonales en suero, proteinuria de Bence Jones², nosotros detectamos 25.7% de positividad a esta proteína, 66.6% cadenas ligeras kappa y 33.3% cadenas ligeras lambda. Una explicación a esta discrepancia, es el hecho de que no a la totalidad de pacientes con GM les fue solicitada la PBJ, por lo que su presencia seguramente estuvo subestimada.

La segunda GM observada con mayor frecuencia, fue la enfermedad de cadenas ligeras (GMCL) con el 20.7%, porcentaje similar al reportado por varios autores^{2,11,14,37}, (10 – 20%). Es de suma importancia detectar este tipo de entidades, debido a que conlleva a importantes implicaciones clínicas, principalmente falla renal (30% de los pacientes la presentan al momento del diagnóstico)³⁸. El daño renal, es uno de los principales factores pronósticos adversos de la enfermedad y causa de mortalidad del MM, debido a la precipitación de cadenas ligeras en los túbulos distales y colectores de las nefronas^{7,11,13,14,37}. De hecho, obtuvimos valores de creatinina sérica por arriba de 2 mg/dl en el 45% de casos de GMCL, al momento del diagnóstico. Además, pudimos observar que a diferencia de las cadenas kappa, las cadenas ligeras lambda estuvieron relacionadas con valores más elevados de creatinina. Por otra parte, la edad promedio observada fue de 57 años lo cual es importante, porque al parecer en los pacientes más jóvenes la incidencia del mieloma de cadenas ligeras es mayor que en el resto de las edades².

La GMSI estuvo presente en el 11.3% de los casos. El 85% de los pacientes presentaron inmunoglobulinas monoclonales de tipo IgG, lo que significa que podrían tener una baja probabilidad de progresión a MM, ya que según la literatura^{14, 21}, los isotipos IgM e IgA tienen un mayor riesgo. Sin embargo, la edad a la cual es detectada esta alteración, es otro factor pronóstico debido a

que personas jóvenes, como lo confirman nuestros resultados este análisis (edad media de 50 años y rango de 36 a 57), tienen más probabilidad de progresión a cáncer, debido a que estarán en riesgo por un tiempo mayor del que estarían pacientes en edad avanzada¹⁴.

A pesar del relativamente bajo porcentaje observado en las GMSI, es relevante su identificación, debido como ya se mencionó, a que del 1 al 5%^{11,14} de estas entidades evolucionarán dentro de los siguientes 10 años a un MM, por lo que sería conveniente que formaran parte de un programa de tamizaje en la población en riesgo (principalmente personas mayores de 60 años), con el fin de contar con estrategias preventivas adecuadas y, de este modo, reducir la mortalidad por MM.

Por su parte, la MW sólo se encontró en un paciente IgM lambda con PBJ negativa por lo que representó en nuestro estudio el 1.8% de todos los casos estudiados de GM. En este sentido nuestros resultados confirman lo reportado en la literatura¹⁴. La MW es una enfermedad poco común, tiene una frecuencia del 0.5 al 2% de todos los casos de GM. El paciente con MW fue una mujer de 67 años de edad.

Dado que el presente estudio se llevó a cabo en un centro de referencia para cáncer y, que el MM es la forma más común de las GM, esta alteración se observó en la mayoría de los casos, seguido en orden decreciente por las GMCL, GMSI y, por último la MW. A diferencia de los resultados obtenidos en la Clínica Mayo por Kyle y col.³⁷, donde las GMSI representaron el 62% y el MM el 18% de todas las GM, nuestros resultados evidencian una alta prevalencia del MM (66%) y un menor porcentaje correspondiente a las GMSI (11.3%). Estas discrepancias creemos son el resultado de la naturaleza de la muestra poblacional estudiada, siendo el INCAN un centro de referencia nacional para cáncer, es de esperar que muchos de los pacientes atendidos en el servicio de hematología, y a los que les son solicitados estudios de EPS e IFIXS (o incluso PBJ), hayan pasado por varios filtros antes de ser atendidos en el Instituto y, por lo tanto, tienen una alta probabilidad de presentar un MM o enfermedad sintomática. Cabe mencionar que las GMSI en la mayoría de los casos son detectadas de manera incidental, pues no presentan otros síntomas o signos clínicos además del pequeño componente monoclonal que se detecta mediante EPS.

Por otro lado, la BMG se encontró elevada en una alta proporción de pacientes con GM (aproximadamente en el 50% de los casos), lo que según la mayoría de las investigaciones^{14,37} concuerdan con que, la elevación arriba del punto de corte de la BMG, es un marcador clínico de gran utilidad que refleja la actividad de la enfermedad y es indicativa de mal pronóstico, con más o menos un año de supervivencia media.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo, ponen de manifiesto la importancia que tienen la EPS, la IFIXS y la PBJ en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de las distintas GM que se presentan en el INCan, principalmente MM. En lo referente al diagnóstico de acuerdo a lo reportado en la literatura^{12,20}, más del 85% de los pacientes con GM, son detectados gracias a la presencia de una banda homogénea en el proteinograma electroforético, el resto (15%), tiene PBJ en orina. Nosotros detectamos una banda monoclonal en el 100% de los pacientes sometidos a EPS y alrededor del 20% de pacientes con GMCL. En el MM, la mitad de los casos presenta PBJ², el porcentaje que se obtuvo fue de aproximadamente 26%, el cual pudo estar falsamente disminuido, debido a que la prueba no fue solicitada a todos los pacientes siendo así un sesgo de selección del estudio. En cuanto al pronóstico, son la cuantía del componente monoclonal y el tipo de inmunoglobulina(s) monoclonal(es) presente(s) (detectados por IFIXS y PBJ), importantes factores que, entre otros (BMG, albúmina, hemoglobina, etc.), predicen la evolución de la enfermedad y contribuyen a la elección de la terapéutica adecuada. Por último, el monitoreo de la respuesta al tratamiento se basa fundamentalmente en la valoración de la disminución del componente monoclonal sérico y/o urinario (igual o superior al 50%)^{2,12,14,16}. Por tanto, se sugiere que para un adecuado manejo del paciente con sospecha de GM, se incluyan de manera rutinaria la EPS, la IFIXS y la PBJ.

XI. CONCLUSIONES.-

- ❖ Como se esperaba, la prevalencia de las GMs en pacientes provenientes del servicio de Hematooncología del INCan fue elevada (28.6%).
- ❖ A pesar de que la prevalencia de las GMs aumenta con la edad y de que es una enfermedad característica de la 6ª década de vida, la edad promedio observada fue de 57 años y, un alto porcentaje fue menor de 40 años.
- ❖ Las GMs fueron más frecuentes en pacientes del sexo femenino, sobre todo entre los 50 a 59 años de edad.
- ❖ Fue el MM (66%) y no la GMSI de (11%) como lo indica la literatura, la GM con mayor prevalencia en la población estudiada.
- ❖ La prevalencia de la MW fue muy baja, de manera similar a lo reportado por la mayoría de los investigadores.
- ❖ La GMCL (PBJ), estuvo presente en el 20% de los pacientes estudiados y, se relacionó con valores elevados de creatinina sérica, por lo que representó un importante factor pronóstico de la enfermedad.
- ❖ La EPS, la IFIXS y la PBJ son herramientas de laboratorio extremadamente útiles en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de las GMs.
- ❖ El presente estudio es el primero de su tipo llevado a cabo en el INCan (e incluso a nivel nacional) y, se espera que sirva de base a nuevos estudios epidemiológicos relacionados con las GMs.

XII. BIBLIOGRAFIA.-

- 1.** Herrera A, Granados M, Gonzalez M. Manual de Oncología. Procedimientos Médicos Quirúrgicos, Instituto Nacional de Cancerología. Editorial Mc Graw Hill, 2006: 1-9; 758-772.

- 2.** Repiso Moreno M, Velez de Mendizábal E., Elizondo Ma. José P. Complejo hospitalario San Milán – San Pedro Logroño, Hospital de Navarra Pamplona. Mieloma Múltiple Ig A.12, 2. Editorial Medifan. 2002.

- 3.** Masarro L., Scaringi R., New Scientific Company – Cormano. Cadenas Ligera Libres y Proteína de Bence Jones. Editorial Milano. 1999.

- 4.** Rick A., National Cáncer Institute, Mieloma Múltiple Cáncer Primario de la Médula Ósea. Editorial Copyright Publishing, 2002.

- 5.** Brian B, G.M Durie, Sobre la Enfermedad y Opciones de Tratamiento Mieloma Múltiple Cáncer de la Médula Ósea. International Myeloma Foundation Prepared. Editorial MD, 2005-2006.

- 6.** Miguel Amor O. Sanchez M.P.. Complejo Hospitalario San Juan Canalejo. Gammopatias Monoclonales. 2006.

- 7.** BrianG.M, Durie, International Myeloma Foundation Prepared, Editorial MD, 2005-2006.

- 8.** BrianG.M, Durie, International Myeloma Foundation Prepared, Una Explicación de la Terapia con Bifosfonatos. Editorial MD, 2005-2006.

- 9.** BrianG.M, Durie, International Myeloma Foundation Prepared, Velcade Tratamiento para Mieloma Múltiple. Editorial MD, 2005-2006.

- 10.** BrianG.M, Durie. International Myeloma Foundation Prepared, Cifoplastía. Editorial MD, 2005-2006.

- 11.** Zidi A. and David Vesole, *Cáncer Journal For Clinicians*. Multiple Mieloma: And old disease with New Hope For the future. *CA Cancer J. Clin* 2001;51;273-285.
- 12.** Theodore X., O' Connell, Horita T, and Kasravi B., *American Family Physician*. Understanding and Interpreting Serum Protein Electrophoresis. 71,1. 2005.
- 13.** Raymond A., Weber D., Liu F., Pathol A. *Lab Med*. Diferencial Diagnosis Of Monoclonal Gammopathies.123. 1999.
- 14.** Besses C y Sans-Sabrafen J.. *Hematología Clínica*. 5ta Edición. 2006.
- 15.** Santinelli Nuñez B., Cervera Ceballos E. *INcan México*. Marcadores Tumorales, Lab- Acta, 2003.
- 16.** Pagana-Pagana. *GuíadePruebas Diagnósticas y de Laboratorio*. Editorial Mosby. 5ta Edición. 2003.
- 17.** Cooper Gm, Hausman Re. *La Célula*. Vision Global De La Celula. Investigacion Global. Marban. Geoffrey M. Cooper. Whashington, Dc, Usa.35,631-671. 2007.
- 18.** Rousselet F. *Serun Protein Elec Trophoresis E Inmunofixaction*, Didier Le Carrer. Francia. 1994.
- 19.** Secretaria De Salud. *Direccion General De Epidemiología*. Compendio De Cáncer 1994. Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico De Neoplasias Malignas En México 1994.
- 20.** Katzel JA, Parameswaran H, Vesole DH. Multiple Myeloma: Charging Toward a Bright Future. *CA Cancer J. Clin* 2007;57:301-318.

- 21.** Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Oxford JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, and Melton LJ. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N. Eng. J. Med. 2006; 354: 1362-9.
- 22.** Giraldo P, Franco E, Bernal M, Huelin J, Rubio Dy Giralt M. Envejecimiento poblacional e incidencia de hemopatías primarias adquiridas en un área de la comunidad autónoma de Aragón. Revista Especial de Salud Pública, 1998; 72: 559-570.
- 23.** Barría K, Castillo D, Maldonado J, Rodríguez M, Cortés M. Estudio retrospectivo de las gammopatías monoclonales diagnosticadas entre los años 2000-2004 en el Hospital Naval "Almirante Nef". Libro de resúmenes del XIV Congreso Chileno de Química Clínica.
- 24.** Guillermo J. Ruiz – Delgado, J. David Gomez Rangel. Gammapatía Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) en mestizos Mexicanos. Gaceta médica Mexicana.140,4. 2004.
- 25.** De la Torre Gonzalez D., Góngora Lopez J., Perez Meave J.. Mieloma Múltiple en la Columna Vertebral con Compromiso Neurológico. Revista del Hospital Juarez de México, 72,3: 103-107. 2005.
- 26.** Vela Ojeda J. Ruiz Esparza M.. Trasplante de células hematopoyéticas. Artículo Especial. Revistas de Investigación Clínica. Hospital de Especialidades Centro Médico, La Raza, IMSS.57,2: 305-313.2005.
- 27.** Santinelli Nuñez B. Manual De Laboratorio (INcan), Proteína de Bence Jones, Electroforesis de Proteínas, Inmunofijación en Suero. 2007
- 28.** Diada internacional Hematológica. Una Gammapatía Monoclonal Que Puede Dar Lugar A Un Mieloma. 2006.

- 29.** Sigala Rodríguez C., Haiko Nellen – Hummel, Rodríguez Miranda J., Halabe Lheren J.. Amiloidosis. Medicina Interna México. 18,4. 2002.
- 30.** Ribas García P. Proteína de Bence Jones y Gammapatía Monoclonal, Visión del Hematólogo. 2005.
- 31.** Montes Ramirez ML., Sanchez Ramirez L, Ruano Soriano E.. Rodríguez Zapata M. Protocolo de Indicaciones e Interpretación Clínica de las Inmunolectroforesis De Las Inmunoglobulinas En la Práctica Clínica. 8,25: 1303-1308. 2005.
- 32.** De George E., MD. And Sacbusky R, MD., MS. Multiple Myeloma. Reconognition and Management. Science Center Brooklyn, New York. 59,7. 2000.
- 33.** Santos Bueso E., Calvo Gonzalez C., Troyano J., Diaz Valle D., Saiz M., Benitez Del Castillo JM., García Sanchez J. Infiltración Ocular En Pacientes con Mieloma Múltiple. Archivo de La Sociedad de Oftalmología.18,12. 2005.
- 34.** Dra. Raquel Osatinsky. Manlab. Diagnóstico Bioquímico. Algoritmo para el Estudio de las Disgammaglobulinemias. 2006.
- 35.** JP Saleun, M Vicariot, P Deroff, JF Morin. Monoclonal Gammopathies en the adult population of Finistere,France. J Clin Pathol.35:63-68.1982
- 36.** Enciso L., Veneranda Quintero M.. Mieloma Múltiple. Grupo de Hematología Universidad Nacional de Colombia,Bogotá. Rev. Coloma Cancerol.9, 3:120-122. 2005
- 37.** Robert A. Kyle,MD; Morie A. Gertz,MD; Philip R.Greipp,MD. Review of 1027 Patients UIT Newly Diagnosed Múltiple Myeloma. Mayo Clinic Proceedings.78:21-33.2003

- 38.** Cook L. and Donald H. C. Macdonald. Management Of Paraproteinaemia. Postgrad. Med. J.83;217-223.2007
- 39.** Kyle Robert A.,MD; Terry M Therneau, Ph.D, and L. Joseph Melton III,MD. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. New England J. Med. 354:1362-9.2006
- 40.**Bergón E, Miravalles E. Retrospective study of monoclonal gammopathies detected in the clinical laboratory of a Spanish Healthcare district: 14-year series. 10.1515/CCLM.2007.029.
- 41.** Hlif Steingrimsdottir, Vihelmina Haraldsdottir, Ísleifur Olafsson, Vilmundur Gudnason, Helga M Ogmundsdottir. Monoclonal Gammopathy: Natural History studied with a retrospective approach. The Hematology Journal. 92,08:1131. 2007.

XII. GLOSARIO

Anticuerpo: Proteína producida por ciertas células de la sangre (células plasmáticas), para luchar contra una infección o enfermedad que se presenta en forma de antígenos, tales como bacterias, virus, toxinas o tumores. Cada anticuerpo se une específicamente a un antígeno.

Anticuerpos monoclonales: Anticuerpos producidos artificialmente diseñados para localizar y unirse a receptores de células tumorales, pudiendo ser usado como diagnóstico o como tratamiento.

Antígeno: Cualquier sustancia extraña (bacterias, virus o toxinas) que, dentro del organismo, induce una respuesta inmune y la producción natural de anticuerpos.

Beta 2 microglobulina (BMG): Proteína de pequeño tamaño que se encuentra en la sangre. Cuando el mieloma está activo, se pueden detectar niveles altos de esta proteína en sangre.

Bifosfonatos: Un tipo de droga que se une a la superficie de los huesos donde existe un proceso de resorción (o destrucción) ósea, protegiendo de la actividad osteoclástica.

Cadenas ligeras libres (CLL): Una porción de la proteína monoclonal de bajo peso molecular que puede ser medida.

Cáncer: Un término que hace referencia a enfermedades en las cuales las células malignas se dividen sin control. Las células tumorales pueden invadir los tejidos adyacentes o extenderse a través de la circulación o sistema linfático a otras partes del organismo.

Carcinógeno: Cualquier agente o sustancia que produce o estimula el crecimiento del cáncer..

Células plasmáticas: Células de la serie blanca de la sangre especiales que producen anticuerpos. Es la célula maligna del mieloma. Las células plasmáticas normales producen anticuerpos para luchar contra las infecciones. Los anticuerpos anormales constituyen la proteína monoclonal.

Electroforesis de proteínas séricas (EPS): Un test de laboratorio en que moléculas del suero u orina del paciente se someten a un proceso de separación de acuerdo a su tamaño y carga eléctrica. En pacientes con mieloma este test conlleva al cálculo de proteína monoclonal, identificado

como un pico en la electroforesis específico y característico de cada paciente.

Gammapatía monoclonal (GM): Grupo de trastornos caracterizados por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas.

Gammapatía monoclonal de significado Indeterminado (GMSI): Una situación benigna en la que existe una proteína M, pero no hay enfermedad subyacente.

Gammapatía monoclonal de cadenas ligeras (GMCL): Relacionada con la proteinúria de Bence Jones.

Inmunofijación (IFIX): Test inmunológico realizado en el suero u orina para identificar proteínas en la sangre. En pacientes con mieloma, es útil para poder identificar el tipo de proteína monoclonal (IgG, IgA, Kappa o Lambda).

Inmunoglobulina (Ig): Una proteína producida por las células plasmáticas, constituyen una parte esencial del sistema inmune del organismo.

Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW): Un tipo de mieloma no muy frecuente que afecta a las células plasmáticas. Se producen cantidades excesivas de IgM.

Marcador tumoral (MT): Una sustancia en la sangre u otros fluidos que pueden sugerir la presencia de cáncer.

Mieloma múltiple (MM): Es una proliferación de células neoplásicas plasmáticas en la médula ósea y la producción generalmente de una inmunoglobulina monoclonal o proteína M.

Proteína de Bence Jones (PBJ): Una proteína del mieloma presente en la orina. Se expresa en gramos excretados en la orina de 24 horas.

ABREVIATURAS.-

GM = Gammapatía monoclonal

MM = Mieloma Múltiple

GMSI = Gammapatía monoclonal de significado incierto

GMCL= Gammapatía monoclonal de cadenas ligeras.

MW = Macroglobulinemia de Waldenstrom

Ig = Inmunoglobulinas

CL = Cadenas ligeras

K = Kappa

L = Lambda

ELP = Electroforesis de proteínas séricas

IFIX = Inmunofijación en suero

PBJ = Proteína de Bence Jones