



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE HEMATOLOGIA**

"Análisis factorial de hallazgos bioquímicos, hematológicos y la escala ISS en pacientes con mieloma múltiple del novó"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MA DEL SOCORRO REYES ATRISCO.

ASESOR:

DR. CHRISTIAN RAMOS PEÑAFIEL

MEXICO D.F. JULIO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Titulo de investigación:

Análisis factorial de hallazgos bioquímicos, hematológicos y la escala ISS en pacientes con mieloma múltiple del novó"

Institución:

Hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga" O.D. secretaria de salud

Departamentos responsables:

Servicio de hematología

Tipos de financiamiento:

Ninguno

Investigador responsable:

Reyes Atrisco Ma. Del Socorro

Asesor metodológico:

Christian Ramos peñafiel

Tuto de tesis:

Christian Ramos Peñafiel.

INDICE

1. Antecedentes.....	4
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Hipótesis.....	16
5. Objetivos	16
6. Metodología.....	16
Tipo y diseño de estudio	17
Población y tamaño de la muestra.....	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Métodos e instrumentos de recolección de datos y análisis de la información.....	17
Fuente de información.....	17
Definición de variables.....	18
Análisis estadístico.....	18
Aspecto ético.....	18
7. Resultados.....	19
Características generales.....	19
Plasmocitosis y su asociación con el perfil de hemático.....	20
Factores asociados con la afección renal al diagnóstico.....	21
Correlación entre B2-microglobulina y albúmina (Puntaje ISS) con otros perfiles Bioquímicos y hemáticos.....	22
8. Discusión	24
9. Conclusiones.....	26
10. Bibliografía.....	27
11. Anexos.....	30

1. ANTECEDENTES

DEFINICION:

El Mieloma Múltiple (MM) neoplasia hematológica, caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas y presencia de para proteína en suero y/u orina. (1)

HISTORIA

La evidencia esquelética mas antigua fue descrita en momias egipcias, también fue informados huesos de nativos americanos de 200 a 1450 años antes de Cristo con lesiones líticas sugerentes de mieloma múltiple. los primeros casos descritos en la literatura descritos por Dr Samuel solly, quien le asigno el nombre de Mollities ossium, el primer caso de Thomas Alexander McBean, 44 años, atendido en Londres, el segundo Sarah Newbury, ha recibido multiple nombres como mieloma de Mallory, plasmoma de Hoffmann, sarcoma plasmocitario de Luké, linfoma medular de Herrman y Morel, mieloma linfoide de MacCallum, premielocitoma de Martín y Colradt, enfermedad de Kahler-Bozzolo, enfermedad de von Ruzitzky o enfermedad de Huppert. (2)

1845 Henry bence Jones estudio y descubrió las proteínas en orina denominadas proteínas de Bence Jones
Dr. John Dalrymple describe las lesiones Oseas y células encontradas que correspondían a plasmocitos.(3)
Wilhelm von Waldeyer. Hartz (1836-1921) denominan el nombre de células plasmáticas.(3)

1873 Rustizky describió un paciente y asigna el nombre de mieloma múltiple (múltiples lesiones Oseas).(3)

1889 Kahler. Publico la primera revisión de la enfermedad denominándola como enfermedad de Kahler.(3)

1890 Ramón y Cajal hacen una descripción con mayor precisión de las células plasmáticas, llamándolas células sifiliticas o embrionarias, descubiertas en condilomas sifiliticos. (3)

1900 James Homer Wright en 1900 describe los plasmocitos, como células neoplasicas. (3)

1927 AirinKin destaco la importancia del aspirado de medula ósea en el diagnostico.(3)

1928 Perlzweig, describe la presencia hiperglobulinemia.(3)

1933 Wintrobe y Buell describen la crioglobulinemia. (3)

1939 Longsworth emplearon la electroforesis de proteínas y demostraron el pico monoclonal.(3)

1956 se demostró la relación entra MM y proteínas Bence jones.

1968 Kunkel demostró las proteínas monoclonales son producto de los plasmocitos malignos, por su carácter monoclonal y equivalentes a los anticuerpos anormales, describió las subclases de IgG e IgA y describió la IgD. (3)

EPIDEMIOLOGIA

Se considera factor de riesgo la exposición a la radiación, bencenos, herbicidas, pesticidas, solventes orgánicos

Representa el 1% de las neoplasia, el 11% de los tumores malignos y entre el 10 al15% de las neoplasias hematológicas. (4)

La Incidencia a nivel mundial de 4x100, 000 habitantes, EUA tasa de 4 a 5 casos x 100,000 habitantes por año, asiáticos 1 x100, 000 casos. Mayor incidencia en afroamericanos.(5).El 90% se presenta en mayores de 50 años, edad media de 65-75 años , 15% en menores de 50 años, 2% en menores de 40 años. A nivel mundial con ligero predominio en hombres con una relación 1.4:1 (5)

El tipo IgG representa el 50% de los casos, IgA 20%, cadenas ligeras 20%, IgD IgE IgM y policlonal menos de 10% y no secretor menos de 3%.(5)

En Latinoamérica cambia la edad media en promedio es 60 años, una relación para el sexo homogénea 1.1:1 H: M, ISS al diagnostico avanzado, siendo el tipo IgG el más frecuente.(6,7).

En México existen pocos estadísticos pero la enfermedad parece ser menos frecuente en mestizos mexicanos que en caucásicos representando del 4.2% a 7.7% de todas las enfermedades hematológicas (8), *la edad, el sexo, tipo, estadificación inicial parecer ser similar a países de Latinoamérica.(9), en algunos la relación hombre mujer es invertida con mayor predominio en mujeres.*

FISIOPATOLOGIA:

El mieloma múltiple es un tumor maligno de células B, de origen en el centro post-germinal, Secundaria a alteración en la diferenciación de las células plasmáticas ocasionando una producción de una clona de inmunoglobulinas esta alteración es condicionada por errores en uno de los tres procesos de las células B que modifican el ADN, principalmente mutaciones que codifican a las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras. (10)

1)Alteración VDJ del gen que codifica inmunoglobulinas 2) Hipermutación somática 3) Swith de isotipo de IgH, la consecuencia de estas alteraciones (traslocaciones) traduce n la desregulación o aumento de la expresión de un oncogén que se posiciona en uno de los segmentos reguladores. (11)

Entre los eventos iniciales surgen rearrreglos en el gen 14q32 que codifica las cadenas IgH y otras regiones no aleatorias, en donde se localizan los genes de las Ciclinas (Ciclina D3 6p21, D1 11q13, miembros de la familia MAF (c-MAF 16q23, MAFB 20q12) y el receptor 3 de factor de crecimiento de fibroblastos FGFR3 4p16, representando estas traslocaciones el 50% de las alteraciones genéticas.(11)

Otras como metilación de P16, alteraciones en MYC, que traducen en angiogenesis, supresión de la inmunidad, aumento de IL6, y VEGF, aumento del receptor del activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina, modificación del microambiente, traduciendo clínicamente con inmunocompetencia, desregulación de formación ósea, y aumento de la osteolisis, deposito de inmunoglobulinas condicionado insuficiencia renal, hiperviscosidad, alteraciones hematológicas secundarias a la inhibición de la apoptosis de las células neoplásicas y tasa de proliferación acelerada en Medula ósea y depresión del resto de la series.(12)

CUADRO CLINICO:

Dolor óseo crónico, fracturas patológicas, disminución de talla secundaria a lesiones líticas ocasionadas por la destrucción ósea por la desregulación entre osteoblastos y osteoclastos, así como por la infiltración a medula ósea, que condiciona dolor. (12)

Tumores locales de células plasmáticas: Plasmocitomas; las manifestaciones de acuerdo a la localización, el sitio más frecuente es columna vertebral condicionando compresión con manifestaciones neurológicas, o síndrome de compresión medular. (13)

Síndrome anémico, siendo en Latinoamérica una de las principales manifestaciones al momento de diagnóstico. (13)

Síndrome urémico: en aquellos que cursan con insuficiencia renal aguda o crónica agudizada (13)

CRAB: Hipercalcemia, falla renal, anemia, lesiones líticas, e infecciones)

CRAB (Hipercalcemia, (20%) insuficiencia renal, se presenta por la excreción en MM cadenas ligeras neurotóxicas condicionan nefropatía túbulo intersticial, o por deposito de inmunoglobulinas condicionando una glomerulonefritis membrano proliferativa o glomeroesclerosis nodular (20-30%), anemia, (67%) debido a infiltración a medula ósea por IR por disminución de eritropoyetina, lesiones Oseas (dolor). (13)

Otros: alteraciones neurológicas, trombosis, pérdida de peso (13)

DIAGNOSTICO

Historia clínica (datos clínicos, disminución de estatura, dolor ósea, síndrome anémico en paciente mayor, fracturas patológicas).

Química sanguínea y electrolitos séricos: Elevación de ácido úrico en más de 50%, falla renal secundaria a depósito de inmunoglobulinas a nivel de los túbulos renales, el 20-30% cursan con elevación de creatinina, aumento de proteínas totales con hipoalbuminemia (menos del 15%,) y el 20% de los pacientes cursan con Hipercalcemia que se asocia a deshidratación, manifestaciones neurológicas e insuficiencia renal por nefropatía intersticial. (14)

Inmunoglobulinas: debemos solicitar cuantificación de inmunoglobulinas consecuencia de la producción monoclonal de las células neoplásicas. Tomando como criterio diagnóstico más de 3g/dl (IgG, IgM, IgD, IgE) solo en caso de IgA más de 2 gr/dl, cadenas ligeras en orina > 1 gr/L (15) siendo el de mayor frecuencia IgG 50%, IgA 20%, cadenas ligeras 20%, IgD IgE IgM y policlonal menos de 10% y no secretor menos de 3%.(15)

Proteínas en suero y orina de Bence Jones: Kappa, lambda (cadenas ligeras) 20% de los casos.(15)

Electroforesis de proteínas en suero y orina por inmunofijación: nos permitirá detectar pico monoclonal así como seguimiento de la respuesta a tratamiento, siendo uno de los principales criterios diagnósticos.

Citometría hemática: anemia normocítica normocromica en 67% de los pacientes, secundaria en enfermedad crónica por disminución de niveles de eritropoyetina e infiltración a medula ósea, que puede condicionar citopenias de las 3 líneas celulares. En frotis fenómeno de relax, por la presencia de inmunoglobulinas (16)

Aspirado de medula ósea:

Presencia de más de 10% de células plasmáticas neoplásicas.

Descritas como Células grandes con retículo endoplasmico prominente, núcleo prominente algunas multinucleadas, o con inclusiones por la precipitación de inmunoglobulinas denominadas: Células de Mott (células plasmáticas con múltiples glóbulos citoplásmicos Pequeños y homogéneos), cuerpos de Russell (inclusiones intracitoplasmáticas asociados en frecuencia a mieloma IgA), cuerpos de Dutcher (inclusiones citoplásmicas que se invaginan hacia el núcleo) y células en flama. (16) (figura 1)

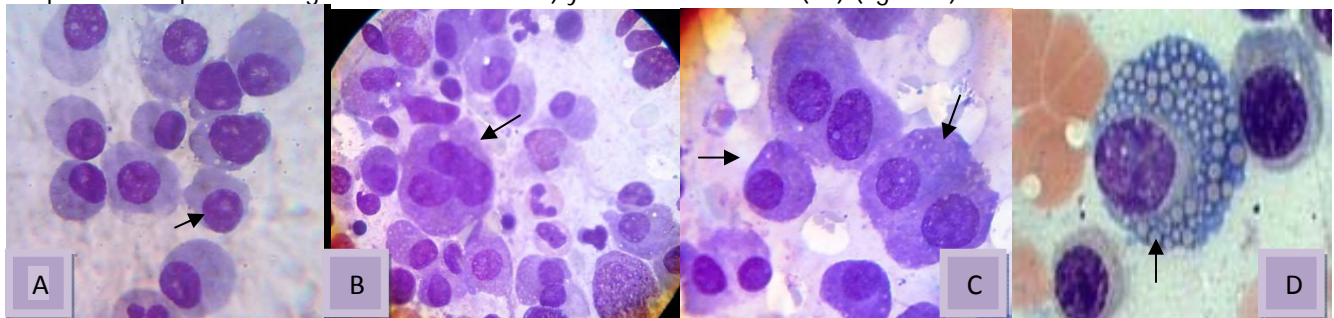


Grafico 1: A: infiltración de medula ósea por células neoplásicas, (cuerpos de Ducher) B: células trinucleadas, D: células plasmáticas binucleadas con inclusiones intracitoplasmáticas (cuerpos Russel), D: célula de Mott

Inmunohistoquímica

CD19, CD138, CD38, CD56 aberrante. Asociada hasta 67% de los paciente con mieloma múltiple. (16)

Inmunofenotipo por Citometria de Flujo:

K citoplasmática Lambda citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD10 son los marcadores encontrados en esta patología, sin embargo es un estudio muy lábil que va a depender de varios factores, entre ellos la técnica, los reactivos utilizados y la calidad de la muestra.

En la actualidad existe un consenso acerca de la gran utilidad clínica en por lo menos cuatro situaciones: 1. el diagnóstico diferencial y clasificación de patologías de células neoplásicas, 2. la estratificación pronóstica de GMSI, mieloma múltiple asintomático, mieloma múltiple, 3. La evaluación de respuesta completa, 4. Resolución y seguimiento de enfermedad mínima residual. Y se busca asociar marcadores diferentes asociados al pronóstico. (17).

Estudios de imagen:

SERIE ÓSEA: sigue siendo el método estándar para análisis radiológico en el diagnóstico, con asociación clara entre la extensión de la enfermedad y la carga del tumor. (Nivel de evidencia y recomendación IV d) Podemos observar lesiones líticas en huesos planos (lesiones en sal y pimienta, lesiones en sacabocado, fracturas patológicas. (18)

RESONANCIA MAGNÉTICA. Útil en pacientes con Plasmocitomas o sospecha de lesión o compresión medular (IIB) 18

TOMOGRAFÍA COMPUTADA: estudio de mayor sensibilidad para la detección de lesiones líticas, ayuda a delimitar la extensión de la enfermedad, así como lesiones asociadas a compresión medular siendo esta última la indicación de realización, así como duda de lesiones establecida por radiografías simples (IIIB)

PET CT: indicado en pacientes con plasmocitoma solitario, permite detectar afección medular en etapas tempranas, con una sensibilidad de 93% lesiones solitarias y de 84-92% en lesiones difusas. No está indicado como protocolo de rutina en MM. (III B 18)

Citogenética:

En la actualidad es uno de los principales factores pronósticos para la respuesta y elección de tratamiento, con un gran limitante solo un 20-30% es detectada por cariotipo y hasta 90% por FISH (19) (figura 2)

En el mieloma IgG se asocia 70% de alteraciones genéticas, 15% en el tipo IgM, 13% en el tipo IgA, 3% en M. biclonal, 20% MM cadenas ligeras, siendo de estas la traslocación 14q,32 la más frecuente en la mitad de los casos, la t(11:14 (q23;q32) 15-25%, t (4:14)(p16;q32) 2-9%, t(14:16)(q23:32) 1-5%.

En MGUS la presencia de mutaciones se puede asociar a la progresión a mieloma como es el caso de la deleción del 13q, con posibilidad de 40-50% de progresión. (19)

Gen alterado	Mutación	Frecuencia	Pronostico
IgH	14q32	50-70%	
Varios (IgH, Ciclinas D1-D3)	Hiperdiploidia (múltiples trisomía en Cr (3,5,7,9,11,15,19,21)	40%	>sobrevida Prolongada remisión
K- RAS	13q14	30-40%	desfavorable
Ciclina D1	11;14(q13;q32)	15-18%	Efecto neutro con QT y TAMO
FGFR-/MMSET	(4;14)(p16.3;q32)	15%	Desfavorable
CMAF (C D2)	T (14;16)(q32:23)	5%	Desfavorable
Ciclina D3	6p21	2%	Desfavorable
MAFB	20q12	2%	Desfavorable
P53	17p13	10%	Muy desfavorable
MYC	8q24		Desfavorable

Grafico 2: A: alteraciones moleculares y genéticas, frecuencia, pronostico (Revista Médica de Chile 2009) QT: quimioterapia, TAMO (trasplante autólogo de médula ósea)

CLASIFICACION

Gammapatia monoclonal de significado incierto (MGUS)

Prevalencia de 3% en personas mayores de 70 años, siendo mas frecuente en afroamericanos (3 veces mas que en raza blanca, caracterizado PM < 3/dl, MO < 10%, incidencia de progresión de 1% por año, con 15-25% en un periodo de 10 a 20 años, el seguimiento es cada 6 meses y luego anual o cada 2 años.

Mieloma asintomático

el diagnostico se basa ante la presencia del 10-20% de células plasmáticas en medula ósea, con pico monoclonal alrededor de 30 g/l, o pico policlonal con inmunoglobulinas menos de 90%, 70% pacientes con cadenas ligeras en orina.(20)

Representa el 15% de casos nuevos, (conde), con una tasa de progresión es de 10-20% por año, con una media de progresión de 3-4 años esto relacionado directamente con la tasa de células plasmáticas neoplasicas, esta tasa baja al 5º año con un índice de 3% en los siguientes 5 años.(20)

Mieloma no secretor

3% de los mielomas caracterizado por la ausencia de pico monoclonal, por inmunofijacion y infiltración de Medula ósea de más del 10% de células plasmáticas neoplasicas, asociada a baja incidencia de Insuficiencia renal e Hipercalemia.(20)

En 85% de los pacientes se puede detectar la proteína M citoplasmática por inmunohistoquímica.

Mieloma múltiple sintomático: (international Myeloma Working Group)(20)

Diagnostico con más de 10% de células plasmáticas en MO o Biopsia de tejido, pico monoclonal, en suero u orina, daño a órgano (criterios CRABI).

C: Hipercalemia > 0.25 mmol/l (1 gr/dl) sobre el limite normal, o > 11 mg/dl.,

R: insuficiencia renal: creatinina > 1.96 mg/dl

A: anemia hb bajo 2 gr/dl del límite bajo o menor de 10

B: lesiones líticas u osteopenia, o fracturas por compresión

I: infecciones repetitivas (urinarias e infección de vías respiratorias bajas)

Otros: hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, alteraciones neurológicas e trombosis.

Tratamiento

A pesar del avance en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad persiste siendo una enfermedad incurable. Actualmente el tratamiento tiene un enfoque basado en la edad y estado físico, y otros marcadores pronósticos. (21)

El tratamiento basado en 2 líneas principales:

1. Tratamiento agresivo el objetivo es casi lograr lo más cercano a la curación combina nuevos fármacos como el bortezomib, talidomida, lenalidomida y moléculas en estudio, con terapéutica antigua (alquilantes y esteroides) y trasplante de células progenitoras como consolidación.

2. conservadora enfocado a llevar a la enfermedad a la cronicidad empleando diversas líneas de tratamiento, de forma sucesiva, tras la recaída plantea uso de fármacos nuevos.

3. la terapia de soporte que en los últimos años han contribuido a la mejoría en la calidad y mayor sobrevida del paciente, el usos de bifosfonatos potentes como pamidronato y soledronato, la quiroplastia que han disminuido los eventos óseos y el dolor. (22)

El uso de radioterapia como la hemirradiación corporal con 600 a 800 CGy (hemicuerpo inferior). la experiencia de doble hemirradiación corporal en un periodo de seis años ha demostrado reducción del dolor óseo del 95% en pacientes con mieloma múltiple y enfermedad resistente o en recaída.(22)

El uso de eritropoyetina en el manejo de anemia, y la aparición de nuevos antibióticos y analgésicos en tratamiento de complicaciones infecciosas, así como mejoría de la calidad de vida a hospitalizaciones prolongadas; repetitivas y control del dolor de forma ambulatoria. (23)

La elección de tratamiento se basa en edad, ECOG, así como riesgo citogenético, dividiéndolo en candidatos a TMO o no (algoritmo de tratamiento figura3). Hasta al momento la tasa de mayor respuesta es un esquema triple droga, basado en la inclusión de Bortezomib, en inducción, consolidación con trasplante de medula ósea autólogo en Tándem, y mantenimiento aun se encuentra en controversia que fármaco es de elección y cuanto tiempo tiene que darse. (23) (figura 4, 5)

La evidencia de respuesta a tratamiento pacientes no candidatos a trasplante se representa en la (figura 6) en México la tasa de respuesta más alta es alcanzada con dosis altas de quimioterapia mas trasplante SV de 80% a 22 meses.(24)

ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN MIELOMA MULTIPLE

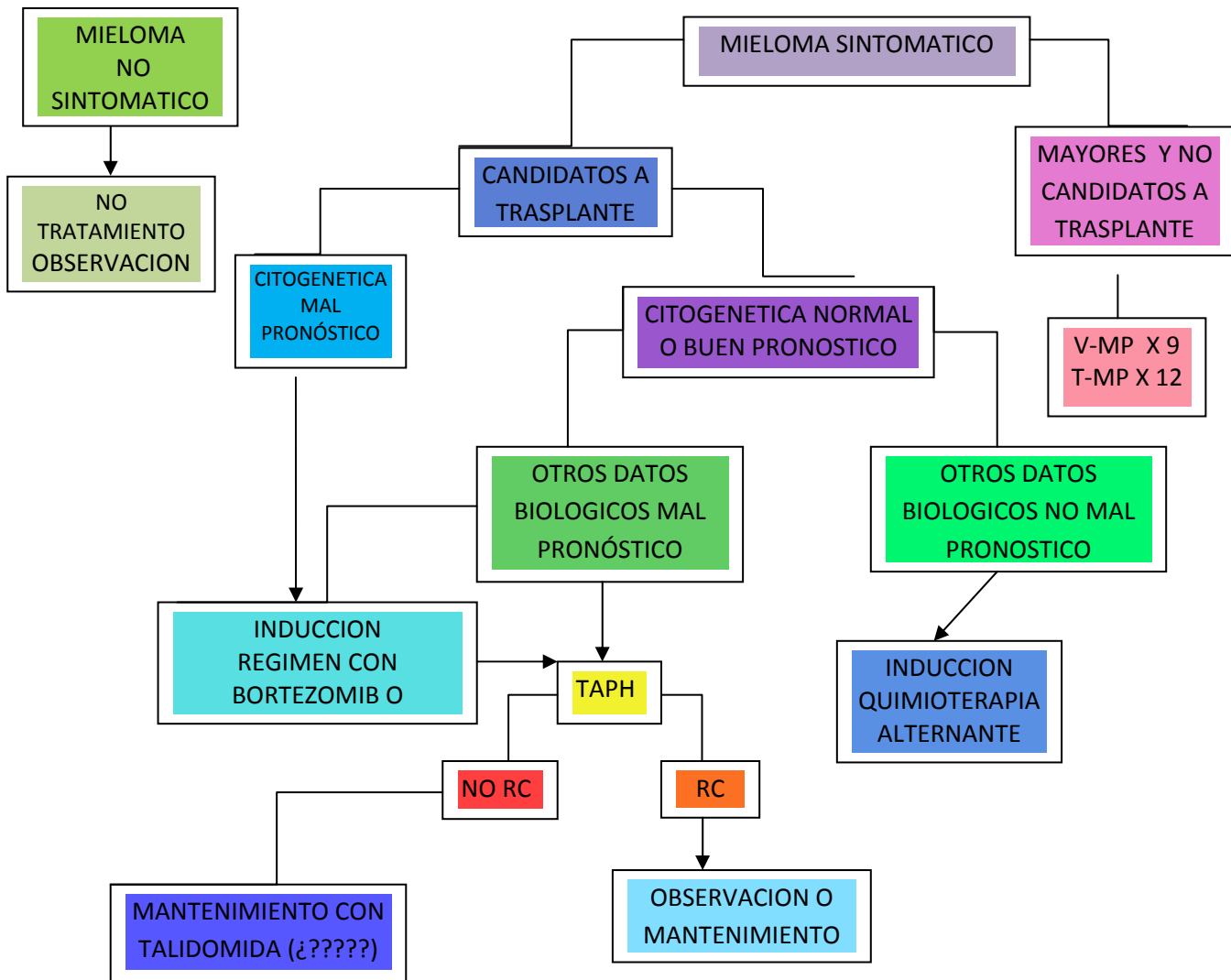


Figura 3 RC: remisión completa; TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematoyeticos; T-MP: talidomida, melfalan, prednisona, V-MP: melfalan, prednisona; no se dispone de suficiente evidencia.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADOS

Figura 4: RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE (GUIAS NCCN 2010)
Dexametasona (categoría 2B) Lenalidomida / dosis baja de dexametasona (categoría 1) Doxorubicina liposomal/ vincristina/ dexametasona (DVD) (categoría 2B) Melfalán/prednisona (MP) Melfalán/prednisona/bortezomib (MPB) (categoría 1) Melfalán/prednisona/talidomida (MPT) Talidomida/dexametasona (categoría 2B) Vincristina/doxorubicina/dexametasona (VAD) (ct 2B)

Figura 5: RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE
ESQUEMA DE INDUCCION Talidomida/dexametasona Bortezomib/dexametasona (categoría 1) Lenalidomida*/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/talidomida/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/doxorubicina/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/lenalidomida*/dexametasona (categoría 2B)
CONSOLIDACION Trasplante autologo en Tándem
MANTENIMIENTO Talidomida/dexametasona Bortezomib/dexametasona (categoría 1) Lenalidomida*/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/talidomida/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/doxorubicina/dexametasona (categoría 1) Bortezomib/lenalidomida*/dexametasona (categoría 2B)

Figura 4- 5 : GUIAS DE TRATAMIENTO NCCN, 2010

RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS (24)					
ESQUEMA DE TRATAMIENTO	RESPUESTA COMPLETA (CR)	RESPUESTA PARCIAL (RP)	SOBREVIDA GLOBAL (SG)	RESPUESTA LIBRE DE EVENTOS (SPF)	COMENTARIOS
MP	7.2%	47.6%	47.6 MESES	14.5 MESES	
MPT	15.5%	76%	45 meses	21.8 meses	toxicidad de talidomida 48% de pacientes
VMP	30%	71%	72% (a 3 años)	-----	Mejor pronostico en >75 años y mm con IR

Figura 6 (MP (melfalan, prednisona) MPT (melfalan, talidomida, prednisona), MPV (melfalan, prednisona, bortezomib)

Pronostico

El MM es una enfermedad hasta el momento incurable, se ha intentado establecer parámetros que nos ayuden a predecir la sobrevida en estos pacientes, que nos permitan además mejorar y optimizar la terapia en estos pacientes, actualmente los factores que se han asociado al pronóstico en estos pacientes son:

Relación al huésped	En relación con la carga tumoral	Intrínsecos del tumor
Edad. Co morbilidades. Insuficiencia renal. Hipercalcemia	Beta 2 microglobulina. LDH. Estadio Durie Salmon / ISS.	Morfología de la célula plasmática Labeling Index >3%. Citogenética. inmunofenotipo

Edad y comorbilidades.

La edad de presentación se considera un factor pronóstico inherente al tratamiento, ya que a mayor edad menor resistencia a quimioterapia intensiva a ser o no candidatos a trasplante de células hematopoyéticas, así como las comorbilidades asociadas. (25)

Trombosis: en paciente con mieloma se asociado a mayor mortalidad, siendo esta el conjunto de varios factores: las comorbilidades del paciente, la edad, la producción de factores pro coagulantes por las células neoplásicas (reguladores de la cicloxigenasa 2 y el inhibidor del PAI-1) y el tratamiento antineoplásico: talidomida, lenalidomida, dexametasona (resistencia adquirida de la proteína C). (26,27)

Insuficiencia renal:

Se presenta por el depósito de inmunoglobulinas a nivel de los túbulos renales, en un 20-30% de los pacientes con mieloma múltiple y hasta la fecha es un marcador inicial de mayor impacto en la mortalidad temprana, así como en el pronóstico de la enfermedad, esto ha sido documentada en estudios realizados en población chilena donde la presencia de más de 4 factores (anemia, Insuficiencia renal, Trombocitopenia, Hipercalcemia; b2 microglobulina elevada e hipoalbuminemia) se asocio a mas de 55% de mortalidad en los primeros 6 meses del diagnostico. En estudios similares realizados en Nigeria, China, se asocia la insuficiencia renal con ISS altos y mortalidad temprana. (28,29) En México en estudios del Hospital Juárez y hospital regional de Tamaulipas, la insuficiencia renal fue una de las principales manifestaciones sin embargo son estudios realizados desde el 2001. (30, 31,32)

Hipercalcemia:

Los niveles de calcio se han asociado a mayor falla renal, alteraciones neurológicas, por la tanto menor sobrevida.

en el centro médico la raza se realizo un estudio, entre 2005-2009 que incluyo 23 pacientes, con un seguimiento a 54 meses, encontrando la correlación entre los niveles de IL6 y elevación del calcio y b2 microglobulina, observaron que la presencia de calcio alto se asocio a menor sobrevida (49 Vs 22 meses), no encontrando correlación entre los demás parámetros bioquímicos, concluyendo que el calcio es un factor pronostico independiente en nuestra población.(33)

Beta2 microglobulina: es una proteína con una estructura similar a la región constante de las inmunoglobulinas. Parte de la beta 2-Microglobulina forma la cadena ligera de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, presente en la superficie de todas las células nucleadas. Los niveles incrementan con la edad, disminución del filtrado glomerular por lo tanto en paciente con insuficiencia renal, y en neoplasias hematológicas como MM y linfoma no Hodgkin. Es un indicador que mide indirectamente masa tumoral, respuesta a quimioterapia y factor pronóstico importante. (34)

DHL: es una enzima que cataliza la transformación reversible de piruvato a lactato en la vía de la glucólisis, la relación entre la elevación de DHL se ha relacionado con neoplasias hematológicas sobre todo en linfoma. En Grecia, se asoció la elevación de DHL+ ISS, a peor pronóstico con una supervivencia global en los pacientes que tenían altos niveles de DHL VS DHL normal fue de 15 vs 44 meses, de acuerdo al grupo ISS, con DHL alta VS DHL normal la supervivencia global fue menor. ISS I (22 vs 76 meses) ISS II (11 vs 40 meses) y en ISS III (17 vs 27 meses). (35)

Albumina: producida en el hígado, constituye el 70% del plasma humano, en mieloma múltiple existe una inhibición de su síntesis es mediada por citocinas principalmente TNF-alfa e IL6 que son secretadas por las células estromales en respuesta a la adhesión de las células neoplásicas. Por lo que se considera a la albumina como marcador indirecto de la actividad de estas citoquinas. (36)

DURIE SALMON:

Descrito en 1975, basado en un modelo matemático para determinar la carga tumoral, su principal limitación ha sido la clasificación en lesiones óseas, por lo que en el 2006 se actualizó para mejorar la evaluación ósea. (37) Figura 7

ISS (índice de estadificación internacional): principal escala pronóstica utilizada, fue avalada en población de América del Norte, Europa y Asia, tiene la limitante de que puede clasificar en estadios avanzados a pacientes previamente con daño renal secundaria a enfermedades crónicas, así como pacientes de muy avanzada edad con disminución de función glomerular. (Figura 8)
 En Chile se realizó una comparación de DS e ISS, de acuerdo a ISS se obtuvo una mediana de supervivencia de 32 meses al realizar una correlación entre ISS y los demás parámetros de laboratorio, se encontró que los estadios avanzados II y III se asocian con mayor frecuencia a anemia, hipercalcemia, hipoalbuminemia, insuficiencia renal esta última presente en el 52% de etapa III, lo cual impacta en mayor mortalidad de los que no tenían IRC (8 vs 12 meses). (38)

SISTEMA DE ESTADIFICACION DURIE SALMON	
ESTADIO	CRITERIOS
I	Niveles de hemoglobina > 10g/dl Calcio en sangre normal Radiología ósea normal o plasmocitoma solitario Niveles de IgG < 5g/dl; IgA < 3g/dl, cadenas libres en orina < 4 g/24 hrs
II	no cumple criterios ni de estadio I ni de estadio III
III	Niveles de hemoglobina < 8.5g/dl Calcio en sangre de > 12 mg/dl Lesiones óseas líticas en más de tres localizaciones o fractura patológica no vertebral Cifras de IgG > 7g/dl, IgA > 5g/dl y cadenas ligeras > 12 g/dl

Figura 7: ESCALA DURIE SALMON (Guías práctica clínica Mexicana 2010).

INDICE DE ESTADIFICACION INTERNACIONAL (ISS)		
ESTADIO	CRITERIOS	SOBREVIDA
I	B2 microglobulina < 3.5 mg/l Albumina > 3.5 d/dl	62 meses
II	Albumina < 3.5 g/dL + beta -2- microglobulina < 5 mg/dL o beta -2- microglobulina entre 3.5- 5.5mg/dl	44 meses
III	B2 microglobulina > 5.5 mg/l	29 meses

Figura 8: ESCALA DURIE SALMON (*Guías práctica clínica Mexicana 2010*)

LABELING INDEX: (PCLI)

Método avalado desde 1984, determina la tasa de proliferación de células plasmáticas malignas (PCs) mide la fase S del ciclo celular, por inmunofluorescencia mediante un anticuerpo contra 5-bromo-2'-desoxiuridina, que se incorpora activamente por el ADN de los PCs en división, se puede realizar usando especímenes de médula ósea o sangre periférica, también utiliza tinción citoplasmática contra la inmunoglobulina, o bien cadenas ligeras kappa y lambda. Permite la identificación más específica, así como la confirmación de la naturaleza monoclonal de las células plasmáticas. (39)

Es un marcador de progresión utilizado en mieloma demostrado en estudio de la clínica Mayo con una revisión de 276 pacientes diagnosticados entre 1970 y 1995, en pacientes en mieloma asintomático dividido en 3 grupos 1) más 10% CP (células plasmáticas) y >3g/dl PM, grupo 2) >10% CP y PM <3g/l, grupo 3) CP <10% PM >3 g/l con una tasa de progresión de 2, 8 y 19 años respectivamente. Concluyendo que la presencia de más de 10% de células malignas, aunada a PCLI de 1 o más están relacionadas a progresión y evolución de la enfermedad.

Es un predictor de supervivencia poderoso e independiente en MM recién diagnosticado, proporciona una media de la tasa proliferativa de las células malignas además asociado a etapificación I y II del ISS tiene relevancia en pronóstico importante. (39)

CITOGENETICA

Actualmente la citogenética juega un papel imprescindible en el pronóstico de mieloma múltiple ya que se ha correlacionado con la agresividad y respuesta al tratamiento. (Figura 9).

CLASIFICACIÓN DE RIESGO CITOGENETICO EN MIELOMA MULTIPLE	
ALTO RIESGO (<25% DE CASOS)	RIESGO ESTÁNDAR (75% DE CASOS)
<ul style="list-style-type: none"> • Translocación (4;14) FISH • Translocación (4;16) FISH • Del (13q) por citogenética • Hipodiploidia por citogenética • PCLI > 3% 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidia • Translocación (11;14) por FISH • Translocación (6;14) por FISH

Figura 9: Clasificación de mieloma múltiple de acuerdo a riesgo citogenético (m SMART) *Revista Médica de Chile 2009*

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El mieloma múltiple se tiene los primeros indicios desde tiempos remotos, cuyo avance en diagnóstico y tratamiento ha sido largo y hasta el momento persiste siendo una enfermedad incurable de mal pronóstico. Representa entre 10-11% de neoplasias hematológicas, con una incidencia a nivel mundial de 4 x 100,000 habitantes con ligero predominio de sexo masculino, edad media de presentación 65 años.

La población de Latinoamérica difiere un poco dichos resultados, en Chile se reporta una incidencia similar, con edad promedio de presentación de 60 años, tipo IgG más frecuente, e ISS o DS inicial avanzado, con factores pronósticos asociados a mayor mortalidad como la insuficiencia renal.

En México existen poco estudios en Mieloma múltiple, sin tener un consenso nacional sobre esta patología en representa en Mestizos Mexicanos entre 4.4-7.7% de pacientes, en estudios reportados en 2001 en el Hospital Juárez y centro médico nacional 20 de Noviembre, la edad de presentación 58.59 años, con relación H:M, cuadro clínico, clasificación pronóstica inicial, similares a reportados en Latinoamérica, que no se han modificado en estudios realizados en 2006 (IMSS Monterrey, ISSTE "Ignacio Zaragoza), 2011 un estudio en Tamaulipas encontró la inversión en cuanto al sexo con predominio en mujeres, 2012 en centro médico la RAZA del IMSS, con datos similares, en cuanto presentación clínica, buscando además otros marcadores pronósticos en nuestra población (calcio, inmunofenotipo, medición de interleucinas).

Sin embargo seguimos sin contar con datos de mayor exactitud sobre incidencia, prevalencia, sobrevida, comportamiento clínico de nuestra población, quizá porque los estudios en México son pocos, son muy antiguos sin seguimiento, o cortes muy pequeñas, aunado a la falta de recursos que nos permitan tener protocolos diagnósticos completos para la recolección de datos.

El hospital general de México considerado un hospital de referencia, de la república Mexicana y cuya población es muy grande, contando quizá con una gran parte de los casos de Mieloma múltiples, aun así no contamos con reporte de estudios que permitan delimitar el comportamiento clínico, bioquímico y hematológico de nuestra población, y poder comparar estos con el resto del mundo, ver si son similares y sobre todo si los parámetros pronósticos conocidos tiene mayor impacto, y quizá nos permita la realización de escala pronóstica ajustada a las características en nuestra población y así mejorar las líneas de abordaje, diagnóstico, terapéutico, pronóstico y optimizar los recursos destinados para esta finalidad.

3. JUSTIFICACION:

El mieloma múltiple es una neoplasia hematológica, caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas y presencia de para proteína en suero y/u orina.

A pesar de que es una enfermedad descrita desde 1845 hasta la fecha no conoce completamente el origen, debido a que la avance en el abordaje diagnóstica terapéutico ha sido de forma lenta y el conocimiento de factores pronósticos que nos orientan a la probable evolución de la enfermedad mantienen hasta la fecha esta entidad como una enfermedad incurable, que con el paso del tiempo se espera el incremento en el número de casos.

Durante más de 40 años se han tratado de determinar parámetros bioquímicos, clínicos, como factores pronósticos: como escalas pronosticas de Durie Salmon, ISS (sistema internacional de estadificación), que utiliza la B2 microglobulina y la albumina que en la actualidad han demostrado mayor predictividad, corroborado por estudios a nivel mundial.

En estudios realizados en Nigeria, Chile, Argentina, Uruguay, países similares al nuestro, la asociación de un ISS alto junto con otros factores, como anemia, Trombocitopenia, Hipercalcemia y sobre todo insuficiencia renal, nos llevara a predecir mortalidad temprana en este tipo de pacientes.

En México no existe un reporte exacto de la incidencia, prevalencia, comportamiento clínico y bioquímico de nuestros pacientes, así como factores que induzcan peor o mejor pronóstico, o si algún parámetro bioquímico en particular tenga impacto como factor pronóstico en nuestra población.

Esta falta de conocimiento quizá se deba a que solo existen pocos centros hospitalarios, donde se cuente, con el servicio de hematología, por lo que parte de la población quizá quede subdiagnosticada o con protocolo diagnóstico incompleto. Otro factor es la falta de recursos tanto de las unidades hospitalarias, como del paciente para realizar las pruebas de escrutinio, y sobre todo la falta de cultura de reportar los casos los casos existentes, la realización y publicación de estudios.

En México se reporta que el mieloma múltiple en mestizos Mexicanos el mieloma múltiple representa entre el 4.4-7.7% | 2008, el hospital Ignacio Zaragoza del ISSTE reportan la edad media de presentación de 62, años, y el 50% de los pacientes debutaron con insuficiencia renal, en IMSS Monterrey se revisaron 84 casos diagnosticados en 21 meses con datos similares, CMN raza se determino la Hipercalcemia como factor pronostico independiente, en asociación con el inmunofenotipo y cuantificación de interleucinas 6. Sin lograr con ello un consenso general.

En nuestro Hospital con una población hematológica, muy grande no existe un registro de esta patología, por lo que se pretende en este trabajo realizar una revisión de los pacientes en seguimiento en la consulta externa de la clínica de mielomas. Esperando nos Permitirá conocer la relación de acuerdo al sexo, edad de presentación, presentación clínica, hallazgos bioquímicos, porcentaje de células plasmáticas, y si existe la correlación clínica de estos dos últimos con el ISS inicial del paciente, Y si se encuentra una correlación, quizá poder diseñar un modelo pronostico, en la población mexicana, ya que en las mayoría de padecimientos hematológicos nos ajustamos a modelos de tratamiento, diagnóstico y escalas pronosticas establecidas en población de características, fisicogeneticas diferentes a las nuestras.

Además podremos tener un panorama del comportamiento clínico, bioquímico, de la enfermedad en la población mexicana, y en un futuro se pueda realizar un estudio multicentrico en los diferentes centros hematológicos en México y poder tener datos de mayor exactitud de esta enfermedad que afecta a nuestra país.

4. HIPOTESIS

El mieloma múltiple es un a neoplasia de células caracterizada por una proliferación clonal de células plasmáticas y presencia de una para proteína en suero y/u orina, dando origen a manifestaciones clínicas variadas, cambios bioquímicos y hematológicos que la catalogándola como una enfermedad incurable y de pronóstico adverso a 5 años, por lo que ante la presencia de mayor porcentaje de células plasmáticas neoplásicas en medula ósea, existirán mayor numero de alteraciones bioquímicas, hematológicas, en asociación con ISS alto, en los pacientes con mieloma múltiple del novó diagnosticados en el hospital general de México.

4.1 HIPÓTESIS ALTERNA:

La presencia de mayor o menor cantidad de células plasmáticas neoplásicas en medula ósea, al momento del diagnostico no correlaciona con los otros parámetros de laboratorio iniciales, así como tampoco se correlaciona con estadificación ISS inicial en paciente de mieloma múltiple del Novo.

5. OBJETIVOS

Establecer la correlación existente entre porcentaje de células plasmáticas y en asociación con parámetros bioquímicos y escala ISS en pacientes con mieloma múltiple de novó, realizar un modelo de presentación clínica en pacientes con mieloma múltiple

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar el comportamiento clínico del mieloma múltiple en la Población mexicana.
2. Establecer si existe algún otro factor pronóstico a los ya establecidos que aplique en nuestra población
3. Determinar nuevos parámetros para el desarrollo de modelo pronóstico ajustado al comportamiento de la enfermedad en nuestra población.
4. Crear un antecedente para estudios a futuro, establecer una guía, diagnostica, pronostica ajustada a las características, y hallazgos en este estudio, así como ampliación a otros centros hematológicos y obtener datos estadísticos, más exactos y específicos en México

6. METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, observacional, prolectivo.

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio de conveniencia incluyendo todos los casos de mieloma múltiple del Novo, en seguimiento en la clínica de mielomas entre el periodo 2006 al 2013, en el hospital general de México.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Paciente con mieloma múltiple del Novo diagnosticado en hospital general de México
- Ambos sexos
- Datos clínicos, parámetros bioquímicos, hematológicos completos para establecer diagnóstico, clasificación, y determinación de escala pronóstica marcadas por el international Myeloma Working Group.
- Pacientes en seguimiento en la clínica de mielomas de la consulta externa del Hospital general de México.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes quienes no contarán con estudios iniciales completos.
- Aquellos que abandonaron protocolo de estudio
- Diagnosticados en otra institución de salud, y sin reporte físico de estudios de laboratorio iniciales.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Traslados a otra institución
- Datos incompletos en los registros médicos

METODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE Y ANALISIS DE INFORMACION.

Se realizará un estudio observacional, basado en datos registrados en el expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple de Novo en seguimiento en la clínica de mielomas del servicio de hematología del hospital general de México.

Se tomarán datos clínicos en con cuadro clínico inicial, parámetros de laboratorio (bioquímicos y hematológicos), reporte de estudios de gabinete, escala ISS inicial o parámetros para el cálculo de la misma registrándolos en un formato diseñado con este fin (anexo 1)

FUENTE DE INFORMACION:

Expedientes clínico del servicio de hematología del Hospital General de México.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCION	VALOR
EDAD	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA DISCRETA	años
SEXO	INDEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL	Hombre mujer
% DE CELULAS PLASMATICAS	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA	%
HEMOGLOBINA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	g/dL
PLAQUETAS	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA DISCRETA	X103/mcL
LEUCOCITOS	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	X103/mcL
NEUTROFILOS	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	X103/mcL
PROTEINAS TOTALES	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	g/dL
ALBUMINA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	g/dL
B2 M	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	Mg/l
Ca	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	mg/dL
UREA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	g/dL
CREATININA	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA CONTINUA	mg/dL
DHL	INDEPENDIENTE	CUANTITATIVA DISCRETA	U/L
ISS	DEPENDIENTE	CUALITATIVA NOMINAL	I,II,III

Figura 10: definición de variables

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó Software estadístico versión SPSS versión 20.0. se realizó estadística descriptiva (chicago y LL) Se realizó inicialmente estadística descriptiva para establecer las medias, medianas y rangos de las diferentes variables cuantitativas. Las diferencias de medias entre las variables cuantitativas se realizó e Mediante la prueba de T de student. La asociación de las diferentes variables cuantitativas para forma la matriz de componentes principales se realiza mediante un análisis factorial. Se consideraron los valores estadísticamente significativos aun valor de $P \leq 0.05$, establecido a un 95% de intervalo de confianza (IC)

ASPECTOS ÉTICO Y DE BIOSEGURIDAD:

Este estudio no conlleva riesgo para el paciente ya que solo recopila datos ya contenidos en el expediente, que no repercuten en su atención, tratamiento, evolución y pronóstico, sin embargo los beneficios obtenidos nos permitirán conocer el comportamiento clínico, así como características epidemiológicas y comparar con las reportadas en otros países, y tener un antecedente en México, ya que existen pocos reporte de este tipo, así mismo el conocimiento del comportamiento y la relación de los parámetros bioquímico como factores pronósticos, nos permitirá quizá diseñar una escala o conocer un parámetros bioquímicos de impacto pronóstico en nuestra población, y quizá mejorar la atención y el abordaje terapéutico, no permitirá detectar fallas quizá en el abordaje clínico, tratamiento de nuestros pacientes y poder aplicarlo en pacientes de nuevo diagnóstico.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Datos estadísticos en la población Mexicana y divulgarlos mediante publicación, así como dar origen a estudio multicéntrico de los diferentes centros de hematología.

Conocer el comportamiento del mieloma Múltiple en nuestra población y mejorar el Abordaje

Establecer un método pronóstico ajustado a población mexicana.

7. RESULTADOS

Características generales

Se estudiaron un total de 98 pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple de *novó* diagnosticados en el departamento de Hematología del Hospital General de México desde al del 2013 de los cuales 76 pacientes cumplieron criterios de selección.

Alrededor del 51.3% de los casos correspondieron al género femenino (n= 39) y 48.7% al género masculino (n=37). La media de edad general fue de 58 años (rango de 35 a 103 años), sin identificar diferencias conforme al género (57.8 versus 59.9 años, [valor de p=0.481, 95% IC]). Las principales manifestaciones al momento del diagnóstico fueron (n=23, 30.3%), seguido de la presencia de dolor (n=25, 32.9%), fracturas en territorio patológico (n=15, 19.7%). En cuanto al funcionamiento renal al momento de diagnóstico el 25% (n=19) de los casos debutó con una cifra de creatinina por encima de 2mg/dL (media de 5.4mg/dL, rango 2 - 13.8mg/dl). Las principales características bioquímicas y hemáticas al momento del diagnóstico se presentan en la Tabla 11 y gráficos (12-15)

VARIABLE	FEMENINO (n=39)	MASCULINO (n=37)
Edad	57.8205 (37-81 años)	59.8649 (36-103 años)
Calcio corregido	10.9708 (8.5-15.9 mg/dl)	10.6557 (8.7-13.7mg/dl)
Hemoglobina	9.5272 (4.3-15.6 g/dl)	9.3054 (3.3-15.1 g/dl)
Creatinina	1.9436 (04-11.8 mg/dl)	2.1195 (0.4-13.8 mg/dl)
DHL	174.1282 (67-477 UI/L)	167.8919 (56-350 UI/L)
B2 microglobulina	8.7690	8.3176

Tabla 11: presentación de medias y rangos de acuerdo a sexo

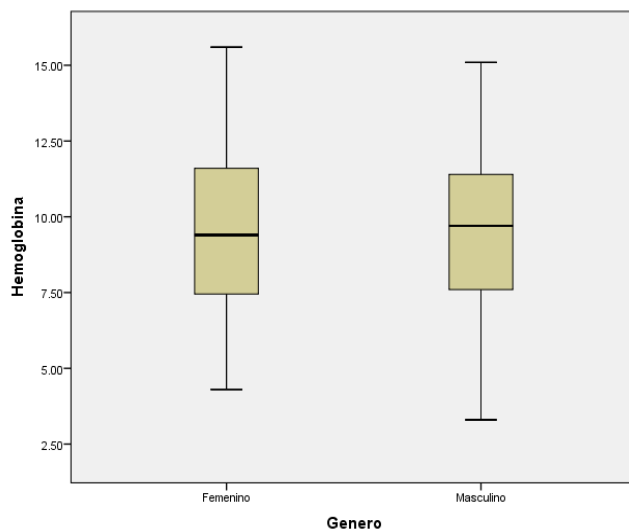


Gráfico 12 : niveles de hemoglobina de acuerdo al género

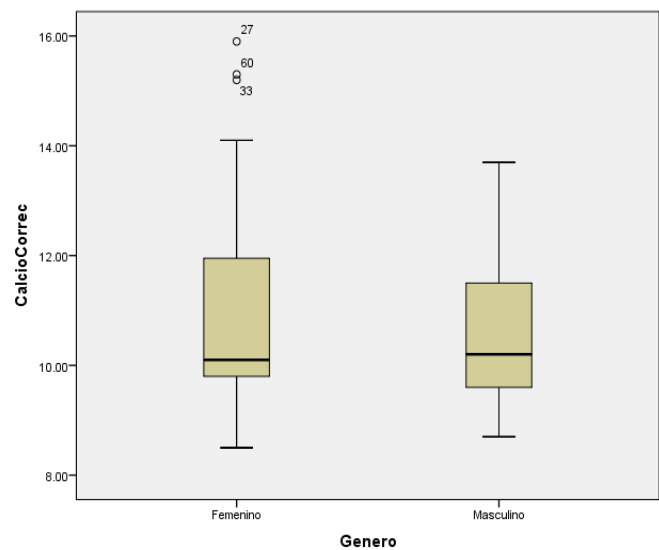


Gráfico 13: calcio corregido de acuerdo al género

Grafico 14: niveles de creatinina de acuerdo al género

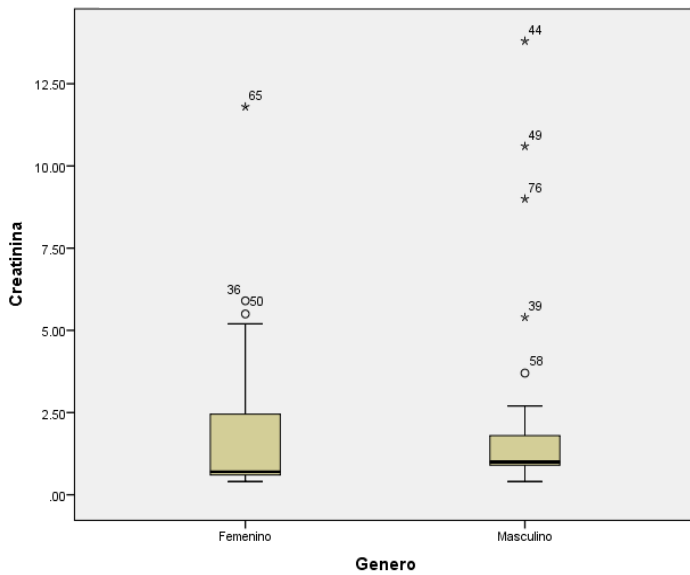
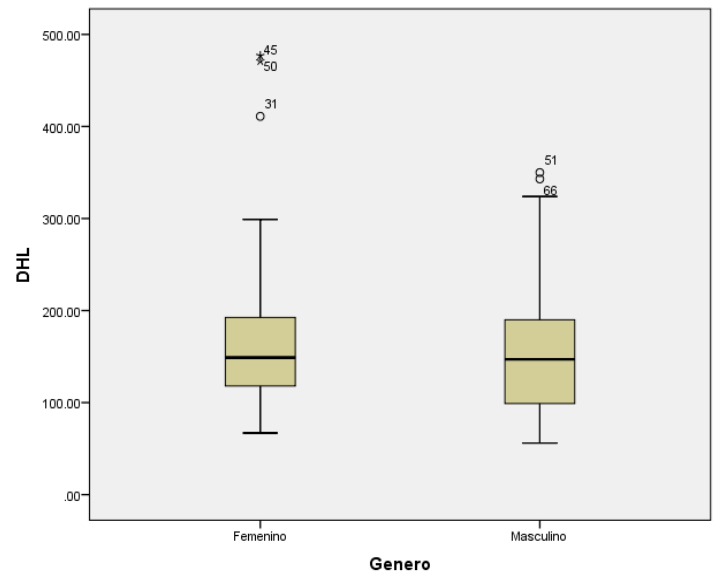


Grafico 15: niveles de DHL de acuerdo al género



Plasmocitosis y su asociación con el perfil hemático.

La media de células plasmáticas al momento del diagnóstico fue de 41% (rango de 10-100%), en el análisis de correlación de Pearson la edad del paciente no se correlacionó con la cifra de células plasmáticas ($p=0.817$, 95% IC). Dentro de los parámetros de la hematimetría si existió una correlación significativa entre la disminución de la cifra de leucocitos y hemoglobina en conjunto con el incremento del porcentaje de células plasmáticas ($p=0.013$ y $p=0.002$, 95%IC respectivamente) (Figura 16,17). Al realizar un análisis factorial se lograron extraer 3 componentes principales, la modificación del número de células plasmáticas se asoció con modificaciones en las cifras de neutrofilos y plaquetas. La matriz de componentes se presenta en la figura 18

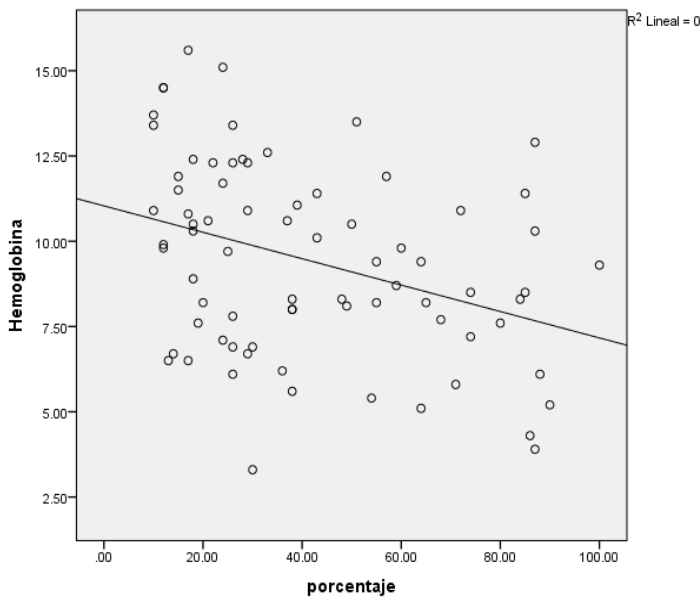


Figura 16: correlación entre el porcentaje de células plasmáticas en medula ose a y hemoglobina

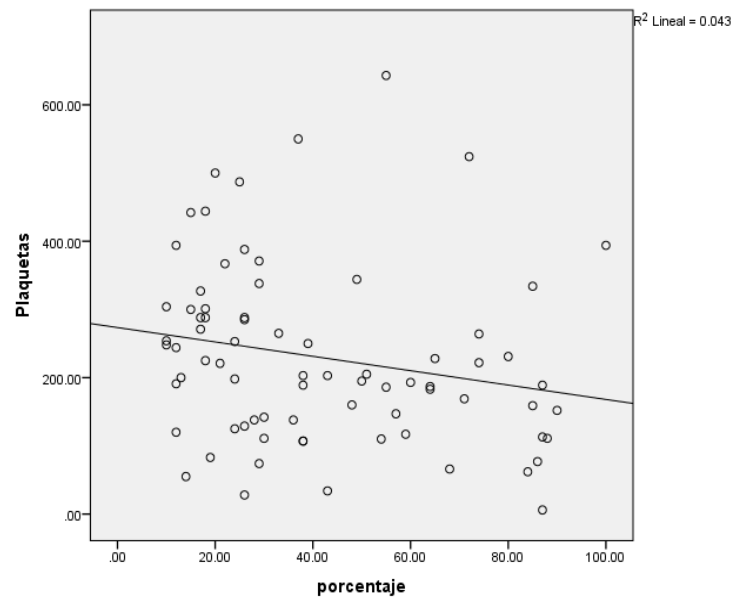


Grafico 17: correlación entre porcentaje de células plasmáticas en medula ose y plaquetas

MATRIZ DE COMPONENTES			
	Componente		
	1	2	3
Porcentaje células plasmáticas	.338	-.451	-.392
Hemoglobina	-.757	.192	.137
Plaquetas	-.384	.426	-.070
WBC	-.205	.880	-.123
Neutrofilos	-.279	.836	-.175
Proteínas totales	.419	.045	-.562
Albumina	-.537	-.175	.157
Calcio corregido	.653	.450	.032
Urea	.776	.245	.337
Creatinina	.791	.217	.302
DHL	-.204	-.120	.709
Fosfatasa	-.125	.052	.635
B2MG	.773	.113	.204

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Figura 18: tabla de matriz de componentes

Factores asociados con la afección renal al diagnóstico.

Al realizar la extracción de los componentes principales, el componente perteneciente al funcionamiento renal (urea y creatinina) incluyó parámetros bioquímicos como Hemoglobina, Albúmina, calcio corregido y la beta2-microglobulina. El análisis de correlación de Pearson demostró una asociación significativa entre la cifra de creatinina y la beta2-microglobulina ($p=0.000^*$, 95% Intervalo de confianza) pero no entre la creatinina y el porcentaje de células plasmáticas ($p=0.723$, 95% Intervalo de confianza).

Al evaluar la edad de los pacientes y su función renal tampoco se logró identificar una asociación significativa ($p=0.299$). Al dividir los grupos acorde al International Score System aquellos con un riesgo más alto mostraron un mayor deterioro renal en comparación con aquellos en estadios más tempranos (38.6% versus 8.3%). Para comprobar la hipótesis se realizó una prueba de ANOVA para evaluar la diferencia de creatinina y urea, siendo estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.003$ y $p=0.002$ respectivamente). Acorde al tipo de inmunoglobulina secretada, El tipo de mayor frecuencia fue IgG ($n=54$ 71%), IgA ($n=17$ 22%), IgM ($n=2$ 3%), cadenas ligeras ($n=3$ 4%), (figura 19) siendo el tipo IgG la variedad con mayor tasa de fracaso renal al diagnóstico (24.1%) seguido del tipo IgA (23.5%).

TIPOS DE MIELOMA MULTIPLE

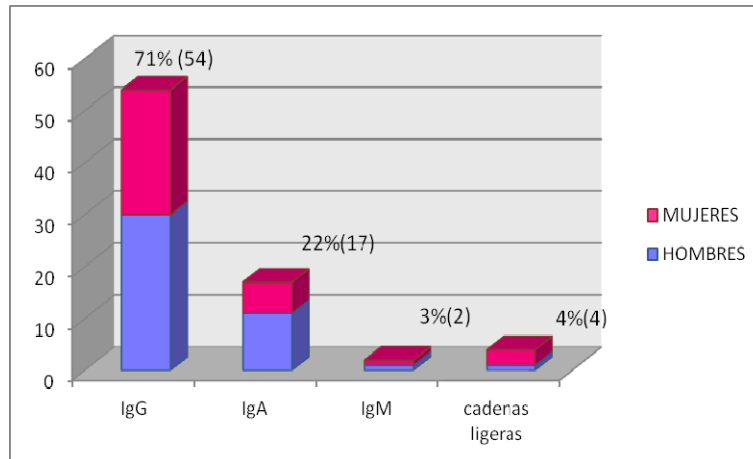


Figura 19: distribución de los tipos de mieloma

Correlación entre B2-microglobulina y albúmina (Puntaje ISS) con otros perfiles bioquímicos y hemáticos.

Al realizar un análisis de correlación de Pearson entre la B2-microglobulina con diferentes parámetros bioquímicos y hemáticos no se logró establecer una asociación positiva con la Plasmocitosis en médula ósea ($p= 0.085$, 95% Intervalo de confianza). Tampoco no se logró establecer una asociación con los niveles de Lactato deshidrogenasa o con la Fosfatasa alcalina ($p= 606$, $p= 808$ a un 95% Intervalo de confianza respectivamente). La única variable que mostró una asociación significativa con la B2-microglobulina fue el nivel de creatinina ($p=0.000$, 95% Intervalo de confianza). Al realizar la regresión lineal entre la creatinina y la B2-microglobulina (variable dependiente) también mostró resultados significativos ($p=0.000$, 95% Intervalo de confianza), con un coeficiente Beta de 0.606.

Al correlacionar la segunda variable incluida en el modelo ISS (Albumina) con variables bioquímicas como la Lactato deshidrogenasa tampoco se mostraron resultados significativos ($p= 304$, 95% Intervalo de confianza). La significancia estadística de correlación de la albumina con el restante del perfil bioquímico y hemático se presentan en la Tabla 19

Tabla 20: Correlación entre los valores de albúmina y el perfil bioquímico-hemático al diagnóstico.

Variable	Valor de $p < 0.05$, 95% Intervalo de confianza
Hemoglobina	0.001*
Plaquetas	0.151
Leucocitos	0.950
Neutrofilos	0.733
Calcio corregido	0.011*
Urea	0.130
Creatinina	0.003*
Fosfatasa alcalina	0.105

El análisis de regresión línea mostró valores estadísticamente significativos entre el calcio corregido y la cifra de albúmina ($p=0.015$, 95% Intervalo de confianza) y los valores de hemoglobina y la cifra de albúmina sérica ($p= 0,005$, 95% Intervalo de confianza).

La gráfica de regresión lineal entre el calcio corregido y la cifra de albúmina se presentan en la figura 19, el valor de R2 Lineal fue de 0.078, asociando un mayor nivel de calcio sérico en aquellos pacientes con una cifra de albúmina menor.

La gráfica de regresión entre la albúmina y la cifra de hemoglobina se presenta en la figura 20, la R2 lineal fue igual a 0.101, concluyendo que a menor cifra de albumina menor cifra de hemoglobina.

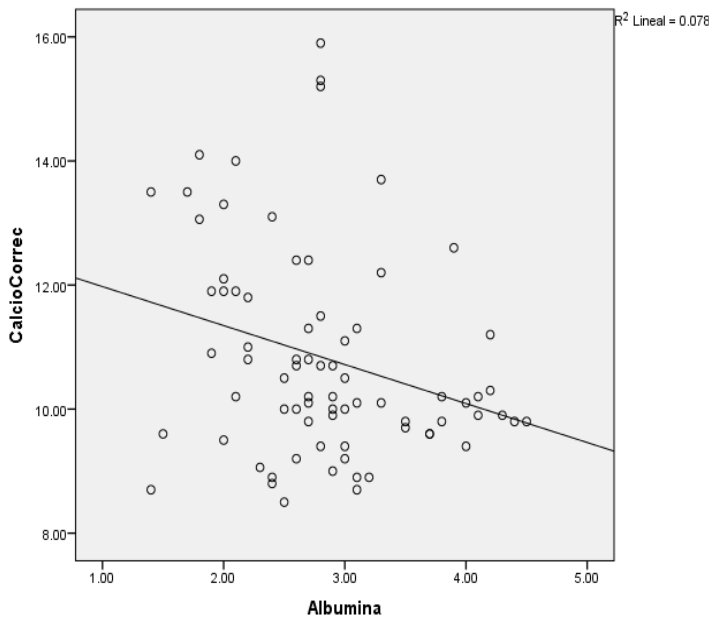


Grafico 21: correlación entre albumina y niveles de calcio corregido

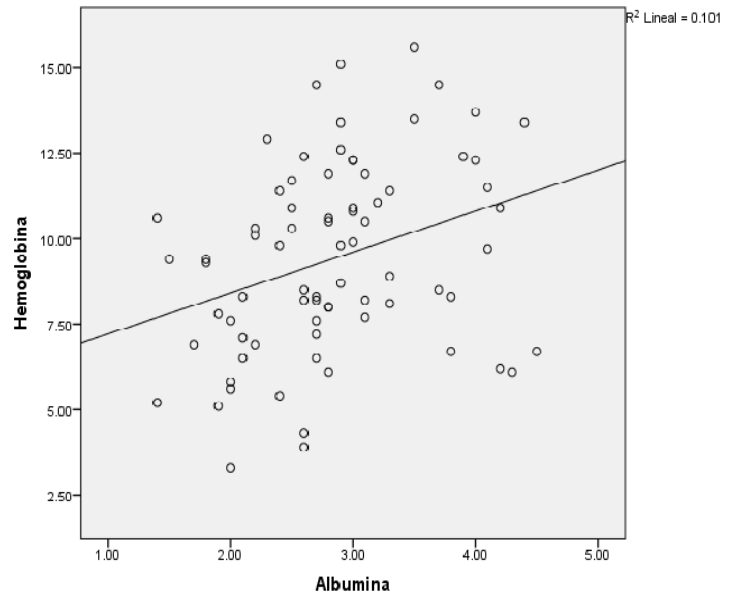


Grafico 22: correlación entre albumina y niveles de hemoglobina

8. DISCUSION

La edad media fue de 58 años, sin diferencia significativa para sexo, con discreto predominio en mujeres, las principales manifestaciones al momento del diagnóstico fueron 30.3%, dolor óseo 32.9%, fracturas en territorio patológico 19.7%, insuficiencia en 25% de los pacientes. El tipo de mieloma fue más frecuente el IgG (n: 54 71%) seguido de IgA (n: 17 22%), cadenas ligeras (n:3 4%), IgM (n:2 3%), el ISS III 58.8%, ISS II 26.5% , ISS I 14.7%. Datos similares a reportados en países emergentes como describe G conde, en Chile, y *AJ Madu* en Nigeria, y en nuestro país existen pocos estudios reportados los existentes realizados en IMSS, ISSTE; hospital Juárez, el comportamiento fue similar al encontrando en este estudio. (Tabla 8.0.)

En cuanto a la asociación con el porcentaje de células plasmáticas se encontró una correlación directa entre el grado de falla medular (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y el grado de infiltración por células neoplásicas, sin asociarse a cambios bioquímicos, lo que sugiere la sustitución de la matriz endotelial e infiltración del nicho hematopoyético por las células de mieloma.

.El mieloma múltiple es una patología del adulto mayor por lo que el siguiente paso fue evaluar la edad del paciente y el impacto en el perfil bioquímico al momento del diagnóstico que a diferencia de los establecido, la edad no influyó en la agresividad del mieloma,

La afección renal es una de las manifestaciones iniciales en mieloma múltiple, secundaria a depósito de inmunoglobulinas a nivel de túbulos renales, o secundaria a Hipercalcemia (nefropatía intersticial) considerada a su vez factor pronóstico adverso, asociado a mortalidad temprana, el siguiente paso fue evaluar la correlación de niveles de creatinina con el resto de las variables. Al evaluar los niveles de la B2 microglobulina proteína que forma parte complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 de la células, cuya elevación se describió inicialmente en insuficiencia renal confirmando lo esperado que el incremento de creatina se correlaciona con los niveles de B2 microglobulina, así como se encontró correlación entre edad avanzada con incremento de niveles de creatina, probablemente asociada al factor ya conocido de deterioro de la función renal en pacientes mayores, mas la asociación a comorbilidades.

El tipo de mieloma más frecuente fue el IgG seguido de IgA, cadenas ligeras e IgM, tal como se describe en artículos en diversas partes del mundo, por lo que procedimos a evaluar la asociación del tipo de mieloma e insuficiencia renal, observando que el tipo IgG, e IgA en porcentajes similares debutaron con deterioro de la función renal.

Al realizar la subdivisión del índice pronóstico mas popular "International Score System" y siendo el riñón un órgano afectado en mieloma múltiple el siguiente paso fue evaluar la asociación de insuficiencia renal en los diferentes grupos pronóstico encontrando que mayor estadio pronóstico mayor afección renal, ya descrito en la literatura existente siendo más frecuente en países emergentes ya que la mayor parte se clasifica en estadios avanzados.

Al realizar un análisis de la albumina el cual es considerado un marcador indirecto de la actividad neoplásicas, ya que inhibe la producción de esta proteína, encontramos significancia estadística al correlacionar con niveles de calcio corregido así como con los niveles de hemoglobina.

Demostrando que a menor niveles de albumina menor cifra de hemoglobina. Lo que correlaciona indirectamente que a mayor actividad a medula ósea, mayor producción de interleucinas IL6, FNTa, que inhiben a su vez la producción de albumina, y el desarrollo y producción de serie roja en la medula ósea.

En nuestro país existen pocos estudios reportados, en los cuales las cortes son pequeñas, el seguimiento corto, y el tiempo de publicación entre ellos es amplia, unificando los datos similares en todos estos y corroborados por este estudio, podríamos decir que la edad promedio es de 58 años, con discreto predominio en mujeres pero sin significancia estadística, siendo los principales síntomas anemia, dolor óseo y fracturas, en cuanto al tipo el IgG fue el más frecuente seguido de IgA, cadenas ligeras, no secretor e IgM, la insuficiencia renal se evidencio entre 20-40% de los pacientes, y la mayor parte se clasifico con riesgo pronostico alto por Durie Salmon o ISS:

Comparación datos generales en estudios realizados en México y Latinoamérica								
VARIABLE	HGM	LA RAZA (IMSS)	20 NOV (ISSTE)	TAMAULIPAS (IMSS)	HOSPITAL JUAREZ	CHILE	NIGERIA	MUNDIAL
EDAD	58 AÑOS	59 años	58.5 AÑOS	58 AÑOS	60 AÑOS	66 años	72 AÑOS	65-75 AÑOS
SEXO								
Femenino	52.3%	33%	57%	57%	54%	53%	46.1%	1-1.4
masculino	48%	67%	55%	43%	46%	47%	53.9%	M:H
Síntomas								
Anemia	30.2%		80%	50.9%	71.9%	
Dolor oseo	33.9%	N/R		18.7%	45%		25%	67%
Fracturas	19.7%			31.5%	47%		17%	
Otros								
% CELULAS PLASMATICAS MO (MEDIA)	41%	NR	34%	NR	46%	N/R	38%	N/R
Insuficiencia renal	25%	N/R	33%	31.5%	42.5%	39.1%	N/R	20-30%
Calcio corregido	8.5-15.9mg/dl	7.2-15 mg/dl	7.5-15.3 mg/dl	N/R	NR	28.7% elevado	2.1 -9.6 mg/dl
Hb	3.3-15.6 g/dl	6.3-16.8 g/DL	N/R		NR		Media 8.5 g/dl
Tipo de mieloma								
IgG	71%	53%	41%	MAS FRECUENTE	N/R	51.8%		50%
IgA	22%	19%	23%	DATOS N/R		25.3%		20%
IgM	2%			6.1%	45.5% (A)	3-5%
C. ligeras	3%	14%	20%			15%		20%
No secretor		14%	16%					3%
Durie salmon	N/R	IA 19% IB 3% IIA 38% IIB 22% IIIA 18%	IIB MAS FRECUENTE	N/R	IA 8.2% IIA 10.2% IIB 2% IIIA 37.6% IIIB 22.9%	I 28.6% II 17.9% II 59.3%
ISS								
I	14.7%	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	I: 25%
II	26.5%						II 37.5%	
III	58.8%						III 37.5%	

Figura 23: reportes en México de Mieloma múltiple.

9. CONCLUSION:

El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que nos puede dar una variedad de trastornos hematológicos, bioquímicos, que nos permiten establecer el valor pronóstico. Hasta el momento la escala ISS es la que mayor asertividad tiene en la clasificación pronóstica, siendo sus dos marcadores B2 microglobulina, albumina, sin embargo la correlación encontrada de estos con calcio corregido, hemoglobina, y creatinina se propondría para establecer un nuevo modelo pronóstico más económico y de mayor accesibilidad en países subdesarrollados.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Robert A. Kyle, M.D., and S. Vincent Rajkumar, M.D.; "Multiple Myeloma"; *N Engl J Med* 2004; 351:
2. Carlos Ortiz Hidalgo; "De las células plasmáticas al mieloma múltiple. Una breve perspectiva Histórica"; *Patología* 2011;49(2):120-131
3. José C. Díaz-Maqueo; "Historia del mieloma múltiple."; *Rev Biomed* 2006; 17:225-229.
4. Guillermo Conde L: "nuevos conceptos de mieloma múltiple"; *revista HUCH* 2006; 17:230-241
5. A. Victor Hoffbrand MA, DM, FRCP, FRCPath, FRCP "postgraduate haematology", 5a ed, Blackwell publishing, 2005, pg 681-702.
6. Guillermo Conte; Gastó F.; Vivianne L. et al; *Mieloma múltiple en Chile Características clínicas y sobrevida*; *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1111-111.
7. Guías de la asociación chilena de Hematología "Recomendaciones clínicas mínimas para el diagnóstico y tratamiento de mieloma múltiple" 2010.
8. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-R, Ruiz-D., Aguilar-R. "Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution" *arch med res.* 2004 mar-apr;35(2):163-7.
9. Morales Salgado, armando; Martínez R." Frecuencia del mieloma múltiple en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE"; *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2008;13(3):99-103.
10. Marc S Raab, Klaus Podar, Iris Breitkreutz, Paul G Richardson, Kenneth C Anderson, "Multiple myeloma"; *Lancet lancet*; Vol 374 July 25, 2009 ,Pg 324–39.
11. Guillermo conde L, Braggio E, Figueroa G. et al; "la genética como factor pronóstico y terapéutico en mieloma múltiple" *Revista Medica de Chile* 2009;137,552-55.8.
12. Jiménez Zepeda V, Martínez L. "Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento"; *Medicina Interna de México Volumen 23, Núm. 2, marzo-abril, 2007*, pg126-132
13. Eloísa Riva.F.Villano; S. Larraburu, "manejo actual de neoplasia de células plasmáticas, sociedad hematológica de Uruguay" Febrero 2012.
14. Colin A. Hutchison, Vecihi B., Behrens J, "The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma"; *Nat Rev Nephrol.* ; 8(1): 43–51. doi:10.1038/nrneph.2011.168.
15. Gómez-Almaguer David; Cano-Castellanos R. ,1 Cedillo J, et alt; *guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas de mieloma múltiple* 2009; *Revista de Hematología Volumen 11, núm. 1, enero-marzo 2010*
16. Steven H. Swerdlow; Campo E; Lee Harris; et al; "World Health Organization Classification of Tumours"; 4th Edition; International Agency for Research on Cancer Lyon, 2008: pg 200-208.

17. . B. Paiva, J. Almeida, M. Perez-Andres et al., "Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders," *Cytometry B: Clinical Cytometry*, vol. 78, no. 4, pp. 239–252, 2010.
18. "diagnostico y tratamiento del mieloma múltiple; Guías práctica clínica Mexicana; secretaria de Salud 2010.
19. R. Fonseca, B. Barlogie, R. Bataille, et al. "Genetics and Cytogenetics of Multiple Myeloma" *Cancer Res* 2004;64:1546-1558.
20. Irene M. Ghobrial, Jacob P. Laubach and Paul G. Richardson;" *Plasma cell dyscrasias*"; *American Society of Hematology. Chapter 20, PG 581-599.*
21. *Conceptos breves de la Enfermedad y Opciones de Tratamiento en Mieloma Múltiple, International Myeloma Fundación, EUA 2007.*
22. Isabelle Azais, Rachel Brault, Françoise Deblasis, *Review New treatments for myeloma; el servier Masson* *Joint Bone Spine* 77 (2010) 20–26.
23. Martínez-L.J. La huerta P. "Tratamiento del mieloma múltiple:nuevos enfoques": *Jano; febrero de 2009. N.º 1.727; pg 24-27*
24. *Multiple Myeloma: Guidelines in Oncology. NCCN. V.3.2010*
25. Dorotea Fant, M. Curutchet, G. Kusminsky; et al; "guía diagnóstica y terapéutica mieloma múltiple", *sociedad de hematología de Argentina; 2010.*
26. G. Cesarman-Maus, E. Braggio, R. Fonseca, "Thrombosis in multiple myeloma (MM)"; *Hematology. 2012 April; 17(0 1): S177–S180.*
27. Jiménez-Zepeda VH, Domínguez-Martínez VJ "La resistencia adquirida a la proteína C activada y la trombosis en múltiples mieloma pacientes" *Thromb J. 2006 21 de agosto; 04:11.*
28. TAO Zhong-fei, FU Wei-jun, YUAN Zhen-gang, et al; "Prognostic factors and staging systems of multiple myeloma:a single centre study in China"; *Chinese Medical Journal* 2007; 120(19):1655-1658.
29. AJ Madu, S Ocheni, TA Nwagha, OG Ibegbulam, US Anike1;"Multiple myeloma in Nigeria: An insight to the clinical, laboratory features, and outcomes" *Nigerian Journal of Clinical Practice* • Mar-Apr 2014 • Vol 17.
30. Martínez H, R, Cuervo S., Solano-G et al," Mieloma múltiple en el Hospital Universitario de Monterrey: Experiencia clínica en un periodo de 7 años" *Rev Hematol* 2010; 11: 125-70.
31. Barrios H., Gómez-M "Presentación clínica del Mieloma Múltiple en pacientes de un Hospital Regional" *Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores" / Vol. 27 Número 1; Junio 2013: 16-20*

32. López M, Trueba E, Carrillo E, González M, et al "supervivencia a largo plazo de pacientes con mieloma múltiple manejados en el CMN "20 de Noviembre "ISSSTE", *Rev hematología* 2001, Vol. 12/Supl. 1/Mayo, 2001
33. Maillet D, M. Cervantes, P. González, S. Cortés E, et al, "Serum calcium is an independent prognostic factor of overall survival in Mexican patients with multiple myeloma"; *Rev Invest Clin.* 2012 Sep-Oct; 64(5):49.
34. R bataille, J Grenier and J sany, *Beta2 microglobulin in Myeloma: optima use for staging, prognosis, an treatment a prospective study of 160 patients;* *blood journal hematology*, mayo 2012, 1984 63; 468-479.
35. Evangelos Terpos, E. Katodritou, M. Roussou, et al; *High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents"; European Journal of Haematology* , 2010 John Wiley & Sons A/S, 85 (114–119).
36. Marie-Christine Kyrtonis, a Dimitrios Maltezas, a Tatiana Tzenou, et al ; "Staging Systems and Prognostic Factors as a Guide to Therapeutic Decisions in Multiple Myeloma, el servier inc, *Seminars in Hematology*, Vol 46, No 2, April 2009, pp 110–117
37. Guillermo conde , E. Figueroa G. vivianne lois, et al; "valor pronostico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple: comparación con el sistema Durie Salmon; *Revista Medica de Chile*, 2008, vol 136 pg 7-12
38. Philip R. Greipp J san miguel, Brian G.M eta alt, *International staging system for multiple myeloma*, *journal of clinical oncology*, vol 23, number 16 mayo 2005, pag 3412-3420.
39. Sumit Madan, MD, Robert A. Kyle, MD, and Philip R. Greipp, MD; "Plasma Cell Labeling Index in the Evaluation of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma"; *Mayo Clin Proc.* Mar 2010; 85(3): 300
40. Roberto Pastor B.; Gonzalo Lopez A. "Changes in period and cohort effects on haematological cancer mortality in Spain, 1952-2006" *BMC Cancer* 2014, 14:250

11. ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

INICIALES:

EDAD:

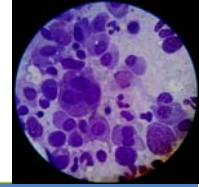
SEXO:

EXPEDIENTE:

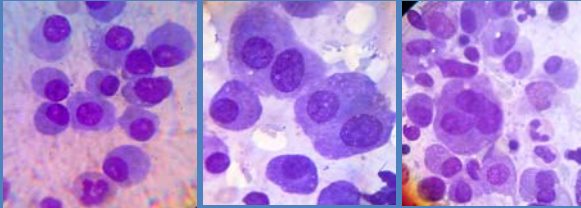
FECHA		COMENTARIOS
AMO (folio) % DE CP		
IgG IgM IgA		
PROTEINAS T		
ALBUMINA		
B2 MICROGLOBULINA		
ELECTROFORESIS DE PROTEINAS (pico monoclonal)		
Proteina BJ Kappa lambda		
PCR		
UREA		
CREATININA		
CALCIO (corregido)		
Hb Leu plt		
DHL		
PROTEINA C		
SINTOMAS INICIALES		
ISS		

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLE DE NOVO Y SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD TEMPRANA, EXPERIENCIAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Ma del Socorro Reyes Atrisco¹, Elvira Aguilar Martínez, Mario Gutiérrez Romero, Juan Collazo Jaloma, Christian Ramos Peñafiel¹, 1.Servicio de Hematología, Hospital General de México, Distrito Federal, México



El mieloma múltiple es una gammapatía monoclonal, con un espectro clínico amplio, actualmente la terapia con Bortezomib como tratamiento de elección, incrementa la respuesta al tratamiento e impacta en el riesgo de muerte. Diversos factores como la hipoalbuminemia, la falla renal, y los niveles de B2 microglobulina se han establecido como parámetros que incrementan el riesgo de muerte y la mortalidad asociada.



Objetivo: establecer las principales características al diagnóstico en paciente con mieloma múltiple y el impacto de diversas variables con el riesgo de muerte.

Diseño del estudio. Retrospectivo, observacional, descriptivo en paciente con mieloma múltiple del hospital general de México

Análisis estadístico. Test ji, cuadrado considerándose significativo un valor de P < 0.05, 95% IC. Diferencias de medias por prueba T- student, y calculo de Odds ratio.<

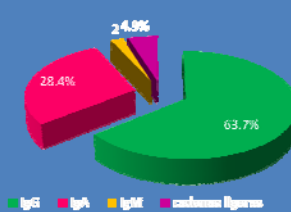
Resultados.

TABLA 1. DIFERENCIAS DE CIFRAS DE DHL, CALCIO Y % DE CELULAS PLASMATICAS

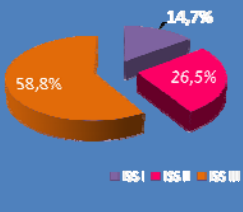
Variables	Valor de p (95% de intervalo de confianza)
edad y genero	0.867
DHL	0.542
calcio	0.814
Células plasmáticas	0.618

(tabla 1). No se encontró diferencia de media de edad entre géneros (p=0.867), tampoco se encontró diferencia en el número de células plasmáticas (p=0.618), ni calcio (p=0.814) o DHL (p=0.542)

TIPOS DE MIELOMA MÚLTIPLE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



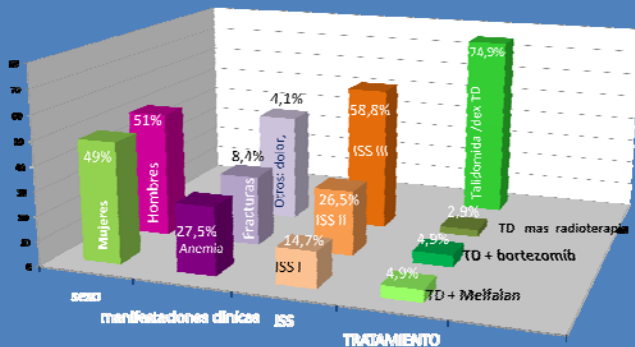
ISS INICIAL EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE



principal tipo de MM es de IgG (63.7%), IgA (28.4%) seguido de cadenas ligeras (5.9%) e IgM (2%) (grafico 3).

EL ISS inicial III (58.8%) ISS II (26.5%) e ISSI (14.7%) En cuanto

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



(grafico 1) Se estudiaron un total de 102 pacientes, la mediana de edad fue de 59 años (35-103 años). En un 51% (n=52) correspondió al género femenino. La principal manifestación clínica fue anemia (27.5%) seguida de fractura aislada (13.7%) y fracturas múltiples (14.7%). EL ISS inicial III (58.8%) ISS II (26.5%) e ISSI (14.7%) En cuanto a los tratamientos el principal régimen terapéutico es talidomida-dex (74.9%) seguido de la adición de melfalan (4.9%), 4.9% (n=5) con bortezomib y 2.9% los pacientes requirieron radioterapia como coadyuvante terapéutico.

Factores pronósticos :

El contar con ISS avanzado (II y III) (p=0.461), falla renal en 34.6% de los casos (n=36) (p=0.539 Odds de 0.9) e hipoalbuminemia (p=0.297, Odds2.02) no impacto con el riesgo de muerte en los paciente con mieloma múltiple.

Conclusiones:

Al diagnóstico la mayoría de pacientes con MM del nuestro hospital, muestran factores de pronóstico adverso pero que no influyen directamente con el riesgo de muerte. Esto probablemente debido al pobre acceso de la terapia de primera línea con bortezomib.

Bibliografía: