



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

***“DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE AMILOIDOSIS
PRIMARIA (AL) ASINTOMÁTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE PRIMERA VEZ DE MIELOMA MÚLTIPLE EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS
EN EL CENTRO MÉDICO ABC, Y SU CORRELACIÓN CON FACTORES
DE MAL PRONÓSTICO”***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. LEMUEL RIVERA FUENTES

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSÉ HALABE CHEREM

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JOSÉ HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
CENTRO MÉDICO ABC
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

DRA. JOSÉ HALABE CHEREM
ASESOR DE TESIS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
CENTRO MÉDICO ABC
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS	33
HIPÓTESIS	34
VARIABLES	35
MATERIALES Y MÉTODOS	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	52
ANEXO	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

Mieloma Múltiple

Introducción

El mieloma múltiple (MM) se encuentra al final del espectro de los denominados desórdenes o discrasias de células plasmáticas. Es una transformación maligna de los centros post-germinales de plasmocitos en la médula ósea^{1,2}, constituyendo así el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas³. Presenta una variedad de manifestaciones clínicas que parten no sólo de la invasión local o a distancia de este cáncer, pero también de la producción monoclonal de inmunoglobulinas que se depositan en distintos tejidos y le confieren un cuadro clínico extenso. Aunque aún se clasifica como una enfermedad incurable, el progreso durante los últimos 10 años a nivel de terapéutica, ha incrementado la supervivencia de los pacientes hasta 8 años, en promedio, posterior al diagnóstico⁴. Dentro de la paleta terapéutica que se puede ofrecer a los pacientes con esta enfermedades radica la justificación de este trabajo, por lo que a continuación daremos una semblanza de la enfermedad para entender de manera clara los alcances del presente estudio.

Epidemiología

El MM es una enfermedad de distribución global que ocurre en todas las razas y poblaciones. Como se había comentado, constituye aproximadamente el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas³, causando a su vez el 2% de las muertes de todos los cánceres, y el 20% de las muertes asociadas a las neoplasias hematológicas³. La incidencia anual en Estados Unidos, y en la mayoría de los países europeos, es de 4-5 casos por 100,000 pacientes⁵. Esta incidencia en países caucásicos ha demostrado mantenerse estable con el paso del tiempo, sin aumento significativo en los últimos años⁶; sin embargo en pacientes de raza negra la incidencia se llega a duplicar o triplicar⁷. En contraste, el riesgo de padecer MM parece ser más bajo en personas de origen mexicano o japonés⁷.

Con respecto al género, los hombres tienen una incidencia 1.4:1 con respecto a las mujeres⁸ (50% más). Como bien podemos deducir, el pico de casos se da en una población de adultos mayores con una edad promedio de 66 años⁸. Solamente el 15% de los pacientes se presentan antes de los 60 años de edad, y el 2% antes de los 40 años⁸. Los casos asociados a factores familiares son escasos. El riesgo de desarrollar MM en una persona con un familiar de primer grado afectado por este padecimiento es de 3.7 veces por arriba de la población general⁹. En general se considera que los factores hereditarios y ambientales no son determinantes para la aparición del MM.

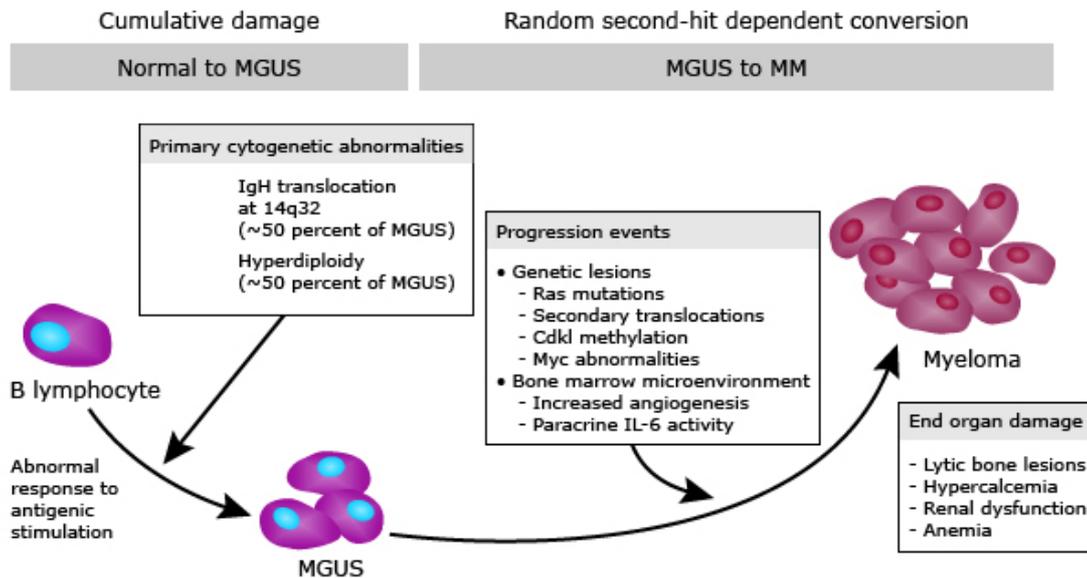
Fisiopatología

El MM se cree que evoluciona a partir de una etapa premaligna y asintomática denominada gamapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)¹¹. La GMSI se presenta en el 3-5% de la población por arriba de los 60 años de edad, y progresa a MM, o a otra malignidad asociada, a una tasa del 1% anual¹⁰. La célula responsable del origen de esta patología es el plasmocito o célula plasmática derivada de los centros postgerminales, la cual aún posee la capacidad de mantener un crecimiento acelerado consistente¹². Se ha propuesto que estas células pre B anormales se originan en los nódulos linfáticos y migran posteriormente a la médula ósea, la cual provee el microambiente necesario para llevar a cabo la diferenciación terminal a plasmocito¹³. La patogénesis del MM puede conceptualizarse como dos procesos secuenciales¹⁴:

1)*Establecimiento de GMSI*: el evento catalizador se desconoce, pero la GMSI parece desprenderse como resultado de la acumulación de defectos citogenéticos secundarios a una respuesta anormal del linfocito B ante la estimulación antigénica. El resultado final es obtener una clona de células plasmáticas que producen inmunoglobulina de manera monoclonal.

2)*Progresión de GMSI a MM*: Esta clona es posteriormente expuesta a distintos estímulos que a su vez causan más lesiones genéticas, y modifican el microambiente de la médula ósea (MO), concluyendo el proceso de transformación maligna de la GMSI a MM.

**-Imagen 1-
Fisiopatobiología del MM**



***Tomada de: Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Cancer Res 2009; 15:5606. Copyright © 2009 American Academy for Cancer Research.*

En algunos pacientes se puede reconocer una etapa intermedia asintomática entre estos dos procesos secuenciales denominada MM indolente (MMI), el cual representa un lesión premaligna más avanzada en la historia natural de la enfermedad¹¹. Estos pacientes básicamente cursan con una GMSI que se caracteriza por una mayor carga tumoral de la clona anormal de células plasmáticas en MO.

Los factores de riesgo (ambientales y personales) para el establecimiento de la GMSI que han sido adecuadamente asociados en estudios epidemiológicos, incluyen la edad avanzada, la inmunosupresión, la predisposición genética, y la exposición ambiental (radiación, bencenos, herbicidas, e insecticidas)¹⁵. Los factores hormonales podrían tener un rol importante, ya que al parecer las mujeres tienen tasas de prevalencia

significativamente menores que los hombres¹⁵. Aun así, las anormalidades citogenéticas son las alteraciones que juegan el papel principal en el desarrollo de la GSMI. Una gran parte de los pacientes con GSMI y MM tiene desarreglos cromosómicos detectados por distintos métodos como hibridación in situ por fluorescencia (FISH), cariotipo espectral multicolor, hibridación genómica comparativa, etc¹⁶. La mayor parte de los casos de GSMI parecen iniciar al presentar una de dos alteraciones específicas: la translocación que involucra el locus del gen que codifica la cadena pesada (IgH) de la inmunoglobulina involucrada, o bien también cuando la célula presenta inestabilidad genética manifestada por hiperploidía¹⁷.

En la respuesta inmune primaria normal, la célula plasmática forma anticuerpos tipo IgM, cuando la célula es expuesta al mismo antígeno por segunda ocasión, puede haber lo que se conoce como cambio de clase. Este cambio de clase a IgG o IgA durante la respuesta inmune secundaria reside en los genes que codifican la región variable de la cadena pesada en el cromosoma 14, locus q32. La mitad de los pacientes con GSMI tienen un error disparador en este nivel de diferenciación de las células plasmáticas¹⁷. La translocación resulta en una expresión aberrante de un oncogén localizado justo al lado del locus descrito, un paso crítico y necesario para el desarrollo de GSMI. Los productos de la activación de este oncogén actúan como factores de transcripción, receptores de factores de crecimiento, y mediadores del ciclo celular que van a promover el crecimiento y la replicación de la clona anormal de células plasmáticas. Conforme la enfermedad sigue su evolución natural de GSMI a MM, y posteriormente a leucemia de células plasmáticas (LCM), los

pacientes acumulan mayor porcentaje de translocaciones de IgH (hasta 85% de los pacientes con LCM)^{18,19}.

Otro factor citogenético importante es la inestabilidad por hiperploidía. La mayor parte de los casos de GMSI que no presentan translocaciones de IgH, demuestran en los estudios genéticos hiperploidía, la cual se refiere a la ganancia en el número de cromosomas de la población de células plasmáticas anormales¹⁷. En el MM la hiperploidía involucra uno o más cromosomas impares, exceptuando los cromosomas 1,13 y 21²⁰. La hiperploidía condiciona la sobreexpresión de genes localizados en los cromosomas involucrados, lo cual al final promueve el crecimiento y replicación anormal de las clonas ya descritas.

Por último, ambos procesos descritos arriba, tanto la translocación de IgH como la hiperploidía, son derivados de una respuesta aberrante a la estimulación antigénica de los linfocitos B²⁰. El mecanismo exacto se desconoce, pero se cree que este estímulo antigénico produce una señal proliferativa anormal y sostenida que incrementa la tasa proliferativa celular, y a su vez aumenta el riesgo de daño cromosómico al evadir los mecanismos estándares de reparación¹⁸. Este proceso se ha relacionado a la expresión inadecuada de receptores toll-like (TLRs) y receptores de IL-6 en la superficie de las células plasmáticas. El resultado final es la creación de la clona de células plasmáticas responsables de la sobreproducción de un solo tipo de inmunoglobulina, la cual identifica a los pacientes con GMSI.

La progresión de GSMI a MM establece que los cambios genéticos antes mencionados son necesarios pero no suficientes para que suceda esta evolución ya que no todos los pacientes con GSMI desarrollan mieloma. La progresión es consistente, y se puede medir anualmente con una tasa del 1%¹⁰. El riesgo de progresión se mantiene estable sin importar la duración de la GSMI, esto apoya que un segundo daño es responsable de la transformación a MM, no necesariamente el daño acumulado, a este evento se le denomina “second hit”²¹. Este segundo daño podría referirse a las siguientes opciones: daño genético adicional como mutaciones de Ras, metilación del p16, mutaciones de p53 (por deleciones del 17p13); aumento de proliferación por alteraciones de la regulación del ciclo celular; evasión de apoptosis; cambios en el microambiente de la MO, etcétra¹⁸. La secuencia y orden se desconocen. De importancia destacan los cambios de la médula ósea, los cuales se caracterizan por inducir angiogénesis, suprimir la inmunidad celular, y la generación masiva de interleucinas y factores de crecimiento de manera parácrina²². Al final, la proliferación descontrolada de la clona anormal de células plasmáticas que producen proteína monoclonal, infiltra de tal manera la MO que da paso a las manifestaciones clínicas básicas de la enfermedad, descubriendo el diagnóstico de MM. A continuación profundizaremos en este aspecto.

Cuadro clínico

La mayor parte de los pacientes con MM se presentan con signos y síntomas atribuibles a la infiltración de las células plasmáticas en el hueso, así como por el depósito de la inmunoglobulina monoclonal en otros órganos como el riñón. A continuación se presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes y el porcentaje de pacientes que las presentan²³:

-Pérdida de peso (24%)

-Fatiga/Ataque al estado general/Debilidad (32%)

-Anemia (73%): Generalmente es normocítica, normocrómica, y conforme evoluciona el curso natural de la enfermedad, llega a presentarse hasta en el 97% de los pacientes. Se relaciona a la invasión de la MO, al daño renal, y a dilución por parte de la cantidad de pico monoclonal²³.

-Dolor óseo (58%): Es común encontrarlo en la espalda baja o el pecho, inducido por el movimiento, sin predominio de horario. Conforme avanza la enfermedad, los pacientes pierden algunos cm de estatura por colapso vertebral. Las lesiones óseas en el mieloma son de tipo lítico, a diferencia de muchas otras enfermedades neoplásicas en donde las lesiones son osteoblásticas.

-Elevación de creatinina (48%): Las principal causa de elevación de creatinina en los pacientes con mieloma es la nefropatía por cilindros o riñón de mieloma²⁵. Existen otros numerosos mecanismos de daño renal, e incluso se pueden dividir de

acuerdo al nivel anatómico de afección en glomerular, tubular, e intersticial. Ejemplos de estos mecanismos son: amiloidosis primaria, enfermedad por deposición de cadenas ligeras o pesadas, infiltración por células plasmáticas, nefritis intersticial, sx de Fanconi adquirido, hipercalcemia, hiperuricemia, etcétera. La severidad de la falla renal correlaciona con la supervivencia de los pacientes²⁵. Es importante también saber que los medicamentos utilizados para tratar la patología de base llegan a ser nefrotóxicos.

-Hipercalcemia (28%): Mas del 10% de los pacientes con MM llegan en algún punto a requerir tratamiento urgente por hipercalcemia²³. Siempre los niveles séricos de calcio deben corroborarse midiendo el calcio iónico ya que muchas veces el nivel total de calcio se encuentra aumentado porque éste ión tiene a unirse a la proteína monoclonal producida por las células plasmáticas. El mecanismo principal de hipercalcemia es la osteólisis.

-Infección (33%): Los pacientes con MM se encuentran con un riesgo incrementado para contraer enfermedades infecciosas por disfunción inmune a diferentes niveles, por ejemplo, alteraciones funcionales de linfocitos, hipogammaglobulinemia, etcétera. La mayoría de las infecciones se dan en los primeros tres meses de tratamiento de inducción con quimiotrepiá. Son más frecuentes las neumonías y las infecciones de vías urinarias causadas por S. pneumoniae, H. influenzae y E. Coli²⁶.

Hay otra variedad de signos y síntomas que se presentan en porcentajes muy reducidos, generalmente menores al 5% como fiebre, derrame pleural, hepato o esplenomegalia, radiculopatía medular (secundaria a compresión medular por plasmocitomas paravertebrales o por fracturas a nivel torácico o lumbosacro), linfadenopatía, etcétera²³. También existe una forma de presentación del mieloma denominado plasmocitoma extramedular (PE) que se ve en el 7% de los pacientes al inicio del diagnóstico, con síntomas relacionados a la localización de la masa²⁴. Aproximadamente el 80% de los PE aparecen en el tracto respiratorio superior produciendo epistaxis, obstrucción y descarga nasal. Por definición los PE no presentan anemia, hipercalcemia, falla renal, o lesiones óseas. En algunas ocasiones los PE pueden dar lesiones subcutáneas grandes de color violáceo²⁴.

Laboratorio e imagen

Para sospechar la posibilidad de mieloma múltiple, además del cuadro clínico es necesario hacer estudios de extensión para iniciar el abordaje del paciente., y posteriormente hacer el diagnóstico y valorar el pronóstico individual. Estos estudios se pueden dividir de la siguientes manera:

-Cuadro 1-

Estudios de extensión para pacientes con MM

Estudios de screening	Estudios diagnósticos	Estudios para estimar carga tumoral y pronóstico	Estudios para valorar daño a órganos específicos	Estudios especiales
-BH, VSG, viscosidad plasmática -Urea, BUN, creatinina, calcio y albúmina -Electroforesis de proteínas en suero o concentrado urinario -Cuantificación de inmunoglobulinas no isotípicas -Rayos X	-Aspirado y Biopsia de Médula Ósea con fenotipo de células plasmáticas -Inmunofijación en suero y orina -Scan óseo	-Análisis FISH -Cuantificación de proteína monoclonal en suero y orina -Albumina -B2 microglobulina -Scan óseo	-BH -Urea y Creatinina -Depuración de creatinina (medida o calculada) -Calcio -Albúmina -Viscosidad plasmática -Biopsia de tejido en busca de amiloide -Cuantificación de inmunoglobulinas no isotípicas. -Scan óseo	-Cadenas ligeras libres en suero (en MM oligosecretoras, no secretoras, o específicas de cadenas ligeras) -RM o TAC

*** Tomado y modificado de: Bird JM, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. Br J Haematol. 2011 Jul;154(1):32-75.*

Lo primero es demostrar la presencia de proteína de origen monoclonal. Más del 95% de los pacientes con MM presentan un pico M detectable en suero u orina por medio de electroforesis²³. La electroforesis en suero (SPEP por sus siglas en inglés) o en orina de 24 horas (UPEP) presenta un pico o banda única y angosta que se ubica ya sea en la posición gamma, beta o alfa-2. La inmunofijación en suero u orina confirma la presencia de la proteína M y determina su tipo, aumenta la sensibilidad de la electroforesis a un 93%²³. El 52% de los pacientes tienen una inmunoglobulina tipo IgG, y en segundo lugar el 21% presenta un tipo IgA. El 16% de los pacientes presenta producción solamente de cadenas ligeras (Bence Jones). La cadena ligera predominante es generalmente de isotipo Kappa (2:1 vs lambda). Para los pacientes que presentan negatividad en electroforesis e inmunofijación, con alta sospecha de

MM, se recomienda hacer el ensayo de cadenas ligeras libres en suero o estudios de proteínas en orina. Si todos los exámenes para detectar proteína M salen negativos, pero el paciente cumple los demás criterios diagnósticos para MM, se considera que el paciente presenta un mieloma NO secretor. Este tipo de pacientes conforman un 3% de la población con MM, y la mayoría de estos (76%)²³ no evolucionarán a mieloma secretor. Las proteínas monoclonales circulantes pueden llegar a interferir con uno o mas exámenes de laboratorio, lo más frecuente es bajar los niveles de HDL, aumentar los niveles de bilirrubinas, y alterar las mediciones de fosfatos inorgánicos.

Los hallazgos más frecuentes en los análisis de orina dependen de la etiología del daño renal en los pacientes con MM. La mayor parte de los pacientes tiene nefropatía por cilindros o el denominado riñón de mieloma que se caracteriza por presentar cilindros grandes, laminares, y con consistencia cerosa en los túbulos distales y colectores de la nefrona. Estos cilindros se componen generalmente de cadenas ligeras precipitadas, y si aplicamos un dipstick urinario a estos pacientes, saldría negativo para la presencia de proteínas, ya que éste sólo detecta albúmina y no cadenas ligeras. En cambio, si el daño renal esta dado por otros desórdenes como amiloidosis primaria AL o enfermedad por deposición de cadenas ligeras, el dipstick urinario será presencia importante de proteínas ya que la mayor parte de los pacientes cursarán con un síndrome nefrótico y fuga substancial de albúmina.

En el frotis periférico más del 50% de los pacientes presentan formaciones de rouleaux²³. Estas formaciones se refieren al fenómeno en el cual los glóbulos rojos toman una apariencia de una cadena de monedas apiladas. Sólo menos del 10% de los pacientes presenta en el frotis periférico algún tipo de célula plasmática monoclonal. Para hacer el diagnóstico definitivo de MM es necesario realizar un aspirado y biopsia de médula ósea, en donde se espera encontrar 10% o más de células plasmáticas clonales. El diagnóstico de MM puede realizarse en pacientes que no cumplan la regla del 10% en MO si cumplen los demás criterios y se confirma histopatológicamente la presencia de un plasmocitoma en tejidos blandos o en hueso. Una vez obtenida la muestra de médula ósea, es necesario hacer tinciones de inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y citometría de flujo. Las células plasmáticas monoclonales fijarán CD138, pero además aproximadamente el 70% también expresará CD56, que generalmente es negativo en las células plasmáticas normales.

No hay una alteración citogenética que sea típica o diagnóstica de MM. Sin embargo la mayoría de los tumores de mieloma tiene anomalías genéticas que pueden ser detectadas con diferentes técnicas recientes como FISH (hibridación in situ con fluorescencia interfásica)⁴⁹. En contraste, si utilizamos el cariotipo convencional, sólo del 20-30% de los pacientes presentarán irregularidades. Aun así en el cuadro 2 se especifica el tipo y porcentaje de alteraciones vistas en los pacientes con MM.

-Cuadro 2-

Distribución de alteraciones frecuentes vistas con técnica FISH

FISH abnormality	Frequency, No. (%)
Trisomies without IgH abnormality	42
IgH abnormality without trisomies	30
t(11;14)	15
t(4;14)	6
t(14;16)	4
t(14;20)	<1
Unknown partner/deletion of IgH region	5
IgH abnormality with trisomies	15
t(11;14)	3
t(4;14)	4
t(14;16)	1
t(6;14)	<1
Unknown partner/deletion of IgH region	7
Monosomy14 in absence of IgH translocations or trisomy(ies)	4.5
Other cytogenetic abnormalities in absence of IgH translocations or trisomy(ies) or monosomy 14	5.5
Normal	3

**** Tomado de: Mikhael JR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. Mayo Clin Proc. April 2013;88(4):360-376.**

Por otro lado, en los estudios radiográficos es de vital importancia para la evaluación de los pacientes con sospecha de MM hacer un scán óseo con radiografías simples, incluyendo tórax óseo, pelvis, columna cervical, columna torácica, columna lumbar, húmeros, fémurs, y cráneo. Las radiografías simples muestran lesiones líticas en saca bocados, osteopenia difusa, y fracturas en cerca del 80% de los pacientes con MM al momento del diagnóstico⁵⁰. La tomografía computada, la resonancia magnética, y la tomografía por emisión de positrones, son mas sensibles que las radiografías simples en detectar involucro óseo. Sin embargo, se prefiere reservar este tipo de estudios para pacientes selectos como aquellos con fracturas por compresión, déficit neurológicos, datos de compresión espinal, sospecha de plasmocitoma solitario.

Diagnóstico

El diagnóstico actualmente se basa en los criterios establecidos por la Clínica Mayo y el International Myeloma Working Group, dando gran importancia al daño al órgano blanco, el cual requiere de amplia sospecha e interpretación por parte del médico tratante. Es necesario conjuntamente excluir enfermedades de tejido conectivo, carcinoma metastático, linfoma, leucemia, gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple indolente, etcétera. Algunos pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple indolente (MMI) tienen un riesgo del 80% para realizar daño a órgano blanco en los siguientes 2 años⁴⁹, sobre todo si presentan niveles altos de cadenas ligeras libres en suero. Aproximadamente 2% de los pacientes con MM tienen una enfermedad no secretora verdadera.

****El diagnóstico de mieloma requiere los siguientes puntos⁴⁹:**

- 1) Obtener 10% o más de células plasmáticas clonales en médula ósea, o en su defecto, prueba histológica de plasmocitoma.
- 2) Evidencia de daño a órgano blanco secundario al desorden de células plasmáticas definido por:
 - Hipercalcemia (calcio sérico >11.5 mg/dL).
 - Insuficiencia renal (creatinina >2 mg/dL o TFG <40 ml/min)
 - Anemia (Hb <10 g/dL o más de 2 g/dL debajo límite inferior).
 - Lesiones óseas (lesiones líticas, osteopenia severa, fracturas patológicas).

3) En la ausencia de daño a órgano blanco, se espera que en la médula ósea haya por lo menos un 60% de células plasmáticas clonales.

**El diagnóstico de mieloma múltiple indolente requiere los siguientes puntos⁴⁹:

1) Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) de 3 g/dL, y/o médula ósea con 10%-60% de células plasmáticas clonales.

2) Ausencia de daño a órgano blanco.

**El diagnóstico de plasmocitoma solitario requiere los siguientes puntos⁴⁹:

1) Biopsia que corrobora histológicamente la presencia de una lesión ósea o de tejidos blandos con evidencia de células plasmáticas clonales.

2) Médula ósea normal.

3) Scán óseo y resonancia magnética de columna y pelvis normal.

4) Ausencia de daño a órgano blanco.

Estadificación y Riesgo

El MM es una enfermedad heterogénea, lo que complica su estadificación y la asignación de valores de riesgo para estimar las estrategias terapéuticas correctas. En los últimos años, lo que se ha propuesto es tener un abordaje que estratifique a los pacientes de acuerdo a variables específicas (edad, función renal, carga tumoral, factores moleculares, genéticos, etcétera), para ofrecer tratamientos que optimicen los resultados individuales y minimicen efectos tóxicos.

Dentro de estos abordajes existen 2 escalas históricas que con base en datos clínicos al momento del diagnóstico, nos hablan de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia total, sin tomar en cuenta la terapéutica empleada. Estas escalas son la Durie-Salmon y el Sistema de estadiaje internacional (ISS)⁵¹. Aunque las dos se utilizan ampliamente, en estudios recientes⁵¹ se ha demostrado que sólo tienen una concordancia entre sí del 36%, y la escala Durie-Salmon probó ser la más confiable como herramienta pronóstica. La fuerza de la misma se basa en estimar un aproximado de la carga tumoral en el paciente. Por otro lado la escala ISS es más sencilla de calcular, tomando en cuenta sólo valores de B2 microglobulina y albúmina.

-Cuadro 3-
Escala Durie-Salmon

<p>Estadio I: mieloma de una leve masa tumoral</p> <p>Deben presentarse todos los criterios</p> <ul style="list-style-type: none">1° Hemoglobina > 100 g/L2° Calcemia < 120 mg/L (3 mmol/L)3° Ausencia de lesiones óseas o de un plasmacitoma aislado4 Tasas débiles de Ig monoclonal; IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L <p>Proteinuria de Bence Jones < 4 g/24 horas</p>
<p>Estadio II: mieloma de una masa tumoral intermedia</p> <p>no responde a la definición de estadio I ni de estadio III</p>
<p>Estadio III: mieloma de una masa tumoral grande</p> <p>Presencia de uno al menos de los criterios siguientes</p> <ul style="list-style-type: none">1° Hemoglobina < 85 g/L2° Calcemia > 120 mg/L (3 mmol/L)3° Lesiones óseas múltiples4ª Tasas elevadas de Ig monoclonal; IgG > 70 g/L IgA > 50g/L

***Tomada y modificado de: Parameswaran NH, et al. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system?. Leukemia. 2009 August ; 23(8): 1528-1534.*

Últimamente numerosos estudios han validado varios factores biológicos que han demostrado influir en el riesgo y el pronóstico de los pacientes con mieloma. Estos factores se dividen en 3 grupos: factores asociados a la biología tumoral, factores de carga tumoral, y factores asociados al paciente. En el cuadro 4 se presentan las especificidades de cada grupo de factores.

**-Cuadro 4-
Factores de riesgo en mieloma múltiple**

Tumor biology factors
Ploidy status
17p- (p53 deletion)
t(14;16)
t(14;20)
t(4;14)
Deletion 13 on conventional cytogenetic testing
Alterations in chromosome 1
t(11;14)
t(6;14)
Lactate dehydrogenase
Plasma cell proliferative rate
Presentation as plasma cell leukemia
High-risk signature in gene expression profiling
Tumor burden factors
Durie-Salmon stage
International Staging System stage
Extramedullary disease
Patient-related factors
Eastern Cooperative Oncology Group performance status
Age
Renal function

**** Tomado de: Mikhael JR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. Mayo Clin Proc. April 2013;88(4):360-376.**

Lo que ha logrado la clínica Mayo en conjunto con el International Myeloma Working Group ha sido utilizar los distintos factores descritos en el cuadro 4 para clasificar a los pacientes con MM dentro de un riesgo predeterminado que les permita elegir de manera más específica el mejor tratamiento disponible para ese grupo de pacientes⁴⁹. A continuación se presentan los tres grupos de riesgo y sus características. Cabe destacar que la supervivencia total (ST) en el grupo de alto riesgo es de 3 años, la ST del riesgo intermedio es de 4-5 años, y la ST del riesgo estándar es de 8-10 años⁴⁹.

****Alto riesgo:**

- FISH: delección 17p /t(14;16) / t(14;20)
- Perfil de expresión genética de alto riesgo

****Riesgo Intermedio:**

- FISH: t(4;14)
- Citogenética con delección cromosoma 13
- Hipodiploidia
- PCLI >3%

****Riesgo Estándar:**

- FISH: t(11;14) / t(6;14)
- Factores de carga tumoral
- Factores relacionados al paciente

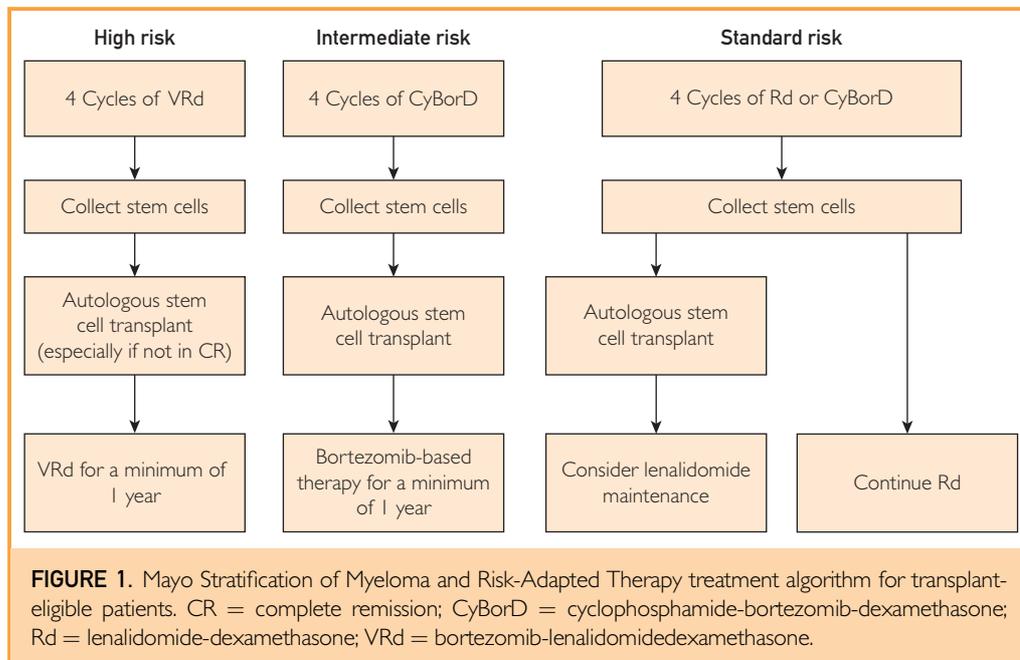
Tratamiento

Actualmente hay al menos 5 clases de agentes activos y disponibles para el tratamiento del MM: agentes alquilantes (melfalán y ciclofosfamida), antraciclinas (adriamicina y doxorubicina liposomal), esteroides (dexametasona y prednisona), fármacos inmunomoduladores (talidomida y lenalidomida), e inhibidores del proteosoma (bortezomib y carfilzomib)⁴⁹. La elección del tratamiento se guía básicamente por la opinión de expertos, por algunos estudios aleatorizados fase 3, y por el contexto clínico del paciente (edad, comorbilidades, etcétera). La quimioterapia a dosis altas asociada a trasplante autólogo de médula ósea se considera el tratamiento de elección

en pacientes candidatos, ya que ha demostrado que aumenta la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia total (ST)⁴⁹. Sin embargo, esta recomendación se ha puesto en duda en fechas recientes debido a que las nuevas terapias farmacológicas han mejorado significativamente la profundidad y duración de la respuesta con el tratamiento inicial para MM. Aún así, los pacientes con MM se dividen en aquellos elegibles para trasplante, y aquellos que no lo son. La condición necesaria para considerar que un paciente puede entrar a protocolo de trasplante básicamente es que tenga una edad por debajo de 70 años. A continuación se agregan 2 cuadros que resumen las tendencias de tratamiento tomando en cuenta la clasificación pronóstica mSMART propuesta por la Clínica Mayo, tanto en pacientes candidatos a trasplante, como en aquellos que no lo son.

-Cuadro 5-

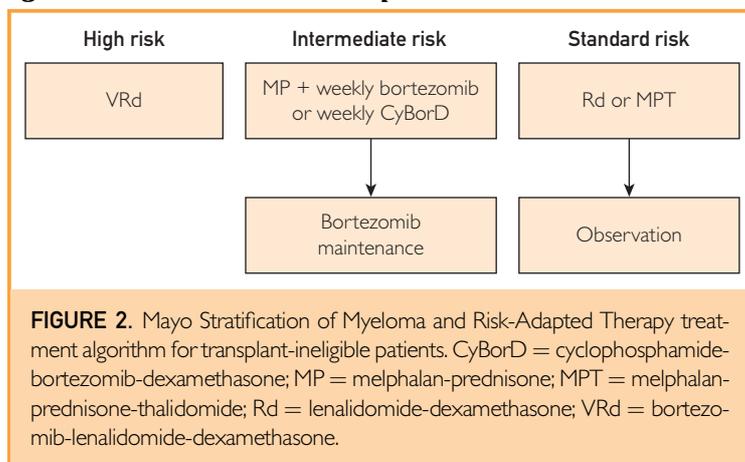
Algoritmo de tratamiento en pacientes candidatos a trasplante



** Tomado de: Mikhael JR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. Mayo Clin Proc. April 2013;88(4):360-376.

-Cuadro 6-

Algoritmo de tratamiento en pacientes candidatos a trasplante



** Tomado de: Mikhael JR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc.* April 2013;88(4):360-376.

Relación del mieloma múltiple y amiloidosis primaria (AL)

La amiloidosis es una enfermedad sistémica poco frecuente del metabolismo proteico (procesamiento, doblamiento, depuración, y degradación), con depósito gradual extracelular de proteínas fibrilares insolubles, con posterior desorganización de la arquitectura de diferentes tejidos, lo que lleva a una disfunción orgánica subsecuente.⁴⁷ Se estima que la incidencia ajustada para la edad, en países occidentales para la forma más frecuente de presentación (amiloidosis primaria de cadenas ligeras AL) es de 5.1 a 12.8 casos por 1,000,000 pacientes al año. Generalmente se diagnostican 1275 a 3200 nuevos casos anualmente en Estados Unidos⁵². Es una enfermedad de adultos mayores, la incidencia ajustada a la edad incrementa cada década después de cumplir 40 años. La edad media al

diagnóstico es 64 años, y sólo menos del 5% de los pacientes son menores de 40 años. La enfermedad tiene una preferencia por el sexo masculino, constituyendo éstos de un 65% a 70% de la población afectada. La amiloidosis AL ocurre en todas las razas y localizaciones geográficas.⁴⁷

En la amiloidosis AL, los depósitos fibrilares se derivan en su mayoría de los residuos aminoácidos N-terminales de las regiones variables de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, sintetizados por una población monoclonal de células plasmáticas⁵³. Estos residuos forman fibrillas con una configuración laminar y un plegado beta antiparalelo, el cual puede ser identificado en material de biopsia tanto por las características en microscopía electrónica, como por su habilidad de teñirse con rojo Congo y tioflavina T⁵².

La amiloidosis AL se presenta con una variedad de síntomas y signos, incluyendo proteinuria en rangos nefróticos, edema, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomiopatía restrictiva, síndrome del túnel del carpo, neuropatía periférica, macroglosia, púrpura, diátesis hemorrágica, etcétera⁵⁴. Para el diagnóstico es necesario que los pacientes cumplan con los criterios propuestos por la Clínica Mayo y el International Myeloma Working Group. Éstos son⁵²:

- 1) Presencia de un síndrome sistémico relacionado al depósito de amiloide (renal, hepático, cardíaco, gastrointestinal, neuropático). El daño causado al órgano no debe de atribuirse a otra enfermedad.
- 2) Tinción positiva con rojo Congo en cualquier tejido afectado, o la presencia de fibrillas amilodes en la microscopía electrónica.

3)Evidencia de que el amiloide detectado esta relacionado a cadenas ligeras de inmunoglobulina (confirmado por examen directo del amiloide por espectrometría de masa basada en análisis proteómico)..

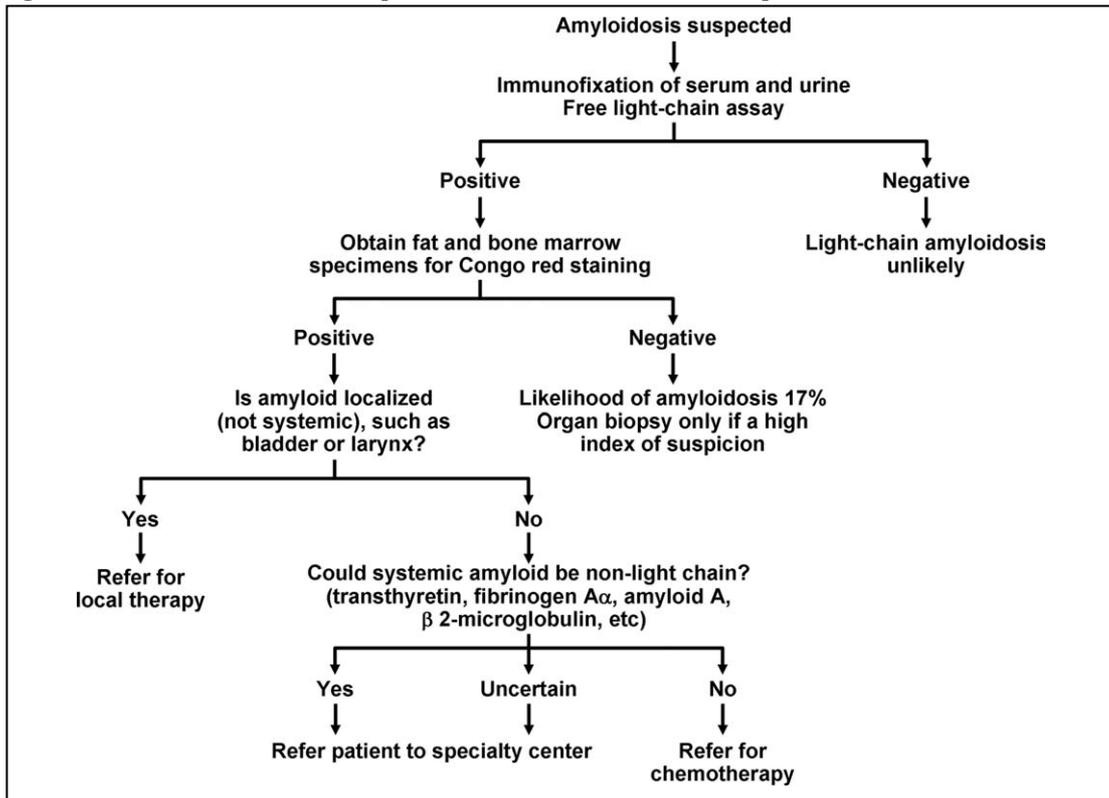
4)Evidencia de un desorden monoclonal de células plasmáticas (presencia de pico M monoclonal e suero u orina, cadenas ligeras libres en suero, biopsia de médula ósea).

Dada la ocurrencia tan común de GMSI en la población general, especialmente en los ancianos, la presencia de proteína monoclonal, en conjunto con la demostración de depósitos de amiloide, no siempre indican que la amiloidosis encontrada es de tipo AL. Es por eso que el material amiloide debe de ser examinado directamente para determinar que su origen son las cadenas ligeras de inmunoglobulinas⁵².

Previo a ofrecer tratamiento a los pacientes con amiloidosis AL, es necesario hacer un abordaje sistémico para definir la extensión de la enfermedad. En el 2005 se creó un consenso para definir que órganos son los afectados por amiloidosis AL, y cual es la forma de establecer objetivamente el grado de afección. Dentro de este consenso se tomó en cuenta al riñón, corazón, hígado, nervios, tracto gastrointestinal, pulmón y tejidos blandos. Al igual que en el MM, los pacientes son divididos en 2 grupos, aquellos que son candidatos para recibir dosis altas de melfalán y trasplante autólogo de médula ósea., y aquellos que no lo son. A diferencia del MM, además de tener como criterio la edad para definir elegibilidad de trasplante, es necesario que los pacientes tengan Troponinas bajas, proBNP bajo, TFG arriba de 30 mL/min,

ECOG < de 2, NYHA clase I o II, no mas de 2 órganos significativamente involucrados por la amiloidosis, mínimo derrame pleural, y no presentar dependencia de O₂⁵².

-Imagen 2-
Algoritmo de tratamiento en pacientes candidatos a trasplante



** Tomado de: Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol*, 2013; 88:417-425.

La amiloidosis AL puede ocurrir como fenómeno primario, o en asociación a diferentes desórdenes de células plasmáticas como GMSI o MM. Si partimos del hecho de que la GMSI es frecuente, conforme avanza el tiempo, un pequeño número de pacientes con GMSI eventualmente desarrollará signos y síntomas relacionados a amiloidosis AL, MM o macroglobulinemia de Waldenström, a una tasa aproximada del 1% anual⁵². Debido a que la fisiopatología de la AL involucra a las células plasmáticas, ésta enfermedad comparte alteraciones cromosómicas con el MM y la GMSI,

particularmente del 13q14 y t(11;14)⁴⁷. Por medio de inmunofijación y electroforesis de suero u orina, el 90% de los pacientes con amiloidosis AL presentan un pico monoclonal de inmunoglobulinas. Contrario a lo que ocurre en el MM, el pico M consiste predominantemente de cadenas ligeras lambda (70%).

Por otro lado, se estima que el 10-15% de los pacientes con MM, en algún momento llegarán a desarrollar clínicamente amiloidosis AL en un órgano vital, y que esta progresión confiere mal pronóstico para la función y supervivencia de los pacientes⁴⁷. Cuando el MM y la amiloidosis AL son diagnosticadas en el mismo paciente, es típico que el MM sea diagnosticado primero. También está bien establecido que hasta un 30% de los pacientes con MM son portadores de amiloidosis subclínica identificada solamente por tinciones de distintos tejidos como grasa subcutánea, médula ósea, riñón o tubo digestivo. Llama la atención lo poco que se sabe respecto al pronóstico y el manejo óptimo de estos pacientes con MM y amiloidosis AL subclínica, ya que la mayoría pasan desapercibidos o son excluidos de los estudios clínicos.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1.-¿Cuál es la prevalencia de amiloidosis AL asintomática en pacientes con diagnóstico de primera vez de mieloma múltiple en los últimos 5 años en el Centro Médico ABC?

2.-¿Los pacientes que son portadores de amiloidosis AL asintomática y mieloma múltiple demostrarán una asociación más clara con factores y escalas de mal pronóstico en comparación con los pacientes que son sólo portadores de mieloma múltiple?

JUSTIFICACIÓN

El mieloma múltiple y la amiloidosis primaria son espectros distintos de las enfermedades asociadas a las células plasmáticas. En específico, el mieloma múltiple representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias hematológicas, observándose una distribución mundial que no respeta poblaciones o regiones geográficas. Actualmente, aún cuando el mieloma múltiple se sigue considerando una enfermedad incurable, los avances obtenidos en las distintas opciones terapéuticas han hecho que los pacientes que portan esta enfermedad casi tripliquen su supervivencia. El tipo y agresividad de tratamiento que se ofrece a estos pacientes, se basa en una estadificación de riesgo que toma en cuenta factores biológicos, factores genéticos, factores de carga tumoral, y factores intrínsecos al paciente. Por otro lado, sabemos que aunque la amiloidosis primaria AL es una enfermedad

infrecuente, su prevalencia se ve aumentada en pacientes que presentan otras enfermedades de células plasmáticas como mieloma múltiple.

Sabemos que la coexistencia de amiloidosis primaria AL sintomática en pacientes con mieloma múltiple estipula o determina un peor pronóstico para la vida y la función. Sin embargo, hasta ahora no se sabe con certeza el papel o impacto que tenga diagnosticar amiloidosis AL asintomática u oculta en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico. Sería de gran valor primero determinar si en nuestra población existe una prevalencia similar de amiloidosis AL asintomática al momento del diagnóstico de mieloma, y posteriormente verificar si su presencia correlaciona con otros datos clínicos que previamente han demostrado tener influencia en el desenlace de los pacientes. Si logramos probar estas asociaciones, justificaríamos continuar con estudios de seguimiento a largo plazo para medir de manera objetiva la supervivencia, dándole un peso pronóstico independiente a la presencia de amiloidosis asintomática en pacientes con mieloma múltiple. Esto podrá llegar a repercutir en el tipo y agresividad de tratamiento que se ofrece a los pacientes que durante el abordaje inicial por el mieloma múltiple, demuestren tener depósitos de amiloide en la biopsia o aspirados de médula ósea.

OBJETIVOS

Generales

-Determinar la prevalencia de amiloidosis primaria AL asintomática en los pacientes con diagnóstico de primera vez de mieloma múltiple en los últimos 5 años dentro del Centro Médico ABC.

-Establecer una correlación entre el grupo de pacientes que portan amiloidosis AL asintomática + mieloma múltiple, y los factores o escalas clínicas que se asocien a peor pronóstico.

Específicos

-Definir si la prevalencia obtenida es concordante con la prevalencia observada en los distintos estudios epidemiológicos revisados en la literatura.

-Correlacionar si el grupo de pacientes que portan amiloidosis AL asintomática + mieloma múltiple presentan una mayor asociación con factores y escalas clínicas de mal pronóstico (albúmina, hemoglobina, creatinina, B2 microglobulina, calcio, edad, porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, escala Durie-Salmon, ISS) en comparación con los pacientes que sólo portan mieloma múltiple.

HIPÓTESIS

De investigación

-La prevalencia de amiloidosis primara Al asintomática en pacientes con diagnostico de primera vez de mieloma múltiple en el Centro Médico ABC durante los últimos 5 años, es similar a la prevalencia observada en la literatura internacional.

-Los pacientes que exhiben conjuntamente mieloma múltiple y amiloidosis primaria AL asintomática, presentan al momento de diagnóstico características clínicas asociadas a peor pronóstico que los pacientes que sólo portan mieloma múltiple.

Nulas

-La prevalencia de amiloidosis primara Al asintomática en pacientes con diagnostico de primera vez de mieloma múltiple en el Centro Médico ABC durante los últimos 5 años, no es similar a la prevalencia observada en la literatura internacional.

-Los pacientes que exhiben conjuntamente mieloma múltiple y amiloidosis primaria AL asintomática, no presentan al momento de diagnóstico características clínicas asociadas a peor pronóstico que los pacientes que sólo portan mieloma múltiple.

VARIABLES

-Independiente: Presencia de amiloide

-Dependientes: Albúmina, Hemoglobina, Creatinina, B2 microglobulina, Calcio, Edad, Sexo, Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea, Escala Durie-Salmon, Escala internacional de Estadiaje (ISS).

-Cuantitativas continuas: Albúmina, Hemoglobina, Creatinina, B2 microglobulina, Calcio, Porcentaje de células plasmáticas en médula ósea.

-Cuantitativas discretas: Edad

-Categorías ordinales: Durie-Salmon, ISS (Sistema internacional de estadiaje)

-Categorías dicotómicas: Sexo

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

-Es un estudio analítico, observacional, trasversal, retrolectivo, comparativo, de casos y controles²⁸.

Población

-Se tomaron en cuenta todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico principal o secundario de Mieloma Múltiple (MM) al Centro Médico ABC en el periodo del 1º de Junio del 2007 al 28 de Febrero del 2013 (5.6 años/68 meses). Se llevó acabo una revisión detallada de 240 episodios/expedientes digitalizados. Se escogió sólo a aquellos pacientes que tuvieron diagnóstico de primera vez con biopsia realizada en la institución especificada. En total se incluyeron 31 pacientes con MM.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres.
- Diagnóstico primera vez de Mieloma Múltiple realizado en el Centro Médico ABC dentro del periodo establecido (1º de Junio del 2007 al 28 de Febrero del 2013).
- Con acceso a muestras de patología de Aspirado y Biopsia de Médula Ósea
- Sin exposición previa a radiación o quimioterapia.
- No datos clínicos de amiloidosis primaria.
- Con recolección en ese mismo internamiento de las variables a medir y comparar (electroforesis de proteínas en suero/orina, inmunofijación en suero/orina, albúmina, hemoglobina, calcio, creatinina, B2 microglobulina, etcétera).

Criterios de Exclusión

- Diagnóstico de MM realizado con anterioridad al periodo establecido, o en otra institución.
- Se excluyeron a pacientes con plasmocitomas solitarios, mieloma múltiple indolente, y mieloma múltiple no secretor.
- No contar con acceso a muestras de patología previamente establecidas.
- Exposición previa a tratamiento específico de cualquier tipo.
- Datos clínicos de amiloidosis primaria.
- Expedientes con notas de ingreso, historia clínicas, o notas de evolución incompleta que no tenga los datos suficientes para el estudio.
- Que no haya recolección en ese mismo internamiento de las variables a medir y comparar (electroforesis de proteínas en suero/orina, inmunofijación en suero/orina, albúmina, hemoglobina, calcio, creatinina, B2 microglobulina, etcétera).

Metodología

-De los pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio, se inició la búsqueda retrospectiva de material amiloide en los aspirados de médula ósea. Se escogió hacerlo en los aspirados y no en las biopsias de médula ósea debido a que los primeros han demostrado mayor sensibilidad para encontrar amiloide²⁹. Se consideraron viables las muestras de aspirado que se tenían archivadas sin fijar y secadas al aire, así como aquellas previamente teñidas con May-Grünwald-Giemsa en concordancia con lo establecido en otros estudios³⁰. A estas muestras se les aplicó rojo Congo. Se consideraron positivas aquellas muestras que demostraran depósitos rojo cereza a la

exposición de luz no polarizada, y se corroboraron al analizar el material con luz polarizada y obtener depósitos verdes birrefringentes característicos de material amiloide. Ambas distribuciones del material, tanto difsa como focal, se tomaron como positivas. Posteriormente se prosiguió a encontrar asociaciones entre los pacientes con presencia de amiloide, y los siguientes parámetros que han demostrado conferir peor pronóstico en pacientes con MM: pico de proteína monoclonal por electroforesis, tipo de proteína monoclonal por inmunofijación, proteinuria en recolección de orina de 24 horas o en spot urinario, albúmina, hemoglobina, calcio, creatinina, B2 microglobulina, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, y estadios Durie-Salmon e ISS.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para realizar el análisis de los datos se utilizó el software SPSS versión 15.
- Se realizó estadística descriptiva calculando, frecuencia, promedio \pm desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico dependiendo de su distribución.
- Se estimó prevalencia de amiloidosis primaria asintomática.
- Las diferencias entre las variables cuantitativas continuas se evaluaron con la prueba t Student.
- El análisis bivariado de las variables categóricas dicotómicas se realizó con la prueba exacta de Fisher debido al valor total de las casillas en las tablas de contingencia y el tamaño de la muestra.

-El análisis para demostrar diferencia en las variables categóricas ordinales se realizó por prueba de Mann-Whitney.

-El valor de la $p < 0.05$ fue considerado significativamente estadístico.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 240 expedientes de pacientes que ingresaron con diagnóstico principal o secundario de Mieloma Múltiple (MM) al Centro Médico ABC en el periodo del 1° de Junio del 2007 al 28 de Febrero del 2013 (5.6 años/68 meses). De los 240 pacientes, sólo a 48 se les había hecho el diagnóstico de MM en este periodo, y al final solamente 31 cumplían todos los criterios de inclusión, aún la presencia física del aspirado de médula ósea en el servicio de patología para realizar las tinciones correspondientes.

De la población estudiada, la media de la edad fue de 63.8 años, con una mínima de 51 años y una máxima de 80 años. La mayor parte de los pacientes fueron del sexo masculino, con una frecuencia de 17 (54.8%), mientras que la población femenina tuvo una frecuencia de 14 (45.2%), con una relación hombre mujer de 1.2:1.

Del total de 31 pacientes con MM, 17 (54%) presentaron un componente monoclonal de tipo IgG, mientras que 8 pacientes (25.8%) presentaron predominancia de IgA y sólo 6 pacientes (19.3%) tuvieron MM de cadenas ligeras. El estadio clínico más frecuente en la población general

estudiada fue un Durie-Salmon IA en 11 pacientes (35.48%), y si nos basamos en el ISS, 21 pacientes (70%) se encontraba al momento del diagnóstico en un estadio II.

En la tabla 1 vemos que al aplicar la tinción de rojo Congo a los aspirados de médula ósea de la población seleccionada, de los 31 pacientes incluidos, sólo 11 (35.48%) tuvieron positividad de amiloide con luz no polarizada y luz polarizada. Esto significa que la prevalencia de amiloidosis primaria AL asintomática en pacientes con diagnóstico de MM de primera vez en el Centro Médico ABC fue de 35.48 % (95% CI: 19.25 % to 54.63 %).

Tabla 1.
Prevalencia amiloidosis AL en pacientes con MM primera vez

		Frecuencia	Porcentaje
	Con Amiloidosis	11	36
	Sin Amiloidosis	20	64
	Total	31	100.0

De los pacientes en el grupo de amiloide positivo, la edad promedio fue de 66.9 años, con una mínima de 52 años y una máxima de 80 años. Del total de 11 pacientes de este grupo, 6 (54.5%) fueron hombres, mientras que 5 (45.45%) fueron mujeres, con una relación hombre mujer de 1.2:1. El predominio del tipo de componente monoclonal fue de IgG.

En la tabla 2 se muestran las características bioquímicas (variables cuantitativas continuas) de los pacientes en ambos grupos: aquellos con MM sin presencia de amiloidosis y aquellos con MM con presencia de amiloidosis.

En el análisis descriptivo hay una tendencia clara donde los pacientes con amiloide positivo tienen mayores picos monoclonales, mayor porcentaje de células plasmáticas en la BMO, mayor proteinuria, menores valores de albúmina y hemoglobina, y por último mayores valores basales de creatinina, calcio, B2 microglobulina, deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA).

Tabla 2.
Análisis descriptivo de las variables continuas

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pico M (g/dL)	Sin Amiloidosis	20	4.1800	1.59261	.35612
	Con Amiloidosis	11	5.3091	1.71199	.51618
Biopsia MO (%)	Sin Amiloidosis	20	37.05	10.880	2.433
	Con Amiloidosis	11	45.09	12.397	3.738
Proteinuria (g/24hrs)	Sin Amiloidosis	20	2.695	1.0826	.2421
	Con Amiloidosis	11	4.309	1.6367	.4935
Albumina (g/L)	Sin Amiloidosis	20	3.300	.6018	.1346
	Con Amiloidosis	11	2.400	.7099	.2141
Hemoglobina (g/dL)	Sin Amiloidosis	20	10.965	2.5533	.5709
	Con Amiloidosis	11	9.473	1.4994	.4521
Calcio (mg/dL)	Sin Amiloidosis	20	10.735	1.9893	.4448
	Con Amiloidosis	11	12.391	1.2724	.3836
Creatinina (mg/dL)	Sin Amiloidosis	20	1.930	1.0776	.2410
	Con Amiloidosis	11	2.236	1.4158	.4269
B2 microglobulina (m/L)	Sin Amiloidosis	20	3.010	1.0691	.2391
	Con Amiloidosis	11	4.355	1.6464	.4964
DHL (UI/L)	Sin Amiloidosis	20	299.05	117.386	26.248
	Con Amiloidosis	11	430.64	188.588	56.861
FA (UI/L)	Sin Amiloidosis	20	140.10	59.128	13.221
	Con Amiloidosis	11	169.64	86.341	26.033

Sin embargo, en la tabla 3 al hacer el análisis estadístico para mostrar diferencia entre los dos grupos de pacientes (amilode positivo y amiloide negativo) con las distintas variables cuantitativas, se observa que la asociación significativa con una $p < 0.05$ sólo se confirmó en las variables de: proteinuria ($p = 0.003$), albúmina ($p = 0.001$), calcio ($p = 0.019$), B2 microglobulina ($p = 0.010$), y deshidrogenasa láctica ($p = 0.023$). De todas éstas, la variable que obtuvo un valor de p más substancial fue la albúmina ($p = 0.001$).

Tabla 3.
Análisis comparativo de las variables entre los grupos amiloide positivo y amiloide negativo

	Valor de Prueba (t)	Significancia. Valor de (p)
Pico M (g/dL)	1.84	.076
Biopsia MO (%)	1.87	.071
Proteinuria (g/24hrs)	3.30	.003
Albumina (g/L)	3.74	.001
Hemoglobina (g/dL)	1.77	.087
Calcio (mg/dL)	2.48	.019
Creatinina (mg/dL)	.677	.504
B2 microglobulina (m/L)	2.76	.010
DHL (UI/L)	2.40	.023
FA (UI/L)	1.12	.268

Respecto a las escalas de estadiaje para estimar supervivencia al momento del diagnóstico, se evaluaron tanto el sistema internacional de estadiaje (ISS por sus siglas en inglés), así como la de Durie-Salmon. Al ver las tablas 4 y 5, la distribución de la población del grupo con amiloide positivo (vs el grupo con amiloide negativo) muestra una tendencia a presentarse con estadios clínicos más avanzados.

Tabla 4.
Distribución Escala Durie-Salmon

	Escala Durie-Salmon						Total
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Sin Amiloidosis	9	2	2	3	1	3	20
Con Amiloidosis	2	0	1	1	2	5	11
Total	11	2	3	4	3	8	31

Tabla 5.
Distribución Escala ISS

	Estadio (ISS)			Total
	I	II	III	
Sin Amiloidosis	5	15	0	20
Con Amiloidosis	1	7	3	11
Total	6	22	3	31

Al trabajar con variables categóricas ordinales con una distribución anormal, se decidió utilizar la prueba U de Mann Whitney para valorar si había una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes. Como se demuestra en la tabla 6 y 7, los datos obtenidos fueron que tanto para la escala de ISS, como para la de Durie-Salmon, la distribución de los pacientes en las distintas categorías clínicas es estadísticamente diferente. Esto confirma que los pacientes con amiloide positivo se presentan al momento del diagnóstico de MM con estadios que representan peor pronóstico.

Tabla 6.
Prueba de Mann-Whitney para escalas de ISS y Durie-Salmon

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Escala Durie-Salmon	Sin Amiloidosis	20	13.45	269.00
	Con Amiloidosis	11	20.64	227.00
	Total	31		
Estadio (ISS)	Sin Amiloidosis	20	14.00	280.00
	Con Amiloidosis	11	19.64	216.00
	Total	31		

Tabla 7.
Valores estadísticos de la prueba Mann-Whitney

	Escala Durie-Salmon	Estadio (ISS)
U de Mann-Whitney	59.000	70.000
Sig. asintót. (bilateral)	.029	.038

DISCUSIÓN

Fielder y colaboradores³⁴ en 1986 fueron de los primeros investigadores en abordar la asociación entre mieloma múltiple y amiloidosis primaria para establecer relaciones de supervivencia y respuesta al tratamiento. A partir de esa publicación, y hasta la fecha, está bien establecido que la presencia clínica concomitante de ambas enfermedades ostenta peor pronóstico para el paciente en cuestión de disfunción orgánica y sobrevida (disminución de supervivencia de 2.9 años a 1.1 años³¹)³⁶. Estas asociaciones se derivan del hecho de que ambas patologías se caracterizan por daño a órgano blanco con mecanismos biológicos distintos, que al sumarse, aumentan la morbi y la mortalidad.

A raíz de estas observaciones, surgió la duda de cuál era la prevalencia e importancia que podría tener diagnosticar amiloidosis primaria (AL) en una etapa asintomática o subclínica en una población de pacientes con mieloma múltiple. En 1997 Desikan y colaboradores³³ estiman que aproximadamente un 30.8% de los 84 pacientes con diagnóstico reciente de MM incluidos en su cohorte tienen de manera asintomática depósitos de amiloide en biopsias de grasa subcutánea y médula ósea.

De 1997 a la fecha se han efectuado 3 estudios distintos para corroborar dicha prevalencia, todos realizando la búsqueda de amiloide en distintos tejidos (grasa subcutánea, aspirado de médula ósea, y biopsia de médula ósea)^{30,35,40}. De los 3 artículos, sólo aquel llevado a cabo por Siragusa y colaboradores⁴⁰ en

la clínica Mayo con una cohorte de 144 pacientes, fue el único que NO demostró una prevalencia similar. El grupo de Siragusa realizó las tinciones de rojo Congo en biopsia de médula ósea y reportaron una prevalencia de 1.3% de amiloidosis primaria asintomática en sus pacientes con MM. Debido a la discrepancia de estas aseveraciones con respecto al resto de la literatura publicada, Petruziello y su equipo²⁹ en el 2011 deciden tomar 36 pacientes con MM y aplicar rojo Congo tanto en biopsia como en aspirado de médula ósea, comprobando que existe mayor sensibilidad para detección de amiloidosis subclínica al realizar la búsqueda por métodos citológicos y no histológicos cuando se trata de utilizar la médula ósea como medio informativo²⁹.

Estos datos concuerdan con la prevalencia que nosotros obtuvimos en el presente trabajo en donde 11 pacientes (35.48 %) de los 31 incluidos en el análisis exhibieron una tinción en aspirado de médula ósea positiva para material amiloide. Al alcanzar la misma prevalencia que se ha obtenido en la mayoría de los estudios internacionales realizados sobre la asociación de amiloidosis y MM, podemos inferir que la población que incluimos en estos últimos 5 años en el Centro Médico ABC presenta una distribución aceptable, representativa, y homogénea. Vale la pena destacar que nuestro estudio no es el primer estudio de este tipo realizado en población mexicana, Vela-Ojeda y su grupo³⁵ durante un seguimiento a 11 años en el hospital de La Raza, en el que se incluyeron 201 pacientes con MM, obtuvieron una prevalencia del 34% para presencia de amiloidosis subclínica en biopsias de tejido graso subcutáneo periumbilical.

Sin embargo, lo que aún no queda claro es que a pesar de saber que la proporción de pacientes con MM que presentan amiloidosis (AL) asintomática es más alta de lo que se creía anteriormente, aún no hay una aserción franca de que esta combinación represente un factor independiente de mal pronóstico. Hasta el día de hoy solamente se han realizado 5 estudios que se han puesto como objetivo principal aclarar esta asociación, todos ellos con resultados mixtos y francamente antagónicos a lo que este trabajo consigue exponer⁴⁰.

Desikan y su grupo³³ en 1997 no pudo demostrar que los pacientes que presentaban conjuntamente MM y amiloidosis subclínica tuvieran una clara asociación con características de pobre pronóstico, o incluso que posterior a someterlos a dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea, se comportaran con menores tasas de supervivencia general. Estos resultados en 1997 pudieron tener la limitante de que la población seleccionada excluyó a pacientes con daño a órgano blanco importante.

En 2010 Pettruziello y colaboradores³⁰ tomaron la base de datos más grande de Italia y lograron reunir 166 pacientes con diagnóstico de MM para la búsqueda retrospectiva de amiloidosis en aspirados de médula ósea. Además de obtener una prevalencia de cerca del 40% de amiloidosis subclínica + MM, NO se logró mostrar correlación de estos pacientes con variables que comúnmente se usan para el diagnóstico y estadiaje del MM. Parte de las restricciones de este estudio se basaron en que se incluyeron tanto a pacientes con diagnóstico de MM de primera vez, como a pacientes con MM posterior a tratamientos no especificados.

Como ya habíamos comentado previamente, otro estudio importante lo realizaron en la Clínica Mayo bajo la supervisión de Siragusa y su equipo⁴⁰, logrando reunir una cohorte de 144 pacientes durante un periodo de 10 años, todos con diagnóstico de primera vez de MM. Se investigaron depósitos amiloides en material de biopsia de médula ósea durante los primeros 30 días a partir del diagnóstico de MM. Ellos no solamente faltaron a mostrar la prevalencia esperada de amiloidosis (tuvieron un 1.3% de pacientes con amiloidosis subclínica concomitante), sino que también no pudieron establecer ningún tipo de asociación con variables de mal pronóstico, escalas de estadiaje, y supervivencia. Parte de las limitaciones de su estudio fueron la elección del tejido para realizar las tinciones de rojo Congo^{39,42}, y el hecho que más del 40% de pacientes presentaba una forma de MM denominada indolente, que por definición no presenta daño a órgano blanco.

Parte de la relevancia de esta tesis radica en el hecho de que pudimos encontrar asociaciones importantes de diferencia estadística entre el grupo de pacientes con MM + amiloidosis asintomática, vs. los pacientes solamente con MM, con respecto a variables que comúnmente se usan para el diagnóstico y estadiaje del MM. Los pacientes que tenían tinciones positivas para rojo Congo mostraron valores más altos de proteinuria, calcio, B2 microglobulina y DHL, así como valores más bajos de albúmina. Estas discrepancias, al analizarlas como variables cuantitativas continuas, demostraron tener significancia estadística con los siguientes valores de p: proteinuria (p = 0.003), albúmina (p = 0.001), calcio (p = 0.019), B2 microglobulina (p = 0.010), y deshidrogenasa

láctica ($p = 0.023$). Llama la atención que pese a tener una población muestra muy pequeña, no se requirió de dicotomizar las variables o asignar valores de riesgo para darle pertinencia al estudio. Esto apoya que la población estudiada es suficiente para mantener la estabilidad de los datos y la prueba estadística es apropiada al objetivo.

La única otra investigación que aportó datos similares a la nuestra fue la realizada por Vela-Ojeda y colaboradores³⁵ establecidos en el hospital La Raza, México. Contando con la muestra más amplia de pacientes con MM de diagnóstico de primera vez (un total de 201) en un tiempo de reclutamiento de casi 11 años, el equipo de Vela-Ojeda logró no sólo demostrar la alta prevalencia de amiloidosis AL subclínica (34%), sino que también correlacionó al grupo amiloide positivo con valores mas bajos de albúmina ($p=0.0001$), niveles bajos de hemoglobina ($p=0.0001$), y niveles altos de calcio, DHL, y B2 microglobulina (todas las $p= 0.0001$) . Parte de lo que enriquece la información presentada por el grupo de La Raza, es que lograron dar seguimiento a los pacientes posterior al inicio de la terapia médica, y valoraron la respuesta al tratamiento, supervivencia libre de enfermedad, y supervivencia total. Al final, posterior a un modelo de regresión Cox, ellos concluyen que la presencia de amiloidosis AL asintomática en pacientes con diagnóstico de novo de MM representa un factor independiente de mal pronóstico.

Parte de las limitantes de nuestro estudio radican en que hubiera sido muy enriquecedor incorporar la recopilación de marcadores moleculares citogenéticos como parte de la estratificación de riesgo. Las nuevas tendencias

de terapéutica⁴⁸ utilizan la información genética para orientar el grado y fuerza del tratamiento ofrecido. Sin embargo, algo que se logró formalizar en esta tesis que ningún otro de los 5 estudios que abordan a pacientes con MM portadores de amiloidosis AL subclínica ha logrado, es el poder asociar estadísticamente el estadio clínico (Durie-Salmon o ISS) al momento del diagnóstico, con la presencia o no de amiloide. En nuestro estudio, la población con presencia de depósitos de amiloide mostraba en el análisis descriptivo una tendencia a presentarse con estadios clínicos más avanzados. Al aplicar la prueba estadística para validar esta diferenciación, los datos obtenidos fueron que tanto para la escala de ISS ($p=0.38$), como para la de Durie-Salmon ($p=0.29$), la distribución de los pacientes en los distintos niveles clínicos de las escalas, se comportan estadísticamente diferente. Esto confirma que los pacientes con una tinción amiloide positiva se presentan al momento del diagnóstico de MM con escalas pronósticas más sombrías o avanzadas. Algo que apoya nuestros resultados es que en estudios previos ya se había establecido que la mayor parte de los pacientes latinoamericanos con MM se clasifican de entrada con un Durie-Salmon más avanzado, (un 78% de los pacientes con un estadio III)³⁵ . Si se observan las gráficas del apéndice se puede comprobar que los grupos categóricos de nuestra variable independiente (amiloide), tienen una distribución anormal y disímil, por lo que la comparación de la suma de los rangos hace menos probable que la significancia estadística determinada por la prueba sea falsa o manipulable. Además algo que destaca es que pese a que la “n” de nuestra población es muy pequeña, se alcanzaron a obtener valores de $p < 0.05$ en este tipo de variables que tienen muchos niveles ordinales. Tal vez si en un futuro

pudiéramos expandir el tamaño de la muestra, los valores de la p lograrían ser aun más contundentes.

Algo que resalta es que los únicos dos estudios (contando la presente tesis) que lograron comprobar la relación entre el amiloide y algunos factores pronósticos, han sido realizados en poblaciones mexicanas. Es necesario indagar con profundidad en este parámetro para determinar que no haya sido un problema de diseño o ejecución, porque de lo contrario podríamos sospechar que algo intrínseco a la raza mexicana (o en su defecto a la herencia latinoamericana) tendría un papel en el comportamiento de los pacientes con mieloma y amiloidosis.

CONCLUSIONES

En este estudio se demostró que la prevalencia de amiloidosis primaria (AL) asintomática o subclínica en una población de pacientes con mieloma múltiple de recién diagnóstico en el Centro Médico ABC es del 35.48%, lo cual concuerda con la prevalencia observada en la mayoría de la literatura internacional. Es importante destacar que este trabajo es el segundo a nivel mundial que logra establecer esta prevalencia utilizando como método identificador la tinción rojo Congo en muestras citológicas de aspirados de médula ósea.

Además se corroboró que el grupo de pacientes con MM y material amiloide positivo, al compararlo con el grupo que sólo es portador de MM, presenta valores estadísticamente significativos más altos de proteinuria, calcio, B2 microglobulina y DHL, así como valores más bajos de albúmina al momento del diagnóstico. Todas estas variables en algún momento han demostrado tener valor pronóstico en la historia natural del MM .

Al mismo tiempo, se consiguió establecer que existe una diferencia estadística pertinente que dicta que los pacientes con MM y material amiloide positivo en el aspirado de médula ósea, se presentan con escalas de estadiaje iniciales (ISS y Durie-Salmón) más avanzadas en comparación con los pacientes que no presentan amiloidosis primaria (AL) subclínica. Esto hace pensar que la presencia de amiloidosis podría tener un papel en la valoración, clasificación, y probablemente pronóstico del paciente con mieloma múltiple.

En un futuro sería prudente expandir el alcance de este trabajo incluyendo no sólo información de los pacientes al diagnóstico, sino realizando un seguimiento en el tiempo de estos casos que presentaron material amiloide positivo y añadiendo información de marcadores moleculares citogenéticos. Esto nos ayudaría a ver qué porcentaje de esta población llegará a desarrollar clínicamente amiloidosis primaria (AL), valorar la respuesta que tuvieron al tratamiento, y estimar los desenlaces a corto y largo plazo. Sólo con un estudio longitudinal lograríamos ponderar de manera adecuada el peso que tiene diagnosticar amiloidosis primaria (AL) asintomática, determinar si en realidad confiere un factor independiente de mal pronóstico, y si tiene o no inferencia en la elección de tratamientos más agresivos para mieloma múltiple.

ANEXO

Tabla 1.1
Frecuencia de tinción positiva amiloidosis

	Frecuencia	Porcentaje
Con Amiloidosis	11	36
Sin Amiloidosis	20	64
Total	31	100.0

Tabla 2.1
Análisis descriptivo edad

	Mínimo	Máximo	Media
Edad	51	80	63.87

Tabla 3.1
Análisis descriptivo sexo

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	17	54.8
Femenino	14	45.2
Total	31	100.0

Tabla 4.1
Análisis descriptivo Tipo de Inmunoglobulina

	Tipo de Ig			Total
	IgA	IgG	Ligeras	
Con Amiloidosis	3	5	3	11
	9.7%	16.1%	9.7%	35.5%
Sin Amiloidosis	5	12	3	20
	16.1%	38.7%	9.7%	64.5%
Total	8	17	6	31
	25.8%	54.8%	19.4%	100.0%

Tabla 5.1
Análisis descriptivo de variables cuantitativas continuas

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Pico M (g/dL)	Sin Amiloidosis	20	4.1800	1.59261	.35612
	Con Amiloidosis	11	5.3091	1.71199	.51618
Biopsia MO (%)	Sin Amiloidosis	20	37.05	10.880	2.433
	Con Amiloidosis	11	45.09	12.397	3.738
Proteinuria (g/24hrs)	Sin Amiloidosis	20	2.695	1.0826	.2421
	Con Amiloidosis	11	4.309	1.6367	.4935
Albumina (g/L)	Sin Amiloidosis	20	3.300	.6018	.1346
	Con Amiloidosis	11	2.400	.7099	.2141
Hemoglobina (g/dL)	Sin Amiloidosis	20	10.965	2.5533	.5709
	Con Amiloidosis	11	9.473	1.4994	.4521
Calcio (mg/dL)	Sin Amiloidosis	20	10.735	1.9893	.4448
	Con Amiloidosis	11	12.391	1.2724	.3836
Creatinina (mg/dL)	Sin Amiloidosis	20	1.930	1.0776	.2410
	Con Amiloidosis	11	2.236	1.4158	.4269
B2 microglobulina (m/L)	Sin Amiloidosis	20	3.010	1.0691	.2391
	Con Amiloidosis	11	4.355	1.6464	.4964
DHL (UI/L)	Sin Amiloidosis	20	299.05	117.386	26.248
	Con Amiloidosis	11	430.64	188.588	56.861
FA (UI/L)	Sin Amiloidosis	20	140.10	59.128	13.221
	Con Amiloidosis	11	169.64	86.341	26.033

Tabla 6.1

Análisis comparativo de las variables entre los grupos amiloide positivo y amiloide negativo

	Valor de Prueba (t)	Significancia. Valor de (p)
Pico M (g/dL)	1.84	.076
Biopsia MO (%)	1.87	.071
Proteinuria (g/24hrs)	3.30	.003
Albumina (g/L)	3.74	.001
Hemoglobina (g/dL)	1.77	.087
Calcio (mg/dL)	2.48	.019
Creatinina (mg/dL)	.677	.504
B2 microglobulina (m/L)	2.76	.010
DHL (UI/L)	2.40	.023
FA (UI/L)	1.12	.268

Tabla 7.1

Análisis descriptivo de presencia de proteína Bence Jones

	Proteína de Bence Jones		Total
	Negativo	Positivo	
Sin Amiloidosis	15	5	20
Con Amiloidosis	4	7	11
Total	19	12	31

Chi-cuadrado (Fisher) 4.46 p< 0.05 (0.035)

Gráfica 1.1
Proteína Bence Jones

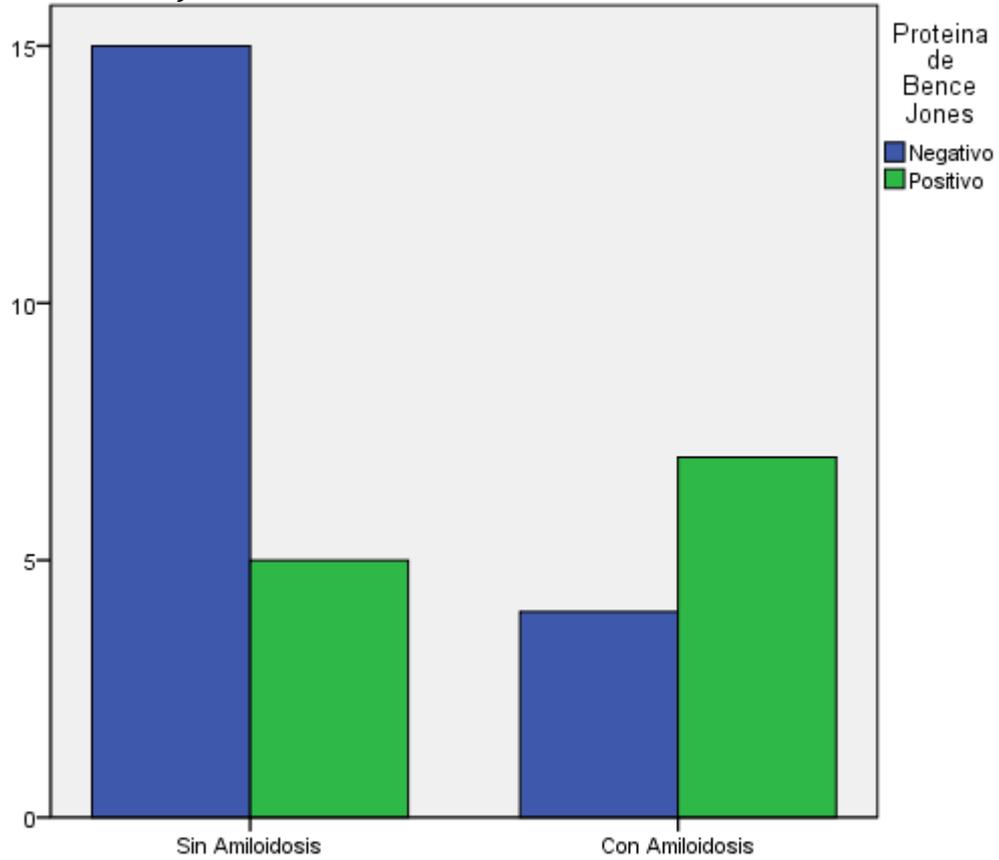


Tabla 8.1
Dicotomización de Durie-Salmon

	DurieSalmon Riesgo		Total
	Puntaje Bajo	Puntaje Alto	
Sin Amiloidosis	16	4	20
Con Amiloidosis	4	7	11
Total	20	11	31

Chi-cuadrado (Fisher) Valor: 5.9 $p < 0.05$ (0.015)

Gráfica 2.1
Riesgo Durie-Salmon dicotomizado

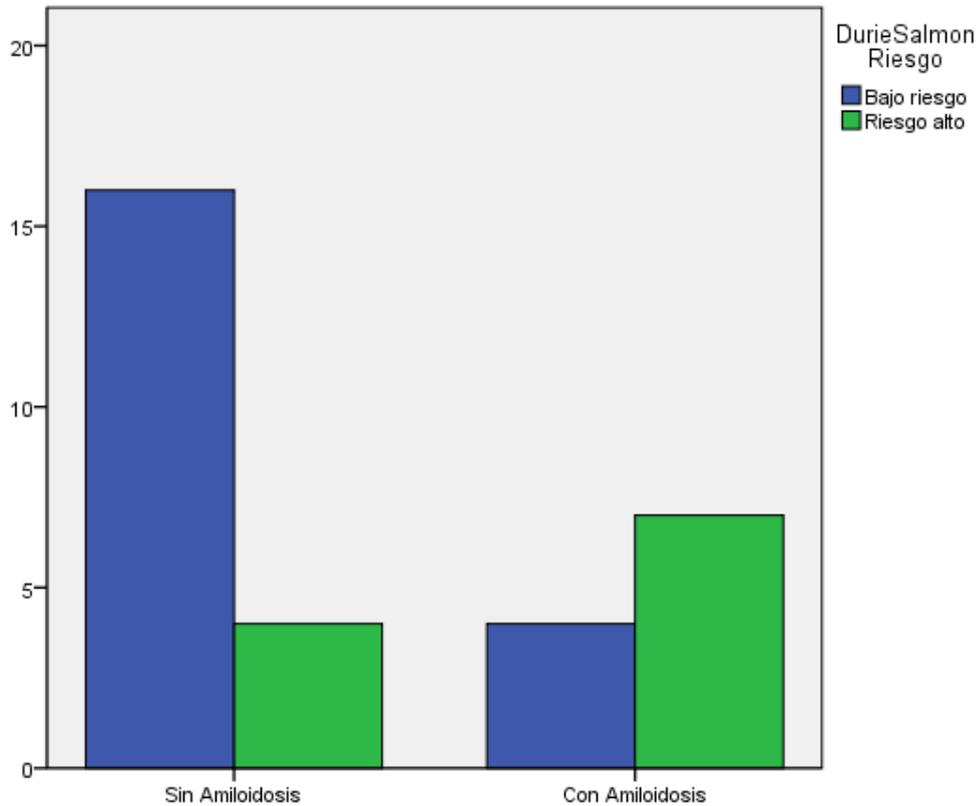


Tabla 9.1
Dicotomización de ISS

	ISS		Total
	Estadio bajo	Estadio alto	
Sin Amiloidosis	20	0	20
Con Amiloidosis	8	3	11
Total	28	3	31

Chi-cuadrado (Fisher) Valor: 6.03 $p < 0.05$ (0.014)

Gráfica 3.1
Riesgo ISS dicotomizado

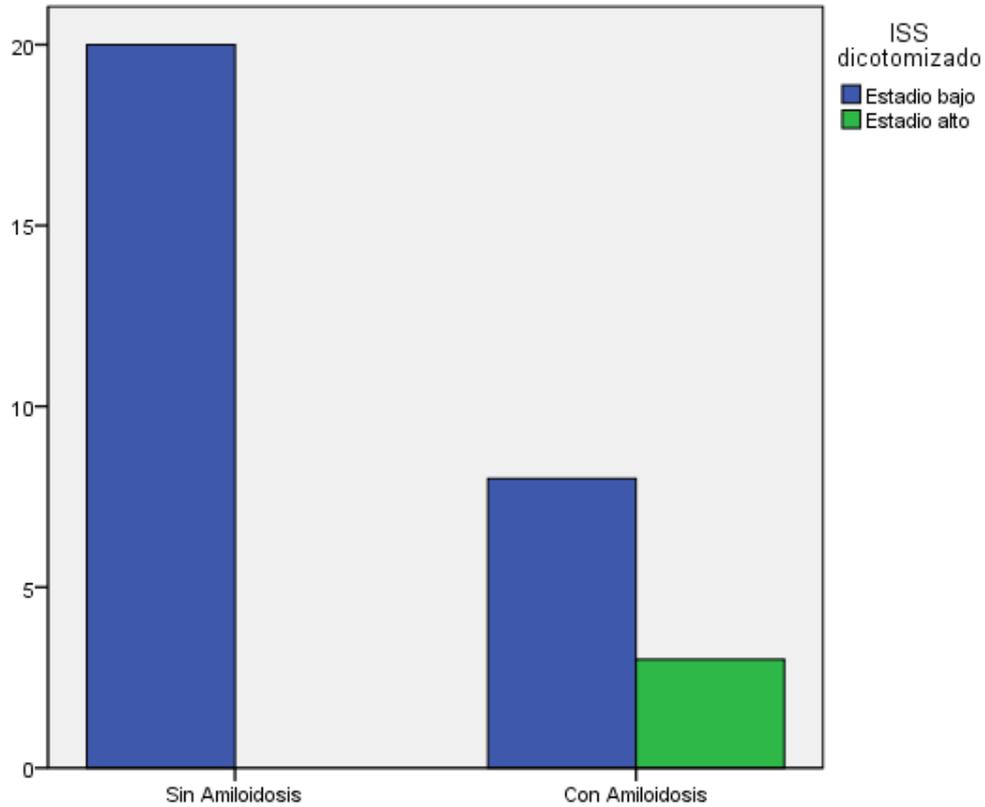


Tabla 10.1
Distribución poblacional de Durie-Salmon

		Escala Durie-Salmon						Total
		IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Amiloidosis	Sin Amiloidosis	9	2	2	3	1	3	20
	Con Amiloidosis	2	0	1	1	2	5	11
Total		11	2	3	4	3	8	31

Gráfica 4.1
Distribución poblacional de Durie-Salmon

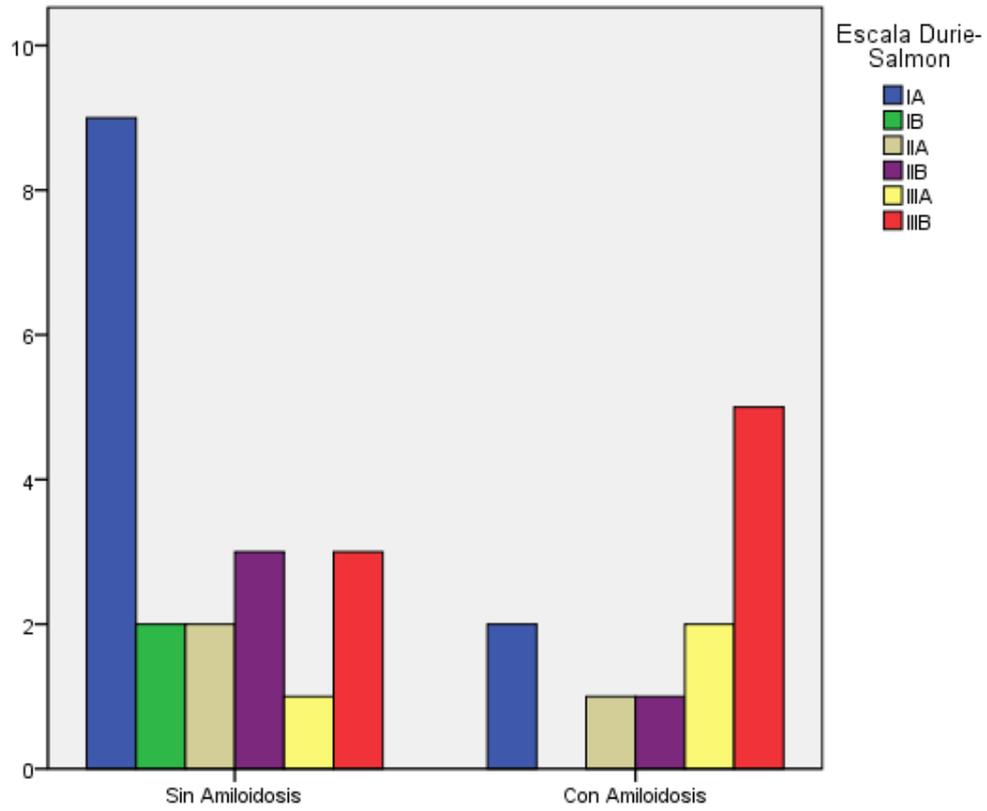


Tabla 11.1
Distribución poblacional de ISS

	Estadio (ISS)			Total
	I	II	III	
Sin Amiloidosis	5	15	0	20
Con Amiloidosis	1	7	3	11
Total	6	22	3	31

Gráfica 5.1
Distribución poblacional de ISS

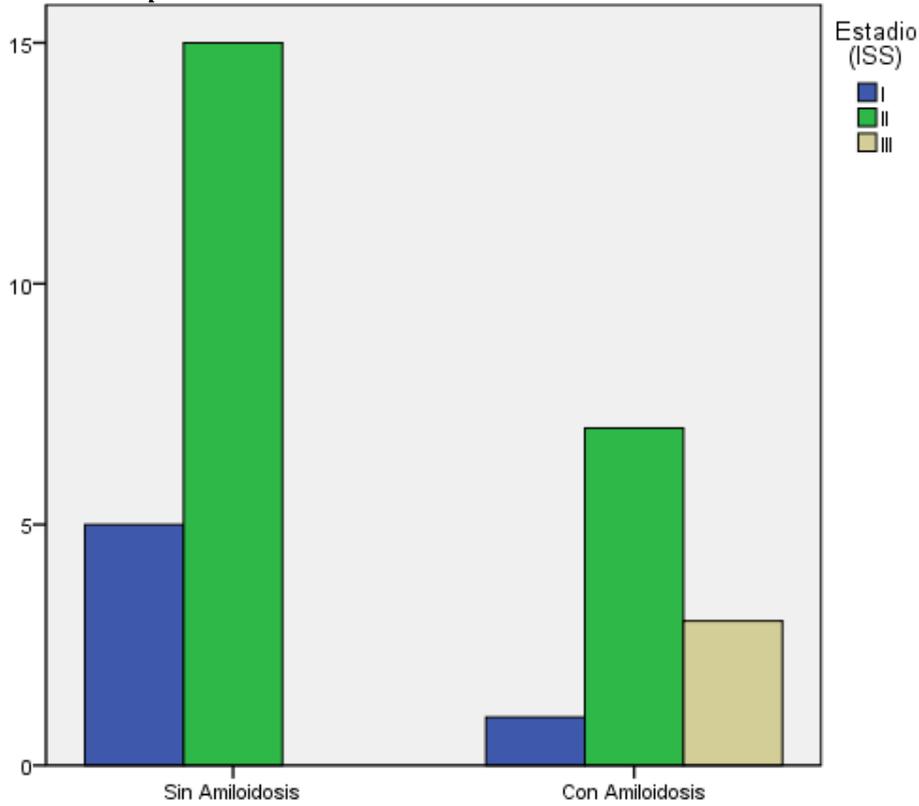


Tabla 12.1
Prueba Mann Whitney

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Escala Durie-Salmon	Sin Amiloidosis	20	13.45	269.00
	Con Amiloidosis	11	20.64	227.00
	Total	31		
Estadio (ISS)	Sin Amiloidosis	20	14.00	280.00
	Con Amiloidosis	11	19.64	216.00
	Total	31		

Tabla 13.1
Valores estadísticos de la prueba Mann-Whitney

	Escala Durie-Salmon	Estadio (ISS)
U de Mann-Whitney	59.000	70.000
Sig. asintót. (bilateral)	.029	.038

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, McNiece I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res.* 2008;68(1):190.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10-29.
4. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-2520.
5. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer.* 2004;101(11):2667.
7. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, McGlynn KA, Landgren O. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010;116(25):5501.
8. Smith D, Kong Y. Multiple myeloma, clinical review. *BMJ* 2013;346:f3863 doi: 10.1136/bmj.f3863.
9. Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(19):1479.
10. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood.* 2008;111(6): 2962-2972.
11. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent

- multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*. 2006;107(3): 904-906.
12. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res*. 2008;68(1):190.
 13. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet*. 2000;355(9200):248.
 14. Rajkumar SV. Prevention of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5606.
 15. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992;6(2):225.
 16. Zhan F, Hardin J, Kordsmeier B, Bumm K, Zheng M, Tian E, et al. Global gene expression profiling of multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and normal bone marrow plasma cells. *Blood*. 2002;99(5):1745.
 17. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009;23(12):2210.
 18. Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(3):175.
 19. Bergsagel PL, Kuehl WM. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene*. 2001;20(40):5611.
 20. Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005.
 21. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2002;346(8):564.
 22. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, Schroeder G, Plevak MF, Dispenzieri et al. Bone marrow angiogenesis in 400 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and primary amyloidosis. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2210.

23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21.
24. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21(2):325.
25. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int.* 1995;48(4):1347.
26. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211.
27. Bird JM, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol.* 2011 Jul;154(1):32-75.
28. Talavera JO. Relevancia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (1): 53-58.
29. Petruzzello F, et al. Cytological and histological detection of amyloid deposits in bone marrow of patients affected by multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2011.52:2304-2307.
30. Petruzzello F, Zeppa P, Catalano L, Cozzolino I, Gargiulo G, Musto P, et al. Amyloide in bone marrow smears of patients affected by multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2010; 89:469-474.
31. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL, Allmer C, Kyle RA, Gertz MA et al. Immunoglobulin Light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in Light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood.* 2003; 101: 3801-3808.
32. Bahlis NJ, Lazarus HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?. *Bone Marrow Transplant,* 2006; 38: 7-15.
33. Desikan KR, et al. Incidence and impact of light chain associated (AL) amyloidosis on the prognosis of patients with multiple myeloma treated with autologous transplantation. *Leuk Lymphoma,* 1997; 27: 315-319.
34. Fielder K, Durie BGM. Primary amyloidosis associated with multiple myeloma: predictors of successful therapy. *Am J Med,* 1986; 80 (3): 413-

- 418.
35. Vela Ojeda J, et al. Multiple myeloma-associated amiloidosis is an independent high risk prognostic factor. *Ann Hematol*, 2009; 88: 59-66.
 36. Müller MS, Geibel A, Neumann HPH, et al. Primary (AL) amiloidosis in plasma cell disorders. *The oncologist*, 2006; 11: 824-830.
 37. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amiloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Sem Hematol*, 1995; 32: 45-59.
 38. vanRhee F, et al. First thalidomide clinical trial in multiple myeloma; a decade. *Blood*, 2008; 112: 1035-1038.
 39. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1999; 13: 1211-1233.
 40. Siragusa S, et al. Asymptomatic immunoglobulin Light chain amiloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol*, 2011; 90: 101-106.
 41. Group IMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
 42. Duston MA, Skinner M, Shraham T et al. Diagnosis of amiloidosis by abdominal fat aspiration: análisis of 4 years experience- *Am J Med*, 1987; f82: 412-414.
 43. Avet-Loiseau H, Magrangeas F, Moreau P, et al: Molecular heterogeneity of multiple myeloma: Pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1893-1897.
 44. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau J-L, et al: Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1898-1906.
 45. Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA: Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1907-1915.
 46. Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP, et al: Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol*, 2011; 29:1916-

- 1923.
47. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29:1924-1933.
 48. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: Updated mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clinic Proc* 2009;84:1095–1110.
 49. Mikhael JR, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc*. April 2013;88(4):360-376.
 50. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*. 1975;50(1):29.
 51. Parameswaran NH, et al. Is the International Staging System superior to the Durie-Salmon staging system?. *Leukemia*. 2009 August ; 23(8): 1528–1534.
 52. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am. J. Hematol*, 2013; 88:417–425.
 53. Hernández-Reyes J, et al. Systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL) in Mexico: a single institution, 30-year experience. *Revista de Investigación Clínica*, 2013 ;64 (6):604-608.
 54. Dispenzieri A, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 1 – 6.