



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

EVALUACION DE LA RESPUESTA MINIMA RESIDUAL CON
CADENAS LIGERAS SERICAS LIBRES EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE MIELOMA MULTIPLE

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
SUB-ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

Presenta:

Dra. Karen Daniela Pérez Gómez

Tutor de tesis:

Dr. José Ramiro Espinoza Zamora

Ciudad de Mexico, Febrero 2018





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.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, JUNIO 2017

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

TESIS DE POSGRADO

FIRMAS DE ACEPTACIÓN

- Dr. José Ramiro Espinoza Zamora
Medico Hematólogo, adscrito al servicio de mieloma múltiple. Instituto Nacional de Cancerología.
Tutor de Tesis

- Dra. Silvia Verónica Villavicencio Valencia
Subdirectora de enseñanza
Instituto nacional de cancerología

- Dra. Karen Daniela Pérez Gómez
Medico residente del tercer año de la especialidad de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.
Tesisista.

AGRADECIMIENTOS

Después de 12 años de estudios, habiendo pasado múltiples hospitales, entre los cuales 2 de ellos fueron mi segundo hogar, incontables horas de trabajo, de estudio, de desvelos, de buenos y malos momentos finalmente se culmina esta etapa, la cual sin duda alguna no fue fácil, y no hubiera podido terminar sin el apoyo de aquellos que estuvieron a mi lado durante el camino, y por ello estaré siempre agradecida.

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión del Dr. Ramiro Espinoza Zamora a quien me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento por hacer posible la realización de este estudio. Gracias por su apoyo, por ser la columna vertebral de mi tesis.

A mis papas por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado pero sobre todo por ser un excelente ejemplo a seguir.

A mi hermana por todos los consejos y apoyo recibido en los momentos difíciles. A mis sobrinos por llenar mi vida de alegrías y amor cuando más lo he necesitado.

A mis amigos por confiar y creer en mí, por ser mi segunda familia, gracias por su apoyo y comprensión, sobre todo mil gracias por su amistad

A mis compañeros de residencia por haber hecho de esta etapa un trayecto que nunca olvidare.

A mis maestros que compartieron conmigo su conocimiento, por su tiempo, dedicación.

A los pacientes, sin duda el mejor libro que un médico pueda tener.

“Los grandes logros nacen de grandes sacrificios, y nunca son fruto del egoísmo”

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

B2M beta-2-microglobulina
CRAB Alteraciones Calcio, Enfermedad Renal, Anemia, Lesiones óseas (bone)
Cp Centipoise
DHL Lactato Deshidrogenasa
EBMT European Blood and Marrow Transplantation
ECOG Grupo Cooperativo en Cáncer Eastern (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMR Enfermedad mínima residual
FISH Hibridización fluorescente *in situ*
FLC *Cadenas libres sericas*
IF Inmunofijación
IgA Inmunoglobulina A
IgE Inmunoglobulina E
IgG Inmunoglobulina G
IgM Inmunoglobulina M
IgH Gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas
IgL Gen de la cadena ligera de las inmunoglobulinas
IL6 Interleucina 6
IMWG International Myeloma Working Group
MM Mieloma múltiple
MGUS Gammapatía monoclonal de significado incierto
MBRP Muy buena respuesta parcial
MP Melfalán/prednisona
MO Médula ósea
PCR Proteína C Reactiva
PET/TC Tomografía de emisión de positrones/tomografía computadorizada
PETHEMA Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna
RMN Resonancia magnética nuclear
RANK Receptor activador del factor nuclear kappa-B
RC Respuesta completa
RCe Respuesta completa estricta
RP Respuesta parcial
SLE Supervivencia libre de evento
SG Supervivencia global
SLP Supervivencia libre de progresión
Tali DEXA Talidomida/ dexametasona
TAUCPH trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas
VAD Vincristina/adriamicina/dexametasona
VTD Bortezomib/talidomida/dexametasona

INDICE

1. MARCO DE REFERENCIA

1.1..Introducción	1
1.2 .Síntesis del proyecto	1
1.3 Justificación	2

2 MARCO TEÓRICO

2.1Introducción	3
2.2 Generalidades de mieloma múltiple	3
2.3 Etiología	4
2.4 Patogenia	5
2.5 Cuadro Clínico	8
2.6 Aspectos de laboratorio	8
2.7 Pruebas Diagnósticas complementarias	16
2.8 Diagnostico	16
2.9 Pronostico	17
2.10 Tratamiento	20
2.11 Respuesta al tratamiento	22

3. METODOLOGIA	23
3.1 Objetivos	24
3.2 Diseño del estudio	24
3.3 Hipótesis	24
3.4 Definición de sujetos de estudio	25
3.5 Criterios de inclusión	25
3.6 Criterios de exclusión	25
3.7 Consideraciones éticas	26
4. PLAN DE ANALISIS	
4.1 Recolección de Datos	26
4.2 Cronograma	26
4.3 Variables del estudio	26
4.4 Análisis estadístico	27
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSIÓN	47
7. CONCLUSIONES	48
8. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	53

LISTA DE GRAFICAS Y DIAGRAMAS

DIAGRAMAS

Diagrama 1. Diagrama de inclusión de pacientes

Diagrama 2. Células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico

GRAFICAS

Gráfica 1. División de la muestra por género

Gráfica 2 .Riesgo definido por ISS al diagnóstico

Gráfica 3 Citogenética al diagnóstico

Gráfica 4. Valoración Funcional según ECOG

Gráfica 5. Tipo de respuesta a tratamiento de primera línea

Gráfica 6. Tiempo en establecer respuesta completa con el esquema institucional

Gráfica 7. Estimación de la respuesta completa estricta global

Gráfica 8. Estimación de la respuesta completa estricta de acuerdo a genero

Gráfica 9. Estimación de la respuesta completa estricta de acuerdo a ISS

LISTA DE TABLAS

- **Tabla 1.** Criterios de respuesta al tratamiento
- **Tabla 2.** Clasificación de las Variables
- **Tabla 3.** Edad de los pacientes al diagnóstico
- **Tabla 4.** Comorbilidades asociadas al momento de diagnóstico
- **Tabla 5.** Afección ósea al diagnóstico
- **Tabla 6.** Valores de hemoglobina al diagnóstico
- **Tabla 7.** Valores de Beta 2 Microglobulina a al diagnóstico
- **Tabla 8.** Tipo de Componente Monoclonal
- **Tabla 9.** Cariotipo y/o citogenética al diagnóstico
- **Tabla 10.** Protocolos de quimioterapia utilizados
- **Tabla 11.** Valoración de la respuesta estricta de acuerdo al esquema de tratamiento

MARCO DE REFERENCIA

1.1 INTRODUCCION

El mieloma múltiple es una enfermedad hematológica, que presenta proliferación clonal de los plasmocitos. de aparición en edades avanzadas, con manifestaciones clínicas discapacitantes y una mortalidad alta. El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, cuyo objetivo es caracterizar el tipo de respuesta obtenida tras el tratamiento con el esquema institucional, así como las características demográficas y clínicas de nuestra población con mieloma múltiple. Entre los pacientes con evaluación de la respuesta completa estricta un 91.2% % tuvo respuesta completa estricta en primera línea. Sin embargo se requieren estudios prospectivos que permitan no solo caracterizar la población, sino evaluar respuestas a diferentes protocolos y confirmar el impacto de la medición de cadenas ligeras libres séricas en nuestra población.

1.2 SINTESIS DEL PROYECTO

I. SITIO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Instituto Nacional de Cancerología, departamento de Hematología, servicio de Mieloma Múltiple

II. FECHA EN QUE SE LLEVARÁ A CABO

El estudio será retrospectivo 1 de marzo del 2015 y el 1 de marzo de 2017

III. MATERIAL

Los datos serán tomados del expediente electrónico INCANET en el instrumento diseñado para tal fin. (hoja de datos) Esta información de almacenará en una base de datos de Excel que permanecerá online, disponible para todo el equipo de investigación. La base de datos también se almacenará en el disco duro del computador del investigador principal.

IV. MÉTODOS

Se revisaran bases de datos de servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología y se identificarán los pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple. Se procederá a revisar los expedientes correspondientes en el sistema INCANET para definir cuáles de ellos cumplen con los criterios de elegibilidad

1.3 JUSTIFICACIÓN

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas y la presencia de una paraproteína en el suero, orina o en ambas. Sus manifestaciones clínicas son hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas¹. La incidencia reportada internacionalmente varía de 0,2 a 5,1 casos x 100.000 habitantes-año², correspondiendo a 1%-2% de todas las neoplasias y a 10% de las neoplasias hematológicas.

El aumento de la expectativa de vida de la población y el hecho que esta condición sea más frecuente en personas de edad avanzada, sumado a la proyección de que para el año 2020 se va a producir un mayor estrechamiento de la pirámide poblacional con un aumento de la población mayor en los países sub-desarrollados de forma similar a lo que se presenta actualmente en los países del primer mundo, hace del Mieloma múltiple una entidad de gran interés en la cual es fundamental conocer de manera precisa los resultados del tratamiento y el impacto de las nuevas terapias y tecnologías.

La Respuesta completa en el Mieloma Múltiple se define por la ausencia de la proteína monoclonal en suero y orina por inmunofijación. Sin embargo, el International Myeloma Working Group ha propuesto recientemente la categoría adicional de Respuesta completa estricta, en la que se requiere un cociente de cadenas ligeras libres kappa/lambda normal en suero. El monitoreo de los pacientes puede realizarse más eficazmente gracias a su elevada sensibilidad y su corta vida media permite una evaluación rigurosa, detectando recaídas en forma temprana así como presencia de enfermedad residual. El control periódico de los niveles de κ y λ permitirá no solo evaluar la eficacia de la terapia sino también detectar tempranamente un potencial escape de la cadena liviana; esta recaída clínica a expensas de elevaciones en la producción monoclonal de la cadena liviana solamente es un fenómeno que se presenta con una frecuencia de 10% a 15% en los pacientes con MM de inmunoglobulina intacta.

Hoy día la utilidad del ensayo de cadenas livianas libres en suero está bien establecida en diversas guías internacionales, solo en el contexto de las gammapatías monoclonales, pero su aplicación podría ser también muy relevante en otras áreas clínicas. Este ensayo ha mostrado tener un papel en patologías neoplásicas como linfomas, el presente estudio se basa en la identificación de respuestas completas estrictas en pacientes con mieloma múltiple.

MARCO TEORICO

2.1 INTRODUCCION

Las gammapatías monoclonales constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la proliferación anormal de un clon de células plasmáticas que son capaces de producir una paraproteína monoclonal ó componente M, constituida por moléculas completas y/o fracciones de inmunoglobulinas⁷.(figura 1) El mieloma múltiple es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna. Su nombre se debe a Rustizky, quien en 1873 empleó este término en consideración a los múltiples tumores óseos presentes en un paciente con esta patología⁸. El mieloma múltiple Se distingue por plasmocitosis en la médula ósea, producción de proteínas monoclonales, lesiones en el hueso de tipo osteolítico, enfermedad renal, anemia, hipercalcemia e inmunodeficiencia. La evolución del mieloma múltiple es un proceso complejo que consiste en diversos pasos que involucran cambios genéticos tempranos y tardíos³.

2.2 GENERALIDADES DE MIELOMA MULTIPLE

El Mieloma múltiple constituye, por frecuencia, la segunda neoplasia hematológica tras el linfoma, representando el 10% de Trastornos hematológicos malignos¹,La incidencia es de 4,3 por cada 100.000, es decir, cada año se diagnostican 20,000 nuevos pacientes en los Estados Unidos. El mieloma múltiple es dos veces más común en la población afroamericana con predominio por el género masculino. Se presenta en menor cantidad en las poblaciones china y japonesa, manteniéndose la baja frecuencia en la población emigrada a Estados Unidos ^{2,11}. La incidencia parece ser estable 20 Si bien algunos informes han sugerido un aumento de la incidencia en el tiempo, esto refleja más probablemente la mayor disponibilidad y el uso de los servicios médicos, especialmente de las personas mayores. La edad media de inicio es de 66 años, y sólo el 2% de los pacientes son menores de 40 años al momento del diagnóstico². El mieloma múltiple evoluciona de una Condición clínicamente reconocida como gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS). presente en el 3% al 4% de la Población mayor de 50 años. La gammapatía monoclonal de significado incierto es mayormente asintomática y detectada a menudo como hallazgo incidental de laboratorio, sin embargo solo el 10% de los pacientes con Mieloma múltiple recientemente diagnosticados Tienen una historia de MGUS preexistente. En algunos pacientes la enfermedad se manifiesta en un estado

intermedio asintomático, pero más avanzado que MGUS, denominado mieloma múltiple indolente. El mieloma múltiple indolente o asintomático progresa a mieloma activo o sintomático, a una tasa de 10% por año durante los primeros cinco años a partir de su diagnóstico.³ las células del mieloma múltiple alteran la homeostasia de las células estromales y la interacción entre ésta, la matriz extracelular y factores líquidos (citocinas y factores de crecimiento); como consecuencia, las células tumorales inducen secuelas de señalización directas e indirectas en la médula ósea, que, a su vez, promueven la proliferación, supervivencia, migración y resistencia a medicamentos de las células de mieloma múltiple. La enfermedad ósea observada en mieloma múltiple, presente en 80% de los pacientes, refleja el desequilibrio existente entre osteoblastos y osteoclastos y se distingue por dolor óseo grave (25%), fracturas patológicas vertebrales (30%) y extravertebrales (12%) e hipercalcemia. Estos eventos esqueléticos no sólo ejercen un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes, sino también disminuyen su tiempo de supervivencia.²

La causa de las gammopatías monoclonales se desconoce, si bien existen datos que apoyan la influencia de factores genéticos, con la contribución de factores ambientales aún desconocidos ¹³. Así, su aparición es probablemente consecuencia de un proceso multifactorial, donde factores genéticos podrían aumentar la susceptibilidad del individuo a estímulos oncogénicos que dan lugar a la proliferación de un precursor de la célula plasmática como ocurre en la MGUS(figura 2). Es altamente probable que intervengan uno o más pasos adicionales en la transformación de este clon plasmocelular estable y controlado por el sistema inmune, en el clon maligno incontrolado que da lugar al MM sintomático.

2.3 ETIOLOGIA

Entre algunos de los factores que podrían dar lugar a una gammapatía monoclonal se encuentran:

- a) Radiaciones ionizantes, insecticidas y pesticidas. Algunos autores han descrito una mayor incidencia de MM en personas expuestas a estos agentes. postulando una relación entre estos productos y la mielomagénesis ^{14,15}. Sin embargo aun hacen falta estudios que logren confirmar esta relación.

- b) Trastornos en la regulación del sistema inmunológico. Se ha sugerido una fuerte relación entre la aparición de gammopatías monoclonales con la inmunosenescencia. Apoyando este hecho tanto el incremento de la incidencia de las gammopatías monoclonales con la edad¹¹ como el hecho que una considerable proporción de pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal, hepático o de médula ósea presenten una gammopatía monoclonal transitoria mientras persiste la inmunodepresión^{11,13}
- c) Factores genéticos. La asociación de factores constitucionales en la etiopatogenia de las gammopatías monoclonales se sustenta básicamente en su diferente frecuencia en las distintas razas y en la existencia de casos familiares¹⁶ Respecto a la posible predisposición genética en relación con la raza, se ha descrito mayor prevalencia en individuos de raza negra en comparación con la población caucásica, independientemente de su origen geográfico y edad, así como una menor prevalencia en la población asiática^{15,16} Por otro lado, diversos autores han demostrado la existencia de asociación familiar entre GMSI y MM¹⁵. Otros factores de riesgo observados en estudios epidemiológicos incluyen la obesidad) o la utilización crónica de diversos fármacos ¹⁷

2.4 PATOGENIA

Diversos estudios han contribuido a aclarar el posible origen de las células tumorales del MM8. Sin embargo, el nivel en que se produce la transformación neoplásica de la célula tumoral del MM continúa siendo objeto de controversia. La célula que predomina en la médula ósea de los pacientes con MM es la célula plasmática, que constituye el último eslabón de la diferenciación linfocito B

Actualmente se ha demostrado que los pacientes con MM tienen el antecedente de una GMSI, fase preclínica en la que el clon maligno se encuentra estable durante años hasta que, por causas aún desconocidas, escapa a los mecanismos reguladores que limitaban su crecimiento y se produce la transformación maligna⁵ Por lo anterior podemos deducir que el MM es consecuencia de diferentes pasos oncogénicos ^{5,11} entre los que se incluyen alteraciones genéticas que se acumulan en la célula tumoral, cambios en el microambiente medular donde se produce el crecimiento tumoral, y fallos en el sistema inmune que permiten que la enfermedad escape a su control

En base a diversos estudios moleculares, se postula que la célula tumoral que origina el MM es una célula B madura que ha pasado por el centro germinal del folículo linfoide. Esta célula ha sufrido el proceso de hipermutación somática y el cambio del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IgH) que condiciona el cambio de isotipo de IgH ("IgH switch"). La excepción la constituyen los casos poco frecuentes de MM de isotipo IgM e IgD, los cuales provienen de células menos maduras en los cuales aún no se ha producido este cambio.⁶

Respecto a la expresión de antígenos celulares estudiados mediante citometría de flujo, a diferencia de la célula plasmática normal (CD38+ intensa, CD19+ y CD56-), el fenotipo de la célula plasmática mielomatosa es IgS-, IgC+, CD38+ débil, CD138+, CD19-, CD56+ (San Miguel et al, 1995a). De hecho, se ha descrito que se produce una disminución progresiva en la expresión de CD38 desde la célula plasmática normal hasta la célula clonal de la GMSI, MM y leucemia de células plasmáticas¹⁷. La célula plasmática puede, además, mostrar una expresión variable de otros antígenos de línea B o incluso de otras líneas hematopoyéticas (CD10, CD20, CD22, CD34, CD117).

Alteraciones genéticas. Las alteraciones cromosómicas que define el mieloma múltiple son las ganancias - pérdidas de cromosomas y las translocaciones del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IGH, situado en 14q32.¹⁷ (figura 3) Dichas translocaciones serían consecuencia de errores que se producen durante el proceso de recombinación de IgH, o bien durante la fase de hipermutación somática en el centro germinal del folículo linfoide^{5,6} y que podrían dar lugar a la desregulación de los genes de las ciclinas D⁶ tanto de forma directa (11q13: ciclina Introducción D1; 6p21: ciclina D3) como indirecta (4p16, 16q23, otras: ciclina D2). Además existe una desregulación del gen FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico) y del gen del MMSET (Myeloma SET domain) promoviendo la supervivencia de las células malignas⁸. También se han descrito reordenamientos del oncogen MYC hasta en el 15% que podría estar asociada a que la célula mielomatosa progrese a un fenotipo más agresivo y proliferativo⁵. Aunque las implicaciones clínicas y pronósticas de las alteraciones de myc son desconocidas, ya que se trata de alteraciones poco frecuentes y no hay un número suficiente de casos como para extraer conclusiones definitivas al respecto, las alteraciones de c-myc en cariotipos complejos se correlacionan con estadios avanzados de la enfermedad y probablemente tengan una incidencia negativa en la supervivencia habitualmente la célula maligna gana o pierde cromosomas o regiones cromosómicas completas⁸. En referencia a

esto, un modelo reciente propone dos vías diferenciadas en la patogenia del mieloma: una para los mielomas no hiperdiploides, asociados habitualmente a translocaciones de IgH como evento oncogénico inicial, y otra para los mielomas hiperdiploides, asociados a trisomías de los cromosomas impares, cuyo mecanismo todavía se desconoce ¹⁹De esta forma, la desregulación de los genes de ciclina sería el fenómeno oncogénico universal que aumentaría la sensibilidad de la célula plasmática más sensible a los estímulos proliferativos, favoreciendo su expansión clonal.⁶ Una vez se ha establecido el clon de MGUS, no se conocen los mecanismos moleculares responsables de su progresión a la fase maligna. Muchas de las alteraciones cromosómicas presentes en el MM (aneuploidía, monosomía y otras¹³) ya se encuentran en la fase de GMSI, por lo que se desconoce si estas anomalías preceden o siguen a las translocaciones de IgH ¹². Por el contrario, otras alteraciones como las mutaciones de K-RAS, N-RAS o la delección de P53, son propias de fases avanzadas del MM, lo que sugiere que estén más relacionadas con la progresión que con el origen de la enfermedad¹⁹. Hoy en día sabemos que la pérdida más importante para el pronóstico es la delección de 17p13 (p53) presente hasta en un 8 a 10% de los casos⁹. Cuando coexisten anomalías genéticas de alto riesgo se describe una disminución significativa de la supervivencia frente a los que las presentan de manera aislada ¹⁰ En la actualidad han cobrado interés otros mecanismos no cromosómicos de regulación génica. Entre ellos cabe destacar los microRNA, moléculas de RNA de pequeño tamaño, capaces de regular la transcripción de otros genes. Otro mecanismo implicado es el de la metilación del DNA, fenómeno epigenético que permite regular la transcripción selectiva de ciertos genes, crucial en el desarrollo embrionario y en la génesis de muchas neoplasias. Este patrón de metilación permite distinguir entre células plasmáticas malignas y no malignas, siendo específico de las alteraciones citogenéticas recurrentes.^{10,17}

Microambiente tumoral. En el que se establecen complejas interacciones entre las células neoplásicas y las células normales del estroma con la intervención de múltiples citocinas y factores de crecimiento, se considera esencial en la patogenia de la mayoría de neoplasias⁹En la médula ósea, este microambiente está constituido por la matriz extracelular y las células estromales medulares, que incluyen fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, células vasculares endoteliales y linfocitos. De hecho, tanto las células plasmáticas normales como las mielomatosas y las células estromales medulares, dependen del microambiente medular para su supervivencia, crecimiento¹⁹. la interacción entre las células mielomatosas y las células endoteliales induce la producción de diversas

citocinas¹⁹ Una vez en la médula ósea, las células plasmáticas interactúan con las proteínas de la matriz extracelular mediante diversas moléculas de adhesión, tales como VLA-4, CD56 y CD44¹⁵ La IL-6 es el principal factor de crecimiento y supervivencia para la célula mielomatosa y es producida principalmente por las células estromales 19. En MM, la IL- 6 inhibe la apoptosis a través de la vía de JAK (Janus Kinase) / STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription-3) ^{26,27} esta vía induce la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-xL (Bcl-2 Related Protein Long Isoform) y Mcl-1 (Myeloid Cell Leukemia-1). Mcl-1 ha sido identificado como un factor crucial de supervivencia para la célula de MM ²⁶. La IL-6 también inhibe apoptosis mediante la activación de PI3K/Akt 42-43 que fosforila e inactiva a la Caspasa 9 y a Bad (Bcl-2- Antagonist of Cell Death) e induce proliferación y supervivencia a través de la vía de NF-κB y de la cascada de MAPK 44, activada por Ras y Raf (v-raf-1 murine leukemia viral oncogene)

Resorción ósea. La osteólisis en el MM es el resultado de un aumento en la destrucción ósea y una disminución de la neoformación ósea que ocurren sobre todo en la interfase entre el hueso sano y la proliferación plasmocelular del MM activo¹³. Mientras que el mecanismo responsable de la actividad disminuida de los osteoblastos se desconoce, el aumento en la resorción ósea se atribuye al efecto de numerosos factores potencialmente activadores de los osteoclastos (IL-6, IL-1 “parathyroid hormone-related protein”, factor de crecimiento hepatocítico y TNF-). Estos factores, cuya secreción en el microambiente medular es consecuencia de las interacciones entre las células tumorales y las estromales, activan los osteoclastos mediante dos mecanismos fundamentales. El primero implica a la proteína inflamatoria macrofágica- 1, secretada por las células tumorales y que actúa como un factor estimulante de la maduración y quimiotaxis de los osteoclastos¹⁵. El segundo mecanismo parece esencial en la regulación de la osteoclastogénesis y se basa en el receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK). El ligando de RANK (RANKL), que normalmente se expresa en la membrana de osteoblastos y células T, interactúa con RANK en un precursor osteoclástico generando un osteoclasto activo¹³ La heparanasa producida por las células mielomatosas también contribuiría a un aumento en la expresión de este ligando¹⁵.

2.5 CUADRO CLÍNICO

El criterio más importante que distingue el mieloma múltiple sintomático es la aparición de lesiones orgánicas, provocadas por la infiltración de células plasmáticas (figura 4) o por la inmunoglobulina anormal (cadenas pesadas o livianas de la gammapatía monoclonal).

Estas lesiones son conocidas por el acrónimo CRAB (Calcio elevado, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa)^{1,2,5} Ocasionalmente pueden existir otros tipos de disfunción orgánica que son suficientes para establecer el diagnóstico, siempre que estén en relación con la masa celular tumoral o efectos fisiopatogénicos de la gammapatía monoclonal (Síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones recurrentes). En pacientes con “lesiones focales múltiples” y sin infiltración difusa de MO, es necesario la biopsia de una lesión, para establecer el diagnóstico¹. Lo mismo en casos de “plasmocitomas extraóseos”. Dentro del espectro clínico El dolor óseo, que constituye la manifestación inicial en el 70% de los casos ¹¹, es de características mecánicas, no presenta predominio de horario, comúnmente se localiza en columna vertebral y parrilla costal, en casos excepcionales se ha reportado a nivel de extremidades¹². Se observan con gran frecuencia alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, osteólisis y/o fracturas patológicas hasta en el 80% de los casos. Son características las lesiones óseas radiológicas sean puramente osteolíticas, con reacción esclerótica circundante escasa o nula, lo que conocemos comúnmente como lesiones “en sacabocado”. Las lesiones osteoscleróticas se observan sólo en el 1% de los casos. Una tercera parte de los pacientes presentan anemia normocítica y normocromica, se sabe que es un factor contribuyente a la fatiga que suelen presentar estos pacientes hasta en un 50%, su origen es multifactorial (infiltración medular, insuficiencia renal y dilucional en el caso de componentes monoclonales de gran cuantía), mientras que otras citopenias son infrecuentes. Hasta un 14% de los pacientes pueden presentar macrocitosis asociada a déficit de vitamina B12¹².

La fiebre debida al propio mieloma es excepcional (menos de 1% de los casos)¹². Los pacientes con MM tienen una mayor susceptibilidad a padecer infecciones debido a una inmunodeficiencia asociada, producida fundamentalmente por una disminución en la síntesis de inmunoglobulinas policlonales. Las complicaciones infecciosas son generalmente bacterianas: el neumococo suele ser el agente causal más frecuente de las infecciones pulmonares, mientras que los bacilos Gram negativos lo son de las urinarias. El 30% de los pacientes presentan hipercalcemia al momento del diagnóstico, pero sólo en un 13% la cifra de calcio sérico es superior a 11 mg/dL, requiriendo tratamiento urgente¹¹.

Por otra parte, aproximadamente un 20% de los enfermos presentan insuficiencia renal al diagnóstico, con una cifra de creatinina superior a 2 mg/dL, y hasta un 10% de los

Introducción pacientes presentan una insuficiencia renal lo suficientemente grave como para requerir tratamiento sustitutivo con diálisis¹²¹. Las principales causas de insuficiencia renal son la hipercalcemia y el "riñón del mieloma"¹¹. El sustrato anatomopatológico del "riñón del mieloma" consiste en el depósito de cilindros formados por cadenas ligeras en los túbulos distales y colectores, situación que desemboca en insuficiencia renal, a menudo favorecida por un factor desencadenante como deshidratación, hipercalcemia o uso de diuréticos de asa²¹. Los pacientes que no segregan cadenas ligeras no están en riesgo de riñón de mieloma. En ausencia de otras causas de insuficiencia renal, puede hacerse un diagnóstico presuntivo de nefropatía por depósito de cadenas ligeras en el contexto de niveles elevados de cadenas ligeras (típicamente > 1500 mg / l). Por el contrario, la biopsia renal debe realizarse para documentar los cambios histológicos típicos en pacientes con sospecha de nefropatía por depósito de cadenas ligeras, especialmente si el nivel de FLC en suero es <500 mg / L²². Otras causas infrecuentes de insuficiencia renal lo constituyen la AL asociada y la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Cuando la insuficiencia renal es moderada (creatinina 4 mg/dL, la función renal se normaliza únicamente en el 10% de los casos. Así, los factores que predicen la reversibilidad de la insuficiencia renal son creatinina <4mgdL, calcio serico >11.5 y proteinuria <1g/24h^{21,22}.

La hipercalcemia definida como una concentración de calcio corregido mayor a 11 mg⁴ se presenta entre el 18 y el 30% de los pacientes. Sin embargo su aparición viene en disminución debido al diagnóstico temprano de la enfermedad. Sus manifestaciones pueden ser fatiga, náuseas, confusión y constipación²³. La precipitación del calcio puede agravar la enfermedad renal²².

Son pocos los estudios en los que se ha evaluado la incidencia de plasmocitomas extramedulares. La incidencia de enfermedad extramedular, definida tanto por masas en tejidos blandos originados a partir del hueso como por siembra metastásica en pacientes al momento del diagnóstico diagnosticados oscila entre el 7 %. Su presencia se asocia con supervivencia inferior¹¹ En un estudio, el 20% de los pacientes con compromiso extramedular tuvieron plasmocitomas en más de una localización¹¹. . Un 6 por ciento adicional de los pacientes desarrollará EP más tarde en el curso de la enfermedad²⁰ La presencia de isotipo lambda de cadenas ligera y el mieloma exclusivamente secretor de cadenas ligeras son considerados factores de riesgo para el desarrollo de plasmocitomas^{2,5,10}. Pueden aparecer en cualquier localización, siendo su manifestación más grave la

compresión de la médula espinal debida a plasmocitomas paravertebrales²³. Esta situación requiere un tratamiento urgente para evitar que se establezca una paraparesia o paraplejia que puede ser irreversible. Esta entidad se diagnostica mejor con el apoyo de la PET-CT. También se puede presentar como grandes, masas, subcutánea de coloración púrpura o como xantomas. Los plasmocitomas intracraneales son raros y casi siempre representan extensiones de lesiones mielomatosas del cráneo o plasmocitomas que afectan al clivus o la base del cráneo. La mielomatosis leptomenígea junto con hallazgos anómalos del líquido cefalorraquídeo es infrecuente pero se está reconociendo con mayor frecuencia, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad ^{11,24,25} Cuando se encuentra denota un mal pronóstico con la supervivencia históricamente medido en meses a pesar del tratamiento ²⁵. Por lo general se asocia con citogenética de alto riesgo^{12,25}; Los niveles de lactato deshidrogenasa (DHL) pueden estar elevados. La supervivencia parece haber mejorado ligeramente desde la incorporación de fármacos inmunomoduladores e inhibidores de proteasoma en primera línea de terapia ^{24,25}. Se han documentado casos raros de encefalopatía por hiperviscosidad o niveles elevados de amoníaco, en ausencia de afectación hepática ^{11,25}. Se cree que las células plasmáticas de estos pacientes producen cantidades elevadas de amoníaco, aunque el mecanismo no está claro ²⁵ Los niveles de amoníaco y el estado de conciencia del paciente vuelven a la normalidad cuando el mieloma subyacente responde a la quimioterapia. El 5% de los pacientes presentan hepatomegalia y menos del 5% esplenomegalia y menos del 1% presenta adenomegalias¹¹. El derrame pleural y la afectación pulmonar difusa debido a la infiltración de células plasmáticas son raros y generalmente ocurren en enfermedad avanzada.

Alrededor del 5% de los pacientes con MM tienen amiloidosis asociada, que puede manifestarse en forma de síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica²⁴ o hipotensión ortostática.

Se han descrito algunas manifestaciones hemorrágicas relacionados con trombocitopenia, hiperviscosidad, uremia y otras alteraciones de los factores de la coagulación²². En algunos casos se ha asociado a las proteínas monoclonales como responsables por la aparición de anticoagulante lúpico, deficiencia de proteína S y C adquiridas^{11,21}

Hasta un 7% de los pacientes presentan hiperviscosidad^{1,11} en algún momento de la evolución de la enfermedad, definida como una viscosidad sérica mayor a 6 centipoises (cP), con presencia de hemorragia, purpura, alteraciones visuales, síntomas neurológicos, falla cardíaca congestiva²³

2.6 ASPECTOS DE LABORATORIO

MEDICION DE PROTEINA MONOCLONAL

La proteína M es el marcador de la enfermedad. Hasta el 97% de los mielomas tienen algún tipo de componente monoclonal que puede ser detectado por las distintas técnicas diagnósticas¹¹. Mediante electroforesis de proteínas del suero y / o recolección de orina de 24 horas. La proteína M suele presentarse como un solo pico estrecho, en la región gamma, beta o alfa-2 del trazado densitométrico o como una banda discreta y densa en el gel de agarosa . Con poca frecuencia dos M proteínas están presentes (gammopatía biclonal)¹². Se ha establecido que en la mayoría de los casos la proteína monoclonal es mayor de 30 g/L para IgG y mayor de 25 g/L para IgA o mayor de 1 g/24 horas de cadenas ligeras en orina, aunque algunos pacientes con mieloma sintomático tienen concentraciones menores a éstas.³

El mieloma múltiple lo clasificamos según el tipo de inmunoglobulina monoclonal: IgG (50-60%), IgA (30%), IgM (2%), IgD (0.5%) y excepcionalmente IgE. Hasta un 2% es biclonal. El 15% de los casos está formado por cadenas ligeras que pasan a través del riñón y se detectan solo en orina (Mieloma de Bence-Jones)¹², Las células plasmáticas malignas pueden producir cadenas pesadas de inmunoglobulina más cadenas ligeras, cadenas ligeras solas, o ninguna de las siguientes frecuencias en la inmunofijación de suero,

Kappa es el isotipo predominante de la cadena ligera en comparación con lambda, en un factor de 2 a 1, con la excepción de que las cadenas ligeras lambda son más comunes en el mieloma IgD y el mieloma asociado con amiloidosis^{12,24}

La electroforesis de proteínas sérica demostrará una banda o pico localizada en el 82% de los pacientes con mieloma². La adición de inmunofijación de proteínas séricas aumenta la sensibilidad al 93 %. Si, además, se lleva a cabo el ensayo de la cadenas ligeras libres en suero (FLC) o los estudios de proteínas monoclonales en la orina (electroforesis de orina y inmunofijación de orina), la sensibilidad aumenta al 97% o más. Los pacientes que carecen de proteína M detectable por cualquiera de estas pruebas se consideran que tienen "mieloma no secretor". Los niveles normales de las inmunoglobulinas no implicadas estaban presentes en el diagnóstico hasta en el 13%².

En un análisis retrospectivo, los niveles normales de inmunoglobulinas no implicadas se asociaron con mejores resultados clínicos, incluyendo mayor supervivencia sin progresión y supervivencia global, independientemente del tratamiento recibido¹². En otro estudio, los pacientes con mieloma tenían niveles más bajos de IgE que los sujetos normales.¹ Hasta el 20 por ciento de los mielomas se caracterizan por tener expresión solamente de la cadena ligera en el suero u orina, sin expresión de la cadena pesada de inmunoglobulina.²⁰ La incidencia de insuficiencia renal es mucho mayor en el mieloma de cadena ligera, Por lo menos un tercio de estos paciente presentara niveles de creatinina mayores de 2mg/dL.²¹

Aproximadamente el 3 por ciento de los pacientes con MM no presentan proteína M por inmunofijación en suero o la orina en el momento del diagnóstico³. En aproximadamente el 60 por ciento de los pacientes con mieloma que tienen inmunofijación normal ya sea sérica o urinaria pueden tener cadenas libres monoclonales por el método de detección de cadenas ligeras séricas.³ Por lo anterior Se considera que los pacientes con mieloma que tienen inmunofijación normal de suero y orina, así como una relación sérica normal de FLC, tienen mieloma verdadero no secretor²¹. De estos, la mayoría (aproximadamente el 85 por ciento) tendrá proteína M que se puede detectar en el citoplasma de las células plasmáticas neoplásicas por inmunquímica, pero han alterado la secreción de esta proteína. El otro 15% no tiene inmunoglobulina detectable en las células plasmáticas (es decir, mieloma no productor)²⁸. Los pacientes con verdadero mieloma no secretor deben ser monitoreado principalmente sobre la base de pruebas de imagen y estudios de médula ósea.

En cuanto al Mieloma Oligosecretor se presenta del 5 al 10% y se define como aquel aquella enfermedad con ausencia de enfermedad medible en suero u orina mediante los siguientes parámetros,: Proteína M sérica <1 g / dl y Proteína M de orina <200 mg / 24 horas En la mayoría de estos pacientes, se puede utilizar el ensayo de la cadena ligera libre de suero (FLC) para monitorizar la enfermedad, siempre y cuando la relación FLC sérica sea anormal y el nivel FLC involucrado (afectado) sea ≥ 10 mg / dL . Al igual que con el mieloma no secretor, los pacientes con enfermedad oligossecretora también pueden ser monitoreados mediante estudios de imagen y médula ósea, particularmente si los niveles basales de FLC no son medibles (<10 mg / dL) o si existe preocupación acerca de la confiabilidad de Los resultados.²⁸

SANGRE PERIFERICA

Los hallazgos más frecuentes en el frotis de sangre periférica son en fenómeno de rouleaux (> 50%), que describe glóbulos rojos apilados unos con otros formando una agrupación que recuerda por su forma a una pila de monedas.³ por un aumento en la concentración proteica además podemos encontrar leucopenia (20 %) y la trombocitopenia (5 %)²⁹ . Las células plasmáticas monoclonales rara vez se ven en el frotis periférico en pacientes con mieloma; Un recuento de células plasmáticas periféricas absolutas detectables ≥ 100 células / microL ($\geq 0,1 \times 10^9$ / L) se encuentra en aproximadamente el 10 por ciento

Las células plasmáticas monoclonales circulantes se pueden detectar usando un ensayo de inmunofluorescencia o citometría de flujo por aumento de células que expresan CD38 + / CD45-.³ Al igual que las células plasmáticas normales, las células de mieloma expresan CD79a, VS38c, CD138 y CD38¹⁷. En contraste con las células plasmáticas normales, las células de mieloma rara vez expresan CD19. La expresión de CD45 es variable, siendo la mayoría de las células de mieloma típicamente CD45 negativas¹⁷. Aproximadamente el 70 por ciento de las células de mieloma expresarán CD56, que es típicamente negativo en las células plasmáticas normales y en la leucemia de células plasmáticas³. La citometría de flujo multiparamétrica que puede detectar seis o más antígenos (comúnmente CD38, CD45, CD56, CD19, kappa y lambda) se utiliza simultáneamente en muchos laboratorios para identificar y determinar la clonalidad de las células plasmáticas en el mieloma.

La sedimentación de los hematíes es un fenómeno físico en el que fundamentalmente influyen el tamaño y número de las células, la viscosidad del plasma y las fuerzas repelentes entre las cargas negativas de los hematíes⁵ La VSG Detecta los cambios más lentos de las proteínas de fase aguda igual que la VSG²⁹.

BIOPSIA DE MEDULA OSEA

El aspirado y la biopsia de médula ósea son componentes clave en el diagnóstico de MM^{2,3}. La médula ósea de la gran mayoría de pacientes contiene 10 por ciento o más de células plasmáticas clonales. Sin embargo, debido a la participación desigual de la médula ósea, el aspirado de médula ósea y biopsia puede mostrar menos de 10 por ciento de las células plasmáticas en aproximadamente el 4 por ciento de los pacientes.¹² Se puede realizar un diagnóstico de MM en pacientes con menos de 10 por ciento de células plasmáticas clonales en biopsia si se cumplen otros criterios diagnósticos y después de la confirmación histopatológica de un tejido blando o plasmocitoma oseo. Los pacientes asintomáticos que tienen ≥ 60 por ciento de células plasmáticas clonales en la médula ósea tienen un riesgo de progresión a daño de órgano final en los próximos dos años de más de 80¹ y una supervivencia mediana libre de progresión de aproximadamente siete meses^{1,3}. En este contexto, el porcentaje de células plasmáticas clonales en la médula ósea hace el diagnóstico de MM.

CITOGÉNÉTICA

No hay anomalía citogenética única que sea típica o diagnóstica de MM^{5,6}. La mayoría de los tumores de mieloma tienen anormalidades genéticas que pueden detectarse con técnicas genéticas moleculares sensibles, tales como hibridación in situ fluorescente de interfase (FISH). Por el contrario, sólo 20 a 30 % de los pacientes tendrá anomalías citogenéticas detectadas en las células de plasma de médula ósea por cariotipo convencional, debido a un bajo número de metafases en las células de mieloma en dichos especímenes.⁵ (FIGURA 3)

ENSAYO DE CADENAS LIGERAS LIBRES

El ensayo de cadenas ligeras libres (FLC) mide las cadenas de inmunoglobulina ligera kappa y lambda que no están unidas a cadenas pesadas en el suero. La relación normal kappa / lambda FLC es de 0,26 a 1,65. Las relaciones anormales de FLC se observan en trastornos de células plasmáticas clonales cuando hay exceso de producción de un tipo de cadena ligera (kappa o lambda). Hasta el 90 % de los pacientes con MM presentan anormalidades en la relación de las cadenas ligeras.³⁰

Los pacientes con mieloma asintomático por lo demás que tienen una relación FLC de 100 o mayor tienen un riesgo de progresión en los próximos dos años de aproximadamente 80 por ciento.

2.7 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS

Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en casos de sospecha de compresión medular o como parte del estudio de un mieloma smouldering. Es superior a la radiografía convencional sobre todo para la detección de lesiones a nivel pélvico o espinal¹².

Tomografía axial computarizada (TAC) para la valoración de plasmocitomas. Se recomienda el estudio multicorte por su mayor rapidez y menos tasa de irradiación. El patrón de afectación ósea es similar al descrito en la radiología convencional.

Tomografía con emisión de positrones (PET/TAC) que es importante en el contexto de un mieloma smouldering y es útil también en el seguimiento de los enfermos para valorar la respuesta al tratamiento. Tiene una sensibilidad y especificidad al diagnóstico que van de 84% a 92% y de 83% a 100% respectivamente¹². Biopsia en casos de presencia de plasmocitoma.

Estudios de funcionalidad pulmonar, cardíaca, escala de funcionalidad y serologías virales previo a inicio de Quimioterapia^{1,2,3} La determinación de beta-2-microglobulina y de albúmina séricas son necesarias para establecer el índice pronóstico internacional.

2.8 DIAGNOSTICO

Los criterios del Grupo Internacional de Mieloma para el diagnóstico de MM ponen de relieve la importancia del daño en los órganos terminales al realizar el diagnóstico.^{2,3}

El diagnóstico de MM requiere el cumplimiento del siguiente criterio:

Células plasmáticas de médula ósea clonales $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o de tejido blando probado por biopsia - La clonalidad debe establecerse mostrando una restricción de cadena ligera kappa / lambda en citometría de flujo, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. El porcentaje de células plasmáticas de médula ósea se debe estimar a partir de una muestra de biopsia. Aproximadamente el 4% de los pacientes puede tener menos de 10 por ciento de células de plasma de médula ósea, ya que la

afección de la médula puede ser focal, en lugar de difusa, se deberá considerar repetir la biopsia.

Más uno de los siguientes

Daño a órgano blanco. A menudo recordado por el acrónimo CRAB (Figura 4). El daño en el órgano blanco se observa por el aumento del nivel de calcio plasmático, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas. Para ser incluidos como criterios diagnósticos, los cambios en estos factores deben considerarse relacionados con el trastorno proliferativo de las células plasmáticas subyacentes

- Anemia - Hemoglobina <10 g / dL o > 2 g / dL por debajo de la normalidad.
- Hipercalcemia - Calcio sérico > 11 mg / dL .
- Insuficiencia renal - Depuración estimada o medida de creatinina <40 ml / min o creatinina sérica > 2 mg / dL. De éstos, el aclaramiento de creatinina es la medida preferida de la insuficiencia renal porque los niveles normales de creatinina sérica varían según la edad, el sexo y la raza.
- Lesiones óseas - Una o más lesiones osteolíticas ≥ 5 mm de tamaño en la radiografía esquelética, MRI, CT o PET / CT. En ausencia de lesiones osteolíticas, los siguientes no son suficientes marcadores de lesiones óseas: aumento de la captación de FDG en PET, osteoporosis o fractura de compresión vertebral. Cuando un diagnóstico está en duda, la biopsia de la lesión ósea debe ser considerada.³

Presencia de un biomarcador asociado con la progresión casi inevitable al daño en el órgano blanco - ≥ 60 por ciento de células plasmáticas clonales en la médula ósea; La relación de la cadena ligera libre mayor de 100 o más o RM con más de una lesión focal (con hueso o médula ósea).

La mayoría pero no todos los pacientes tendrán una proteína M en el suero u orina. Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes con MM sintomática tendrá una proteína M de menos de 3 g / dL. En MM verdadera no secretora (aproximadamente 3 por ciento de MM), la proteína M no será detectable en el suero ni en la orina con inmunofijación ^{1,3,26}

2.9 PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia de los pacientes con MM es de alrededor de 3 años. Sin embargo, dicha supervivencia es muy variable, de forma que mientras algunos pacientes fallecen a los pocos meses del diagnóstico y otros sobreviven incluso más de 10 años.

Por ello resulta de gran interés la identificación de factores pronósticos que permitan predecir la evolución de la enfermedad y en base a ellos poder efectuar un tratamiento más individualizado.

El pronóstico de los pacientes con mieloma, como en la mayoría de los otros tipos de cáncer, depende de cuatro factores clave: Estadificación (carga tumoral), Factores del paciente, Biología de la enfermedad (agresividad de la enfermedad) Disponibilidad y respuesta a la terapia¹

La clasificación publicada en 1975 por Durie- Salmon³¹ establecía una relación entre la masa tumoral y el componente M a través de modelos matemáticos (figura 5) Utilizando este método, la etapa se determina sobre la base de una medida subjetiva de la densidad de células tumorales en la médula ósea junto con medidas de daño en órganos blanco (insuficiencia renal, anemia, hipercalcemia, lesiones óseas líticas) y la carga de inmunoglobulina. Si bien es un sistema estandarizado para la estadificación de mieloma múltiple, el sistema de estadificación de Durie-Salmon tiene una serie de deficiencias relacionadas con su capacidad para predecir el pronóstico y la supervivencia.

Por otro lado, algunos marcadores bioquímicos tales como la B2M y la proteína C reactiva (PCR) han resultado de mayor utilidad. Así, la B2M aumenta con la masa tumoral y con el deterioro de la función renal, y su incremento se correlaciona con una supervivencia más corta. Los niveles séricos de proteína C reactiva se consideran un fiel reflejo de la concentración de IL-6. La determinación de B2M y PCR constituye una combinación útil para predecir la supervivencia de los pacientes con MM.

A nivel cromosómico los pacientes pueden dividirse en dos grupos: los que presentan cariotipos hiperdiploides, con ganancia de cromosomas, considerados de buen pronóstico; y aquellos con cariotipos no hiperdiploides, con número modal variable (hipodiploide, pseudodiploide, pseudotri o tetraploides), asociados a peor evolución clínica. Además de estas anomalías primarias, existen alteraciones secundarias asociadas a la progresión de la enfermedad: delección 13q o monosomía del cromosoma 13 (45% de los casos), delección de 17p13 (TP53) (8-10%) y alteraciones estructurales del cromosoma 1, particularmente ganancia de 1q y pérdida de 1p (45%), cifra que alcanza el 100% en leucemia de células plasmáticas. En cuanto a alteraciones citogenéticas podemos dividir a los pacientes con mieloma múltiple en tres grupos. (figura 3)

Alto riesgo (20% de los pacientes)

- t(14;16)(q32;q23)
- t(14;20)(q32;q11)
- del(17)(p13)
- del 13q o monosomía 13 en metafase (citogenético)
- Cariotipo complejo

Riesgo intermedio (15%)

- t(4;14)(p16;q32)

Riesgo estándar (65%)

- t(11;14)(q13;q32)
- t(6;14)(p21;q32)

Con el fin de obtener un mejor sistema de evaluación pronóstica, Se desarrolló un sistema de estadificación internacional³¹ (ISS) el nuevo ISS fue desarrollado con complejas técnicas de análisis univariable y multivariable en una población de 10.750 pacientes con MM no tratados previamente. Este estudio reveló que los niveles de albuminemia y beta2-microglobulina son importantes factores de riesgo independientes de mortalidad con los cuales se pudo construir un simple sistema de etapificación:

- Etapa I - B2M <3,5 mg / L y albúmina sérica ≥3,5 g / dL
- Etapa II -Ni etapa I ni etapa III
- Etapa III -B2M ≥5,5 mg / L

La mediana de la supervivencia global de los pacientes con estadios ISS I, II y III fue de 62, 44 y 29 meses, respectivamente. (Figura 6)

El sistema de estadificación internacional revisado incorpora los factores incluidos en la ISS original (beta-2 microglobulina y albúmina sérica), a la vez que añade la información pronóstica obtenida de la lactato deshidrogenasa (DLH) y las anormalidades cromosómicas de alto riesgo detectadas por Interfase hibridación in situ fluorescente (FISH). El R-ISS se desarrolló sobre la base de 3060 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado utilizando esta información, los pacientes fueron estratificados en tres grupos de riesgo con tasas estimadas significativamente diferentes de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (PFS) a los cinco años (Figura 6)

El resultado clínico para los pacientes con mieloma depende de una compleja interacción entre las características biológicas del clon de células plasmáticas y los factores específicos del paciente² La edad y el estado general son dos factores fundamentales, con valor pronóstico independiente. Así, se han descrito medianas de supervivencia de 87 y 54 meses en pacientes menores de 30 y 40 años, respectivamente, frente a medianas de tan sólo 23 meses en pacientes mayores de 70 años,^{1,3} Los pacientes con comorbilidades que limitan su capacidad de soportar el tratamiento tendrán un pobre resultado incluso si el estadio de la enfermedad esta comúnmente asociadas con un buen pronóstico.

El ensayo de cadena ligera libre de kappa / lambda en suero (FLC) es un método sensible para la detección de cadenas ligeras libres en exceso y se usa una relación anormal de Kappa / lambda FLC como marcador sustituto para la expansión clonal. La presencia de una relación anormal (monoclonal) kappa / lambda FLC en el suero se asocia con un riesgo significativamente mayor de progresión de la enfermedad en pacientes con MGUS, plasmocitoma solitario o mieloma ardoroso. La medición de FLC en suero también es un método útil para monitorear pacientes sin proteína M medible en suero y orina y se incorpora en la definición de respuesta completa y estricta.^{3,2,22}

TRATAMIENTO

El tratamiento actual para pacientes con mieloma múltiple se puede dividir en inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), de mantenimiento y cuidados médicos de soporte.^{1,3}

El tratamiento inicial estará condicionado fundamentalmente por la edad, 65 - 70 años, las características clínico-evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y su preferencia. Tras el diagnóstico y la estratificación del riesgo, todos los pacientes deben ser evaluados para determinar la elegibilidad para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT)³³. Cuando se compara con la quimioterapia sola, la quimioterapia intensificada seguida por HCT parece prolongar tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global en pacientes previamente no tratados con mieloma de riesgo estándar. La quimioterapia inicial dada a los pacientes que son candidatos para HCT debe limitar los agentes tales como el melfalán que pueden afectar la recolección de células madre. Desde la década

de 1960 la terapia de elección para pacientes con MM consistió en melfalan y prednisona (MP)³³. Sin embargo con la introducción del trasplante como opción terapéutica se comparó la ciclofosfamida vs melfalan, encontrando una efectividad similar en mieloma pero alta toxicidad en células progenitoras hematopoyéticas para este último medicamento lo que condicionó el uso del MP para pacientes candidatos a trasplante. Posteriormente se utilizó ampliamente la combinación de vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) logrando tasas de respuesta de 45-55%, respuestas completas (RC) menores al 5%, supervivencia libre de progresión (SLP) de 18 meses y supervivencia global (SG) de 3 años³⁴. Con la inclusión los inhibidores de proteasoma e inmunomoduladores se encontraron tasas de respuestas superiores al esquema VAD demostradas en varios ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban Talidomida Dexametasona (TD) 76% vs 52%) y bortezomib dexametasona vincristina (VDT) (tasa de respuesta global 78.5% vs 62.8%, SG a 3 años de 81.4% vs 77.4% y SLP 36.0 vs 29.7 meses)³⁵. Estudios con bortezomib dexametasona en combinación con lenalidomida (R) o ciclofosfamida han demostrado buenos resultados. Ensayos aleatorizados han mostrado beneficios con HCT en comparación con la quimioterapia sobre todo en pacientes con creatinina sérica <2,0 mg / dL HCT en pacientes con insuficiencia renal debe ser abordado con precaución. La dosis de melfalán utilizada como régimen de acondicionamiento debe reducirse a 140 mg / m² en pacientes con creatinina sérica > 2,0 mg / dL.³³

Dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante de células madre hematopoyéticas es un componente fundamental en el Plan de tratamiento en aquellos pacientes de reciente diagnóstico de mieloma múltiple que cumplan con criterios de elegibilidad. Los tipos de trasplante de células madres hematopoyéticas pueden ser autólogo único, tandem (un tratamiento de dosis alta y HCT dentro de los 6 meses posteriores al Primer curso), o un HCT alogénico.³⁵

Las guías de la NCCN para el mieloma múltiple indican que todos los HCT son adecuados en diferentes contextos clínicos³⁵; En general todos los pacientes deben tener buena función hepática, renal, pulmonar. Sin embargo, la disfunción renal no es una contraindicación absoluta. Las series retrospectivas sugieren que la HCT es factible en pacientes con MM y insuficiencia renal dependiente de diálisis, aunque se ha demostrado mayor toxicidad que en comparación a aquellos sin disfunción renal.³³ En la actualidad, cada vez se tienen disponibles, nuevos fármacos de diferentes subclases, inhibidores de

proteasoma de carácter no reversible, derivados de la talidomida y algunos anticuerpos monoclonales que si bien se encuentran aun en estudios clínicos y están siendo aprobados para su uso después de otros agentes terapéuticos en la (Figura 7) se describen los principales esquemas utilizados para paciente con mieloma múltiple que son candidatos a trasplante autólogo y aquella población que no es candidata a trasplante autólogo.

EVALUACION DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En la actualidad, los criterios de respuesta se basan en los definidos por el International

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
Respuesta Completa (RC)	Requiere cada uno de los siguientes: Inmunofijación negativa en suero y orina, y Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas, y < 5% de células plasmáticas en MO
Remisión completa estricta (RCs)	RC como se ha definido previamente, más: Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal, y Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO siendo necesario analizar un mínimo de 3000 células por citometría de flujo multiparamétrico (utilizando cuatro colores)
Muy buena Respuesta Parcial	Componente Monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis, o Reducción del componente monoclonal en suero > 90% más componente monoclonal en orina <100 mg en orina de 24 h
Respuesta Parcial (RP)	Reducción del componente monoclonal en suero >50% y en orina de 24h > 90% o <200 mg en la orina de 24 h Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, se requiere un descenso de >50% en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectada y no afectada en suero Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, y tampoco las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción de >50% en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea >30%) Además de los criterios anteriores, si hubiera plasmocitomas de partes blandas al diagnóstico, éstos deberán haberse reducido más 50% de su tamaño

Categoría de respuesta	Criterios de respuesta
Enfermedad Estable (EE)	No cumple criterios de RC, RCs, VGPR o PR ni progresión de la enfermedad
Enfermedad Progresiva (PD)¹	<p>Incremento de >25% con respecto al nivel más bajo alcanzado de uno o más de los siguientes parámetros:</p> <p>Componente monoclonal en suero (el incremento absoluto debe ser > 0,5 g/dl) y/o</p> <p>Componente monoclonal en orina (el incremento absoluto debe ser > 200 mg en orina de 24 horas) y/o</p> <p>Para los pacientes con enfermedad no medible en suero y orina por componente monoclonal: incremento de >25% de la diferencia entre los niveles de cadena ligera libre afectada y no afectada en suero (el incremento absoluto debe ser >10 mg/L)</p> <p>Incremento de >25% de la infiltración en MO por células plasmáticas (el incremento absoluto debe ser > 10%)</p> <p>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o aumento del tamaño de los previamente existentes.</p> <p>Aparición de hipercalcemia (calcio corregido en suero >11.5 mg/dl) que pueda ser atribuido exclusivamente al mieloma</p>

Tabla 1. Criterios de respuesta al tratamiento (Adaptada de guías NCCN 2017)

RESPUESTA COMPLETA ESTRICTA

La disponibilidad de la determinación de cadenas ligeras libres en suero ha constituido un avance en la definición de respuesta completa desde el punto de vista serológico. Esta determinación se basa en el reconocimiento por anticuerpos específicos de epítomos en las cadenas ligeras que se encuentran ocultos conformacionalmente cuando la inmunoglobulina intacta se encuentra ensamblada

El Grupo Internacional del Mieloma ha añadido este test a los criterios de respuesta del mieloma múltiple³⁷ con incorporación de una nueva categoría de respuesta: la respuesta completa estricta (RCe). Esta respuesta exige, además de la negativización de la IFE y de la ausencia de CP clonales en medula ósea, la normalización del cociente k/l libre. Por tanto, en todos los pacientes con MM que alcanzan respuesta completa con IFE negativa se debe realizar el test de cadenas ligeras libres para definir si se ha alcanzado una mayor calidad de la respuesta. Algunos estudios han demostrado que para su interpretación se debe

tener en cuenta la existencia de bandas oligoclonales³⁸, que se asocian con buen pronóstico y que con frecuencia generan un cociente k/L libre anormal³⁸.

METODOLOGÍA

3.1 OBJETIVO

1. Describir las características clínicas y demográficas, de la población con mieloma múltiple que cumple criterios de respuesta completa tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2015 al 2017
2. Describir las características bioquímicas al ingreso de los pacientes con mieloma múltiple
3. Describir el tipo de respuesta a tratamiento que presento el grupo de pacientes del estudio.
4. Determinar el comportamiento de las cadenas ligeras en pacientes con MM en RC tanto posterior a trasplante autólogo o en tándem como tras tratamiento de quimio-radioterapia

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio retrospectivo observacional, descriptivo de serie de casos en el que se incluyen a los pacientes con mieloma múltiple que recibieron quimio-radioterapia o fueron llevados a trasplante autologo o en tandem y cumplieron criterios de respuesta completa. Estos pacientes fueron atendidos en el instituto nacional de cancerología entre el 1 de marzo del 2015 y el 1 de marzo de 2017.

El área de estudio que busca abarcar este protocolo es la investigación clínica que busca generar nuevos conocimientos sobre procesos patológicos que afectan al ser humano.

HIPÓTESIS OPERATIVAS

Debido a la naturaleza del Estudio (Observacional, descriptivo, Serie de casos) este tipo de hipótesis no aplica.

3.4 DEFINICIÓN DE SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluirán los pacientes cuyos reportes de aspirado y biopsia de médula ósea o biopsia de tejido afectado revisado en el instituto nacional de cancerología hayan sido compatibles con el diagnóstico de mieloma múltiple. A estos pacientes se les aplicarán los siguientes criterios de elegibilidad:

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes Mayores de 18 años
- Haber sido atendidos en el instituto nacional de cancerología por el servicio de hematología
- Pacientes que cumplan criterios de respuesta completa durante los primeros 12 meses de tratamiento

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con mieloma múltiple que no cumplan criterios de respuesta completa durante los primeros 12 meses de tratamiento
- Pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido quimioterapia previa al ingreso al instituto nacional de cancerología
- Enfermedad neoplásica maligna previa a diagnóstico de mieloma múltiple.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por la naturaleza del estudio la muestra esperada aproximadamente será de 60 pacientes.

Se tomarán los datos del expediente de los pacientes que cumplan con criterios de inclusión.

DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES

Teniendo en cuenta la naturaleza de este estudio no se realizarán intervenciones sobre los pacientes incluidos en la muestra.

PROCEDIMIENTOS

Los investigadores revisaran bases de datos de la clínica de mieloma múltiple del Instituto Nacional de Cancerología y se identificarán los pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple

Con esta información inicial se procederá a revisar las historias clínicas de los pacientes correspondientes en el sistema INCANET definir cuáles de ellos cumplen con los criterios de elegibilidad.

3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo. Por ser un estudio donde no se realizaron intervenciones o procedimientos adicionales a los pacientes, se consideró desde la perspectiva ética de riesgo mínimo. Por lo anterior La carta de consentimiento informado no aplica para el protocolo actual.

PLAN DE ANÁLISIS

4.1 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La información correspondiente a las variables del estudio será consignada en un instrumento diseñado para tal fin (Ver hoja de recolección en Anexo 1) y ésta será posteriormente grabada en una base de datos en formato Excel para permitir el alistamiento de las variables para su posterior análisis estadístico.

4.2 CRONOGRAMA

- Marzo-Abril 2017: Revisión del proyecto.
- Mayo 2017: Envío a los Comités. Captura de expedientes.
- Mayo-Junio 2017: Descripción y análisis de la información.
- Julio 2017: Reporte de resultados.

4.3 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables se clasificarán en cuantitativas y cuantitativas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa	Razón	Años Cumplidos
GENERO	Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino

HEMOGLOBINA	Correspondiente al valor de hemoglobina registrado en el cuadro hemático reportado en la historia clínica al momento del inicio del primer ciclo de tratamiento	Cuantitativa	Razón	g/dL
ANEMIA	Disminución en la concentración de la hemoglobina debajo de 10g/L . (IMWG)	Cualitativa	Nominal	Si No
CREATININA	Compuesto generado a partir de la degradación de la creatina Valor reportado en historia clínica antes de inicio de primer ciclo de tratamiento	Cuantitativa	Razón	
FALLA RENAL	Definida como creatinina mayor a 1.73 mmol/l o Más de 2.0 mg/dL	Cualitativa	Nominal	Si No
CALCIO	Valor de calcio reportado al momento del diagnostico	Cuantitativa	Razón	mg/dL
HIPERCALCEMIA	Niveles de Calcio mayor a 11.5mg/dL	Cualitativa	Nominal	Si No
CELULAS PLASMATICAS	Valor de plasmocitos en aspirado de médula ósea reportados al momento del diagnostico.	Cuantitativa	Razón	Porcentaje %
PLAQUETAS	Valor de plaquetas reportado al momento del diagnostico	Cuantitativa	Razón	Mil/mm ³
BETA 2 MICROGLOBULINA	Valor de B2 microglobulina sérica al momento del diagnostico	Cuantitativa	Razón	mg/dL

SEDIMENTACION GLOBULAR	Valor de VSG al momento del diagnostico	Cuantitativa	Razón	Segundos
PROTEINA C REACTIVA	Valor de PCR al momento del diagnostico	Cuantitativa	Razón	mg/L
PLASMOCITOMA	Tumoración de células plásmaticas a niveo oseu o extramedular	Cualitativa	Nominal	Si No
PROTEINA M	Tipo y valor de proteína monoclonal sérica disponible en historia clínica antes de inicio de tratamiento	Cuantitativa	Razón	IgM, IgG, IgA, Cadenas ligeras y será expresada en mg/L
ESTADIFICACION ISS	Se calculará a aquellos pacientes con disponibilidad de albúmina y B2 microglobulia	Cualitativa	Ordinal	I II III
CITOGENETICA	Se revisará si se dispone de la misma	Cualitativa	Nominal	Normal otro
ECOG	Valor asignado en la historia clínica para la clasificación funcional de paciente	Cualitativa	Razón	0-4
AFECCION OSEA	Fractura patológica Compresión medular, Cirugía Ósea o radioterapia	Cualitativa	Nominal	Si No
TIPO DE TRATAMIENTO	Protocolo terapéutico al que ha sido asignado el paciente reportado en historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Tipo de tratamiento
TIPO DE RESPUESTA	Definida en historia clínica por médico encargado de seguimiento*	Cuantitativa	Nominal	Si No

DESENLACES

Para fines del análisis descriptivo se consideran como desenlaces clínicos relevantes:

CATEGORIA DE RESPUESTA	CRITERIOS DE RESPUESTA
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Requiere cada uno de los siguientes: Inmunofijación negativa en suero y orina, y Desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas, y < 5% de células plasmáticas en MO
RESPUESTA ESTRICTA (RCS)²	RC como se ha definido previamente, más: Ratio de cadenas ligeras libres en suero normal, y Ausencia de células plasmáticas con fenotipo patológico en MO siendo necesario analizar un mínimo de 100 células por citometría de flujo.
MUY BUENA RESPUESTA PARCIAL (MBRP)	Componente Monoclonal en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis, o Reducción del componente monoclonal en suero > 90% más componente monoclonal en orina <100 mg en orina de 24 h
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Reducción del componente monoclonal en suero >50% y en orina de 24h > 90% o <200 mg en la orina de 24 h Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, se requiere un descenso de >50% en la diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres afectada y no afectada en suero Si el componente monoclonal en suero y orina no son medibles, y tampoco las cadenas ligeras libres en suero, se requiere una reducción de >50% en la infiltración por células plasmáticas en MO (siempre que la infiltración basal sea >30%) Además de los criterios anteriores, si hubiera plasmocitomas de partes blandas al diagnóstico, éstos deberán haberse reducido más 50% de su tamaño

Tabla 2. Clasificación de las variables

4.4 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un análisis estadístico tipo descriptivo. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a si estas se distribuyen normalmente;

Una vez determinada su distribución se reportaron medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas que presentaron una distribución normal y medianas y rangos intercuantílicos para variables cuantitativas que no se distribuyeron normalmente.

El reporte de las variables cuantitativas se realizó mediante la descripción de frecuencias absolutas y relativas. El análisis se realizara con el programa XLSTAT

RESULTADOS

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda activa utilizando el sistema INCANET para identificar los pacientes con mieloma múltiple. Posterior a la identificación de los casos que cumplían criterios clínicos y bioquímicos de mieloma múltiple se realizó la revisión de las historias clínicas en el sistema institucional INCANET. De los 402 pacientes, fueron excluidos 340. Finalmente, después aplicar los criterios de inclusión y exclusión, ingresaron al análisis del estudio un total de 62 pacientes.

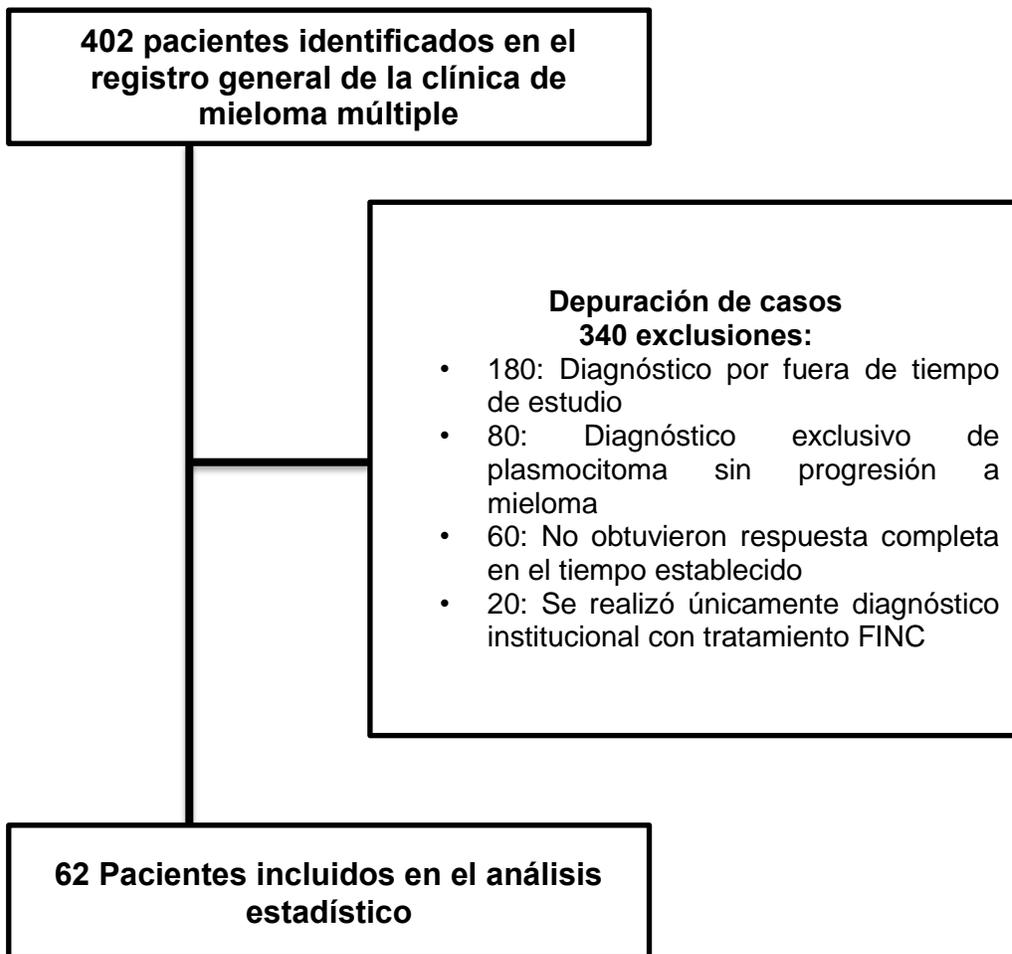


Diagrama 1. Diagrama de inclusión de pacientes

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

EDAD

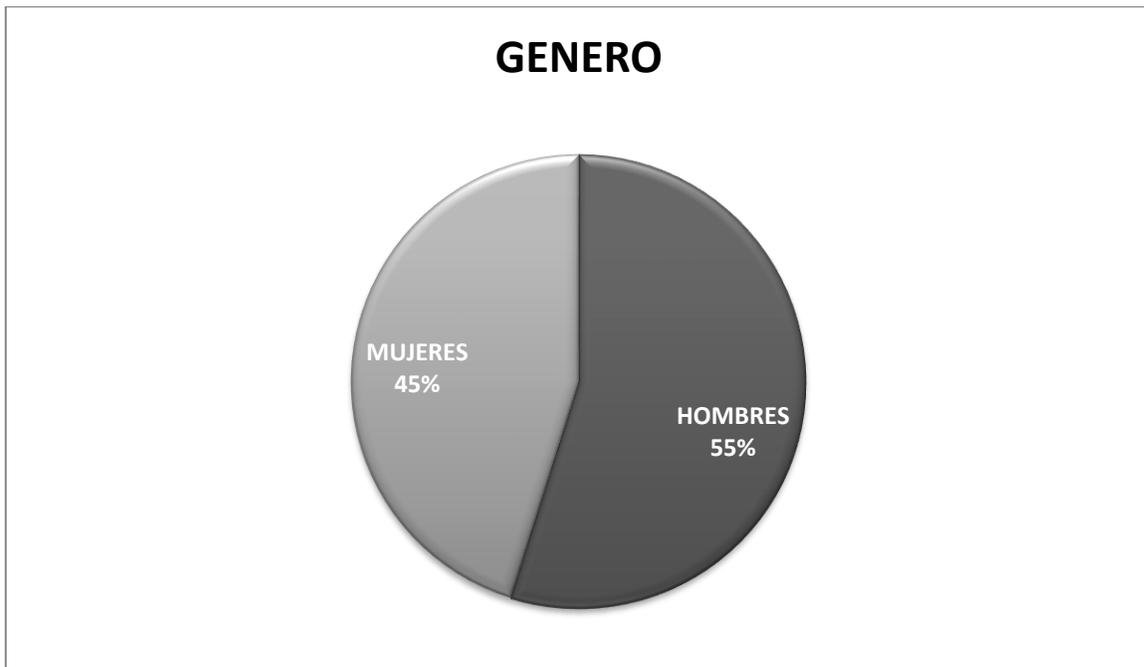
Se incluyeron un total de 62 pacientes, La edad de presentación tuvo una distribución normal, con una media de 58 años (Desviación estándar 17.9). Tal como lo dicta la literatura el mieloma múltiple es una enfermedad de adultos mayores por lo que era esperado que aproximadamente el 50% al diagnóstico tuviera más 60 años de edad, en nuestra población de estudio solo 5 pacientes (9.5%) eran menores de 40 años y solo 2 pacientes (3,5%) se diagnosticaron a edades mayores de los 80 años.

EDAD	MARCA DE CLASE	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
< 40		5	0.09	9.5%
40-50	45	11	0.17	17%
50-60	55	16	0.25	25%
60-70	65	21	0.33	33%
70-80	75	7	0.11	11%
>80		2	0.03	3.5%

Tabla 3. Edad de los pacientes al diagnóstico

GENERO

En general se comenta en la literatura que no existe una predominancia de género en los pacientes con mieloma múltiple, sin embargo se han documentado series en donde existe una mayor prevalencia en el género masculino, en nuestra población de estudio hasta el 55 % pertenecían al género masculino.



Grafica 1. División de la muestra por género

COMORBILIDADES

Un total de 34 pacientes es decir el 54 % presentaba comorbilidades previas al diagnóstico siendo la más prevalente la diabetes mellitus hasta en un 30%, clínicamente

en mas de la mitad de estos pacientes se documentó descontrol glicémico a pesar del tratamiento hipoglucemiante al inicio de tratamiento . Llama la atención que el 15% de los pacientes presentaba eventos tromboticos de predominio a extremidades inferiores al momento del diagnóstico y durante su tratamiento estos tuvieron mayor recurrencia de eventos tromboticos a pesar de tromboprofilaxis secundaria. Otras de las comorbildidades asociadas fueron esclerodermia la cual se presentó en dos pacientes, artritis reumatoide, depresión esquizofrenia solamente documentado en un paciente respectivamente.

ENFERMEDADES	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
Diabetes Mellitus	10	0.30	30%
Hipertensión arterial sistémica	4	0.12	12%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	0.9	9%
Cataratas	4	0.12	12%
Insuficiencia Cardiaca	3	0.9	9%
Trombosis venosa	5	0.15	15%
Otros	5	0.15	15%

Tabla 4. Comorbilidades asociadas al momento de diagnostico

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La sintomatología más frecuente fue fatiga hasta en un 50%, solo un 37% presento dolor óseo al momento del diagnóstico, 5 pacientes (8%) presentaron clínica compatible con síndrome de compresión medular, 2 pacientes (3.2%) refirieron cefalea como síntoma predominante sin embargo uno de ellos presentaba infiltración a nivel de sistema nervioso central y el otro paciente debuto con un plasmocitoma parietal asociado a múltiples lesiones liticas en cráneo. solamente un paciente presento proceso infeccioso a nivel pulmonar al diagnóstico.

AFECCION OSEA

La afección ósea es una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes, por lo que su correcta evaluación y manejo constituye un pilar fundamental en el tratamiento del Mieloma múltiple

La radiología convencional fue anormal en el 95% de los pacientes al momento del diagnóstico. Las lesiones líticas se encontraron en el 80% de los casos, y aproximadamente un 20% presento osteoporosis, Se documentaron fracturas patológicas en 15 pacientes (24%) Los sitios más frecuentemente afectados son el esqueleto axial, cráneo, costillas, húmero y fémur. Otros sitios menos frecuentes fueron clavícula esternón y omoplato. Un total de 50 pacientes (80%) Requirieron de Radioterapia con una dosis de 30-50Gy en campo afectado, 5 pacientes (8%) presentaron compresión medular y 2 pacientes (3.2%) requirieron Cirugía ortopédica.

LESIONES LITICAS

SITIO	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
Fémur	11	13%
Humero	7	9%
Esqueleto Axial	37	46%
Costillas	6	8%
Cráneo	12	15%
Otros	7	9%

Tabla 5. Afección Osea al diagnostico

Se denomina Plasmocitoma ósea cuando afecta al hueso, y plasmocitoma extramedular si no compromete el esqueleto, en nuestro grupo de estudio 31 pacientes (50%) presentaron plasmocitomas de estos 51% se localización a nivel de cuerpos vertebrales siendo la región dorsolumbar la localización más frecuente, hasta el 22% presentaron plasmocitomas femorales, otros sitios como costillas, escapula, mandíbula clavícula y cráneo se vieron afectados en menor proporción, llama la atención que solo dos pacientes presentaron plasmocitomas extramedulares a nivel ganglionar cervical y mama. De estos el 98% se manejó con sesiones de radioterapia a dosis de 30Gy.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Se pudo tener información respecto a los valores de hemoglobina al diagnóstico del total de la muestra. Se consideró que cumplían el criterio diagnóstico de anemia según la

definición de IMWG un total de 16 pacientes (25%). La variable tuvo una distribución normal, con una media de 11.2 (Desviación estándar 10.34).

HEMOGLOBINA	MARCA DE CLASE	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA
< 8.5		8	0.12
8.5-10	9.25	7	0.11
10-12	11	5	0.08
>12		41	0.66

Tabla 6. Valores de hemoglobina al diagnóstico

Del total de la muestra ningún paciente tenía enfermedad renal crónica previo al diagnóstico, solo cinco pacientes (8%) tenían niveles de creatinina mayor a 2 mg/mL. La creatinina resulto tener una distribución no normal, W: 0.46 con una mediana de 1.05 (rango intercuartilico 0.6 – 2.7).

Se tuvo información de calcio al diagnóstico en la totalidad de la muestra solo 9 pacientes (14%) cumplían diagnóstico de hipercalcemia. La media de calcio entre los pacientes fue de 9,6 mg/dL (Desviación estándar 1.2).

En cuanto a la cifra de plaquetas dos tercios de los pacientes presentaba cifras dentro de la normalidad, solamente el 14% presento trombocitosis al diagnóstico en un rango entre 450-950miles/mm³, a pesar de en la literatura no se ha descrito una franca asociación, dos de estos pacientes Tenían diagnóstico de esclerodermia y artritis reumatoide previamente. Ninguno de estos pacientes tuvo asociación con eventos tromboticos durante el curso del estudio. Solamente 5 pacientes presentaron trombocitopenia leve al diagnóstico de la enfermedad, en ningún caso se reportaron eventos hemorrágicos.

El total de la población de estudio tenían reporte de DHL al diagnóstico o antes de la primera quimioterapia. La variable tuvo una distribución normal con una media de 198 (Desviación estándar 117). Solo 5 pacientes tenían esta enzima elevada, frente al punto de corte del laboratorio respectivo.

En cuanto a los valores de sedimentación globular y proteína C reactiva que como ya se mencionó son claros marcadores de inflamación y actividad de la enfermedad se obtuvo

información en el 95% de la muestra documentado valores positivos de sedimentación globular en el 56% y de proteína C reactiva en solamente 8 pacientes.

B2M	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA
1-5-2.5	23	0.37
2.5-3.5	21	0.33
>3.5	18	0.29

Tabla 7. Valores de Beta 2 Microglobulina a al diagnóstico

CELULAS PLASMATICAS EN MEDULA OSEA

Esta variable tuvo una distribución no normal $W:0.90$ ($p=0.03$), con una media de 42%, En dos pacientes reportó una infiltración de 3% y 4% de células plasmáticas en aspirado de médula ósea respectivamente, pero se consideró diagnóstico por tener infiltración difusa en la biopsia de médula ósea. En 6 pacientes no fue posible evaluar el porcentaje de células plasmáticas en el aspirado de medula ósea por fallas en la muestra. Llama la atención que hasta el 57.5% presenta una infiltración cercana al 35%.

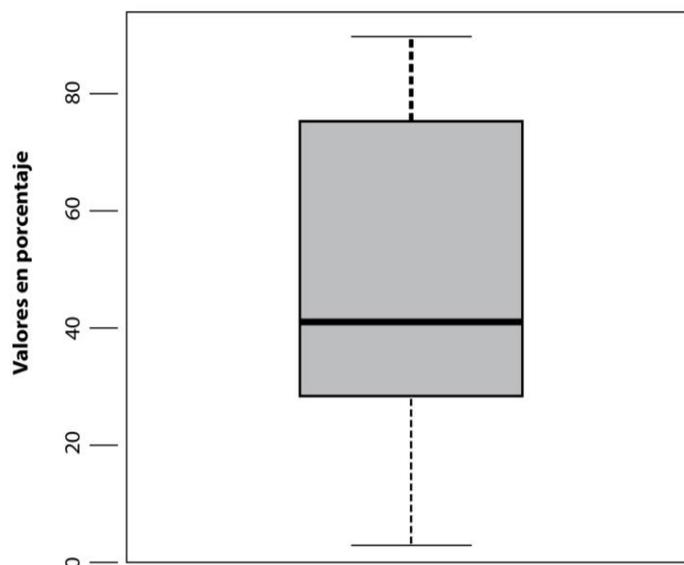


Diagrama 2. Células plasmáticas en médula ósea al diagnóstico

PROTEINA M

Se conto con información respecto a la proteína M del total de la muestra. Entre estos pacientes con disponibilidad de reportes, el 90% presentaron expresión de una paraproteína, distribuidos en los diferentes subtipos que se muestran en la siguiente tabla.

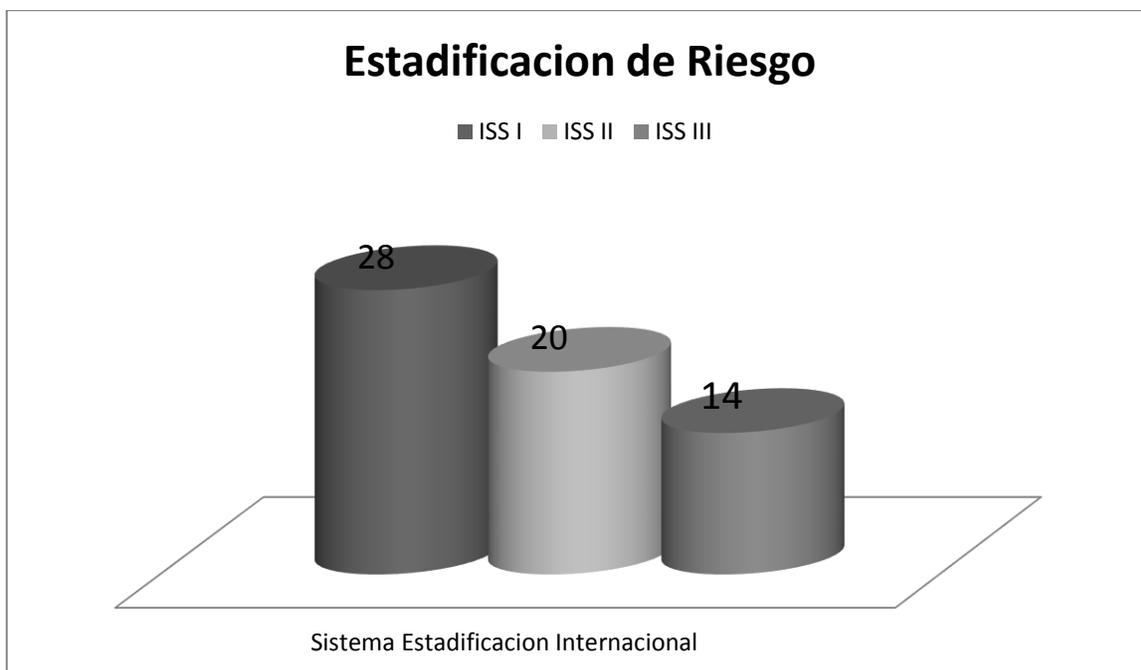
TIPO DE PROTEINA M	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
IgG	25	0.41	40%
IgA	16	0.25	25%
Biclonal	2	0.038	4%
No secretor	5	0.087	9%
Cadenas ligeras	14	0.22	22%

Tabla 8. Tipo de Componente Monoclonal

Se tuvo claridad sobre el tipo de componente M en el total de la muestra. Cerca de la mitad de los pacientes expresaba Inmunoglobulina G. Llama la atención que dos pacientes expresaban tanto IgA como IgG, el 22% de los pacientes fue negativo para inmunofijación sérica pero expresaba cadenas ligeras en orina de estos el 65% (9 pacientes) era cadenas ligeras Kappa y solo el 35% (5 pacientes) expresaron cadenas ligeras lamda. solamente el 9% no expreso proteína M por inmunofijación sérica y urinaria catalogándolo como no secretor.

ESTATIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

La estratificación de riesgo se hizo basada según el Índice Pronóstico Internacional (ISS), el cual utiliza la albúmina y la Beta2 microglobulina. Se estadifico al 100% de los pacientes en base a la disponibilidad de los datos bioquímicos. La mayoría de los pacientes (45%) se ubico dentro del grupo ISS I



Gráficas 2 .Riesgo definido por ISS al diagnóstico

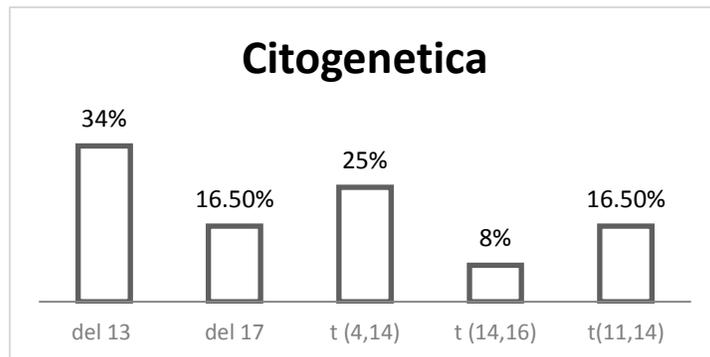
Existe información suficiente para que se recomiende la adopción de tests genético-moleculares en la rutina del estudio de los pacientes con MM. Frente a la clasificación de riesgo citogenético, en nuestro grupo poblacional solamente 4 pacientes no tenían estudio de citogenética disponible, 58 pacientes tenían estudios de cariotipo y 12 estudios de FISH al diagnóstico.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS	FRECUENCIA ABSOLUTA	PORCENTAJE
CARIOTIPO NORMAL	45	77.5%
CARIOTIPO ANORMAL	12	20.5
SIN CRECIMIENTO	1	2%

Tabla 9. Cariotipo y/o citogenética al diagnóstico

Como ya se ha descrito en la literatura prácticamente en todos los casos de mm es posible identificar anomalías citogenéticas cuando son estudiados por FISH (*fluorescent in situ hybridization*). los test de FISH realizados fueron: del13, del17, t(4:14), t(11;14)(y t(14:16), Se encontraron alteraciones en 12 pacientes (20.5%),

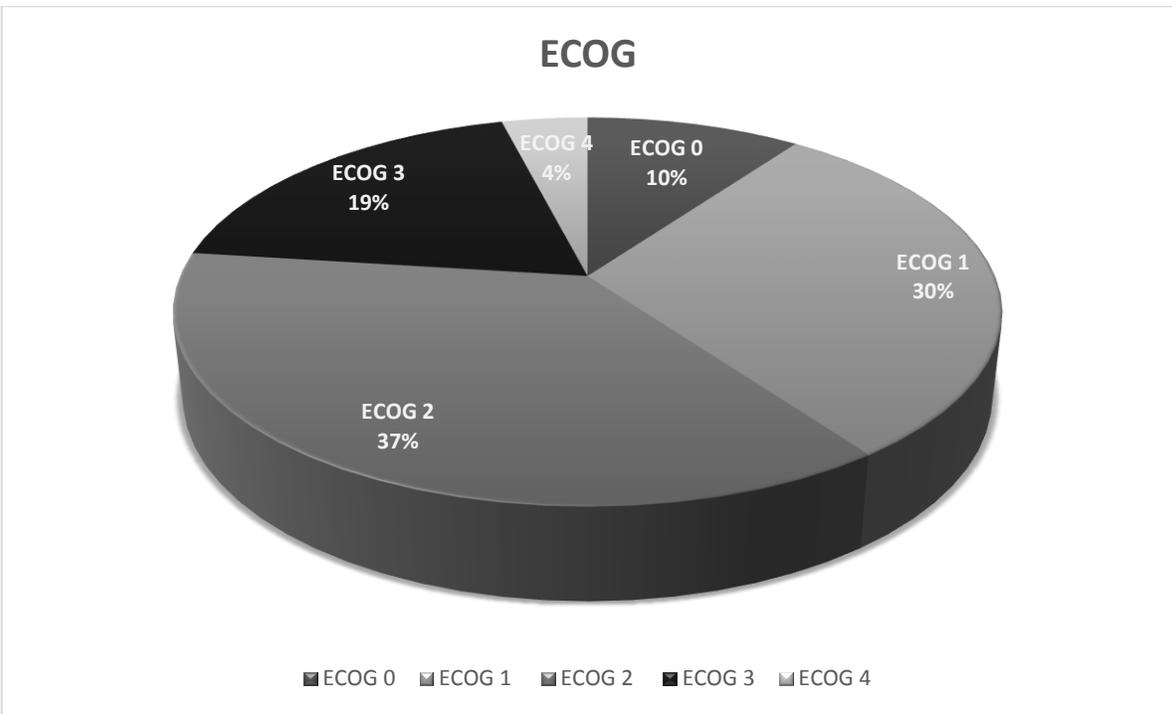
siendo la más común la delección del cromosoma 13 hasta en el 34% de los pacientes. La distribución de las alteraciones citogenéticas se muestra en el grafico 3



Gráfica 3 citogenética al diagnóstico

FUNCIONALIDAD

La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días. Fue diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos, por lo anterior fue la escala elegida para evaluar la funcionalidad. Los datos se tomaron en base a la primera valoración por hematología en el sistema de historias clínicas del instituto nacional de cancerología. La distribución se muestra en la **Figura**



Gráfica 4. Valoración Funcional según ECOG

Aproximadamente el 96% de los pacientes con una funcionalidad aceptable. Solo 4% de los pacientes permaneció encamado el 100% del día y requirió ayuda para todas las actividades de la vida diaria

TRATAMIENTO

Entre los 62 pacientes que se incluyeron en el protocolo de investigación se encontró una gran variedad de esquemas terapéuticos que incluyen diferentes medicamentos y combinaciones de los mismos.

Del total de pacientes llevados a quimioterapia, se indicó esquemas basados en Talidomida Dexametasona hasta en el 72.5% y 27.5 % esquemas basados en otros tipos de medicamentos, Los esquemas empleados fueron: 2 pacientes quimioterapia con VAD (vincristina, Dexametasona y doxorubicina), 2 pacientes melfalan prednisona, 3paciente CyborD (ciclofosfamida, bortezomib y Dexametasona, 6 pacientes Tacydex (talidomida, dexametasona y Ciclofosfamida), dos pacientes se agrado a talidex carfilzomib y un paciente recibió daratumumab.

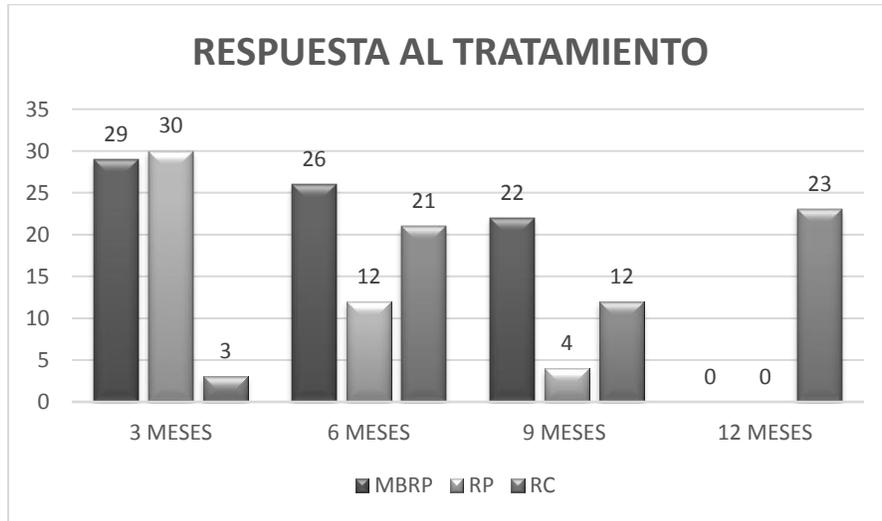
de igual forma asociado a quimioterapia 21 pacientes fueron llevados a trasplante de células hematopoyéticas 90% tuvieron trasplante autólogo y el 10% se llevó a trasplante en tándem con una media de 4 meses entre infusiones de progenitores hematopoyéticos.

QUIMIOTERAPIA	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA	PORCENTAJE
Tali Dexa	45	0.72	72%
VAD	2	0.03	2.5%
MP	3	0.04	4%
TacyDex	6	0.09	9%
Bortezomib	3	0.04	4%
Carfilzomib	2	0.03	2.5%
Daratumumab	1	0.02	2%

Tabla 10. Protocolos de quimioterapia utilizados

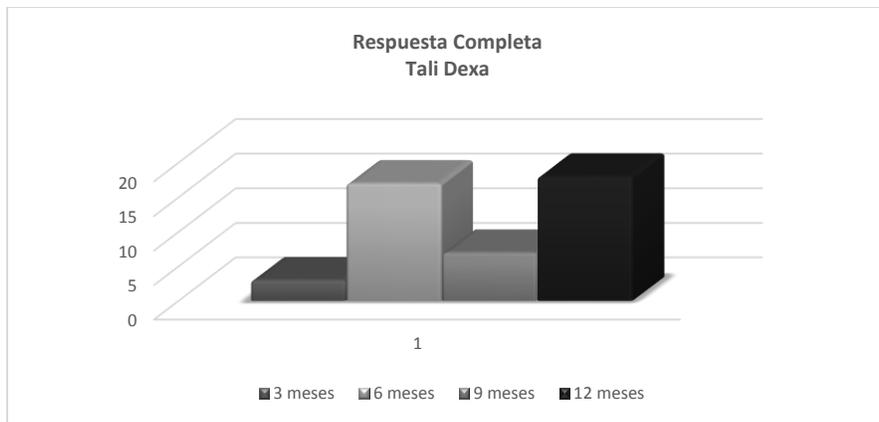
Posterior a la exposición a primera línea de tratamiento, se tuvo valoración de la respuesta en el total de la población a los 3 meses. Se obtuvieron reportes clínicos y de laboratorio disponibles en la historia clínica para poder clasificar la respuesta según criterios actuales, 48.3% alcanzo respuesta parcial y solo 3 pacientes es decir el 4.8% obtuvo respuesta completa, El resto de los pacientes se protocolizan para trasplante autólogo de nuevo se evaluó la respuesta a los 6 meses de tratamiento alcanzando respuestas completas hasta en el 33.8%. Hacia los 9 meses se

documentó respuesta completa en el 19.3 % . Finalmente a los 12 meses se alcanza la mayoría de las respuestas completas hasta en el 37%.



Grafica 5. Tipo de respuesta a tratamiento de primera línea

Al ser el esquema institucional Talidomida Dexametasona evaluamos por separado la respuesta encontrado respuesta completa solamente en 6.6% de los pacientes a los 3 meses, alcanzando respuesta completa en los primeros 12 meses en la mayoría de los pacientes llama la atención que



Grafica 6. Tiempo en establecer respuesta completa con el esquema institucional

RESPUESTA COMPLETA ESTRICTA

El ensayo de las cadenas ligeras libres en suero Freelite es un ensayo nefelométrico que utiliza anticuerpos policlonales que permiten identificar epítomos de la cadena ligera de la inmunoglobulina únicamente cuando ésta se presenta en su forma libre. Por lo tanto puede determinar cuantitativamente los niveles de las cadenas ligeras kappa y lambda, no unidas a cadenas pesadas, y establecer un cociente entre las dos fracciones libres

El Grupo Internacional del Mieloma ha añadido este test a los criterios de respuesta del MM, con incorporación de una nueva categoría de respuesta: la respuesta completa estricta (RCe). Esta respuesta exige, además de la negativización de la IFE y de la ausencia de CP clonales en médula ósea, la normalización del cociente κ/λ libre. Por tanto, en todos los pacientes con MM que alcanzan respuesta completa con IFE negativa se debe realizar el test de cadenas ligeras libres para definir si se ha alcanzado una mayor calidad de la respuesta

Actualmente y para fines de nuestro estudio el intervalo de normalidad para el cociente κ/λ libres admitido de 0.25–1.65mg/l, los falsos positivos que pudieran causar la activación policlonal de los linfocitos B o la disminución del filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal. Así pues, en situaciones de reducción de filtrado glomerular o de activación policlonal, aunque se observan concentraciones más elevadas de cada una de las cadenas ligeras libres, el cociente continúa dentro del intervalo de normalidad.

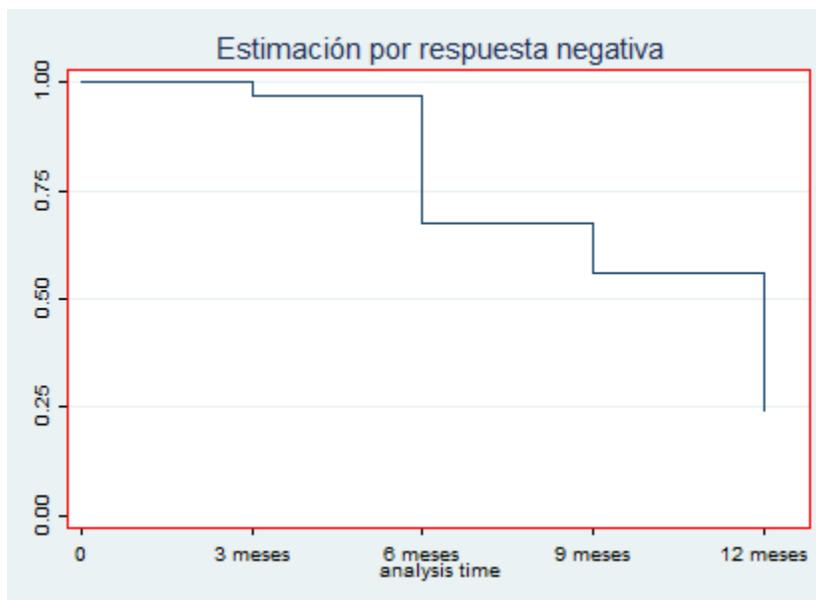
Se obtuvo información acerca del cociente de cadenas ligeras séricas en el 74% de los pacientes incluidos en la muestra. Como ya se menciona el objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia de un cociente de cadenas ligeras libres en suero normal encontrando hasta en el 91.2% pacientes con MM en RC. En nuestro centro solo 4 pacientes de 45, equivalente al 8.8% del total de la muestra analizada presentaron un cociente de cadenas ligeras libres en suero anormal. En todos los casos de cociente anormal, este se encontraba por encima del límite superior, reflejando una sobreproducción relativa de cadenas libres kappa. Finalmente se determinaron el cociente de cadenas ligeras séricas una vez documentada la respuesta completa. Por lo que se presentan los datos en cuestión de tiempo de acuerdo al lapso en el que alcanzaron la respuesta completa inicial.

En cuanto a los pacientes que recibieron Talidomida Dexametasona y trasplante autólogo el 80% logro respuesta completa estricta, de los 32 paciente no trasplantados que recibieron este régimen de quimioterapia el resultado fue negativo en el 60% aproximadamente. Como se describe en la literatura pacientes que recibieron inmunoterapia e inhibidores de proteosoma lograron respuestas completas estricta en el 100% de los casos. Se llevo a seguimiento a 1 año a solamente 5 pacientes que persisten en respuesta completa estricta, 2 de ellos son del grupo de manejo con bortezomib y trasplante autologo de progenitores hematopoyéticos, 3 se encuentran en el grupo de Talidomida Dexametasona solamente, de este grupo solamente un paciente no fue llevado a trasplante autologo.

QUIMIOTERAPIA	TAUCPH	TIPO DE TRASPLANTE	Número de pacientes	Cadenas Ligeras Séricas
Talidomida Dexametasona	Si	Autólogo	10	2 N/A
				8 Negativo
		Tándem	3	2 Negativo
	No		3	1 N/A
				Positivo
				10
		19	Negativo	
VAD	SI	Autólogo	1	N/A
	No		1	N/A
Melfalan Prednisona	SI	Autólogo	1	Negativo
	No		2	Negativo
				N/A
Talidomida Dexametasona Ciclofosfamida	Si	Autólogo	2	Negativo
	No		4	2 Negativo
				1N/A
			1 Positivo	
Esquemas con Bortezomib	Si	Autólogo	2	Negativo
	No		1	Negativo
Esquemas con Carfilzomib	Si	Autólogo	1	Negativo
	No		1	Negativo
Esquemas con Daratumumab	Si	Autólogo	1	Negativo

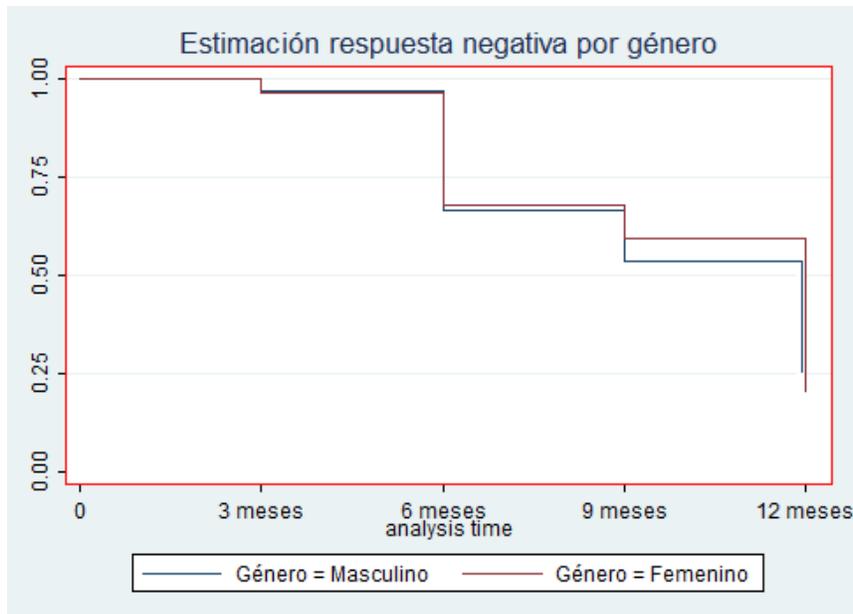
Tabla 10. Valoración de la respuesta estricta de acuerdo al esquema de tratamiento

Con respecto al tiempo en el que se alcanzo la respuesta estricta el 96.77% de los pacientes presentaron que presentaron respuesta completa a 3 meses lograron negativizar el cociente de cadenas ligeras séricas, sin embargo solo el 23.71% de los pacientes presentaron respuesta que presentaban respuesta completa a 12 meses lograron negativizar el cociente de cadenas ligeras séricas. Con un intervalo de confianza del 95% y un error standard de estimación de (2.24-6.09%) Lo que implica que mientras más avanza la línea temporal, menor es la probabilidad de presentar respuesta negativa de cadenas ligeras.



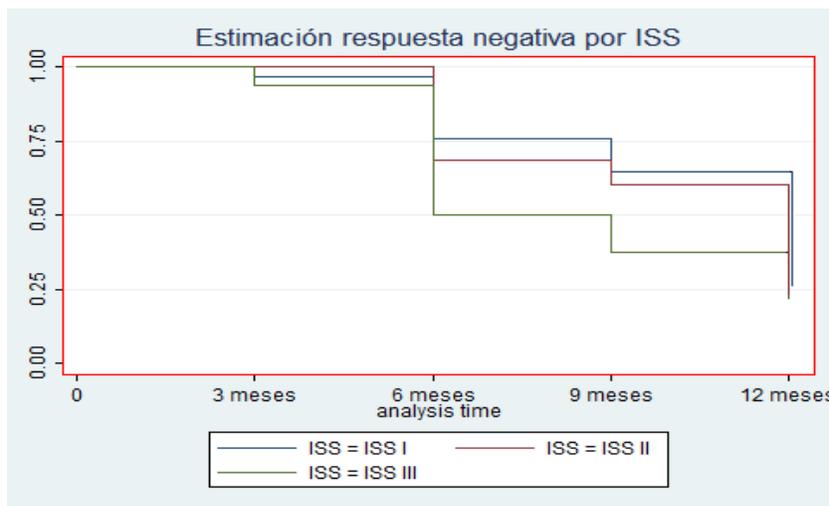
Grafica 7 Estimación de la respuesta completa estricta global

El género masculino y femenino presentó respuesta negativa a los 3 6 9 y 12 meses respectivamente. En cuanto a género no se presentaron cambios significativos el 67% de las mujeres obtuvo respuesta completa estricta a los primeros 6 meses mientras que el 62% de los hombres presento respuesta completa estricta. Con un intervalo de confianza del 95% y un error estándar de estimación de (2.90-8.40%) para el género masculino y (3.51-8.68%) para el femenino.



Grafica 8. Estimación de la respuesta completa estricta de acuerdo a genero

Finalmente en comparativa de acuerdo a sistema de pronóstico internación para mieloma múltiple Para los pacientes que lograron respuesta a los primeros 3 meses el 96.67 % pertenecía al ISS el 68% de los pacientes que presento respuesta a los 6 meses pertenecía al grupo ISS II finalmente el 55.93% lograron respuestas completas estrictas a los 12 meses pertenecientes al grupo ISS III Con un intervalo de confianza del 95% y un error standard de estimación de (3.28-9.38%) para ISS I, (11.59-12.35%) para ISS II, y (6.05-9.76%) para ISS III.



Grafica 9. Estimación de la respuesta completa estricta de acuerdo a ISS

DISCUSIÓN

Se presenta un estudio descriptivo con el objetivo de describir la población con diagnóstico de mieloma múltiple tratada en el Instituto nacional de cancerología durante un periodo de 3 años, e identificar los pacientes que logramos caracterizar en respuesta completa estricta. En nuestro centro la media de edad de presentación de la enfermedad fue de 58 años, levemente más baja que la reportada por la mayoría de las series. En cuanto a la distribución por género, hubo un mayor porcentaje de hombres en la población del estudio, que coincide con los datos publicados por diferentes grupos. Con respecto a las comorbilidades más de la mitad presentaba Diabetes Mellitus y síndrome metabólico previo al diagnóstico esto probablemente relacionado con el gran incremento en la incidencia de estas patologías en la población adulta. Dentro de las características clínicas al momento del diagnóstico, el principal síntoma encontrado fue fatiga. Tal como se documenta en la literatura, la afección ósea fue el evento clínico más prevalente. Respecto a las características clínicas definitorias de mieloma múltiple la presencia de anemia fue reportada en la mitad de los pacientes. Las medianas para calcio y creatinina se comportaron como se describe en otros estudios en la literatura. El 8% de los pacientes tenía enfermedad renal al momento del diagnóstico, sin embargo no es posible comparar esa prevalencia con otros estudios debido a diferencias en los criterios de definición de esa condición; para este estudio se definió según criterios del IMWG (depuración de creatinina calculada 2 mg/dL o Estadio de enfermedad renal) El porcentaje de infiltración en médula ósea estuvo acorde con lo reportado por otros autores, siendo alrededor del 42%. Con respecto al tipo de proteína monoclonal expresada, la distribución entre secretores de IgG, IgA y cadenas livianas fue similar a la descrita en la literatura, sin embargo, el porcentaje de pacientes con mieloma no secretor fue más alto en esta población. Esto puede deberse a que para el tiempo de análisis de esta población, no se disponía de cadenas livianas libres, que permitieran diferenciar la presencia de un verdadero mieloma no secretor. La clasificación de riesgo se hizo mediante el Índice Pronóstico Internacional descrito desde el año 2005. El porcentaje de pacientes con ISS de II y III fue similar a otros reportes, la mayoría de los pacientes en los que se reportó estudio citogenético eran normales.

Durante la última década han ocurrido importantes cambios en el tratamiento del mieloma múltiple que han derivado una mejoría en pronóstico hoy en día sabemos que la inclusión

de inhibidores de proteosoma así como nuevos agentes y algunos anticuerpos monoclonales de baja disponibilidad en nuestro medio tienen un perfil que puede ser de utilidad a futuro en estos pacientes. como ya es bien conocido la RC raramente se alcanza con el uso de quimioterapia convencional. Esta población, a pesar de que la mayoría se trato con el esquema institucional obtuvieron respuestas sumamente alentadoras ya que más de la mitad de los que alcanzaron la respuesta completa logro respuesta completa estricta,

CONCLUSIONES

Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con mieloma múltiple diagnosticados y tratados en el instituto nacional de cancerología son comparables con lo reportado previamente en la literatura. La experiencia sobre el valor pronóstico de la respuesta completa estricta es todavía limitado. A este respecto, existen estudios de paciente con cocientes anormales kappa/lambda de cadenas ligeras en suero anormal que se asoció fundamentalmente a la presencia de bandas oligoclonales en suero

Todo lo anterior plantea una serie de cuestiones aún no resueltas sobre la determinación de cadenas ligeras libres en suero en pacientes con MM en RC: ¿en qué momento es más informativa la determinación?, ¿cuál es el significado de un cociente anormal de cadenas ligeras?. Serán interrogantes que se espera puedan ser respondidas en los siguientes años.

FIGURAS

Nombre	Definición
Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína M,^a pero por lo general con concentración <3.0 g/dL • Sin datos de CRAB u otros indicadores de mieloma activo^b • Células plasmáticas monoclonales en médula ósea <10% y bajo nivel de infiltración en biopsia ósea • Sin evidencia de alguna otra enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B
Mieloma múltiple indolente o asintomático	Enfermedad de un nivel mayor a MGUS: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína M sérica >3.0 g/dL, células plasmáticas en médula ósea entre 10 y 60% (o ambas), pero • Sin datos de CRAB u otros indicadores de mieloma activo
Mieloma activo (sintomático) temprano	<ul style="list-style-type: none"> • >60% de células plasmáticas en médula ósea • Relación >100 de cadena ligera libre^c • >1 lesión focal en la imagen por resonancia magnética
Mieloma activo (sintomático)	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteína M en suero, orina^d o ambos • Plasmocitoma confirmado mediante biopsia o, bien, células plasmáticas clonales en la médula ósea^e • Uno o más rasgos de CRAB, indicadores de daño a órganos o ambos^f

^a Proteína M: proteína monoclonal. Se usan como sinónimos: inmunoglobulina monoclonal, componente M, paraproteína, proteína mieloma, proteína pico o pico M (del inglés *M-spike*).

^b CRAB (por su siglas en inglés): Calcio sérico elevado >10 mg/dL; riñón (disfunción renal), creatinina >2 mg/dL o depuración de creatinina <40 L/min; anemia, hemoglobina <10 g/dL o >2 g/dL menor de la concentración habitual del paciente; *bone disease* (enfermedad ósea), una o más lesiones osteolíticas detectadas mediante radiografías simples, tomografía computada (TC) o tomografía con emisión de positrones (PET).

^c Cadena ligera de una inmunoglobulina que por su bajo peso molecular (22,000 daltons) pueden filtrarse fácilmente a la orina. También conocida como proteína de Bence-Jones.

^d No se requiere una concentración específica para el diagnóstico. Un pequeño porcentaje de pacientes no muestran proteína M detectable en suero u orina, pero sí tienen daño a órgano blanco y mayor celularidad de células plasmáticas en la médula ósea (mieloma no secretor).

^e En caso de realizarse citometría de flujo, la mayor parte de las células plasmáticas (>90%) mostrará un fenotipo "neoplásico".

^f El daño a órganos puede clasificarse como CRAB o, bien, algún otro problema clínico vinculado con la progresión del mieloma, como infecciones recurrentes o neuropatía no relacionada con el medicamento.

Figura 1. Definición de gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS) y mieloma múltiple (MM)³

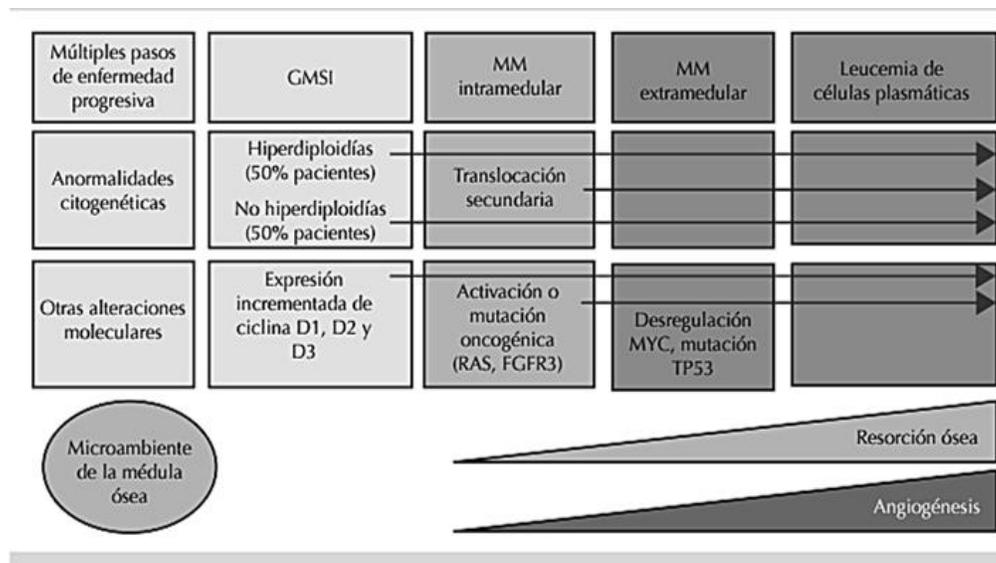


Figura 2. Evolución de gammopatía monoclonal de importancia incierta (MGUS) a mieloma múltiple (MM) y leucemia de células plasmáticas³

Anomalías Citogenéticas en Mieloma Múltiple		
Grupo (%)	Genes	Características clínicas
Hiperdiploide (45)		Pronóstico favorable, IgG-κ Mayor edad Lesiones óseas
No-Hiperdiploide (40)		Enfermedad agresiva, IgA-λ Individuos más jóvenes
Rearreglos de ciclinas		
t(11;14)(q13;q32) (16)	CCND1/IGH	Enf. Favorable; Lesiones óseas
t(6;14)(p21;q32) (2)	CCND3/IGH	
t(12;14)(p13;q32) (<1)	CCND2/IGH	
t(4;14)(p16;q32) (15)	FGFR3-MMSET/IGH	Pronóstico intermedio. Lesiones óseas poco frecuentes
Rearreglos de MAF		
t(14;16)(q32;q23) (5)	IGH/MAF	Enfermedad agresiva
t(14;20)(q32;q11) (2)	IGH/MAFB	
t(8;14)(q24.3;q32) (<1)	MAFA/IGH	
t(6;14)(p25;q32) (2)	IRF4/IGH	Escasa información
Otras alteraciones (15)		Variable

Figura 3. Alteraciones genéticas asociadas a Mieloma Múltiple

<p>Hipercalcemia (Calcio $\geq 11,5$ mg/dL)</p> <p>Insuficiencia Renal (Creatinina ≥ 2 mg/dL)</p> <p>Anemia: hemoglobina 2 g/dL por debajo del límite inferior de la normalidad</p> <p>Lesiones óseas: lesiones líticas u osteoporosis con fracturas por "compresión"</p> <p>Otras: hiperviscosidad (rara), amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (>2 episodios en 12 meses), plasmocitomas extramedulares</p>
<p>CRAB (Calcio, Insuficiencia Renal, Anemia o Lesiones Óseas [Bone])</p>

Figura 4 Manifestaciones clínicas producidas en tejidos y órganos por el proceso proliferativo de células plasmáticas (CRAB)^{1,2}

Tabla 3. Clasificación pronóstica de Durie y Salmon

Estadio	Criterios	Masa tumoral (Células x 10 ¹² /m ²)
Estadio I (A o B)	Todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina > 10 g/dL. • Valor de calcio sérico normal o < 12 mg/dL. • Radiología: estructura ósea normal o plasmocitoma óseo solitario. • Baja producción de componente M con valor de IgG < 5 g/dL y de IgA < 3 g/dL. • Proteinuria de Bence Jones < 4 g/24h. 	< 0,6
Estadio II (A o B)	Sin criterios de Estadio I ni de Estadio III.	0,6 - 1,2
Estadio III (A o B)	Uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Valor de hemoglobina < 8,5 g/dL. • Valor de calcio sérico > 12 mg/dL. • Lesiones óseas líticas avanzadas. • Elevada producción de componente M con valor de IgG > 7 g/dL y de IgA > 5 g/dL. • Proteinuria de Bence Jones > 12 g/24h. 	> 1,2

Clasificación A o B: según valor de creatinina sérica (< o > 2,0 mg/dl)

Figura 5 Clasificación de Durie Salmon³

Estadio	ISS	R-ISS
I	Beta 2 Microglobulina <3.5 mg/L Albumina Sérica > 3.5 g/dL	ISS I con citogenética de riesgo estándar, DHL normal
II	No ISS I o III	No R- ISS I o III
III	Beta 2 Microglobulina >3.5 mg/L	ISS III + citogenética de alto riesgo o DHL elevada

Figura 6. sistema de estadificación internacional y sistema de estadificación internacional Revisado. Adaptado de las guías NCCN 2017

PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE	
ESQUEMAS PREFERIDOS	OTROS ESQUEMAS:
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona • Bortezomib/Doxorrubicina/Dexametasona • Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/Dexametasona • Bortezomib/talidomida/Dexametasona • Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona • Ixazomib/Lenalidomida/Dexametasona • Lenalidomida/Dexametasona
PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES NO CANDIDATOS A TRASPLANTE	
ESQUEMAS PREFERIDOS	OTROS ESQUEMAS:
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/Ciclofosfamida/Dexametasona • Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona • Lenalidomida/ dosis bajas de Dexametasona 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/Dexametasona • Carfilzomib/Lenalidomida/Dexametasona • Ixazomib/Lenalidomida/Dexametasona

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

- Bortezomib
- Lenalidomida

Figura 7. Esquema de tratamiento. Adaptado de las guías NCCN 2017

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. S. Vincent Rajkumar, MD, and Shaji Kumar Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment, MD Mayo Clin Proc. n January 2016;91(1):101-119
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
3. Alvarado-Ibarra, Álvarez-Vera Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE Rev Hematol Mex 2015;16:306-332.
4. Bird J, UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Br J Haematol 2009
5. Mailankody S, Mena E, Yuan CM, Balakumaran A, Kuehl WM, Landgren O. Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2010; 51: 2159-2170.
6. González D, van der Burg M, García-Sanz R, Fenton JA, Langerak AW, González M, van Dongen JJ, San Miguel JF, Morgan GJ. Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma. Blood 2007; 110: 3112-3121.
7. Bladé J. On the «significance» of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):855 -6.

8. Bizzaro N, Passini P. Familial occurrence of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance in siblings. *Haematologica*. 1990;75(1):58-63.
9. Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, D'Agada GP, Konn ZJ, Tapper WJ, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC myeloma IX trial. *Leukemia* 2012; 26 (2): 349-55. 23.
10. Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, Cruz-Gordillo P, Lawrence MS, Auclair D, et al... And Golub TR. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014; 25 (1): 91-101.
11. Kyle R., Gertz M. Witzig T., Lust J., Lacy M., Dispenzieri A., et al... And Greipp P. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1): 21-33
12. Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L And Ascari E. Changing clinical presentation of multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1401– 1405.
13. Munshi NC. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: genetic versus environmental etiologies. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1457-1459.
14. Herrington LJ, Weiss NS, Olshan AF. Epidemiology of myeloma. In: *Myeloma: Biology and Management*. 3rd ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson KC, Eds. Saunders, Philadelphia 2004; pp:117-157.
15. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006c; 15: 2342-2347.
16. Loth TS, Perrotta AL, Lima J, Whiteaker RS, Robinson A. Genetic aspects of familial multiple myeloma. *Mil Med* 1991; 156: 430-433.
17. Landgren O, Zhang Y, Zahm SH, Inskip P, Zheng T, Baris D. Risk of multiple myeloma following medication use and medical conditions: a case-control study in Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006c; 15: 2342-2347
18. Pérez-Andrés M, Almeida J, Martín-Ayuso M, Moro MJ, Martín-Núñez G, Galende J, Borrego D, Rodríguez MJ, Ortega F, Hernandez J, Moreno I, Domínguez M, Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Clonal plasma cells from monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and plasma cell leukemia show different expression profiles of molecules involved in the interaction with the immunological bone marrow microenvironment. *Leukemia* 2005; 19: 449-455.
19. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G, Van Ness B, Chesi M, Minvielle S, Neri A, Barlogie B, Kuehl WM, Liebisch P, Davies F, Chen-Kiang S, Durie BG, Carrasco R, Sezer O, Reiman T, Pilarski L, AvetLoiseau H. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23: 2210-2221
20. Turesson I, Velez R, Kristinsson SY, Landgren O. Patterns of multiple myeloma during the past 5 decades: stable incidence rates for all age groups in the population but rapidly changing age distribution in the clinic. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:225.
21. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney Int* 1995; 48:1347.
22. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8:43
23. Annesley TM, Burritt MF, Kyle RA. Artifactual hypercalcemia in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1982; 57:572.

24. Lee D, Kalf A, Low M, et al. Central nervous system multiple myeloma--potential roles for intrathecal therapy and measurement of cerebrospinal fluid light chains. *Br J Haematol* 2013; 162:371.
25. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013; 162:483.
26. Derenne S, Monia B, Dean NM, et al. Antisense strategy shows that Mcl-1 rather than Bcl-2 or Bcl-x(L) is an essential survival protein of human myeloma cells. *Blood*. Jul 1 2002;100(1):194-199
27. Zhang B, Gojo I, Fenton RG. Myeloid cell factor-1 is a critical survival factor for multiple myeloma. *Blood*. Mar 15 2002;99(6):1885-1893.
28. Larson D, Kyle RA, Rajkumar SV. Prevalence and monitoring of oligosecretory myeloma. *N Engl J Med* 2012; 367:580.
29. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
30. Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111:785.
31. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36:842
32. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412.
33. Nueva Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114:82
34. Shirley L. Rivers, MD; Mary Ellen Patno, PhD . Cyclophosphamide vs Melphalan in Treatment of Plasma Cell Myeloma. *JAMA*. 1969;207(7):1328-1334.
35. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al... And Boccadoro M. Bortezomib-melphalan prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5101-5109
36. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma Version 3.2017
37. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzmann JA, Rajkumar SV, Abraham RS, Hayman SR, et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107:3378–83.
38. De Larrea CF, Cibeira MT, Elena M, Arostegui JI, Rosin˜ol L, Rovira M, et al. Abnormal serum free light chain ratio in patients with multiple myeloma in complete remission has strong association with the presence of oligoclonal bands: Implications for stringent complete remission definition. *Blood*. 2009;114:4954–6.
39. Carlos Fern´andez de Larrea, Abnormal serum free light chain ratio in patients with multiple myeloma incomplete remission has strong association with the presence of oligoclonal bands: implications for stringent complete remission definition

