



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL REGIONAL LIC.
ADOLFO LÓPEZ MATEOS,
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y
SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

Dra. DENISSE OLIVA VÉLIZ FIGUEROA

ASESORES

Dr. JORGE E. TREJO GÓMORA

Dra. ERIKA AÑORVE HERNÁNDEZ

**No. REGISTRO DE PROTOCOLO: 500.2019
CDMX, 2020**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

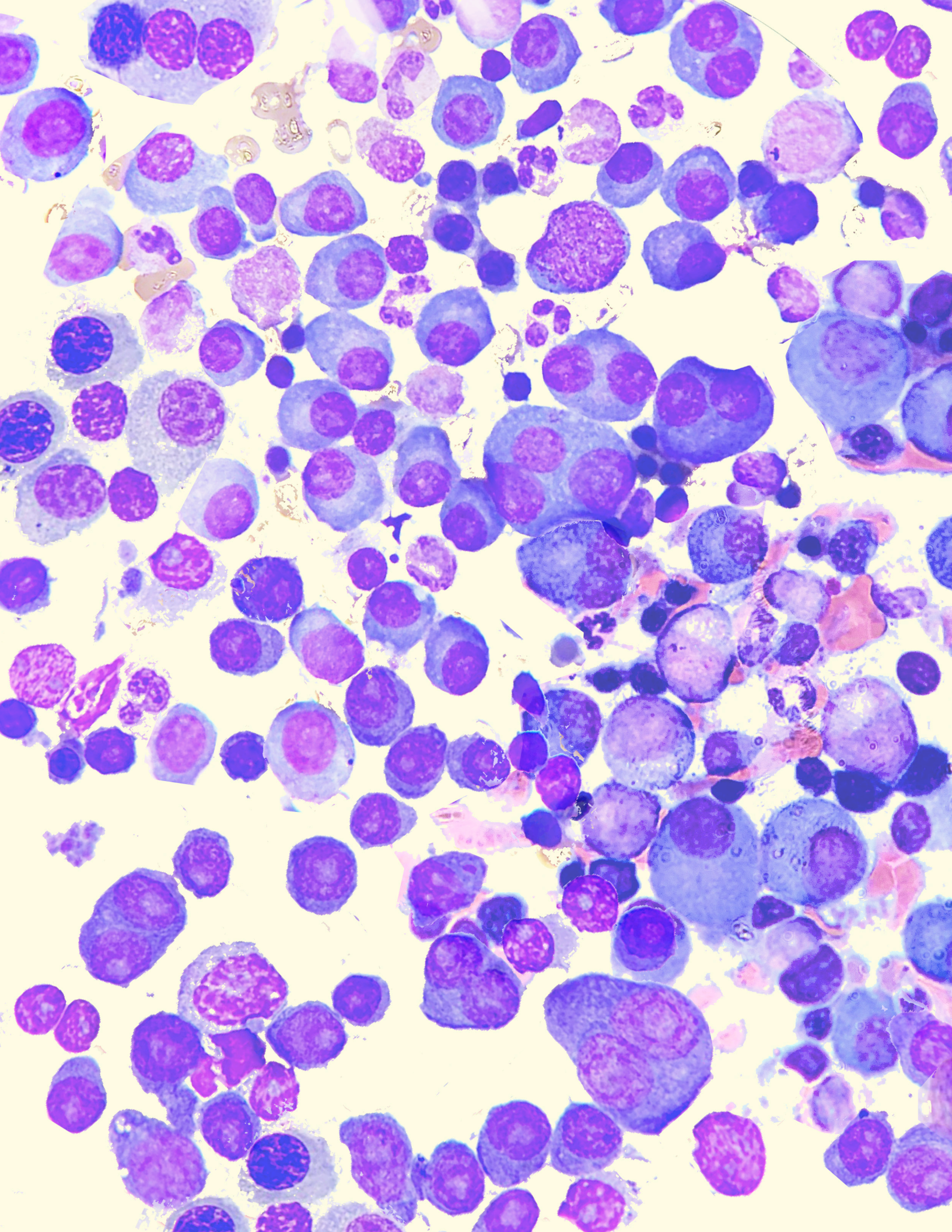


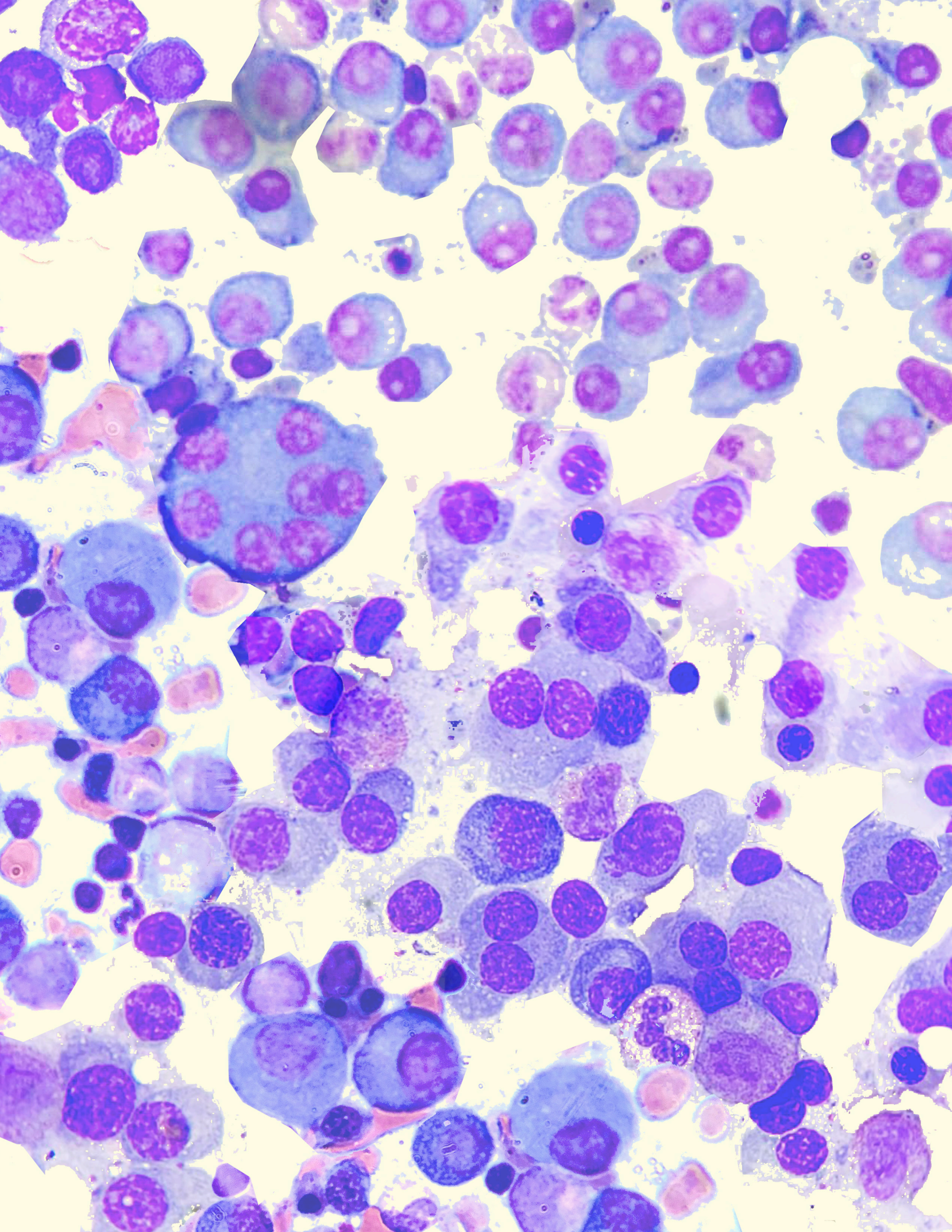
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.





**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

Dr. JULIO CÉSAR DÍAZ BECERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTGACIÓN

Dr. FÉLIX ESPINAL SOLÍS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

Dra. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

Dr. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR

Dra. ÉRIKA AÑORVE HERNÁNDEZ
ASESORA DE TESIS

Dr. JORGE TREJO GÓMORA
ASESOR DE TESIS

**Los grandes conocimientos
engendran las grandes dudas.
-Aristóteles**

I

AGRADECIMIENTOS

A MAMÁ Y PAPÁ:

Gracias infinitas, por todo lo que han sido por mí, para mí y por quien me han enseñado a ser. Todo mi crecimiento personal y profesional es gracias a que ustedes siempre han estado acompañándome, dándome todas las herramientas y el mejor ejemplo para lograrlo, no hay nadie en el mundo a quien le deba más amor, respeto, admiración y agradecimiento que a ustedes dos. No importa la distancia física entre nosotros su amor, consejos y soporte incondicional siempre me acompañan.

Mamá gracias por toda la paciencia que me tienes, por tus cuidados siempre, por tu optimismo infinito y por siempre encontrar una solución para ayudarme a resolver el problema más grande.

Papá gracias por enseñarme a mantenerme firme en mis ideales y a nunca rendirme, por impulsarme a cumplir todas mis metas y por darnos todo desde siempre para nunca dudar que podemos lograr lo que sea y llegar muy lejos.

Los amo inmensamente.

A MI ESPOSO:

Ángel, gracias mi amor por ser parte de mi inspiración todos los días, por hacer hasta lo imposible en todo momento para apoyarme en cada paso, en cada sueño, en cada reto, gracias por el gran significado que ha adquirido nuestro Amor Bonito a lo largo de todos estos años juntos, años en los que hemos crecido de la mano, admirándonos e impulsándonos el uno al otro, aprendiendo de nuestros errores para ser mejores y gracias, mil gracias por creer en mí, incluso cuando yo misma no he sido capaz de hacerlo; dar un paso más en mi vida profesional no sería para nada posible sin todo tu apoyo físico, emocional e intelectual; mi vida contigo es increíble porque te admiro, estoy orgullosa de quien eres y de poder seguir buscando nuevas metas para ambos, siempre siendo el equipo que somos, sin duda eres un ángel en mi vida, literalmente.

Te amo para siempre.

A MIS HERMANOS:

Jorge y Nadia, gracias porque, a pesar de ser la hermanita menor, confían sin condiciones en mí, en mi criterio médico y en mis decisiones, es muy reconfortante saber que aquellos que durante años han sido mis héroes y mi ejemplo, hoy confían en mí y siempre toman en cuenta mi opinión médica antes que la de alguien más, pues me da la satisfacción de confirmar que estoy haciendo las cosas bien.



Gael, gracias por ser quien me inspira a dejarte un buen ejemplo como persona y como profesionalista, saber que quieres seguir mis pasos en la medicina, me hace esforzarme más para que en el futuro te sientas orgulloso de la hermana mayor que tienes.

Los amo.

A MIS SUEGROS:

Toño y Leo. Gracias por formar un hijo tan amoroso, paciente y educado como Ángel, por quererme mucho y hacerme sentir siempre parte de su familia, gracias por apoyarnos y respaldarnos de la forma que lo han hecho, siempre estaremos agradecidos porque son parte fundamental de lo que nos permite crecer personal y profesionalmente.

Los adoramos.

A MIS ASESORES DE TESIS:

Doctora Erika. Debo admitir que al inicio de mi residencia, era muy estresante presentarle una clase o un paciente, pues siendo una excelente internista y hematóloga caracterizada por su inteligencia y compromiso, no podía admitir más que un verdadero esfuerzo de cada residente y temía no hacer el suficiente; hoy agradezco infinitamente sus consejos médicos y personales, el haber aprendido y tener el ejemplo de una excelente médico y persona como usted, pasar del estrés a tener diálogos sobre temas en los que es experta y sentirme muy cómoda dando mi opinión, además de que gracias a la amistad que ha crecido entre nosotras podemos compartir muchas más cosas y eso es invaluable, gracias por todo.

Doctor Jorge. No solo es mi maestro en hematología y en medicina, para mí es un orgullo decir que además es mi amigo; gracias por todos los consejos y enseñanzas siempre, han sido sumamente significativos para mi residencia y mi vida personal; cuando ha sido necesario ha buscado mil formas de recordarme el potencial que ve en mí, siempre estaré agradecida por eso; pese al poco tiempo convivido como adscrito del Hospital, es una de las personas más valiosas que he conocido a lo largo de mi carrera, felicidades por todos los logros hasta ahora y por ser un excelente ejemplo a seguir como profesional de la salud y especialista.

Los quiero mucho.

A MIS PACIENTES:

Agradezco a todos los pacientes que están o han estado a mi cuidado en estos cuatro años de residencia y me han permitido consolidar mis conocimientos médicos, al tiempo que pude ayudarlos a sentirse un poco mejor dando el tratamiento requerido o incluso únicamente escuchando sus necesidades y emitiendo un consejo profesional. Gracias a todos, a los que me dieron palabras o un detalle de agradecimiento y a los que en su desesperación por perder la salud llegaron a ser menos amables, pues todas son experiencias acumuladas que enriquecen mi vida profesional y personal.

RESUMEN

El Mieloma Múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas, una de sus características clínicas más relevantes es la desmineralización ósea, casi todos los pacientes desarrollan osteopenia y lesiones líticas que pueden complicarse con fracturas y dolor óseo severo, resultando en limitación funcional importante. Hasta la fecha no se ha documentado la relación entre alteraciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo con extensión o severidad del daño. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre algunos marcadores óseos séricos y las características de las lesiones líticas en extensión y cantidad, así como la asociación de los estos con fracturas en pacientes con Mieloma Múltiple

Pacientes y Métodos: El diseño del estudio fue de tipo transversal, descriptivo, analítico y de cohorte retrospectiva en pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE diagnosticados y en seguimiento de enero 2015 a junio 2020, se evaluaron el número de meses con dolor previo al diagnóstico de Mieloma, los niveles de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, hormona paratiroidea, inmunoglobulinas, cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda, número de lesiones líticas, tamaño y localización, presencia de plasmocitoma óseo, fracturas al diagnóstico y fracturas presentadas durante el seguimiento. El análisis de los datos se realizó de forma inicial verificando la distribución de la población dentro de la curva Gaussiana y posteriormente se aplicó la prueba de hipótesis T de Student para las variables cuantitativas, con un valor de P considerado como estadísticamente significativo <0.05 .

Resultados: Se incluyeron 33 pacientes con Mieloma Múltiple en el periodo mencionado. En pacientes con fracturas al diagnóstico, se evaluó la relación con los valores medios de DHL (312mg/dl, $p=0.46$), fosfatasa alcalina (99.2mg/dl, $p=0.09$), paratohormona (40pg/dl $p=0.83$), calcio corregido (9.7mg/dl, $p=0.12$), fósforo (3.6mg/dl, $p=0.27$) y magnesio (1.8mg/dl, $p=0.28$), con valores de P sin llegar a ser significativos. Mientras que, en los pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico se obtuvo lo siguiente: DHL (335.6mg/dl, $p=0.69$), fosfatasa alcalina (111.5mg/dl, $p=0.01$), paratohormona (41.6pg/dl $p=0.81$), calcio corregido (9.4mg/dl, $p=0.38$), fósforo (3.1mg/dl, $p=0.35$) y magnesio (1.6mg/dl, $p=0.54$), con significancia estadística para DHL. En el análisis realizado para fracturas durante el seguimiento, un valor medio de 9.3 meses con dolor óseo previo al diagnóstico ($P = 0.006$), una media de lesiones mayores de 3 cm en esqueleto axial de 4.1 lesiones ($P = 0.04$) y las lesiones líticas de huesos planos entre 1 a 2 cm y mayores de 3 cm ($P= 0.01$ y 0.006) se identificaron con significancia estadística. Finalmente en los casos con plasmocitomas óseos, se obtuvieron los siguientes valores: una media de DHL de 303.6 mg/dl ($P=0.5$), fosfatasa alcalina 94.7 mg/dl ($P=0.2$), paratohormona 18.4 pg/dl ($P<0.01$), media de calcio 9.6 mg/dl ($P=0.06$), fósforo de 3.8 mg/dl ($P=0.07$), magnesio con media de 1.8 mg/dl ($P=0.86$), destacando una P significativa para paratohormona.

Conclusiones: Los valores de fosfatasa alcalina y calcio corregido al diagnóstico se relacionaron con fracturas al debut de la enfermedad. El tamaño, cantidad y localización de las lesiones osteolíticas al diagnóstico, se asoció con la presencia de fracturas durante el seguimiento, mientras que valores disminuidos de paratohormona se observaron más frecuentemente en pacientes con plasmocitomas óseos.

Palabras Clave: Mieloma Múltiple, fracturas, plasmocitomas óseos, lesiones líticas, paratohormona.

ABSTRACT

Multiple Myeloma is a plasma cell malignancy, one of its most relevant clinical characteristics is bone demineralization, almost all patients develop osteopenia and osteolytic lesions that can be complicated by fractures and severe bone pain, resulting in significant functional limitation. Up to this date, the relationship between alterations in biochemical markers of bone metabolism and the extent or severity of damage has not been documented. The objective of this study was to determine the relationship between some serum bone markers and the characteristics of osteolytic lesions in extent and quantity, as well as the association of these with fractures in patients with Multiple Myeloma.

Patients & Methods: The study design was cross-sectional, descriptive, analytical and retrospective cohort in patients with Multiple Myeloma within the *Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE*, diagnosed and followed-up from January 2015 to June 2020, the number of months with pain prior to myeloma diagnosis, levels of alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, parathyroid hormone, immunoglobulins, kappa and lambda serum free light chains, number, size and location of osteolytic lesions, presence of bone plasmacytoma, fractures at diagnosis and fractures presented during follow-up were evaluated. The data analysis was carried out initially by verifying the distribution of the population within the Gaussian curve and later, the Student's T hypothesis test was applied for the quantitative variables, with a <0.05 P value considered as statistically significant.

Results: 33 patients with Multiple Myeloma were included in the mentioned period. In patients with fractures at diagnosis, the relationship with the mean values of LDH (312mg / dl, $p = 0.46$), alkaline phosphatase (99.2mg / dl, $p = 0.09$), parathyroid hormone (40 pg / dl $p = 0.83$), corrected calcium (9.7mg / dl, $p = 0.12$), phosphorus (3.6mg / dl, $p = 0.27$) and magnesium (1.8mg / dl, $p = 0.28$), without significant P values. While, in the patients who required surgical treatment, the following was obtained: LDH (335.6mg / dl, $p = 0.69$), alkaline phosphatase (111.5mg / dl, $p = 0.01$), parathyroid hormone (41.6pg / dl $p = 0.81$), corrected calcium (9.4mg / dl, $p = 0.38$), phosphorus (3.1mg / dl, $p = 0.35$) and magnesium (1.6mg / dl, $p = 0.54$), with statistical significance for LDH's P. In the analysis performed to fractures during follow-up, a mean value of 9.3 months with bone pain prior to diagnosis ($P = 0.006$), a mean of lesions greater than 3cm in the axial skeleton of 4.1 lesions ($P = 0.04$) and lytic lesions of flat bones between 1 to 2 cm and greater than 3 cm ($P = 0.01$ and 0.006) were identified statistically significant. Finally, in cases with bone plasmacytomas, the following values were obtained: the mean LDH of 303.6mg / dl ($P = 0.5$), alkaline phosphatase 94.7mg / dl ($P = 0.2$), parathyroid hormone 18.4pg / dl ($P < 0.01$), mean calcium 9.6mg / dl ($P = 0.06$), phosphorus 3.8mg / dl ($P = 0.07$), and mean magnesium 1.8mg / dl ($P = 0.86$), with a significant P for parathyroid hormone.

Conclusions: The values of alkaline phosphatase and calcium corrected at diagnosis were related to fractures at the onset of disease. The size, quantity, and location of osteolytic lesions at diagnosis was associated with the presence of fractures during follow-up, while decreased parathyroid hormone values were observed more frequently in patients with bone plasmacytomas.

Key words: Multiple Myeloma, fractures, bone plasmacytomas, lytic lesions, parathyroid hormone.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	2
HIPÓTESIS NULA	2
ANTECEDENTES	2
MARCO TEÓRICO	5
EPIDEMIOLOGÍA	8
ETIOLOGÍA	9
Exposición Ocupacional y Ambiental	10
Estilo de Vida	10
Presencia de otras Enfermedades	10
Factores Genéticos	11
FISIOPATOLOGÍA	11
Alteraciones Genéticas	11
Defectos Cromosómicos	11
Mutaciones Secundarias	13
Alteraciones Epigenéticas	13
FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ÓSEA	14
Metabolismo Óseo Normal	14
Remodelación Ósea	15
AUMENTO DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA E INHIBICIÓN OSTEOBLÁSTICA EN MIELOMA MÚLTIPLE	17

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	19
DIAGNÓSTICO	21
Evaluación Inicial	21
Estudios Especiales en Suero y Orina	21
Evaluación de las Lesiones Óseas	25
Criterios Diagnósticos	31
PRONÓSTICO	33
TRATAMIENTO	36
Tratamiento de la Enfermedad Ósea	37
Manejo de Pacientes con Mieloma en la Era del COVID-19	38
JUSTIFICACIÓN	41
OBJETIVOS	43
MATERIAL Y MÉTODOS	45
De la Muestra	45
De los Instrumentos	45
Del Procedimiento para la Obtención de Datos	46
Del Análisis de los Datos	47
CRITERIOS DE SELECCIÓN	47
CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
RESULTADOS	51
Frecuencia de Casos	52
Características Demográficas	55
Características Clínicas, de Laboratorio y Gabinete por tipo de Mieloma	56
PRUEBAS DE HIPÓTESIS	74
DISCUSIÓN	79
CONCLUSIONES	85
ANEXOS	87
BIBLIOGRAFÍA	93

INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM), es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación de células plasmáticas, estas células del sistema inmune habitualmente tienen como función la producción de anticuerpos, misma que al alterarse ocasiona múltiples manifestaciones clínicas. En un individuo sano, estas células juegan un papel fundamental en el sistema inmunitario, sin embargo, en el mieloma, existe una alteración de los mecanismos reguladores para el control del ciclo celular, provocando una producción desproporcionada en número y función de las mismas, se puede encontrar un amplio espectro de signos y síntomas, aunque, de forma inicial llega a ser asintomático hasta que genera datos clínicos inespecíficos como astenia y adinamia, posteriormente sin un tiempo definido se pueden presentar en diferentes estadios de la enfermedad: anemia, lesiones líticas que producen dolor, hipercalcemia y daño renal secundario a la acumulación de inmunoglobulinas monoclonales en los túbulos renales.

El daño óseo es una de las alteraciones más frecuentes de la enfermedad y puede condicionar un deterioro funcional significativo. En este estudio, se busca determinar la asociación de marcadores bioquímicos de metabolismo óseo disponibles en nuestra institución (paratohormona (PTH), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), calcio, fósforo y magnesio) como factores pronósticos relacionados a la evolución ósea (fracturas clínicamente significativas y fracturas sólo evidenciadas por tomografía) en los pacientes con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México.

| Planteamiento del Problema

Un alto porcentaje de pacientes con Mieloma Múltiple, presentan daño óseo durante la evolución de la enfermedad; actualmente se valoran con estudios de imagen, en especial con tomografía de dosis bajas, ya que hasta el momento no se cuenta con estudios serológicos que objetivamente se correlacionen con el mismo. Es necesario determinar los marcadores bioquímicos asociados a daño óseo, de forma que, se eviten lo más posible dosis innecesarias de radiación.

| Hipótesis de Investigación

Los niveles por encima del límite superior normal de paratohormona y fosfatasa alcalina total, probablemente se relacionan a la presencia y gravedad de daño óseo en pacientes con Mieloma Múltiple del hospital.

| Hipótesis Nula

Los niveles por encima del límite superior normal de paratohormona y fosfatasa alcalina total, no están relacionados a la presencia y gravedad de daño óseo en pacientes con Mieloma Múltiple del hospital.

| Antecedentes

Una de las características clínicas más relevantes del Mieloma Múltiple es la desmineralización, casi todos los pacientes desarrollan osteopenia y lesiones osteolíticas. Más del 60% de los pacientes presentan fracturas resultando frecuentemente en severa disminución funcional.

“MARCADORES DE PRONÓSTICO ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”

Hasta la fecha no se ha documentado la relación de marcadores bioquímicos como paratohormona, fosfatasa alcalina total, DHL, calcio, fósforo o magnesio, con la presencia de mayor o menor actividad lítica ósea en pacientes con Mieloma Múltiple, la aproximación más cercana encontrada previo al desarrollo de este trabajo, fue del estudio japonés por Kang y Won, denominado *Serum Parathyroid Hormone Is a New Potential Risk Factor in Multiple Myeloma*²⁸, que identificó una asociación de altos niveles de PTH con una menor sobrevida global en estos pacientes. En otros estudios sobre el daño óseo en Mieloma Múltiple, se ha documentado a la medición del telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTX) y los niveles urinarios de telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I (NTx) como marcadores de aumento en la resorción ósea¹⁵.

MARCO TEÓRICO

El Mieloma Múltiple (MM), aunque menos común, también es conocido como Enfermedad de Kahler o Mielomatosis; es una neoplasia de linfocitos B diferenciados/maduros (células plasmáticas), causada por su multiplicación en la médula ósea, también conocida como proliferación plasmática clonal (Figura 1); es típicamente asociada con la secreción parcial y/o completa de inmunoglobulinas monoclonales y una constelación de diferentes signos y síntomas, llevando a destrucción ósea y falla medular¹. Es parte de un grupo de enfermedades que se denominan gammapatías monoclonales, dentro de dicho grupo, la patología más común es la Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI o MGUS por sus siglas en inglés), caracterizada por la infiltración clonal de células plasmáticas en la médula ósea y la secreción de proteína monoclonal; esta patología es asintomática y más de 50% de los individuos que se diagnostican con GMSI han tenido la condición por 10 años o más previo al diagnóstico de la misma; comúnmente precede al desarrollo de mieloma múltiple, con o sin un estado de transición identificado, conocido como Mieloma Múltiple Indolente o Latente (MMI o SMM por sus siglas en inglés). La GMSI progresa a Mieloma Múltiple con una tasa del 1% anual y en términos generales, el 15% de pacientes con GMSI progresarán a Mieloma Múltiple sintomático en un periodo de tiempo de 25 años; mientras que el Mieloma Múltiple Indolente progresa a

Mieloma Múltiple sintomático a una tasa aproximada de 10% por año, durante los primeros 5 años, 3% por año en los siguientes 5 años y 1.5% posterior a eso; esta tasa de progresión es influenciada por la citogenética de cada paciente.³

De acuerdo al Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS (GLOBOCAN) 2018 es la tercera neoplasia hematológica más común después del Linfoma No Hodgkin y las leucemias (*Ver Tabla y Gráfico 1 en apartado de Anexos*), sin embargo, es la neoplasia número uno con componente esquelético como sitio primario de daño. Las células plasmáticas malignas inicialmente residen en la médula ósea, sin embargo también pueden ser encontradas en la sangre periférica o en otros sitios extramedulares sobretodo, en la enfermedad más avanzada.

En la mayoría de los pacientes, estas células producen una proteína monoclonal (inmunoglobulina) también conocida como Proteína M (Figura 2), en 15-20% de los pacientes, las células de mieloma secretan sólo cadenas ligeras libres monoclonales (Kappa o Lambda) y en 3% de los pacientes, dichas células no secretan proteínas monoclonales. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, son provocadas por las proteínas monoclonales, las células malignas o citocinas secretadas; dentro de dichas manifestaciones se encuentran la hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y/o daño óseo con lesiones líticas o fracturas patológicas, que en conjunto se conocen como “síntomas CRAB”, entre otras.²

“MARCADORES DE PRONÓSTICO ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”

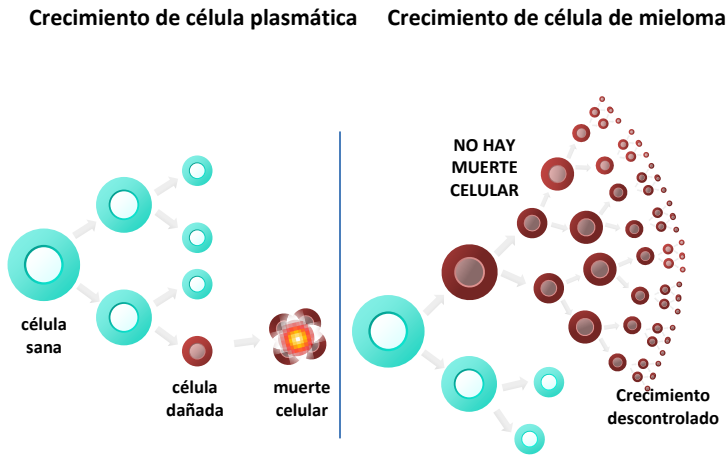


Figura 1. Proliferación Clonal de Células Plasmáticas⁴

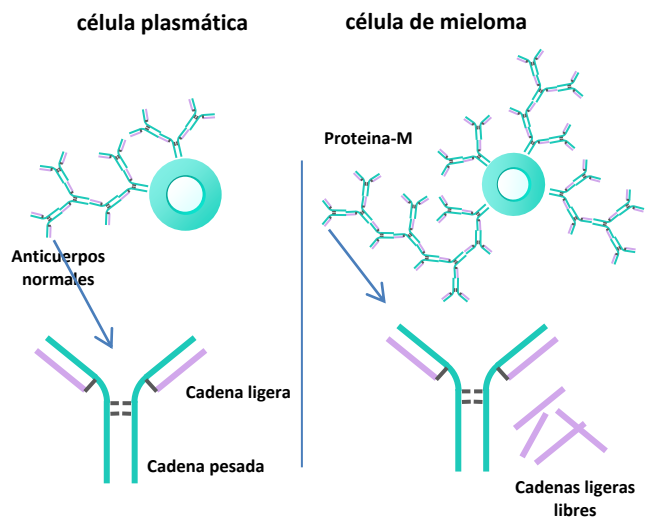


Figura 2. Producción de Proteínas monoclonales⁴

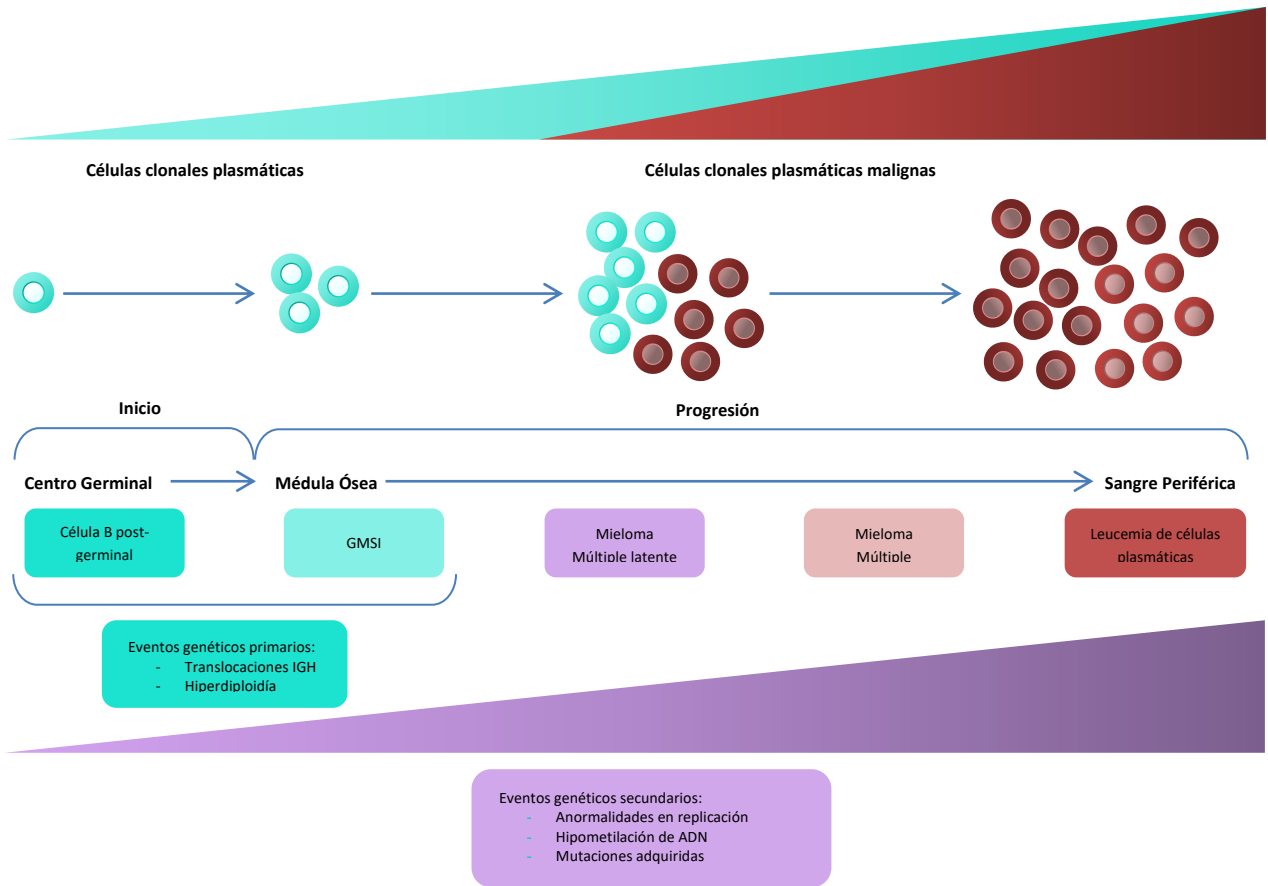


Figura 3. Desarrollo de las Gammopatías Monoclonales.²

| Epidemiología

La prevalencia reportada por la Organización Mundial de la Salud para el 2018 de forma global, fue de 376,005 casos, con una incidencia de casi 160,000 durante dicho año y una mortalidad total de 106,105 con diagnóstico de Mieloma Múltiple; ⁴ se ha reportado una incidencia 2 a 3 veces mayor en individuos de raza negra que en raza blanca, pero menor en asiáticos e hispanos.⁵ La tasa global de ésta es variable; sin embargo, es más alta en los países más desarrollados como Estados Unidos de América (E.U.A.), Europa Occidental y Australia. Se estima que 1.8% de todas las neoplasias malignas corresponden a MM y a poco más del 17% de todas las neoplasias hematológicas en EUA, de los cuales se diagnostican cerca de 32,110 nuevos casos y alrededor de 13,000 pacientes mueren por la enfermedad anualmente; la incidencia más alta en países desarrollados es probablemente debida a la posibilidad de mejores técnicas de diagnóstico. En América Latina, se estima una tasa de incidencia global de 1.7 por 100,000 habitantes. En términos generales el MM es ligeramente más común en hombres que en mujeres, con una media de edad al diagnóstico de alrededor de 69 años, siendo más frecuente desde los 65 a los 74 años.⁶

En México de acuerdo al GLOBOCAN, ocupa el lugar 23 de todos los cánceres, reportando una prevalencia de 5 años en el año 2018 de 3 casos y una incidencia de 1.3 casos por cada 100,000 habitantes respectivamente.⁴ Mientras que de acuerdo a las Guías Mexicanas para Mieloma Múltiple (2010) se ha estimado una frecuencia de la enfermedad de 4.2 – 7.7% de todas las neoplasias hematológicas en mestizos mexicanos;⁷ de acuerdo a lo reportado por el Poder

Legislativo Federal, un aproximado de 2,000 a 2,200 nuevos casos son diagnosticados al año en nuestro país,⁸ en donde además se ha identificado una presentación bimodal de la enfermedad en cuanto a grupo etario afectado: el primero en pacientes de 30 a 40 años (30% de los casos) y el segundo en mayores de 60 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 58 años aproximadamente.^{8,9}

En el año 2015 se realizó un estudio por el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) que fue publicado por la Gaceta Mexicana de Oncología; en donde consultaron diferentes fuentes de datos correspondientes a los sistemas de salud privados y públicos, reportándose una cifra de 2,569 casos, con una prevalencia de 2.12 por 100,000 habitantes dentro de los cuales 1,169 murieron durante el año del estudio; así mismo hubo una incidencia de 1,407 casos con una tasa calculada de 1.16. En cuanto a la edad se observó un crecimiento exponencial de casos en los pacientes mayores de 50 años con una incidencia de 1,130 casos, mientras que los menores de 20 años presentaron como era de esperarse una menor incidencia, con 23 nuevos casos en el 2015. Respecto de la presentación clínica del Mieloma Múltiple en dicha población estudiada, se encontraron las siguientes características de importancia: el 47.57% de los pacientes presentaron fracturas patológicas, el 78.70% debutó con dolor óseo y únicamente un 28.60% con hipercalcemia.¹⁰

| Etiología

La causa precisa que desencadena la enfermedad es desconocida, sin embargo se han estudiado diversos factores potencialmente relacionados. La edad avanzada, historia familiar, sexo masculino, raza negra y factores genéticos se han descrito como algunos de los factores de

riesgo, además de algunos factores ambientales como la exposición a benceno, exposición a productos del petróleo, radiaciones ionizantes y pesticidas; mientras que el tabaquismo y obesidad se encuentran probablemente menos relacionados pero se han mencionado.¹¹

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL Y AMBIENTAL. Se ha documentado mayor incidencia en individuos que han estado expuestos a DDT, pesticidas, ácido fenoxiacético (herbicida), clorofenoles y exposición a animales (ovejas, caballos, vacas lecheras). Los bomberos también se consideran con mayor riesgo con aproximadamente 50% de riesgo aumentado, de igual forma trabajar como estilista se asocia con un riesgo aumentado para MM de aproximadamente 40%; y finalmente la exposición a Benceno se ha encontrado ligeramente asociada a un riesgo incrementado.¹¹

ESTILO DE VIDA. El sobrepeso y la obesidad parecen ser factores de riesgo para Mieloma Múltiple, sin embargo la asociación inversa entre actividad física y MM, no demostró significancia estadística, tampoco el tabaquismo ha demostrado asociación significativa, pero se ha encontrado como factor protector al consumo de alcohol particularmente el consumo de vino tinto.¹¹

PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES. Existen diversos meta-análisis en busca de enfermedades previas como factores de riesgo para MM, sin embargo no se ha encontrado en los mismos asociación con Infección por Virus de Hepatitis C, Síndrome de Sjögren primario, Artritis Reumatoide, Psoriasis y Polimiositis/Dermatomiositis; mientras que se evidenció una ligera asociación con Diabetes Mellitus tipo 2, sin alcanzar la misma significancia estadística. Sin

embargo si se ha encontrado un aumento significativo para Mieloma Múltiple en los pacientes con Anemia Perniciosa y Espondilitis Anquilosante.¹¹

FACTORES GENÉTICOS. Se han reportado algunas familias con dos o más integrantes en primer grado con MM, además el riesgo de Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto y de mieloma en familiares de primer grado de pacientes con Mieloma Múltiple documentado se encuentra elevado 2-4 veces más. Se han identificado múltiples alteraciones genéticas que podrían estar relacionadas al desarrollo de estas patologías, incluyendo genes implicados en el desarrollo y la función de células B y células plasmáticas;¹² así como loci asociados con mayor mortalidad en pacientes ya diagnosticados; varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que podrían activar a MYC (protooncogenes asociados con progresión de MM) también se han identificado.¹¹

| Fisiopatología

Las células plasmáticas se desarrollan de una Célula Madre Hematopoyética que atraviesa por diferentes etapas de maduración en la médula ósea y órganos linfoides secundarios a célula B y eventualmente a célula plasmática. En la médula ósea, las células B inmaduras se someten a la recombinación V(D)J de las cadenas de inmunoglobulinas, lo que genera sus diversas inmunoglobulinas. La célula B con el complejo IgH-IgL (que es un receptor de la célula B) en la superficie celular migra a los órganos linfoides secundarios como los nódulos linfáticos y el bazo; en dichos órganos la célula B se somete a varios procesos que resultan en la producción de anticuerpos que tienen una alta afinidad por antígenos específicos y con diferentes propiedades funcionales (es decir diferentes inmunoglobulinas). Se requieren rupturas del ADN

de doble cadena en los loci de la inmunoglobulina para la recombinación y la hipermutación somática, sin embargo dichas rupturas de ADN pueden fusionarse con otras que ocurren en alguna parte del genoma y dar lugar a fusiones aberrantes del ADN y traslocaciones cromosómicas, la mayoría de esas alteraciones no tienen consecuencias ya que esas células no tienen progenie; sin embargo las traslocaciones que involucran oncogenes específicos pueden dar a la célula posibilidades de reproducción, lo que puede provocar patologías como la GMSI, MMI y eventualmente Mieloma Múltiple. Así, las traslocaciones cromosómicas son el posible evento inicial de algunos casos de MM; una alternativa potencial como evento inicial son las aneuploidias, con hiperdiploidia como la entidad más frecuente.

ALTERACIONES GENÉTICAS. El Mieloma Múltiple es clínica y biológicamente heterogéneo con múltiples alteraciones genéticas propuestas como causa de mielomagénesis, como ya mencionamos las alteraciones genéticas más relacionadas son las aneuploidias y las traslocaciones, no existe un evento que marque la transición de GMSI o MMI a MM, sin embargo pacientes con algunas alteraciones epigenéticas incluyendo metilación del ADN o expresión de micro ARN tienen una mayor posibilidad de progresión.

DEFECTOS CROMOSÓMICOS. Las traslocaciones que involucran el IGH (gen que codifica las cadenas pesadas de inmunoglobulinas) y un grupo de genes acompañantes de forma recurrente como el NSD2, FGFR3 y CCND1 (codifica Ciclina D1), representan una importante clase de eventos primarios identificados en GMSI, MMI y MM. La traslocación t(11;14), que es encontrada en 14% de todos los pacientes con MM resulta en la mayor expresión de CCND1, siendo su producto la Ciclina D1 importante para la progresión del ciclo celular. La traslocación t(4;14) es encontrada en 11% de los pacientes con MM y permite la sobreexpresión de NSD2 lo

que resulta en desregulación epigenética. El tiempo medio de progresión de MM latente a MM es menor en pacientes con t(4;14) -28 meses, que en pacientes con t(11;14) -55 meses. La hiperdiploidia es la forma más frecuente de aneuploidia en este padecimiento, los pacientes con hiperdiploidia es menos probable que presenten una traslocación primaria de IGH, pero un pequeño número de pacientes con una traslocación IGH más hiperdiploidia se han identificado. En una serie reciente de pacientes con MM se identificaron las alteraciones cromosómicas en donde se documentó aproximadamente un 14% de pacientes tenía 47-50 cromosomas, 38% tenía más de 50 cromosomas; la hiperdiploidia se caracteriza por trisomías simultaneas de algunos de los cromosomas: 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 en estos pacientes, a pesar de esto, las trisomías 3 y 5 se han reportado asociadas con buen pronóstico, mientras que la trisomía 21 se asocia a mal pronóstico, así mismo el mal pronóstico conferido por t(4;14) parece ser cancelado por la simultaneidad de la trisomía 3 y 5. En términos de ploidia, los pacientes que hipodiploidia tienen el peor pronóstico, seguidos de los pacientes con pseudodiploidia e hiperdiploidia.^{2,13}

MUTACIONES SECUNDARIAS. Las mutaciones más frecuentes en pacientes con MM son en KRAS (en 23% de los pacientes), NRAS (20%), FAM46C (11%), DIS3 (11%) and TP53 (8%); estas mutaciones pueden afectar diversas vías de señalización celular. Una de las características importantes para el mieloma de alto riesgo, son las mutaciones en el gen TP53, que codifica para la proteína de supresión tumoral p53; típicamente cuando se afectan los dos alelos de dicho gen o cuando se relaciona con deleciones del brazo corto del cromosoma 17 (del17) se espera el más terrible pronóstico en los pacientes de reciente diagnóstico.¹⁴

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS. Los defectos epigenéticos estudiados en MM incluyen alteraciones en la metilación del ADN, estructura de la cromatina y desregulación de micro ARN

(miARN); los niveles de hipometilación están elevados en MM, sugiriendo que eso podría formar parte del desarrollo de la enfermedad. La vía JAK-STAT es importante en MM para regular la sensibilidad a citocinas y así la sobrevida.

| Fisiopatología de la Enfermedad Ósea

Una de las características clínicas del MM es la presencia de lesiones óseas líticas, casi todos los pacientes desarrollan osteopenia o lesiones osteolíticas que resultan en fracturas patológicas y dolor óseo severo, destacando que pese a la destrucción del hueso, no se inicia un proceso de formación ósea como sería esperado.

El desarrollo de las lesiones líticas es atribuible a dos eventos cardinales: el aumento de resorción ósea causada por la estimulación para la formación de osteoclastos y su actividad; mientras que a su vez este aumento se acompaña de disminución de la función de los osteoblastos, resultando en un desbalance del remodelamiento óseo con aumento de la resorción ósea y una disminución en la formación de hueso; estas afirmaciones se basan en estudios a pacientes con MM y lesiones óseas, que demuestran que hay una disminución de marcadores de formación ósea, como fosfatasa alcalina y osteocalcina junto con aumento de marcadores de resorción ósea.¹⁵

METABOLISMO ÓSEO NORMAL. El tejido óseo se clasifica en dos tipos: trabecular o esponjoso y cortical o compacto: el cortical compone el 75% de todo el esqueleto teniendo una función protectora, mientras que el esponjoso es el 25% y su función principal es el reservorio

de células hematopoyéticas al mismo tiempo que brinda una gran superficie para el recambio mineral óseo; ambos tipos de hueso se componen principalmente de minerales orgánicos (calcio y fósforo) y una matriz orgánica, por su parte los osteoclastos activamente resorben hueso produciendo iones hidrógeno que movilizan los minerales de la matriz, mientras que los osteoblastos sintetizan la misma y controlan la mineralización de la nueva matriz sintetizada.¹⁶

La concentración plasmática de calcio, fósforo y magnesio es dependiente del balance neto de la resorción y formación ósea, la absorción intestinal y la excreción renal; las principales hormonas implicadas son: paratohormona (PTH), 1,25 dihidroxi vitamina D y calcitonina.

REMODELACIÓN ÓSEA. Los osteoclastos son los mediadores más importantes de resorción ósea surgiendo de precursores hematopoyéticos derivados del linaje de macrófagos, los osteoclastos activados resorben hueso y son regulados por su formación y actividad, hormonas sistémicas y factores locales producidos en el microambiente óseo. El microambiente de la médula ósea juega un papel muy importante en la formación y activación de los osteoclastos. Los dos mayores estimulantes de la formación de osteoclastos son el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y el ligando de receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL). RANKL se expresa por los osteoblastos, las células T activadas y las células del estroma de la médula ósea; y se une a su receptor RANK que se expresa por los precursores de osteoclastos, condrocitos y osteoclastos maduros; la unión de RANKL a RANK promueve la maduración de los osteoclastos así como su activación y previene su apoptosis. La secreción de RANKL por las células del estroma de la médula ósea y los osteoblastos también es inducida por la mayoría de factores osteotrópicos como la Hormona Paratiroidea (PTH), 1-25 dihidroxi vitamina D y las prostaglandinas. Glucocorticoides, IL-1B, TNF-a, IL-11 y la prostaglandina E2

también inducen la expresión de RANKL, mientras que TGFβ disminuye la expresión de RANKL. La osteoprotegerina, como RANKL un miembro de la súper familia del receptor del factor de necrosis tumoral, es un receptor soluble de RANKL y por lo tanto inhibe la diferenciación y resorción de los osteoclastos. La proporción entre Osteoprotegerina y RANKL regula la actividad y formación de osteoclastos (Fig. 4).

Los osteoclastos inducen la resorción ósea por medio de la secreción de proteasas, disolviendo la matriz y produciendo ácido que libera minerales óseos (calcio y fósforo) en el espacio extracelular bajo el borde en cepillo de los osteoclastos; este último forma un sellado hermético que funciona como un lisosoma extracelular para degradar el hueso, lo que explica porque la adherencia del osteoclasto a la superficie del hueso es crítica para el proceso resorptivo del hueso. Por lo tanto los agentes que pueden afectar la adherencia del osteoclasto a la matriz ósea pueden ser efectivos para el tratamiento de las lesiones líticas. Los osteoblastos por su parte, se disponen en la superficie ósea para sintetizar la parte orgánica de la matriz ósea así como la mineralización con fosfato cálcico proveniente del torrente sanguíneo de la misma, son estimulados por la PTH.¹⁵

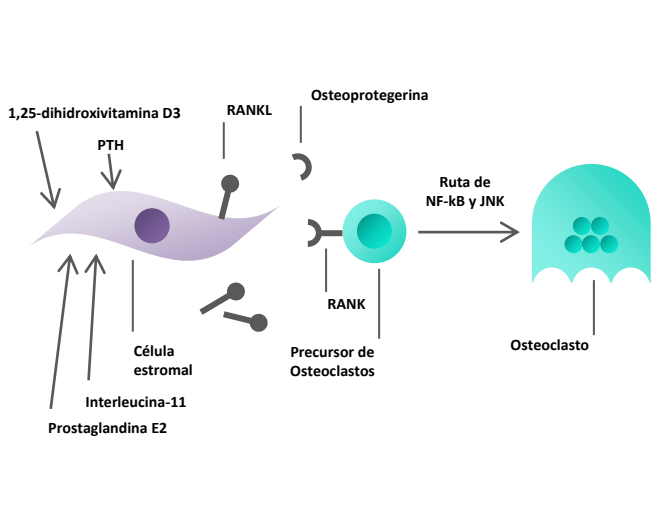


Figura 4. Formación de Osteoclastos y RANKL¹⁵

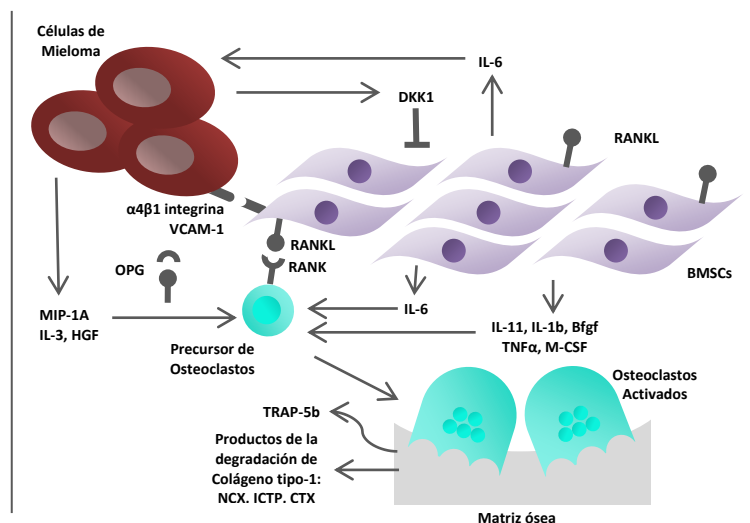


Figura 5. Microambiente en Mieloma Múltiple¹⁵

| Aumento de la Actividad Osteoclástica e Inhibición Osteoblástica en Mieloma Múltiple

En el Mieloma Múltiple la destrucción ósea es mediada por los osteoclastos más que por las células tumorales; los osteoclastos se acumulan únicamente en las superficies de resorción ósea adyacentes a las células de MM, el número de osteoclastos no está aumentado en áreas que no se encuentran involucradas con células tumorales, a pesar de que la resorción ósea en MM esta aumentada, la formación de hueso esta suprimida, por lo que las lesiones en estos pacientes son puramente líticas. La adherencia de células de mieloma a las células del estroma de la médula ósea y osteoblastos promueve a un incremento desproporcionado de RANKL, M-CSF y otras citocinas que activan a los osteoclastos como IL-6, IL-11, IL-1B, TNFs y bFGF, al mismo tiempo, la producción de osteoprotegerina se suprime (Fig. 5); múltiples factores que aumentan la actividad Osteoclástica en MM se han descrito, los principales candidatos son IL-6, MIP-1a, RANKL, IL-1B.

Se han hecho observaciones con respecto a la enfermedad ósea y su poca mejoría pese a un adecuado control de la enfermedad, se ha demostrado que esto es debido a que los osteoblastos de pacientes con MM son más susceptibles a la apoptosis inducida por TNF-alfa, dentro de otros factores asociados a este fenómeno que bloquean la vía WNT de la cual depende la maduración de osteoblastos, se encuentra un factor inhibidor de osteoblastos, conocido como dickof 1 (DKK1) secretado por las células plasmáticas clonales, la Interleucina-3 (IL-3) que se encuentra elevada en pacientes con MM, actúa como un mediador bi-funcional

incrementando la formación de osteoclastos y suprimiendo la diferenciación de osteoblastos, mientras que la Interleucina-7 (IL-7) que también se encuentra elevada, es otro potencial inhibidor de la diferenciación Osteoblástica (Fig. 6).¹⁵

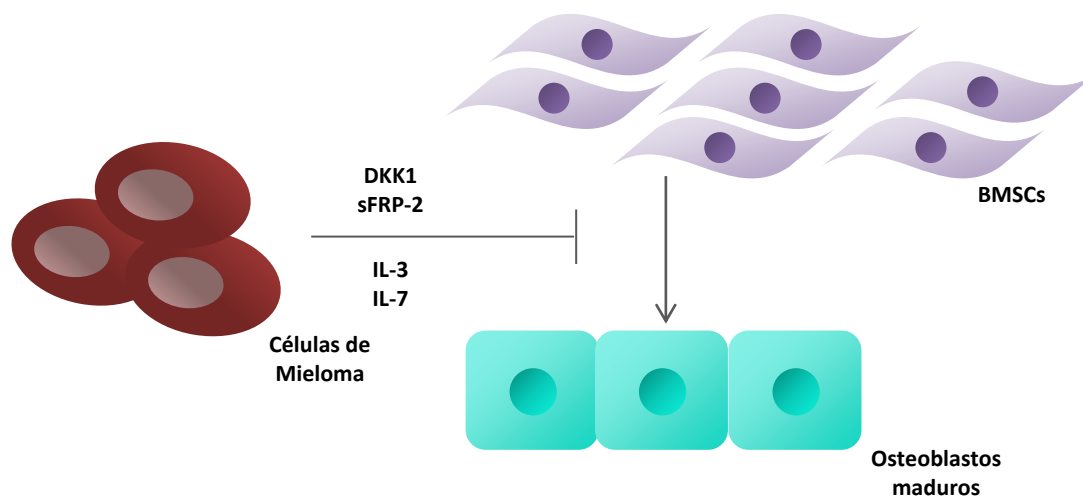


Figura 6. Mecanismo propuesto de inhibición osteoblástica en Mieloma

En cuanto a los marcadores óseos, pueden clasificarse en dos tipos: aquellos de formación y resorción. Los marcadores de formación incluyen los siguientes: fosfatasa alcalina (valores elevados sugieren la diferenciación de osteoblastos, como parte del proceso de remodelado óseo que puede ser por crecimiento en los niños, recuperación de fracturas, metástasis Osteoblásticas, etc.), osteocalcina y propéptidos carboxi terminal del procolágeno tipo I; mientras que los marcadores de resorción comprenden: fosfatasa ácida resistente al tartrato, piridinolina y deoxipiridinolina libres, hidroxiprolina, telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTx) y niveles urinarios de telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I (NTx); de los cuales el CTx y NTx urinario son las herramientas más sensibles para estimar el incremento de resorción ósea en MM y pueden ser útiles para identificar a pacientes con riesgo aumentado de actividad ósea.^{15,18} Otros marcadores bioquímicos que deben considerarse debido a su significado en la homeostasis ósea, son el calcio (la hiper calciuria en 24 horas es una

manifestación de la presencia de resorción ósea activa) y la paratohormona (PTH) que promueve la resorción, actuando directamente sobre los osteoblastos dado que estas células tienen receptores específicos para dicha hormona, por lo tanto los osteoblastos expresan RANKL, activando así la diferenciación de osteoclastos.^{17,18}

| Manifestaciones Clínicas

Como se mencionó previamente, algunas de las manifestaciones clínicas de mieloma con consecuencia de la expansión de células plasmáticas, proteínas monoclonales y de la producción de citocinas. Dentro de los signos y síntomas inespecíficos e iniciales se encuentran: la pérdida ponderal, astenia y adinamia, sin embargo, el dolor óseo es el síntoma más frecuente, este se localiza generalmente a nivel lumbar, torácico, pelvis o parrilla costal. Dentro del resto de manifestaciones se pueden documentar las siguientes:

- **Síndrome anémico:** Anemia normocítica normocrómica o macrocítica con índice de producción eritrocitario disminuido. Es de origen multifactorial, debido a la reducción de eritropoyetina circulante, la presencia del ligando Fas en la superficie de las células plasmáticas que activa la apoptosis de progenitores eritroides, invasión masiva de la médula ósea y el efecto diluyente de la hiperproteinemia plasmática. El efecto de macrocitos se relaciona al fenómeno de rouleaux (aglutinación de eritrocitos) y a la presencia de células plasmáticas en la sangre periférica.¹⁹
- **Síndrome de Hiperviscosidad:** es menos frecuente que en la Macroglobulinemia de Waldenström, causada por el alto peso de las proteínas IgM debido a que esta última cuenta con una configuración pentamérica, lo que provoca disminución de la

circulación; por lo general, se requieren valores por arriba de 3g/dL de IgM para la presencia de este síndrome, la gravedad de esta manifestación reside en el riesgo elevado de presentar eventos vasculares cerebrales o trombosis periférica.

- **Infecciones recurrentes:** ocasionadas por la presencia de hipogammaglobulinemia o por inmunoglobulina IgM que aunque se encuentra elevada en cantidad, es deficiente en cuanto a funcionalidad, existe una susceptibilidad aumentada a infecciones por encapsulados y bacilos gram negativos.
- **Alteraciones del sistema nervioso:** A consecuencia de lesiones nerviosas por invasión tumoral o por lesiones óseas con compromiso nervioso, con mayor frecuencia radiculopatías. La polineuropatía periférica sensorial o sensitivomotora, simétrica y distal es rara en el momento del diagnóstico; sin embargo es frecuente en aquellos con coexistencia de amiloidosis y el síndrome de POEMS, así como en pacientes tratados con neurotóxicos como talidomida o bortezomib.
- **Insuficiencia renal aguda o crónica:** como consecuencia de la alta producción de proteína monoclonal, las cadenas ligeras se pueden acumular en el riñón, en individuos con MM en donde la capacidad de filtración de dichas cadenas se encuentra excedida, por lo que se genera acumulación de las cadenas ligeras en el segmento distal de la nefrona, donde dichas cadenas se pueden combinar con la proteína de Tamm-Horsfall (también conocida como uromodulina) y precipitarse para formar cilindros obstruyendo así la nefrona y resultando en insuficiencia renal. Los pacientes con MM también pueden desarrollar amiloidosis, que no solamente afecta al riñón sino también al corazón y otros órganos. Finalmente la insuficiencia renal puede ser provocada también por hiperviscosidad e infiltración de células de plasmáticas.²

- **Daño óseo:** Más del 60% de los pacientes con MM desarrollarán daño óseo durante el curso de la enfermedad; las consecuencias clínicas de la destrucción ósea debida a la proliferación clonal son: osteoporosis, lesiones líticas y fracturas patológicas. La presencia de estas deterioran de forma importante la calidad de vida, generando dolor crónico e incapacidad funcional, las lesiones líticas característicamente muestran destrucción del hueso, no muestran datos de remodelado óseo, por lo que no se espera observar mayor densidad alrededor del hueso como en las lesiones osteoblásticas.^{20,21}

| Diagnóstico

EVALUACIÓN INICIAL. El diagnóstico inicial en todos los pacientes deberá incluir historia clínica y exploración física dirigidos, y los siguientes estudios basales para diferenciar MM sintomático del asintomático: Biometría hemática completa con diferencial, frotis de sangre periférica, pruebas de función renal, medición de proteínas en orina, medición de electrolitos, albumina, globulinas, DHL, prueba cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y Beta-2 microglobulina (básicos para la estadificación inicial).³

ESTUDIOS ESPECIALES EN SUERO Y ORINA. Se deberá realizar una electroforesis de proteínas en suero (EFPS) que es aquella en donde se cuantifica a las proteínas monoclonales (Figura 7), mientras que la inmunofijación en suero (IFS) sirve para obtener información más específica sobre el tipo de proteína M presente, de donde se conoce que la proteína monoclonal más documentada en términos generales es la IgG con 55% de frecuencia e IgA con 25% (Figura 8). De no contar con las mediciones en suero, se recomienda realizar una

recolección de orina de 24 horas para medir la proteinuria total, así como electroforesis de proteínas en orina e inmunofijación en orina. La medición de cadenas ligeras libres en suero no forma parte de los estudios obligados al diagnóstico de acuerdo a la NCCN, sin embargo permite documentar mayor información sobre todo en aquellos pacientes con MM oligosecretor o en amiloidosis de cadenas ligeras; además de ser necesario el índice kappa/lambda para documentar respuesta completa según los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG), por lo que de contar con disponibilidad es imperativa su realización. Una vez que se ha cuantificado la proteína M, es importante usar el mismo examen en los estudios posteriores para asegurarse de una cuantificación y seguimiento precisos.

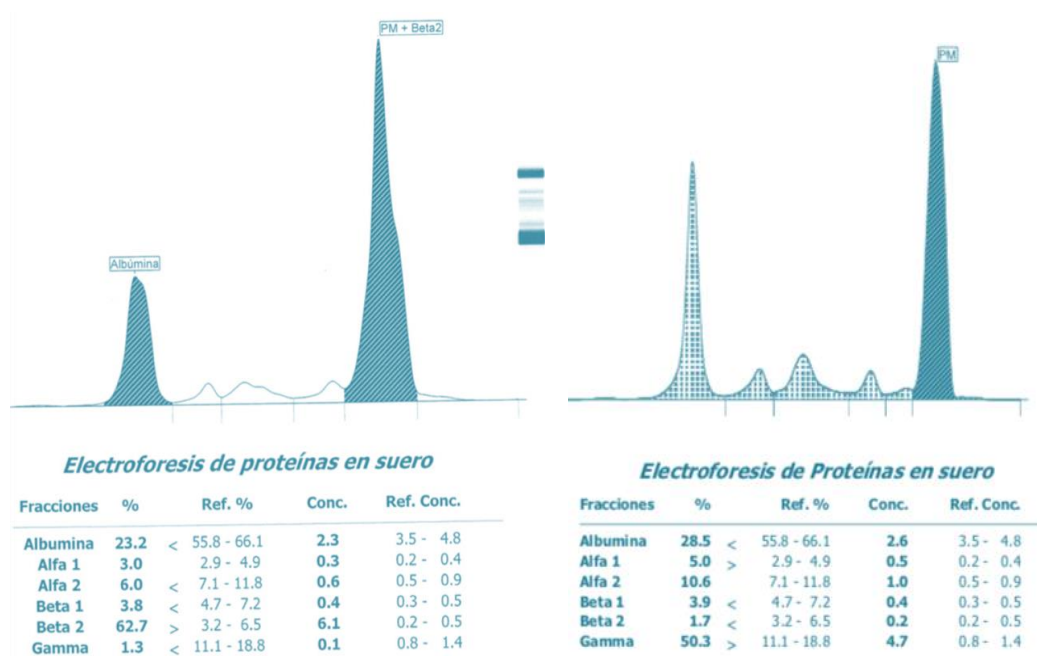


Figura 7. Ejemplo de Electroforesis de proteínas, de dos pacientes distintos (parte de la población estudiada): en A se observa un pico monoclonal en la región Beta2, mientras que en B observamos el PM en la región Gamma.

“MARCADORES DE PRONÓSTICO ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”

COMMENTS:	FASTING:			
Test Name		In Range	Out of Range	Reference Range
IMMUNOFIXATION, SERUM Interpretation		SEE BELOW		No Monoclonal Proteins Detected
Immunofixation studies revealed ONE BROAD IGA LAMBDA monoclonal protein(s) migrating in the BETA-2/ANODAL GAMMA region.				
COMMENTS:	FASTING:			
Test Name		In Range	Out of Range	Reference Range
IMMUNOFIXATION, SERUM IFE Interpretation		SEE BELOW		No Monoclonal Proteins Detected
Immunofixation studies revealed TWO IGG LAMBDA (ONE TRACE) monoclonal protein(s) migrating in the GAMMA region.				

Figura 8. Inmunofijación en suero de los casos en Figura 6, donde se da la tipificación para cada caso de proteína monoclonal

Evaluación de la médula ósea (MO). Se debe realizar un aspirado de médula ósea (AMO) o una biopsia (BMO) de forma que sea posible la cuantificación y la evaluación morfológica de las anormalidades en las células plasmáticas de la MO, en donde se deberá documentar un porcentaje de células plasmáticas mayor al 10% de acuerdo a los criterios de la NCCN para la realización del diagnóstico.

Normalmente las células plasmáticas maduras constituyen menos del 1% de las células de la médula ósea. Su morfología es variada, poseen citoplasma abundante y muy basófilo, lo que se debe al (Retículo Endoplásmico Rugoso) RER extenso, por lo que tienen una gran capacidad para sintetizar proteínas, presentan además una zona perinuclear incolora que corresponde al aparato de Golgi que excepcionalmente puede tener una vacuola lipídica y tienen un núcleo redondo u oval con cromatina muy condensada, excéntrico y pequeño en relación con el citoplasma.²² En el Mieloma Múltiple, estas células pueden presentar las siguientes alteraciones:

- **Citoplasmáticas:** Cuerpos de Dutcher que son acumulaciones intracitoplasmáticas de inmunoglobulinas y aparecen como inclusiones intravaginadas hacia o sobre el núcleo,

se presentan únicos o no, son de color gris claro y su tamaño es variable; Cuerpos de Russell, son acumulaciones intracitoplasmáticas de las inmunoglobulinas, se observan como esferas que a menudo desplazan al núcleo, pueden verse con coloración rojo oscuro o amarillo hialino; Células de Mott o células morulares: corresponden a las células plasmáticas que contienen un número variable (hasta 100) de cuerpos de Russell en su citoplasma, son ligeramente basofílicas, pero pueden ser incoloras, rosadas o eosinofílicas; las Inclusiones cristalinas son similares a los bastones de Auer y se ubican de forma dispersa en el citoplasma; finalmente como alteración citoplasmática las Células Flameadas o tesaurocitos, son células plasmáticas que adquieren un color rojizo o magenta en su citoplasma con un tono carmín en la periferia.

- **Del núcleo:** Contorno nuclear irregular, pueden ser clivados o con muescas que se ha relacionado con hipodiploidia; Células Bi o Multinucleadas, estas últimas corresponden solo a una pequeña parte del porcentaje observado

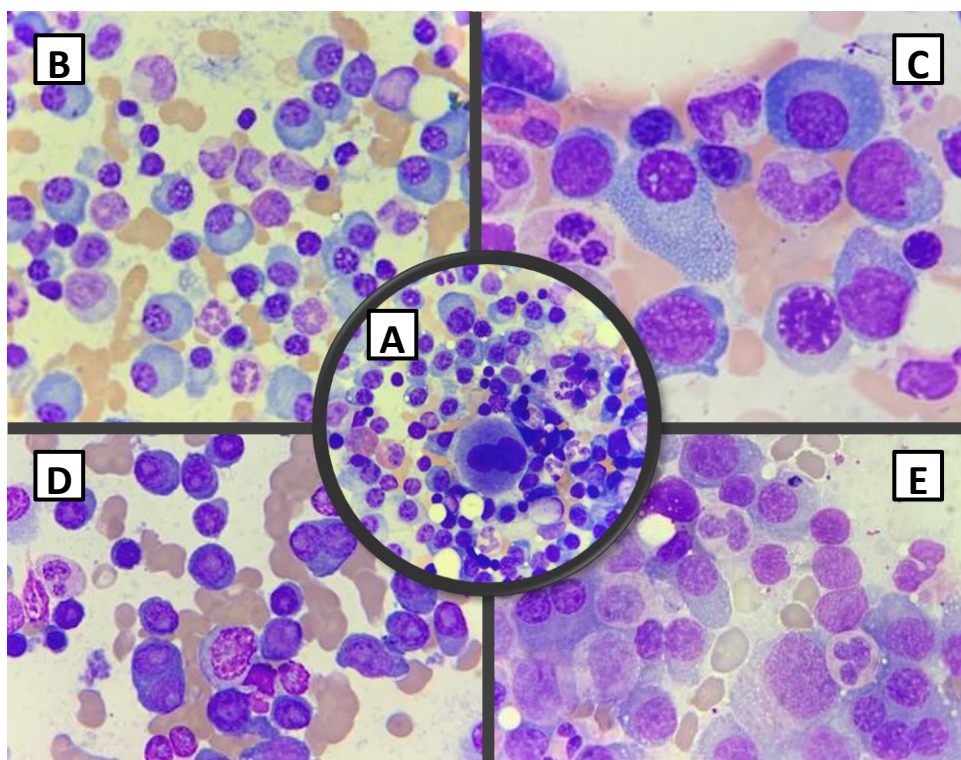


Figura 9. AMOs tomados a los pacientes de nuestra muestra, en donde se observan:

- A. Infiltración de la MO por células plasmáticas con múltiples alteraciones morfológicas citoplasmáticas y nucleares.**
- B. Cuerpos de Dutcher sobre múltiples núcleos al centro a la derecha y cuerpos de Russell al centro; contornos de citoplasmas irregulares.
- C. Se observa al centro una célula de Mott, así como irregularidades del citoplasma.
- D. Se observan Células flameadas (centro, arriba), Binucleadas y con distribución irregular de la cromatina.
- E. Célula Multinucleada (abajo, derecha), cromatina de distribución irregular.

EVALUACIÓN DE LAS LESIONES ÓSEAS. Las lesiones osteolíticas, se distinguen por destrucción ósea comúnmente denominada “en saca bocados”, las cuales se observan en los estudios de imagen como disminución de la densidad en forma de agujeros con irrupción de la corteza, a diferencia de las osteoblásticas en las que existe depósito excesivo de hueso nuevo y radiológicamente se observa mayor densidad alrededor (Fig. 10) e incluso puede observarse un halo radiopaco que corresponde a la fase de remodelación ósea.²³ La disponibilidad para cada tipo de estudio es variable por institución de salud, sin embargo a continuación se enlistan los posibles a realizarse y sus cualidades específicas en el abordaje de este padecimiento.

- **Radiografías Convencionales.** Previamente se consideraba a la Serie Ósea Metastásica (SOM, radiografías de cuerpo completo) como parte del abordaje, sin embargo la sensibilidad para la detección de lesiones líticas es muy baja, ya que se requiere de una considerable pérdida de masa ósea (estimada entre el 30 y 75% de densidad, en promedio >60%) para visualizarse en la radiografía simple. Sin embargo puede ser recomendada en pacientes con eventos agudos de fracturas. En pacientes con lesiones líticas según la afección cortical se ha establecido que en los huesos trabeculares la destrucción de 50% puede asociarse con pérdida de la resistencia ósea en un 60 a 90% por lo que incluso al identificar únicamente estos datos, puede ya planificarse el tratamiento profiláctico.^{21,23}
- **Tomografía Computada.** La sensibilidad de la TC es mayor al 90%, superior por mucho a la radiografía simple, ya que la mayoría de las lesiones podrían no ser identificadas por

radiografías, pero sí por TC (Fig.11-14). Para la evaluación de las lesiones líticas se recomienda la realización de una Tomografía Corporal Total a dosis bajas (TCT), siendo esta última la más sensible y actualmente el Gold Standard para la evaluación ósea.

- **Resonancia Magnética (RMN).** Proporciona imágenes detalladas del hueso y la médula ósea. Su sensibilidad es del 85-100% siendo de mayor utilidad al evaluar daño extramedular o en aquellos pacientes con Mieloma Indolente para detectar lesiones óseas focales, así como para demostrar compresión nerviosa secundaria a lesiones óseas vertebrales.²³
- **Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa (PET/CT FDG).** La FDG es un análogo de la glucosa captado y fosforilado por el receptor GLUT en las células tumorales, convirtiéndolo en un indicador de actividad metabólica, aunque sin estar restringido a esqueleto, muy sensible para evaluar lesiones líticas en MM por su alto contenido de receptores GLUT, particularmente GLUT 1 y 3.²⁴
- **Gammagrama Óseo con Tc 99.** No está recomendado en esta patología, debido a que al encontrarse inhibida la formación y actividad de osteoblastos, no será posible evaluar los sitios de daño o los sitios de formación ósea.²³

A continuación se presenta una serie de imágenes comparativas de pacientes del hospital en donde se destacan puntos clave de los estudios de imagen mencionados en el último apartado.

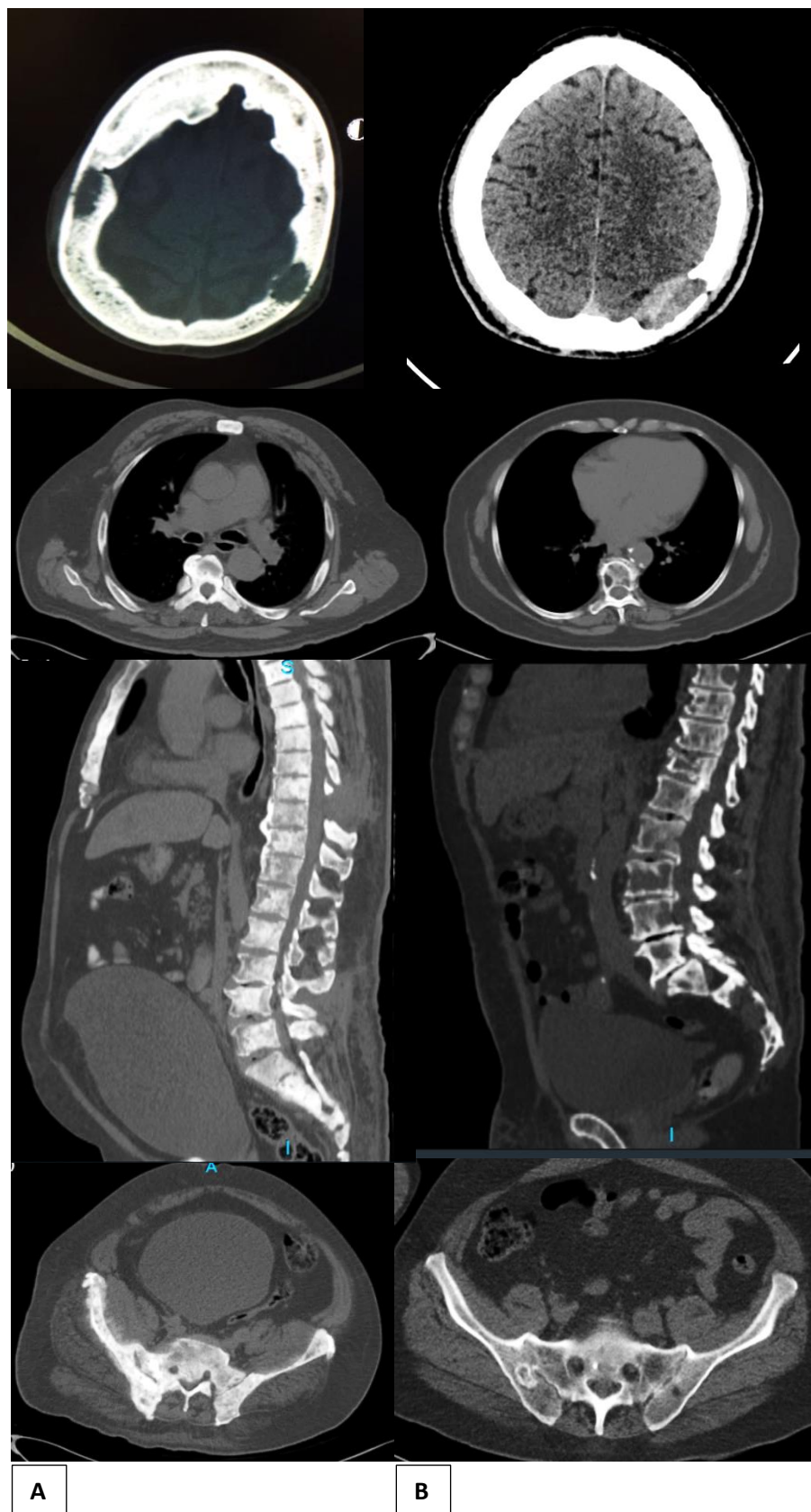


Figura 10. Tomografía Computada de dos pacientes con lesiones óseas blásticas vs líticas. Panel A. Paciente con enfermedad metastásica por cáncer de próstata, se observan radiopacidades adyacentes a las lesiones (osteoesclerosis). Panel B. Paciente con Mieloma Múltiple, con múltiples lesiones líticas y fractura por aplastamiento vertebral.



Figura 11. Imagen comparativa de dos tipos de estudios de imagen en un masculino de 76 años con MM IgG kappa de reciente diagnóstico, realizados con una diferencia de 2 semanas entre cada uno de ellos; podemos ver a la izquierda imágenes de la SOM, en donde es difícil identificar claramente la presencia y ubicación del daño óseo, mientras que de lado derecho se muestran imágenes de la TC a dosis baja, en donde es clara la positividad para lesiones líticas múltiples en cráneo, vertebrae, cabeza humeral derecha, esternón, huesos iliacos, fémur izquierdo, etc.

“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”



Figura 12. Topograma de dos tomografías Corporales Totales a dosis bajas en dos pacientes del hospital.

29

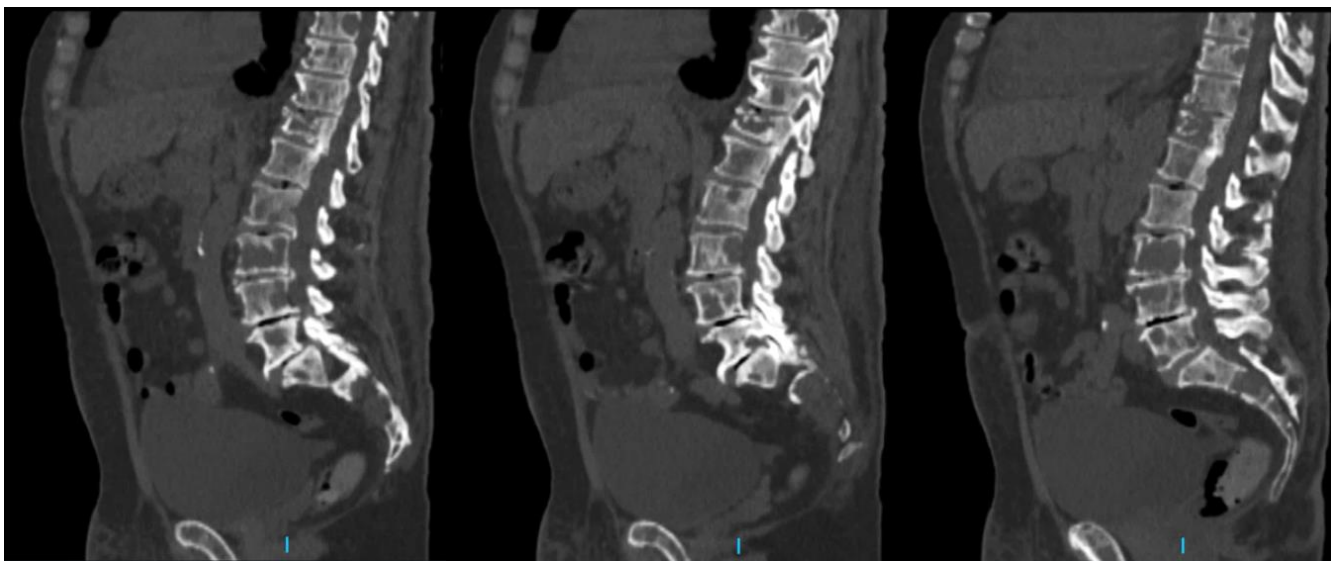


Figura 13. TCT de un paciente masculino de 70 años, con diagnóstico reciente de Mieloma Múltiple, sospechado por la evidencia de lisis de cuerpos vertebrales, asociado a dolor lumbar, anemia y falla renal.

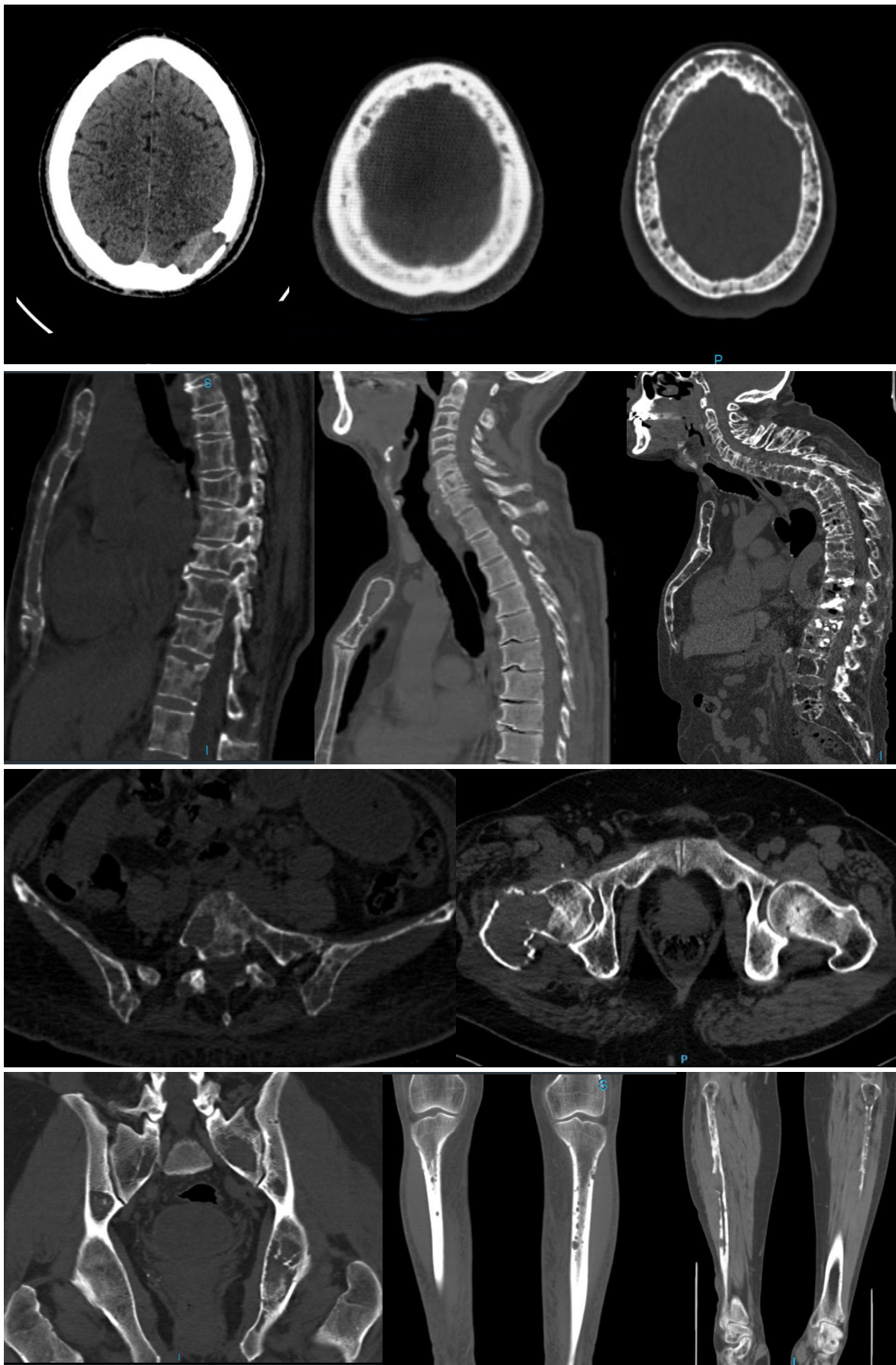


Figura 14. Cortes axiales, sagitales y coronales de diferentes pacientes de la población estudiada, en donde se pueden observar las lesiones líticas características de MM en cráneo, cuerpos vertebrales, pelvis y huesos largos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. Como se mencionó con anterioridad, es importante distinguir entre los estadios precursores, el plasmocitoma solitario y el Mieloma Múltiple sintomático. Por lo que se utilizan los criterios diagnósticos para Mieloma Múltiple del International Myeloma Working Group y las enfermedades de las células plasmáticas relacionadas, mismos que se muestran en la siguiente tabla

Disorder	Disease definition
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>All three criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (non-IgM type) <3 g/dL • Clonal bone marrow plasma cells <10%a • Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, and bone lesions (CRAB) that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder
Smoldering multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum monoclonal protein (IgG or IgA) ≥3 g/dL, or urinary monoclonal protein ≥500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10-60% • Absence of myeloma defining events (MDE) or amyloidosis
Multiple myeloma	<p>Both criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clonal bone marrow plasma cells ≥10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma • Any one or more of the following MDE: <ul style="list-style-type: none"> o Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: <ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) • Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per minute or serum creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dL) • Anemia: hemoglobin value of >2 g/dL below the lower limit of normal, or a hemoglobin value <10 g/dL • Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, computed tomography (CT), or positron emission tomography-CT (PET-CT) o Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥ 60% o Involved: uninvolved serum free light chain (FLC) ratio ≥100 (involved FLC level must be ≥100 mg/L) o >1 focal lesions on magnetic resonance imaging (MRI) studies (at least 5 mm in size)

IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS)	<p>All three criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum IgM monoclonal protein <3 g/dL • Bone marrow lymphoplasmacytic infiltration <10% • No evidence of anemia, constitutional symptoms, hyperviscosity, lymphadenopathy, or hepatosplenomegaly that can be attributed to the underlying lymphoproliferative disorder.
Light chain MGUS	<p>All criteria must be met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormal FLC ratio (<0.26 or >1.65) • Increased level of the appropriate involved light chain (increased kappa FLC in patients with ratio > 1.65 and increased lambda FLC in patients with ratio <0.26) • No immunoglobulin heavy chain expression on immunofixation • Absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell proliferative disorder • Clonal bone marrow plasma cells <10% • Urinary monoclonal protein <500 mg/24 h
Solitary plasmacytoma	<p>All four criteria must be met</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsy proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells • Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells • Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) • Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement	<p>All four criteria must be met</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsy proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells • Clonal bone marrow plasma cells <10% • Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion) • Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder

^bSolitary plasmacytoma with 10% or more clonal plasma cells is considered as multiple myeloma.

Tabla 1 *IGWM Criterios Diagnósticos de Mieloma Múltiple y enfermedades de las células plasmáticas relacionadas.
*Fuente: Rajkumar et al.

| Pronóstico

Muchos factores incluyendo la presencia de algunas anormalidades citogenéticas y biomarcadores pueden actuar como pronóstico en pacientes con MM, los marcadores citogenéticos deben ser evaluados en la médula ósea de todos los pacientes, la del(17p) y t(4;14) son consideradas como los marcadores citogenéticos más informativos en términos de mal pronóstico. La combinación de 3 o más de cualquier anormalidad citogenética confiere un muy alto riesgo y se asocia con menos de dos años de sobrevida en términos generales. Los estudios de rutina para factores pronósticos deben incluir la delección de t(4;14) y del(17p). Varios sistemas de clasificación de riesgo de Mieloma Múltiple han sido propuestos, como el Sistema Internacional de Estadificación (ISS) que junto con las alteraciones citogenéticas y otros estudios de laboratorio son relevantes para la evaluación de pronóstico, incluyendo albumina, B2 microglobulina y DHL.¹ En estudios por FISH de la médula ósea, aproximadamente el 40% de los mielomas se caracterizan por la presencia de trisomías en las células neoplásicas (MM trisómico), mientras que la mayoría restantes, tienen una traslocación que involucra al locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH) en el cromosoma 14q32. Una muy pequeña proporción de pacientes tiene ambas: tanto las trisomías como la traslocación de IgH; otros cambios citogenéticos secundarios surgen durante el curso de la enfermedad, incluyendo la ganancia del 1q, del(1p), del(17p), mutaciones de RAS y traslocaciones secundarias que involucran el MYC. Ambos tipos de alteraciones citogenéticas, influyen el curso de la

enfermedad, la respuesta al tratamiento y el pronóstico dependiendo del momento de la enfermedad en donde hayan sido detectadas (Tabla 2)³

Cytogenic abnormality	Clinical setting in which abnormality is detected	
	Smoldering multiple myeloma	Multiple Myeloma
Trisomies	Intermediate-risk of progression, median TTP of 3 y	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 y Most have myeloma bone disease at diagnosis Excellent response to lenalidomida-based therapy
t(11;14)(q13;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 y
t(6;14)(p21;q32)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	Good prognosis, standard-risk MM, median OS 7-10 y
t(4;14)(p16;q32)	High-risk of progression, median TTP of 2 y	High-risk MM, median OS 5 y Needs early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
t(14;16)(q32;q23)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	High-risk MM, median OS 5 y Associated with high levels of FLC and 25% present with acute renal failure as initial MDE
t(14;20)(q32;q11)	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	High-risk MM, median OS 5 y Needs early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
Gain(1q21)	High-risk of progression, median TTP of 2 y	High-risk MM, median OS 5 y Needs early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
Del(17p)	High-risk of progression, median TTP of 2 y	High-risk MM, median OS 5 y Needs early ASCT (if eligible), followed by bortezomib-based consolidation/maintenance
Trisomies plus any one of the IgH translocations	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	May ameliorate adverse prognosis conferred by high risk IgH translocations, and del 17p
Isolated monosomy 13, or isolated monosomy 14	Standard-risk of progression, median TTP of 5 y	Effect on prognosis is not clear
Normal	Low-risk of progression, median TTP of 7-10 y	Good prognosis, probably reflecting low tumor burden median OS >7-10 y

Tabla 2. Alteraciones Citogenéticas. Fuente: Rajkumar V., (2020), Multiple Myeloma

La carga tumoral del Mieloma Múltiple ha sido evaluada tradicionalmente por la clasificación de Durie Salmon (DSS) (Tabla 3) y el International Staging System (ISS); actualmente se ha desarrollado el Sistema Internacional de Estadaje (RISS) (Tabla 4) que combina elementos de la

carga tumoral y la biología de la enfermedad (presencia de alteraciones citogenéticas de riesgo o DHL elevada), para unificar el índice pronóstico y mejorar el manejo clínico de estos pacientes; de modo que se pueda unificar, el RISS únicamente contempla 3 marcadores citogenéticos, mientras que la escala de la Mayo Clinic (mSMART) cuenta con detalles adicionales para evaluar una estrategia terapéutica.³

Estadio según la clasificación de Durie-Salmon

	Estadio I (mieloma múltiple asintomático) $0,6 \times 10^{12}$ células/m ² de la superficie corporal	Estadio II >0,6 10^{12} células/m ² de la superficie corporal	Estadio III >1,2 10^{12} células/m ² de la superficie corporal
Criterios	Todos los criterios: - Hb > 10 g/dl - Estructura ósea normal en la exploración radiográfica (escala 0) o lesión ósea única - Concentración baja de la Ig monoclonal IgG > 50g/l O IgA < 30g/l Cadena ligera de a Ig monoclonal urinaria destacada por electroforesis < 4 g/24h	No incluye los elementos del estadio I ni del estadio III	Al menos uno: - Hb < 8.5 g/dl - calcio sérico > 3 mmol/l - lesiones líticas óseas avanzadas (grado 3) - concentración elevada de la Ig monoclonal IgG > 70 g/dl

Tabla 3. Estadio Según la Clasificación de Durie-Salmon

Stage	International Staging System (ISS)	Revised-ISS (R-ISS)
I	Serum beta-2 microglobulin < 3.5 mg/l Serum albumin \geq 3.5 g/dl	ISS stage I and standard-risk chromosomal abnormalities by FISH ^b and Serum LDH \leq the upper limit of normal
II	Not ISS stage I or III	Not R-ISS stage I or III
III	Serum beta-2 microglobulin \geq 5.5mg/l	ISS stage III and either high-risk chromosomal abnormalities by FISH ^b or Serum LDH > the upper limit of normal

Tabla 4. Estadio de la enfermedad según el ISS y el R-ISS

| Tratamiento

La supervivencia de los pacientes con Mieloma ha mejorado significativamente en los últimos 15 años, el impacto inicial surgió con los tratamientos como talidomida, bortezomib y lenalidomida; en la última década el carfilzomib, pomalidomida, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab y selinexor han sido aprobados por la FDA para el tratamiento del mieloma en recaída y prometen mejorar el pronóstico de los pacientes en el futuro. Todos los medicamentos mencionados tienen distintos mecanismos de acción, sin embargo, algunos no han sido completamente comprendidos.³ Como en la mayoría de los cánceres, inducir a la remisión profunda y duradera más no la cura es la meta del tratamiento para pacientes con Mieloma. Los criterios de respuesta del IMWG, son el estándar de oro para la evaluación en cuanto a la respuesta de la enfermedad; estos criterios fueron actualizados en 2011 y revisados en 2016, reconociendo un nivel más profundo de remisión que la propia respuesta completa: La Respuesta Completa Estricta (cCR por sus siglas en inglés), esta última requiere no solo normalización de las cadenas ligeras, sino también la ausencia de células plasmáticas clonales en AMO mediante inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.²⁵

El inicio del tratamiento en pacientes de nuevo diagnóstico deberá basarse en las características de cada uno. Los pacientes nuevos, inician tratamiento con los esquemas de recomendación primaria y en pacientes seleccionados ese tratamiento primario es seguido de

altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea.⁶ Los miembros del panel del NCCN han notado que es importante evaluar a los pacientes por respuesta a la terapia inicial después de cada ciclo. Los mielotóxicos como los agentes alquilantes, pueden comprometer la reserva de las células madres y regímenes con estos agentes (notablemente el melfalan), deberán evitarse en pacientes que son potenciales candidatos para el trasplante de médula ósea.³

El esquema de tratamiento preferido para pacientes candidatos a trasplante de médula ósea señalado por la NCCN como categoría 1, es una tripleta de Bortezomib/Lenalidomida/Dexametasona con lenalidomida como terapia de mantenimiento preferida; en cuanto a los no candidatos el esquema de elección es el mismo, sin embargo, se deberán considerar otros factores de posible fragilidad o toxicidad, por lo que existen propuestas con terapia doble para pacientes mayores o frágiles. En cuanto a los esquemas para mantenimiento y seguimiento, deberán siempre ser individualizados a cada paciente considerando los datos de toxicidad, respuesta y tolerancia de cada uno de ellos.⁶

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA. El tratamiento con bifosfonatos hasta la fecha es el Gold Standard para el tratamiento de la enfermedad ósea, sin embargo, se asocian con severos efectos adversos, como toxicidad renal y osteonecrosis de la mandíbula, mismos que se cree están relacionados con el cese irreversible del remodelado óseo, además de que, en algunos pacientes con daño renal, podría estar contraindicado su uso. Se necesitan otros tratamientos con capacidad de activar los osteoclastos sin detener la resorción y remodelado óseo. El tratamiento con bifosfonatos bloquea la excesiva actividad osteoclástica en el mieloma, pero tiene poco efecto en estimular a los osteoblastos a reparar las lesiones óseas,

estudios con bortezomib indican que este puede incrementar la actividad osteoblástica resultando en mejorar la nueva formación de hueso y potencialmente reparar las lesiones líticas. La degradación de proteínas por la vía ubiquitin-proteasoma ha demostrado ser crítica en el ciclo de vida de las células de mieloma, la inhibición de proteasoma con bortezomib resulta en un efectivo agente anti-mieloma; esta vía también es un importante regulador de la diferenciación de osteoblastos, se ha demostrado que los pacientes que responden a tratamiento con bortezomib incrementan fosfatasa alcalina como marcador de formación ósea; sugiriéndose de este modo que el bortezomib puede estimular el remodelado óseo. Por otro lado el Denosumab que es un anticuerpo monoclonal que se une a RANKL inhibiendo la unión RANK-RANKL y que simula los efectos endógenos de la osteoprotegerina, ha demostrado que inyecciones subcutáneas del mismo suprimen de forma rápida y sostenida los marcadores de resorción ósea, mientras que lenalidomida, talidomida y sus derivados tienen un efecto inhibitorio en los osteoclastos, pues afectan el linaje de precursores osteoclasticos.^{20,26}

Independientemente de la terapia farmacológica, los pacientes deben ser constantemente evaluados, y en caso de presentar sintomatología asociada a fracturas vertebrales por aplastamiento o tener columna inestable, deberán ser evaluados por un médico ortopedista, a modo de que se le considere para tratamiento profiláctico del daño y se eviten mayores consecuencias.⁶

MANEJO DE PACIENTES CON MIELOMA EN LA ERA DEL COVID-19. A propósito de la época en la que nos encontramos, es importante hacer mención acerca de las recomendaciones más recientes con respecto al tratamiento y manejo de pacientes con Mieloma Múltiple a nivel hospitalario y así lograr un balance entre evitar retrasar el

tratamiento de la enfermedad y al mismo tiempo disminuir el riesgo del paciente a contraer el virus SARS-CoV-2; esto debido al ya conocido estado de inmunocompromiso en el que se encuentran los pacientes, sobre todo aquellos de reciente diagnóstico, los de edad avanzada y aquellos con otras comorbilidades. En los lugares con un alto número de casos, los pacientes con MM deberán tener un exudado nasofaríngeo analizado por PCR de SARS-CoV-2 antes de su admisión hospitalaria para inicio de una nueva línea de tratamiento o de Trasplante Autólogo de Médula ósea (TAMO), para evitar de este modo que se extiendan los contagios en la comunidad. Se deberán considerar los regímenes de tratamiento administrados por vía oral especialmente en pacientes frágiles y de edad avanzada. El inicio de tratamiento en casos nuevos, no se deberá posponer en aquellos con daño a órgano blanco, emergencias de MM o recaídas agresivas; el trasplante autólogo y especialmente el alogénico deberá retrasarse y extenderse la inducción. Aquellos pacientes que presenten síntomas de COVID-19 bajo tratamiento, deberán interrumpir su terapia anti-mieloma hasta que se recuperen, mientras que para los pacientes positivos por PCR pero asintomáticos, se recomienda cuarentena de 14 días y se deberá considerar si las características del MM permiten retrasar o no el tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

Una de las principales acciones que debe realizar el personal médico en su práctica clínica, es todo aquello enfocado a ejecutar las medidas preventivas a su alcance, para disminuir la morbilidad y mortalidad en la población que se encuentra a su cargo; por lo tanto debido a la ya mencionada frecuencia de destrucción ósea en pacientes con Mieloma Múltiple; el presente estudio pretende valorar la frecuencia de fracturas patológicas y/o dolor óseo en estos pacientes, así como determinar los datos bioquímicos disponibles institucionalmente, que nos harían sospechar de aumento en la destrucción o formación ósea en cada caso.

Además se busca procurar una adecuada calidad de vida de los todos los pacientes con Mieloma Múltiple, previniendo activamente las fracturas clínicamente significativas una vez determinada la situación ósea de éstos pacientes por medio de clínica o imagen, asociadas a las determinaciones de marcadores de recambio óseo disponibles en nuestro centro de estudio, de tal modo que puedan objetivarse situaciones susceptibles de intervención médica en cuanto a estudios diagnósticos o manejo terapéutico, todo esto encaminado a disminuir la evolución del daño óseo.

OBJETIVOS

El Objetivo General del presente estudio es determinar la relación existente entre los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la presencia de lesiones líticas y/o la presencia de fracturas clínicamente significativas o por tomografía al diagnóstico así como durante el seguimiento de pacientes diagnosticados con Mieloma Múltiple del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México en el periodo comprendido entre enero de 2015 y hasta junio de 2020.

43

En tanto que los Objetivos Particulares derivados del anterior son los siguientes:

1. Determinar la incidencia de derechohabientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple y sus diversos tipos, en el Servicio de Hematología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México, durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2015 y hasta junio de 2020.
2. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con Mieloma Múltiple que han sido atendidos en el hospital durante el periodo de tiempo mencionado.

3. Identificar la relación que existe entre la presencia de dolor óseo y el tiempo de evolución previo al diagnóstico de Mieloma Múltiple con el número de lesiones óseas al diagnóstico y durante el tratamiento.
4. Conocer la incidencia de fracturas e identificarlas en el esqueleto axial o apendicular.
5. Determinar el número y tipo de huesos (largo, irregular o plano) afectados por lesiones líticas e identificarlas en el esqueleto axial o apendicular.
6. Clasificar por tamaño en milímetros las lesiones líticas e identificar el más frecuentemente documentado por tomografía en pacientes con Mieloma Múltiple al diagnóstico y durante el seguimiento.
7. Conocer la media de los valores basales de inmunoglobulinas, cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda, relación Kappa/Lambda, calcio, fósforo, magnesio, paratohormona, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y creatinina; y de ser así, su modificación al momento de presentarse fracturas o lesiones líticas.
8. Identificar la incidencia de pacientes con requerimiento de uno o más eventos quirúrgicos como tratamiento para fracturas clínicamente evidentes o documentadas por imagen al diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio cuenta con un diseño de tipo transversal, observacional, analítico y de cohorte retrospectiva.

DE LA MUESTRA. El universo del estudio fueron los pacientes del servicio de Hematología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en la Ciudad de México y la Unidad del estudio fueron los pacientes con Mieloma Múltiple, en seguimiento de enero 2015 a junio de 2020. Se seleccionó el tamaño de la muestra correspondiente a todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron ninguno de los criterios de exclusión; se identificaron 52 casos en seguimiento hasta el término de nuestro estudio, de los cuales únicamente 33 cumplieron con los criterios de selección.

DE LOS INSTRUMENTOS. Para la realización de nuestro estudio se requirió la revisión del expediente clínico físico y electrónico, así como la revisión de estudios de gabinete.

Para la concentración de la información extraída de los expedientes y de los sistemas de almacenamiento intrahospitalarios, se utilizaron como herramientas dos distintos tipos de

archivos electrónicos en los programas Word y Excel, donde se recabó la información de mayor relevancia para los objetivos planteados previamente (Anexo 4), posterior a esto, se continuo con el procesamiento de los datos recolectados en el Software de análisis estadístico SPSS en su vigésimo quinta versión, con uso de equipo de cómputo personal, mediante el cual se llegó a la realización de tablas y gráficas con interpretación estadística descriptiva, mismas que serán presentadas más adelante.

DEL PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS. Para el seguimiento en el Servicio de Hematología, se requirió de analítica bioquímica e imagenológica, al momento del diagnóstico y periódicamente, como valoración de la respuesta al tratamiento. La información recabada por el presente estudio fue la ya almacenada en el expediente clínico, siendo necesaria la solicitud del expediente físico por medio de un vale intrahospitalario al archivo clínico y la revisión del sistema de imagen y laboratorio intrahospitalario, con lo que se completaron las herramientas de recolección de datos.

Los datos recabados del expediente fueron: edad al diagnóstico, género, presencia de dolor óseo previo al diagnóstico y el número de meses con el mismo, tipo de mieloma, electrolitos séricos, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, hormona paratiroidea, perfil de inmunoglobulinas, cadenas ligeras libres en suero y su relación, daño renal, presencia de plasmocitoma óseo, número de lesiones líticas del esqueleto axial, apendicular, en huesos largos, planos e irregulares clasificadas en aquellas de 10 a 20 mm, de 20 a 30 mm y mayores de 30mm; fracturas, su temporalidad y método diagnóstico (con evidencia clínica o sólo por imagen) y número de las mismas que requirieron tratamiento quirúrgico.

DEL ANÁLISIS DE LOS DATOS. Se determinó la distribución de la media y mediana de frecuencias para las variables cualitativas del estudio, se utilizaron valores en distintas unidades de medición correspondientes a todos los marcadores bioquímicos analizados, la suma total del número de lesiones o fracturas documentadas en cada paciente y el tamaño en milímetros de las lesiones líticas como variables cuantitativas. Además, para la interpretación de las variables, se realizó la prueba de hipótesis T de Student, tomándose en cuenta el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

| Criterios de Selección

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo comprendido de enero de 2015 a junio de 2020.
- b. Pacientes que cuenten con estudios de laboratorio para seguimiento y diagnóstico de la enfermedad, así como marcadores de recambio óseo, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal, electrolitos (calcio, fósforo y magnesio), perfil de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero, a los que se tenga acceso al momento de la recolección de información.
- c. Pacientes que cuenten con Tomografía en el sistema de visualización intrahospitalario preferentemente Tomografía Corporal Total de baja intensidad.
- d. Pacientes con expediente clínico completo en donde se tenga acceso a la valoración sintomática y evolución, por parte del médico tratante.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Pacientes con Diagnóstico de Mieloma Múltiple que no se encuentren en seguimiento en el hospital.
- b. Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio basales completos.
- c. Pacientes de los cuales no se logre obtener la información de estudios bioquímicos o de imagen realizados en el hospital durante el seguimiento, por cualquier motivo.
- d. Pacientes que no se encuentren dentro del límite de tiempo establecido, incluso cuando sí cuenten con el diagnóstico de Mieloma Múltiple y continúen en seguimiento dentro del hospital.
- e. Pacientes con diagnóstico de Mieloma Múltiple que, por algún motivo no cuenten con determinaciones de laboratorio al momento o hasta 2 meses antes, de que se realizó el estudio tomográfico para evaluación ósea o que en un evento de fractura clínica tampoco se hayan realizado laboratorios.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a. Pacientes con desenlace fatal posterior al diagnóstico o durante el seguimiento y previo al término de recolección de datos de nuestro estudio.
- b. Alta definitiva del servicio de hematología del hospital por cualquier causa durante en seguimiento en la consulta, incluida la pérdida de derechohabencia.
- c. Todos aquellos pacientes que hayan sido parte inicial de la recolección de datos para el presente estudio, pero que durante la misma, se documente la presencia de alguno de los citados criterios de exclusión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente trabajo no requirió de una intervención mayor a las mismas realizadas de forma rutinaria en los pacientes que se encuentran en seguimiento dentro del hospital, no se utilizaron en ningún momento sus datos personales ni forman parte de nuestra base de datos, se les asignó un número aleatorio conforme se fueron identificando los casos únicamente para la agrupación ordenada de datos, manteniéndose siempre la confidencialidad de la información al mismo tiempo que se conserva la integridad emocional y personal de los pacientes, todo esto en pro de respetar en todo momento los derechos humanos de cada individuo.

49

Tomando en cuenta que se trata de un estudio observacional y retrospectivo, sin intervenciones, no se requirió del llenado de un consentimiento informado, únicamente de los formularios pertinentes intrahospitalarios para tener acceso a los expedientes en el archivo clínico. Dicho lo anterior, es importante enfatizar que la población motivo de este estudio, no fue sometida a ningún riesgo para la obtención de los resultados aquí presentados.

RESULTADOS

Al término del 2019 la población total de derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, considerando a trabajadores, familiares de trabajadores, pensionados y familiares de pensionados; sumó un total de 13'478,872 a nivel Nacional, del cual 2'556,783 residían en la Ciudad de México, en donde: 988,316 se encontraban concentrados en la Zona Sur, y 485,488 en la Zona Norte de la misma; mientras que específicamente el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, considerando las diversas clínicas que generan referencias por ser un hospital de tercer nivel, contaba con una población total hasta entonces de 1'288,222.

51

En el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019 se documentó un total de 2,463 casos de Mieloma Múltiple en todos los hospitales del ISSSTE a nivel nacional. En el servicio de Hematología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, se han diagnosticado 93 casos de Mieloma Múltiple desde el año 2015 a la fecha, en sus distintas variedades (con una prevalencia de 7.21 casos por 100,000 pacientes del hospital); de los que se han presentado 34 defunciones por causas que no fueron motivo de este estudio y se perdió contacto por completo con 2 pacientes, de quienes no contamos con información sobre el

desenlace o estado de salud; por lo tanto, de todos los casos, actualmente sabemos que viven 57 pacientes, sin embargo únicamente se mantiene un total de 52 pacientes en seguimiento dentro del Hospital, debido a que 5 de ellos se encuentran en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por disponibilidad de tratamiento (Trasplante Autólogo de Médula Ósea), lográndose finalmente acceso a 33 expedientes con las variables de evaluación ósea completas.

FRECUENCIA DE CASOS. En el Gráfico 1 se muestra la distribución anual a nivel nacional de los casos de Mieloma Múltiple diagnosticados en el periodo de enero 2015 a diciembre 2019 dentro del Instituto, ya que el año 2020 aún no puede ser considerado para la morbilidad a nivel nacional.

Casos y porcentaje por año

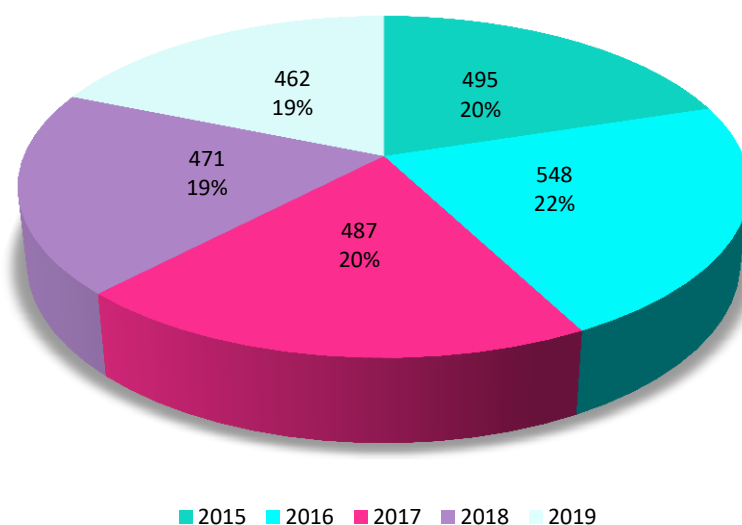


Gráfico 1

En la tabla 5 (corresponde gráfico 2), se puede observar la frecuencia de casos de la muestra diagnosticados de Mieloma Múltiple por año en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, se evidenció una mayor cantidad de casos en el año 2018, representando el 37%. Mientras que, sobre la distribución de los diferentes tipos de Mieloma, en la tabla 6 y gráfico 3

se puede observar una mayor frecuencia de MM IgG Kappa (25% del total de la muestra), hasta el momento no se cuenta con ningún paciente de variedad IgM, probablemente debido a la baja frecuencia global del mismo.

NUMERO DE CASOS POR AÑO

AÑO DE DIAGNÓSTICO	CASOS
Año 2015	2
Año 2016	4
Año 2017	2
Año 2018	12
Año 2019	8
Año 2020	5
TOTAL	33

Tabla 5

Número de casos por Año

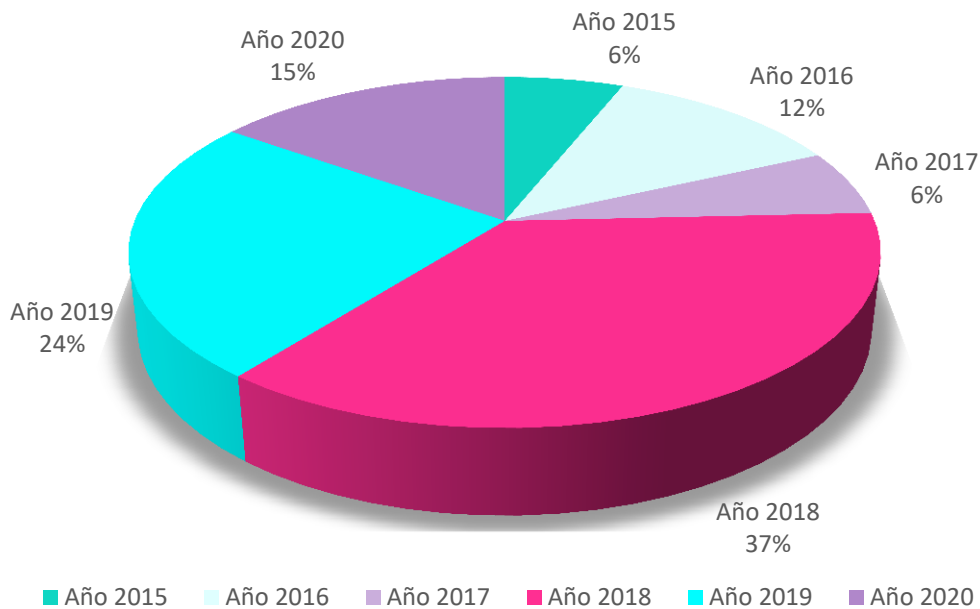


Gráfico 2

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN

N=33 (%)			
Edad al diagnóstico	Media: 61.15 años Rango 38-87		
Hombres	18 (54.5%)		
Mujeres	15 (45.5%)		
Frecuencia por tipo de Mieloma			
IgG Kappa	8 (25%)		
IgG Lambda	6 (18%)		
IgA kappa	2(6%)		
IgA lambda	5 (15%)		
Cadenas Ligeras Kappa	6 (18%)		
Cadenas Ligeras Lambda	3 (9%)		
IgD	1 (3%)		
IgM	0 (0%)		
Biclonal	2 (6%)		
	ETAPA I	II	III
DURIE S (n=33)	0	8	25
ISS (n= 29)	3	15	11
ISS-R (n=20)	2	13	5
TAC con lesiones líticas al diagnóstico (N=31)	29 pacientes (87.87% del total)		
Fracturas sólo por imagen al diagnóstico (n=31)	8 (24.24%)		
Fracturas clínicamente evidentes al diagnóstico (n=33)	12 (36.36%)		
Número de huesos con lesiones líticas al diagnóstico	MEDIA 16.6 (Rango 0-59)		

Tabla 6

Número de casos por Tipo de Mieloma

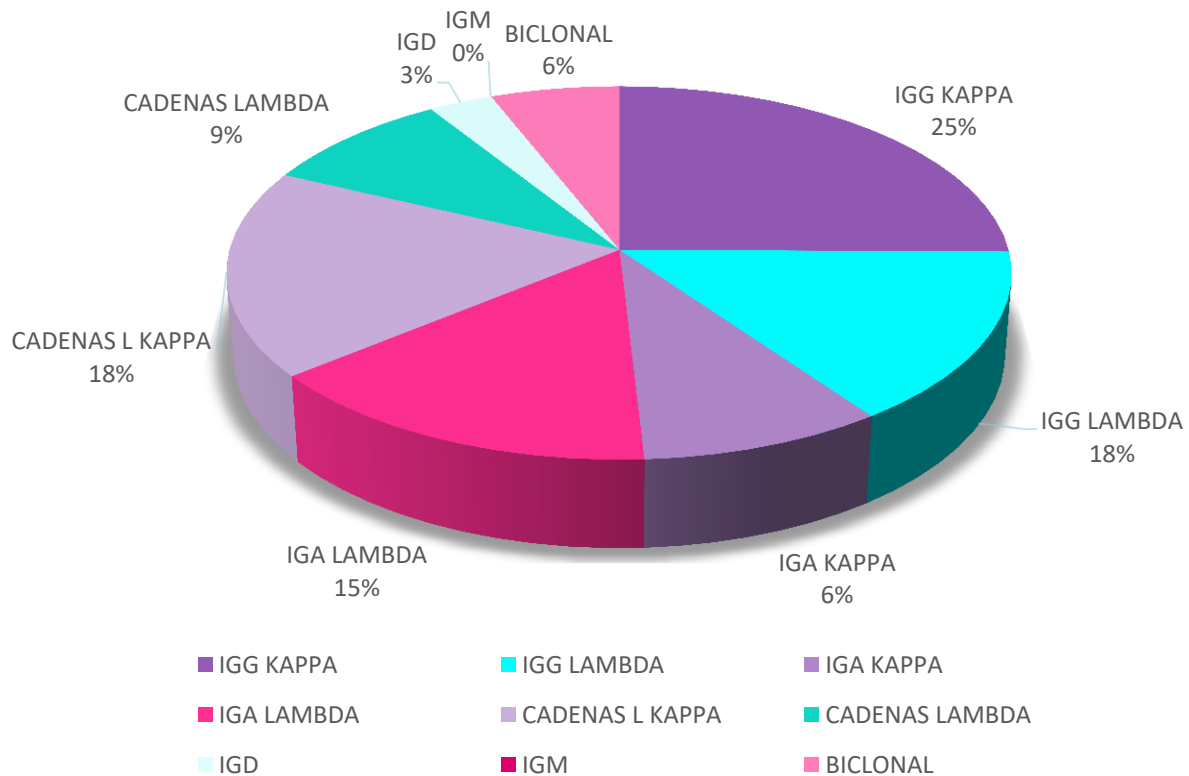


Grafico 3

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. Con respecto a la población muestra, en la tabla 6 se observó que la media de edad al diagnóstico fue de 61.15 años, el rango de 54-64 años representó el 51.51% del total de nuestra población y en el rango de edad de 65 -75 años, se concentra un 24.24%; en cuanto a la distribución por género de todos los casos analizados y el porcentaje correspondiente de cada uno, existió una mayor prevalencia en el género masculino.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE POR TIPO DE MIELOMA.

Con respecto del carácter descriptivo de este estudio, se llevó a cabo una evaluación exhaustiva sobre las características de presentación clínica, bioquímica y radiológica en cada grupo de pacientes, clasificándolos de acuerdo al tipo de proteína M expresada, de donde se obtuvieron múltiples tablas de frecuencias por cada uno, presentadas más adelante. En la tabla 7, se indican los rangos normales del laboratorio para las variables reportadas.

RANGOS DE NORMALIDAD PARA LAS VARIABLES ESTUDIADAS	
VARIABLE	RANGO NORMAL
Número de Meses con dolor óseo previo al diagnóstico	0
Valor de IgG	700-1600 mg/dL
Valor de IgM	40-230 mg/dL
Valor de IgA	90-180mg/dL
Valor de Cadenas Ligeras Kappa	3.3 – 19.4 mg/L
Valor de Cadenas Ligeras Lambda	5.7 – 26.3 mg/L
Relación Kappa/Lambda	0.26 – 1.65
Valor de DHL	240-480 U/L
Valor de Fosfatasa Alcalina	35-129 U/L
Valor de PTH	15-65 pg/mL
Valor de Calcio Corregido	8.4-10.2 mg/dL
Valor de Fósforo	2.5-4.6 mg/dL
Valor de Magnesio	1.2-2.5 mg/dL

Tabla 7

- **Mieloma Múltiple IgG Kappa.** Fue el tipo de Mieloma más frecuente, sobre las características basales de éste, destacó un valor máximo de IgG de 9,178mg/dl y de cadenas ligeras kappa de 2,650 mg/dl, un valor medio de lesiones líticas en esqueleto

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

axial muy elevado en comparación con el daño a esqueleto apendicular, así como una mayor frecuencia de casos en el género masculino y una clasificación Durie Salmón III (tabla 8.1) en casi todos los casos.

CARACTERÍSTICAS BASALES: CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL MM IgG KAPPA

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=8)	66.9	65.5	58-76
Número de Meses con dolor previo al diagnóstico (n=7)	9.7	10	1- 18
Valor IgG (n=7)	4795.7	3848	1340- 9178
Valor IgM (n=7)	35.8	29	9- 85.9
Valor IgA (n=7)	97.4	97.7	19- 296
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=5)	898.3	832	4.5- 2650
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=5)	45.7	20.4	11.4- 128
Relación Kappa/Lambda (n=5)	28.4	6.5	0.2- 86.8
Deshidrogenasa Láctica (n=6)	288.8	300	125- 447
Fosfatasa Alcalina (n=6)	96.5	93	61- 145
Hormona Paratiroidea (n=3)	59.5	63.5	50- 65
Calcio Corregido (n=7)	9.5	9	8.1- 12
Fósforo (n=7)	4.0	3.5	2.3- 7.3
Magnesio (n=6)	2.3	1.8	1.7- 4.5
Creatinina (n=7)	2.4	.8	0.4- 12.3
Número de huesos del Esqueleto Axial con lesiones (n=8)	24.8	21	3- 50
Número de huesos del Esqueleto Apendicular con lesiones (n=8)	5.1	5.5	1- 9
	ETAPA I	II	III
Durie Salmon (N=8)	0	1	7
ISS (N=6)	0	4	2
ISS-R (N=4)	0	3	1
Género (N=8)	Hombres		Mujeres
	5		3

Tabla 8.1

EVALUACIÓN DE DAÑO OSEO AL DIAGNÓSTICO

	(N=8)Sí
Debut con dolor óseo	7
Lesiones Líticas	7
Plasmocitoma	2
Fracturas	6
Fracturas que requirieron cirugía	5
Lesión Lítica peritrocantérica	5

Tabla 8.2

Respecto de la evaluación del daño óseo al diagnóstico (tabla 8.2), podemos observar que la gran mayoría de los casos se presentaron con dolor óseo, existió una alta frecuencia de fracturas al momento del mismo, de las cuales 4 fueron evidenciadas clínicamente y 2 únicamente por tomografía como fracturas por aplastamiento vertebral, más del 50% requirió manejo quirúrgico.

LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM IgG KAPPA

	N=8	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm	6.5	4.5	2-19	
Lesiones E. Axial 2-3cm	2.5	2	0-6	
Lesiones E. Axial >3 cm	3.8	2	0-17	
Lesiones E. Apendicular 1-2cm	2.8	2.5	0-5	
Lesiones E. Apendicular 2-3cm	1.1	1	0-3	
Lesiones E. Apendicular >3 cm	1.4	.5	0-4	
Lesiones H. Largos. 1-2cm	1.9	1.5	0-5	
Lesiones H. Largos. 2-3cm	1.4	1.5	0-3	
Lesiones H. Largos. >3 cm	1.5	1	0-4	
Lesiones H. Planos 1-2 cm	.4	.0	0-1	
Lesiones H. Planos 2-3 cm	1.1	.0	0-5	
Lesiones H. Planos >3 cm	.3	.0	0-1	
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm	.0	.0	0	
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm	6.8	4.5	2-18	
Lesiones H. Irregulares >3 cm	2.6	2.5	0-6	

Tabla 8.3

FRACTURAS AL DIAGNÓSTICO
POR LOCALIZACIÓN

(N=8)	Presentó Fractura
Esqueleto Axial	5
Esqueleto Apendicular	2
Huesos Largos	2
Huesos Planos	0
Huesos Irregulares	5

Tabla 8.4

Finalmente como parte de la evaluación de estos pacientes, pudimos observar mayor daño óseo localizado a esqueleto axial y huesos irregulares (tablas 8.3 y 8.4).

- **Mieloma Múltiple IgG Lambda.** En cuanto a las características relevantes de este tipo de pacientes, destacó un valor máximo de IgG de 6,430, cadenas lambda en 651 y un valor medio de calcio corregido cercano al límite superior normal, además, pese a que existió más daño en esqueleto axial que apendicular y a diferencia del MM IgG kappa, el valor medio del número de huesos del esqueleto axial dañado fue menor. Con respecto a la clasificación por DS, ISS e ISS-R, se documentaron más casos en estadios intermedios (tabla 9.1).

CARACTERÍSTICAS BASALES: CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL MM IgG LAMBDA

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=6)	62.3	61	44- 87
Número de Meses con Dolor previo al diagnóstico (n=5)	18.3	15	0-40
Valor IgG (n=6)	4240.5	4266.5	1720- 6430
Valor IgM (n=6)	32.5	18	16- 65.1
Valor IgA (n=6)	66.4	26.7	19- 171
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=5)	13.9	18	1.1 - 28.3
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=5)	253.2	212.5	50.6- 651
Relación Kappa/Lambda (n=5)	0.11	.04	0.01 0.41
Deshidrogenasa Láctica (n=6)	247.1	256.5	113- 334
Fosfatasa Alcalina (n=6)	79.1	72	63- 116
Hormona Paratiroidea (n=5)	61.2	17	0-235
Calcio Corregido (n=6)	10	9.63	8.68- 13
Fósforo (n=6)	3.8	3.59	3.18- 5.34
Magnesio (n=6)	2.2	1.99	1.80- 3.5
Creatinina (n=6)	1.08	.76	0.65- 1.9
Número de Huesos del Esqueleto Axial con lesiones (n=6)	11.3	9	4- 30
Número de Huesos del Esqueleto Apendicular con lesiones (n=6)	2.1	2.5	0-4
	ETAPA I	II	III
Durie Salmon (N=6)	0	4	2
ISS (N=6)	1	4	1
ISS-R (N=5)	1	3	1
Género (N=6)	HOMBRE		MUJER
	3		3

Tabla 9.1

Con respecto al daño óseo al diagnóstico, en la tabla 9.2, se observa una mayor frecuencia a debutar con dolor óseo, seguido en frecuencia de lesiones líticas peritrocantéricas; es decir, en esqueleto apendicular, y un menor número de plasmocitomas. Sobre las características de las lesiones líticas, podemos observar en la

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

tabla 9.3, más lesiones en esqueleto axial, pero de éste, una frecuencia más baja de lesiones de uno a dos centímetros y aún menos de aquellas mayores a tres centímetros en comparación con el mieloma IgG kappa. En cuanto a las fracturas (tabla 9.4), 4 de ellos tuvieron alguna al diagnóstico, todas documentadas por tomografía como fracturas por aplastamiento

EVALUACIÓN DE DAÑO OSEO AL DIAGNÓSTICO

	(N=6) Sí
Debut con dolor óseo	5
Lesiones Líticas	4
Plasmocitoma	2
Fracturas	4
Fracturas que requirieron cirugía	1
Lesión Lítica peritrocantérica	5

Tabla 9.2

LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM IgG LAMBDA

N=6	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm	3.5	1	0-18
Lesiones E. Axial 2-3cm	5.2	4	2-14
Lesiones E. Axial >3 cm	1.8	1	0-5
Lesiones E. Apendicular 1-2cm	.5	.0	0-2
Lesiones E. Apendicular 2-3cm	.7	.5	0-2
Lesiones E. Apendicular >3 cm	1.0	1	0-2
Lesiones H. Largos. 1-2cm	.8	1	0-2
Lesiones H. Largos. 2-3cm	.5	.0	0-2
Lesiones H. Largos. >3 cm	.8	.5	0-2
Lesiones H. Planos 1-2 cm	.3	.0	0-1
Lesiones H. Planos 2-3 cm	.2	.0	0-1
Lesiones H. Planos >3 cm	.2	.0	0-1
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm	2.8	1	0-14
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm	3.7	4	1-6
Lesiones H. Irregulares >3 cm	1.5	1	0-5

Tabla 9.3

FRACTURAS POR LOCALIZACIÓN

	Presentó Fractura
N=6	
Esqueleto Axial	3
Esqueleto Apendicular	0
Huesos Largos	0
Huesos Planos	0
Huesos Irregulares	3

Tabla 9.4

- **Mieloma Múltiple IgA Kappa.** Respecto de este tipo de mieloma, se incluye la tabla de sus características, sin embargo, únicamente fueron utilizados dos casos para la misma debido a su baja frecuencia en nuestra población (tabla 10.1). En estos casos se observó un valor máximo de IgA de 2520 y una medición de cadenas libres en suero kappa de 1,177. Destacando también un valor máximo de fosfatasa alcalina por encima del límite superior normal y un valor mínimo de paratohormona por debajo del límite inferior normal.

**CARACTERÍSTICAS BASALES: CLÍNICAS
Y BIOQUÍMICAS DEL MM IgA KAPPA**

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=2)	52	52	38-66
Número de Meses con Dolor previo al diagnóstico (n=2)	14.5	15	5-24
Valor IgG (n=2)	774	774	308-1240
Valor IgM (n=2)	63.1	63	17.5-108.7
Valor IgA (n=2)	1678.5	1679	837-2520
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=2)	596.4	596	15.8-1177
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=2)	12.8	13	6.5-19.1
Relación Kappa/Lambda (n=2)	90.92	91	0.83-181
Deshidrogenasa Láctica (n=2)	255	255	189-321
Fosfatasa Alcalina (n=2)	103.5	104	74-133
Hormona Paratiroidea (n=2)	19.5	20	8.1-30.9
Calcio Corregido (n=2)	9.66	10	9.42-9.9
Fósforo (n=2)	3.96	4	3.50-4.41
Magnesio (n=2)	2.15	2	1.96-2.33
Creatinina (n=2)	0.84	1	0.83-0.84
Número de Huesos del Esqueleto Axial con lesiones (n=2)	57.5	58	56-59
Número de Huesos del Esqueleto Apendicular con lesiones (n=2)	9.5	10	7-12
	ETAPA I	II	III
Durie Salmon (N=2)	0	2	0
ISS (N=2)	1	1	0
ISS-R (N=2)	1	1	0
Género (N=2)	HOMBRE		MUJER
	0		2

Tabla 10.1

Pese a haber contado únicamente con dos pacientes, observamos que ambos tuvieron dolor óseo previo al diagnóstico, lesiones líticas al debut, fracturas y plasmocitoma (tabla 10.2). El número máximo de lesiones en éstos en cuanto al esqueleto axial fue de 18, todas menores de 3 cm de diámetro, mientras que los dos casos debutaron con fracturas documentadas por imagen (tablas 10.3 y 10.4)

EVALUACIÓN DE DAÑO ÓSEO AL DIAGNÓSTICO

	N=2	Sí
Debut con Dolor	2	
Lesiones Líticas	2	
Plasmocitoma	2	
Fracturas	2	
Requirió Cirugía	0	
Lesión Lítica Peritrocantérica	0	

Tabla 10.2

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM IgA KAPPA

	N=2	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm		9.5	9.5	5-14
Lesiones E. Axial 2-3cm		3	3	2-4
Lesiones E. Axial >3 cm		0	0	0
Lesiones E. Apendicular 1-2cm		2.5	2.5	2-3
Lesiones E. Apendicular 2-3cm		3	3	1-5
Lesiones E. Apendicular >3 cm		3	3	2-4
Lesiones H. Largos. 1-2cm		2	2	2-2
Lesiones H. Largos. 2-3cm		3.5	3.5	3-4
Lesiones H. Largos. >3 cm		2	2	2-2
Lesiones H. Planos 1-2 cm		1	1	1-1
Lesiones H. Planos 2-3 cm		1	1	1-1
Lesiones H. Planos >3 cm		0	0	0
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm		8	8	5-11
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm		4.5	4.5	2-7
Lesiones H. Irregulares >3 cm		0	0	0

Tabla 10.3

FRACTURAS POR LOCALIZACIÓN

	N=6	Presentó Fractura
Esqueleto Axial		2
Esqueleto Apendicular		0
Huesos Largos		0
Huesos Planos		0
Huesos Irregulares		1

Tabla 10.4

- **Mieloma Múltiple IgA Lambda.** Se analizaron 5 casos de Mieloma IgA lambda (Tabla 11.1), dentro de las variables a destacar en éste tipo, se encuentran los valores de DHL, en donde se observó la media de 355 con un máximo de 479, mismo que se encuentra sólo una unidad por debajo del límite superior normal para el rango de nuestro laboratorio, mientras que la media de calcio corregido, se encontró por arriba del límite superior normal; además, observamos que existió un menor número de huesos dañados en esqueleto axial, en comparación con el Mieloma IgA kappa.

CARACTERÍSTICAS BASALES: CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL MM IgA LAMBDA

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=5)	59.6	56	50-69
Número de Meses con Dolor previo al diagnóstico (n=5)	10.4	7	0-24
Valor IgG (n=5)	515.4	474	202-820
Valor IgM (n=5)	26	20	16.8-40.6
Valor IgA (n=5)	2148.4	1240	533-5980
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=5)	26.2	11.9	1.1-101.8
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=5)	219.8	160.9	152-544
Relación Kappa/Lambda (n=5)	0.12	0.08	0.01-0.42
Deshidrogenasa Láctica (n=5)	355.8	389	175-479
Fosfatasa Alcalina (n=5)	85.8	87	53-116
Hormona Paratiroidea (n=4)	39.42	13.84	8.5-130
Calcio Corregido (n=5)	10.89	11.1	9.2-12.8
Fósforo (n=5)	3.41	4.44	1.14-4.69
Magnesio (n=5)	1.85	1.89	1.61-1.98
Creatinina (n=5)	2.83	1.84	0.36- 8.77
Número de Huesos del Esqueleto Axial con lesiones (n=5)	34.4	36	8-56
Número de Huesos del Esqueleto Apendicular con lesiones (n=5)	7	6	0-16
	ETAPA I	II	III
Durie Salmon (N=5)	0	1	4
ISS (N=5)	0	2	3
ISS-R (N=3)	0	3	0
Género (N=5)	HOMBRE		MUJER
	2		3

Tabla 11.1

EVALUACIÓN DE DAÑO ÓSEO AL DIAGNÓSTICO

	N=5	Sí
Debut con Dolor	5	5
Lesiones Líticas	5	5
Plasmocitoma	3	3
Fracturas	4	4
Requirió Cirugía	1	1
Lesión Lítica Peritrocantérica	3	3

Tabla 11.2

En cuanto a las características del daño óseo, observamos que el 80% de estos pacientes se presentaron con dolor como síntoma inicial, además de que el 100% tuvo lesiones líticas por tomografía desde el momento del diagnóstico (Tabla 11.2); con una media de lesiones mayores a 3cm muy alta en comparación con el IgA kappa en donde ninguno de los casos presentó alguna lesión de más de 3 centímetros en esqueleto axial (Tabla 11.3). Finalmente, en esta variedad de MM, pese a que, si existen lesiones en esqueleto apendicular, no se evidenciaron casos de fractura, únicamente en el esqueleto axial donde se presentaron 4 de ellas, de las cuales 1 fue evidente clínicamente, mientras que las otras 3 únicamente documentadas por tomografía (Tabla 11.4)

LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM IgA LAMBDA

N=5	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm	8	6	2-19
Lesiones E. Axial 2-3cm	3.2	2	2-6
Lesiones E. Axial >3 cm	3.6	1	0-11
Lesiones E. Apendicular 1-2cm	3.4	3	0-9
Lesiones E. Apendicular 2-3cm	2	1	0-5
Lesiones E. Apendicular >3 cm	1.6	1	0-4
Lesiones H. Largos. 1-2cm	2.2	1	0-5
Lesiones H. Largos. 2-3cm	1.8	1	0-5
Lesiones H. Largos. >3 cm	1.4	1	0-3
Lesiones H. Planos 1-2 cm	1.2	1	0-3
Lesiones H. Planos 2-3 cm	.4	0	0-1
Lesiones H. Planos >3 cm	.0	0	0
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm	5.8	5	3-10
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm	3.0	2	1-6
Lesiones H. Irregulares >3 cm	3.4	1	0-10

Tabla 11.3

FRACTURAS POR LOCALIZACIÓN

N=5	Presentó Fractura
Esqueleto Axial	4
Esqueleto Apendicular	0
Huesos Largos	0
Huesos Planos	0
Huesos Irregulares	4

Tabla 11.4

- **Mieloma Múltiple de Cadenas Ligeras Kappa.** En este grupo de pacientes, se analizaron 6 casos (tabla 12.1); uno de los hallazgos más relevantes fue el máximo de meses con dolor previo al diagnóstico, ya que es el tipo con menor número de meses, además, se observó un valor máximo de cadenas ligeras libres en suero kappa de 4,698, aunque llama la atención el mínimo de 12.7 mg/dl. Por otro lado, en este tipo de mieloma observamos también valores de DHL muy

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

por encima del límite superior normal, con un máximo de 722, de igual forma con PTH en donde observamos un máximo de 277 pg/ml, mismo que corresponde a un paciente con 1.1 de creatinina; todos los casos clasificados como Durie Salmon III.

Características Basales: clínicas y bioquímicas del MM cadenas ligeras libres en suero kappa

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=6)	55.2	56.5	40-62
Número de Meses con Dolor previo al diagnóstico (n=5)	5.7	6.5	0-12
Valor IgG (n=6)	586.8	545.5	240-969
Valor IgM (n=6)	63.1	39.9	17.5-181
Valor IgA (n=6)	105.7	71.7	25.9-258
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=5)	2295.9	1900	12.7-4698
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=5)	11.6	8.7	1-30.7
Relación Kappa/Lambda (n=5)	313.8	28.7	0.41-2,212
Deshidrogenasa Láctica (n=6)	376.7	322	123-725
Fosfatasa Alcalina (n=6)	146.7	134	75-250
Hormona Paratiroidea (n=5)	68	21.8	10-277
Calcio Corregido (n=6)	9.9	9.4	8.4-13.5
Fósforo (n=6)	4.8	3.9	3.1-9.8
Magnesio (n=6)	2.1	1.9	1.4-3.4
Creatinina (n=6)	6.6	1.2	0.8-32.5
Total de Huesos del Esqueleto Axial Daño (n=6)	29.2	37	0-42
Total de Huesos del Esqueleto Apendicular Daño (n=6)	9	9.5	0-16
	ESTADIO I		II
Durie Salmon (N=6)	0		6
ISS (N=5)	1		2
ISS-R (N=3)	0		0
Género (N=6)	Hombre		Mujer
	5		1

Tabla 12.1

EVALUACIÓN DE DAÑO ÓSEO AL DIAGNÓSTICO	
	N=6
Debut con Dolor óseo	5
Lesiones Líticas al diagnóstico por TAC	3
Plasmocitoma	2
Fracturas al Diagnóstico	4
Requirió Cirugía al Diagnóstico	4
Lesión Lítica Peritrocantérica	3

Tabla 12.2

Similar a lo observado en los casos de IgG de cadenas kappa, un mayor número de pacientes debuta con dolor óseo, mientras que el mismo porcentaje presentó fracturas de las cuales 3 fueron documentadas por clínica y 1 solo por tomografía (tabla 12.2), sin embargo, las 4 requirieron intervención quirúrgica por el tipo de fracturas y el riesgo de complicaciones.

**LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM
CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO KAPPA**

	N=6	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm	16.2	10.5	0-38	
Lesiones E. Axial 2-3cm	5.5	6.5	0-9	
Lesiones E. Axial >3 cm	2	2	0-4	
Lesiones E. Apendicular 1-2cm	3.2	2.5	0-10	
Lesiones E. Apendicular 2-3cm	1.8	1.5	0-4	
Lesiones E. Apendicular >3 cm	.7	.5	0-2	
Lesiones H. Largos. 1-2cm	3.2	2.5	0-10	
Lesiones H. Largos. 2-3cm	1.8	2	0-4	
Lesiones H. Largos. >3 cm	1	1	0-2	
Lesiones H. Planos 1-2 cm	5.2	6	0-10	
Lesiones H. Planos 2-3 cm	1	.5	0-4	
Lesiones H. Planos >3 cm	.5	.0	0-2	
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm	10.5	8	0-28	
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm	4	4.5	0-9	
Lesiones H. Irregulares >3 cm	1.3	1.5	0-3	

Tabla 12.3

Como hallazgo en particular para este tipo de Mieloma, se observó un mayor número de lesiones en esqueleto axial, sin embargo, esto no es correspondiente con el tamaño de las mismas, ya que pese a ser más en cantidad, el tamaño es menor, por otro lado, se documentaron más fracturas en esqueleto apendicular comparado con el mieloma de cadenas ligeras libres en suero lambda (tablas 12.3 y 12.4).

FRACTURAS POR LOCALIZACIÓN

	Presentó Fractura
N=6	
Esqueleto Axial	2
Esqueleto Apendicular	4
Huesos Largos	4
Huesos Planos	1
Huesos Irregulares	2

Tabla 12.4

- **Mieloma Múltiple de Cadenas Ligeras Lambda.** En el estudio de este tipo de Mieloma, únicamente se analizaron 3 casos debido a su baja frecuencia general, sin embargo como dato destacado podemos observar un valor máximo de cadenas ligeras libres en suero lambda de 14,405, con una media al diagnóstico de 6,036; además de valores de DHL más elevados y un valor mínimo de creatinina mayor en comparación con el resto de los mielomas (Tabla 13.1).

CARACTERÍSTICAS BASALES: CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DEL MM CADENAS LIGERAS LIBRES EN SUERO LAMBDA

	Media	Mediana	Rango
Edad (n=3)	57.7	56	50-67
Número de Meses con Dolor previo al diagnóstico (n=3)	11	6	3-24
Valor IgG (n=3)	315.3	215	158-573
Valor IgM (n=3)	26	29	18-31
Valor IgA (n=3)	23.7	25	20-26
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Kappa (n=3)	24.7	20	5-49
Valor de Cadenas Ligeras Libres en Suero Lambda (n=3)	6036.5	3596.5	108-14,405
Relación Kappa/Lambda (n=3)	0.1	0.01	0.01-0.18
Deshidrogenasa Láctica (n=3)	531.7	283	212-1,100
Fosfatasa Alcalina (n=3)	104.3	92	70-151
Hormona Paratiroidea (n=3)	31.4	27.6	12.7-53.8
Calcio Corregido (n=3)	9.3	9.5	8.7-9.8
Fósforo (n=3)	4.2	4.2	3.4-4.9
Magnesio (n=3)	2.1	2.1	2-2.3
Creatinina (n=3)	3.2	1.6	1.4-6.7
Número de Huesos del Esqueleto Axial con lesiones (n=3)	24.3	12	4-59
Número de Huesos del Esqueleto Apendicular con lesiones (n=3)	6.7	5	1-18
	ESTADIO I	II	III
Durie Salmon (N=3)	0	0	3
ISS (N=3)	0	1	2
ISS-R (N=2)	0	0	2
Género (N=3)	Hombre		Mujer
	2		1

Tabla 13.1

EVALUACIÓN DE DAÑO ÓSEO AL DIAGNÓSTICO

	N=3	Sí
Debut con Dolor óseo	3	
Lesiones Líticas al diagnóstico por TAC	3	
Plasmocitoma	0	
Fracturas al Diagnóstico	1	
Requirió Cirugía al Diagnóstico	0	
Lesión Lítica Peritrocantérica	1	

Tabla 13.2

**“MARCADORES DE PRONÓSTICO
ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”**

En cuanto al daño óseo, se observó que todos los pacientes debutaron con dolor, con una media de 11 meses previos al diagnóstico, todos presentaron lesiones líticas en las tomografías, sin embargo, únicamente uno presentó fractura en esqueleto axial, que fue documentada por tomografía sin requerir manejo quirúrgico y ninguno presentó plasmocitoma (tablas 13.2 y 13.4). En cuanto al número de lesiones, se observó un número mínimo de lesiones en esqueleto axial menor que en el resto de los tipos de Mieloma, así como menor cantidad en el esqueleto apendicular (tabla 13.3).

**LESIONES LÍTICAS. LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO EN MM CADENAS
LIGERAS LIBRES EN SUERO LAMBDA**

	N=3	Media	Mediana	Rango
Lesiones E. Axial 1-2cm		16.3	5	4- 40
Lesiones E. Axial 2-3cm		5.7	4	0-10
Lesiones E. Axial >3 cm		1.3	1	0-3
Lesiones E. Apendicular 1-2cm		1.7	1	1-3
Lesiones E. Apendicular 2-3cm		1.3	.0	0-4
Lesiones E. Apendicular >3 cm		1.3	2	0-2
Lesiones H. Largos. 1-2cm		1.3	1	0-3
Lesiones H. Largos. 2-3cm		.7	.0	0-2
Lesiones H. Largos. >3 cm		.7	.0	0-2
Lesiones H. Planos 1-2 cm		4	.0	0-12
Lesiones H. Planos 2-3 cm		2	2	0-4
Lesiones H. Planos >3 cm		1.3	2	0-2
Lesiones H. Irregulares 1-2 cm		13	5	4-30
Lesiones H. Irregulares 2-3 cm		4	4	0-5
Lesiones H. Irregulares >3 cm		.7	1	0-1

Tabla 13.3

FRACTURAS POR LOCALIZACIÓN

	N=3	Presentó Fractura
Esqueleto Axial		1
Esqueleto Apendicular		0
Huesos Largos		0
Huesos Planos		0
Huesos Irregulares		1

Tabla 13.4

Sobre la medición de inmunoglobulinas, por cada tipo de mieloma, podemos destacar lo siguiente: el valor de IgG fue más alto en el Mieloma IgG kappa con una media de 4,795.7 mg/dl y un valor máximo de 9,178 mg/dl, mientras que el valor medio más bajo se documentó en el MM de cadenas ligeras libres en suero lambda con 315.3 mg/dl y el valor mínimo de 158 mg/dl, el valor más bajo de IgM se documentó en el MM IgG kappa con un mínimo de 9 mg/dl, el valor medio de IgA más alto se evidenció en el MM IgA lambda de 2,148, con un valor máximo de 5,980 y el valor medio más bajo de IgA en el MM de cadenas ligeras libres lambda de 23.7, con un valor mínimo de 20mg/dl; en la medición de las cadenas ligeras libres en suero kappa, se documentó un valor medio de más alto en el MM del mismo tipo, con 2,295.9 mg/dl y un máximo de 4,698mg/dl, lo mismo que en el MM de cadenas lambda con una media de 6,063 y un valor máximo de 14,405.

En cuanto a las características significativas de los parámetros bioquímicos de recambio óseo estudiados, se observó lo siguiente: La DHL se encontró con un valor medio más elevado en el MM de Cadenas Lambda con un máximo de 1,100, mientras que la PTH tuvo un valor medio más bajo en el MM de cadenas lambda y el IgA lambda, con un mínimo de 8.5mg/dl; los valores más altos de calcio, FA y fósforo se documentaron en el MM de cadenas kappa con una media de 9.9mg/dl, 146mg/dl y 4.8mg/dl, así como una máxima de 13.5mg/dl, 250 mg/dl y 9.8mg/dl respectivamente

| Pruebas de Hipótesis

A continuación, se presentan las variables analizadas por medio de la prueba paramétrica T de Student. En donde se utilizaron como variables dependientes las fracturas al diagnóstico,

fracturas al diagnóstico que requirieron manejo quirúrgico, las lesiones líticas y las nuevas fracturas durante el seguimiento, mientras que las variables independientes fueron los marcadores bioquímicos de recambio óseo disponibles en nuestra institución.

Es el gráfico 4 se observa la curva de distribución gaussiana para las diferentes variables bioquímicas analizadas en nuestra muestra.

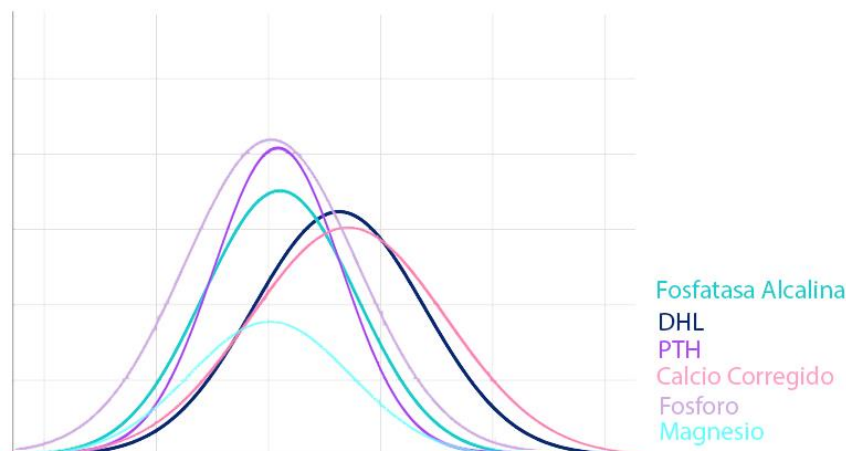


Gráfico 4

PARÁMETROS BASALES ASOCIADOS A FRACTURAS

Variable	Media en pacientes con Fracturas	Valor de P
DHL	312	0.46
Fosfatasa Alcalina	99.2	0.09
Paratohormona	40	0.82
Calcio	9.7	0.12
Fósforo	3.6	0.27
Magnesio	1.8	0.28

Tabla 14

Se realizó análisis por T de Student, para las variables basales que se relacionaron con mayor presencia de fracturas al momento del diagnóstico, de donde se obtuvieron valores de P cercanos al 0.05 para las medias en la tabla de DHL, fosfatasa alcalina, paratohormona, calcio, fósforo y magnesio, sin llegar a ser valores con significancia estadística.

**PARÁMETROS BASALES
ASOCIADOS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE FRACTURAS**

Variable	Media en pacientes	
	Quirúrgicos	Valor de P
DHL	335.6	0.69
Fosfatasa Alcalina	111.5	0.01
Paratohormona	41.6	0.81
Calcio	9.4	0.38
Fósforo	3.1	0.35
Magnesio	1.6	0.54

Tabla 15

En la tabla 15, se enlistan aquellas variables analizadas que se asociaron a requerimiento de tratamiento quirúrgico para las fracturas al diagnóstico, de donde destaca el nivel medio de fosfatasa alcalina de 111.5 mg/dl con una P de 0.01 como estadísticamente significativo, del resto de las variables analizadas no contamos con P menor a 0.05

PARÁMETROS BASALES EN NUEVAS FRACTURAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Variable	Media con Fracturas Nuevas	Valor de P
DHL	289.7	0.76
Fosfatasa Alcalina	84.2	0.09
Paratohormona	37.8	0.49
Calcio	9.7	0.26
Fósforo	3.4	0.25
Magnesio	1.7	0.11
Número de meses con Dolor previo al diagnóstico	9.3	0.006
Número total de huesos del esqueleto Axial con lesiones basales	35	0.62
Número total de huesos del esqueleto Apendicular	7.5	0.97
Número de Lesiones Esqueleto Axial mayores de 3cm	4.1	0.04
Número de Lesiones Esqueleto Apendicular mayores de 3cm	1.7	0.12
Número de Lesiones Huesos Largos 1-2cm	2.24	0.07
Número de Lesiones Huesos Largos >3cm	1.5	0.07
Número de Lesiones Huesos Planos 1-2cm	1.7	0.01
Número de Lesiones Huesos Planos >3cm	1	0.006
Número de Lesiones Huesos Irregulares >3cm	3.88	<0.01

Tabla 16

“MARCADORES DE PRONÓSTICO ÓSEO EN MIELOMA MÚLTIPLE”

En la tabla 16, se observa el análisis realizado con la variable de nuevas fracturas durante el seguimiento, como variable independiente y los valores medios de todas las variables dependientes analizadas; en donde podemos observar que un valor medio de 9.3 meses con dolor óseo previo al diagnóstico, obtuvo una P de 0.006, una media de lesiones mayores de 3cm en esqueleto axial de 4.1 lesiones obtuvo una P de 0.04 y las lesiones líticas de huesos planos entre 1 a 2 cm y mayores de 3 cm obtuvieron una P de 0.01 y 0.006 respectivamente, todas estas, con significancia estadística, mientras que, el resto de los parámetros enlistados, pese a contar con valores pequeños de P, no son significativos

PARÁMETROS BASALES ASOCIADOS A PLASMOCITOMAS ÓSEOS

Variable	Media con plasmocitoma	Valor de P
DHL	303.6	0.5
Fosfatasa Alcalina	94.7	0.2
Paratohormona	18.4	<0.01
Calcio	9.6	0.06
Fósforo	3.8	0.07
Magnesio	1.8	0.86

Tabla 17

Se realizó la prueba T para los pacientes que presentaron plasmocitoma óseo al diagnóstico o durante el seguimiento, de donde destaca una media de Paratohormona al diagnóstico de 18.4 pg/ml, es decir cercana al límite inferior normal, con un valor de P significativo menor a 0.01, mientras que las otras variables analizadas no tienen el valor de P por debajo de 0.05.

DISCUSIÓN

En este estudio transversal, descriptivo, analítico y de cohorte retrospectiva sobre las características basales y progresión del daño óseo en los pacientes con Mieloma Múltiple y de los marcadores de metabolismo óseo disponibles en nuestra institución, se encontró una relación significativa respecto a la evidencia de daño óseo con algunas de las variables analizadas.

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, ésta fue de 7.21 casos por cada 100,000 derechohabientes del hospital, de los cuales el porcentaje más alto de los mismos correspondió al MM IgG kappa (25%), seguido de IgG lambda y cadenas ligeras lambda (18% cada uno) mientras que, no se ha documentado ningún caso de MM IgM; lo cual parece ser discordante con lo documentado previamente en la Gaceta Mexicana de Oncología por Espinoza, R., et al, sobre la prevalencia de MM en México, donde se menciona que ésta última es de 2.12 casos por 100,000 habitantes,¹⁰ sin embargo, esto probablemente se deba a que nuestro hospital es de tercer nivel y recibe pacientes desde múltiples sitios de la república, posiblemente sesgando la medición de la prevalencia.

Con respecto a las características demográficas, documentamos una mayor prevalencia en el género masculino (54.5%), lo cual corresponde a la prevalencia mundial reportada por género

según la OMS4, una edad media en la muestra al diagnóstico de 61 años muy cercana a la media de 58 años reportada por Espinoza, R., en México de acuerdo a su estudio realizado en el Instituto de Cancerología de México (INCAN)⁹, el caso en el paciente más joven en nuestra población se presentó a los 38 años y en el mayor a los 87 años, lo cual concuerda con el comportamiento bimodal de presentación en México documentado también por Espinoza R, et al., en el estudio “La carga del mieloma múltiple en México”.¹⁰

Acerca de la búsqueda intencionada de datos compatibles con daño óseo y en relación al tercer objetivo de este estudio sobre el dolor óseo asociado, al realizar el análisis de la muestra fue evidente al menos en el 90% de los casos un antecedente de varios meses con dolor (media 10 meses), mismo que se asoció a una alta frecuencia de fracturas como evento debut del mieloma en estos pacientes (61% de casos, N=20), siendo las fracturas clínicamente evidentes las más presentadas (12 de los 20 casos), sin embargo, no fue posible determinar la asociación entre aquellos pacientes con un número determinado de lesiones líticas y el número de meses con dolor previo al diagnóstico por el tamaño de nuestra muestra. La frecuencia de dolor y fracturas como síntomas más relevantes encontrada en nuestra población, corresponde con lo previamente documentado por Espinoza R., en el INCAN⁹, mientras que, en nuestra búsqueda bibliográfica, no se encontraron estudios previos sobre el número de meses con dolor y su asociación con la extensión, localización o severidad del daño óseo. El análisis para cumplir el objetivo de determinar la prevalencia de fracturas en la población estudiada y su localización, concluyó en que 6.05 individuos acuden ya fracturados por cada 10 al realizarse el diagnóstico de Mieloma Múltiple; 9 de cada 10 pacientes fracturados presentaron al menos una fractura en esqueleto axial y 3 de cada 10 en esqueleto apendicular, en algunos casos con fracturas clínicamente evidentes en esqueleto apendicular (fractura de cadera, fémur, húmero, etc.) asociadas a fracturas por aplastamiento vertebral, mientras que en otros casos fracturas vertebrales, sólo documentadas por imagen; confirmando lo que ya se ha señalado con

respecto a la mayor afección del esqueleto axial y según lo reportado por Verónica Verri, en el artículo “Enfermedad ósea en el Mieloma Múltiple”.²⁶

Respecto de la identificación, tamaño y ubicación de lesiones líticas, encontramos lo siguiente: el 87.87% de los pacientes presentaron lesiones líticas al diagnóstico, mientras que conforme evolucionó la enfermedad y en el seguimiento, dicha cifra aumentó a 100%, incluso en casos con criterios de respuesta completa al tratamiento; respecto de estos casos, el 51% (17 pacientes) presentó lesiones líticas de más de 30 mm al diagnóstico, en su mayoría ubicadas en huesos irregulares del esqueleto axial, mientras que, de estos últimos, el 76.4% (13 pacientes) se complicaron con fracturas en el seguimiento, en su mayoría documentadas por tomografía como fracturas por aplastamiento vertebral; por lo que, se considera a dicho tamaño de lesiones como aquel con alto riesgo de fracturas y que ameritan ser documentadas de forma temprana para evitar complicaciones que comprometan la calidad de vida y funcionalidad del paciente. Finalmente, con todo esto podemos confirmar que lo reportado por Fonseca F. y Jain, T. en el artículo “*Bone Disease in Myeloma*” y en el resto de la literatura, es aplicable a nuestra población, puesto que, pese a la adecuada respuesta del mieloma, el daño óseo puede continuar en progresión.^{20,26}

Relacionado a dicho objetivo, encontramos ciertas características significativas en cada tipo de Mieloma; la variedad IgG kappa e IgA lambda presentan poco más del doble de lesiones en esqueleto axial y en huesos irregulares que podrían denominarse como significativas, mayores de 30 mm con respecto de otros tipos de mieloma (media de 3.8 y 3.6 lesiones respectivamente vs 0 del MM IgA kappa), mientras que, el que presenta más lesiones significativas en esqueleto apendicular es el MM IgA kappa con una media de 3 lesiones mayores de 30 mm y un número máximo de 4 lesiones de las mismas características, en comparación con dichas lesiones del MM de cadenas ligeras kappa (media de 0.7 lesiones), siendo éste el que presenta menor daño apendicular. Con lo anterior podemos inferir que el Mieloma Múltiple IgG kappa y el IgA lambda son los que tienden a presentar lesiones líticas más

extensas en cuerpos vertebrales (huesos axiales e irregulares), por lo que en estos pacientes sería adecuado, realizar seguimiento con evaluación clínica y de imagen de forma constante a columna vertebral, a modo de prevenir lesiones que puedan provocar daño a la médula espinal. Por otro lado, la evidencia de lesiones más extensas en esqueleto apendicular y huesos largos observada en el MM IgA kappa, nos orienta a evaluar su presencia en el seguimiento, de modo que se prevengan fracturas de huesos largos mayores como las fracturas de cadera, que comprometen de forma importante la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con neoplasia de células plasmáticas

En cuanto a la cantidad de lesiones más pequeñas en esqueleto axial, el mieloma de cadenas kappa y el de cadenas lambda presentaron un número mayor de las mismas, aunque de menores dimensiones (10 a 20 mm, con un máximo de 38 y 40 lesiones respectivamente), mientras que el MM de cadenas ligeras lambda presentó por mucho, un mayor número de lesiones en huesos planos con una media de 4 y una máxima de 12 lesiones de 10 a 20 mm. Por el momento, no se dispone de algún estudio en donde se haya evaluado exhaustivamente el tamaño y localización de las lesiones líticas, sin embargo, nuestros resultados pueden sentar un precedente importante para continuar con esta caracterización y relacionarlos así, con los tipos de proteína M expresada.

En el análisis de parámetros bioquímicos, mencionados en el séptimo objetivo y su modificación asociada al daño óseo, fue posible observar una discreta alteración de los marcadores de recambio óseo disponibles, en aquellos tipos de mieloma con mayor daño óseo; como niveles más elevados de fosfatasa alcalina, calcio y fósforo en el tipo de MM de cadenas ligeras kappa, por lo que es posible que la elevación de estos parámetros, sea secundaria a un mayor número de lesiones líticas, aunque de menor tamaño (de 10 a 20 milímetros); por lo que, ante estas alteraciones bioquímicas al diagnóstico, se debería realizar un estudio de imagen para una mejor evaluación y caracterización del daño óseo. De igual manera con el mieloma múltiple de cadenas ligeras lambda, en donde se observan valores más elevados de

DHL y más bajos de paratohormona, mismos que podrían estar relacionados con un mayor número de lesiones líticas menores a 20 mm en esqueleto axial y en huesos planos, sin embargo para el análisis de dicha asociación es necesaria una muestra más grande.

Se realizaron pruebas paramétricas bivariadas para el cruce de variables dependientes e independientes, en busca de determinar la relación entre ellas. En cuanto a la asociación de fracturas al diagnóstico con marcadores de recambio óseo, se observó que la fosfatasa alcalina y el calcio corregido por albúmina en el rango normal alto (media de 99.2mg/dl y 9.7 mg/dl), tuvieron una P de 0.09 y 0.12 respectivamente, que si bien no es significativa, se acerca al valor de 0.05, por lo que posiblemente sólo se necesita una muestra más grande, para demostrar dicha asociación, mientras que, de estos mismos pacientes con fracturas al diagnóstico, se obtuvo una P significativa (valor de 0.01) para los valores de fosfatasa alcalina en el rango superior normal más cercanos al límite superior (111.5 mg/dl) en aquellos con fracturas al diagnóstico y requerimiento de intervención quirúrgica.

En la evaluación de los factores al diagnóstico asociados con la presencia de nuevas fracturas en el seguimiento, se encontró que, una media de 9.3 meses de dolor óseo previo al diagnóstico, una media de 4.1 lesiones líticas en esqueleto axial o de 3.5 lesiones en huesos irregulares mayores de 30 mm, un valor medio de 1.7 lesiones de 10 a 20 mm o una lesión única en huesos planos mayor a 20 mm, están asociadas con la aparición de nuevas fracturas durante el seguimiento, en comparación con otra localización o tamaño de dichas lesiones. Finalmente en la evaluación de los pacientes que presentaron plasmocitoma al diagnóstico o en el seguimiento, se observó una asociación de los valores de PTH en el rango normal bajo y muy cercanos al límite inferior normal con una media de 18.4 pg/ml, destacando que, el valor más bajo documentado en pacientes con plasmocitoma documentado fue de 8.1 pg/ml de PTH, dato que resulta importante, puesto que en adelante, se podrá hacer seguimiento con valores de PTH de rutina para buscar intencionadamente y de forma oportuna la presencia de plasmocitoma.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio, así como su asociación y traducción clínica, sirven como precedente para continuar con la caracterización y análisis del daño óseo secundario a Mieloma Múltiple en sus diferentes tipos.

En los pacientes que acuden a valoración médica por sospecha o reciente diagnóstico de Mieloma, es recomendable realizar un interrogatorio dirigido y exhaustivo de la sintomatología previa, para identificar así, los casos con dolor óseo de larga evolución y realizar de forma oportuna su evaluación con imagen (preferiblemente tomografía corporal total a dosis bajas), de modo que, se evite el retraso en la detección de lesiones líticas significativas (mayores de 3 cm) o fracturas; pues el antecedente de dolor óseo previo al diagnóstico, se relaciona con mayor frecuencia de dichas lesiones líticas, y estas últimas con fracturas nuevas a lo largo de la enfermedad evidentes clínicamente o únicamente por imagen.

Durante el seguimiento de estos pacientes es importante la realización periódica de estudios de imagen a todo el cuerpo, con visualización adecuada y completa de la columna vertebral, debido a que, la enfermedad ósea tiende a progresar de forma independiente a la respuesta al tratamiento. Aparentemente, cada tipo de mieloma produce lesiones líticas y fracturas con características específicas, algunas más extensas y otras en mayor cantidad; por lo tanto, con

una adecuada evaluación bioquímica y de imagen, se pueden llevar a cabo conductas terapéuticas para prevenir el daño óseo severo que resulte en compromiso medular o radicular y fracturas patológicas con limitación funcional, generando así, un impacto positivo en la calidad de vida del paciente. Además, de acuerdo a los resultados obtenidos, las lesiones líticas en huesos planos al diagnóstico se asocian a peor pronóstico óseo en el seguimiento, por lo que no se debe excluir ninguna estructura en las imágenes a realizarse.

Con respecto a los marcadores bioquímicos, de acuerdo a los hallazgos, la evaluación basal de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, paratohormona, calcio corregido y fósforo mostró utilidad ante una aparente asociación con eventos clínicos importantes como fracturas al diagnóstico, requerimiento de tratamiento quirúrgico en las fracturas, nuevas fracturas en el seguimiento y presencia de plasmocitomas óseos. Sin embargo, a excepción de la deshidrogenasa láctica, la utilidad y periodicidad de estas determinaciones durante el seguimiento, no puede demostrarse de la misma forma, ya que el uso de fármacos como bifosfonatos, inhibidores de RANKL y calcio, entre otros, influye en los niveles serológicos de dichas variables.

Todo lo antes mencionado, radica en la necesidad de prevenir e identificar principalmente el riesgo de fracturas, con detección oportuna de lesiones líticas significativas y un seguimiento más estrecho en quienes tengan características similares a las aquí documentadas, sin embargo, todos estos hallazgos, deberán ser interpretados con cautela dado el diseño del estudio, debiéndose promover la realización de nuevos análisis de estas variables con una muestra más grande y una periodicidad establecida, para determinar así, su asociación de forma contundente.

(1) TABLA 1

Estimated number of cases
worldwide, both sexes, all ages

	Cancer	Incidence	Prevalence
1	Lung	2093876	2129964
2	Breast	2088849	6875099
3	Colorectum	1849518	4789635
4	Prostate	1276106	3724658
5	Stomach	1033701	1589752
6	Liver	841080	675210
7	Oesophagus	572034	547104
8	Cervix uteri	569847	1474265
9	Thyroid	567233	1997846
10	Bladder	549393	1648482
11	Non-Hodgkin lymphoma	509590	1353273
12	Pancreas	458918	282574
13	Leukaemia	437033	1174433
14	Kidney	403262	1025730
15	Corpus uteri	382069	1283348
16	Lip, oral cavity	354864	913514
17	Brain, central nervous system	296851	771110
18	Ovary	295414	762663
19	Melanoma of skin	287723	965623
20	Gallbladder	219420	233820
21	Larynx	177422	488900
22	Multiple myeloma	159985	376005
23	Nasopharynx	129079	362219
24	Oropharynx	92887	280508
25	Hypopharynx	80608	119130
26	Hodgkin lymphoma	79990	275947
27	Testis	71105	284073
28	Salivary glands	52799	123460
29	Vulva	44235	132269
30	Kaposi sarcoma	41799	88379
31	Penis	34475	93850
32	Mesothelioma	30443	31250
33	Vagina	17600	43877

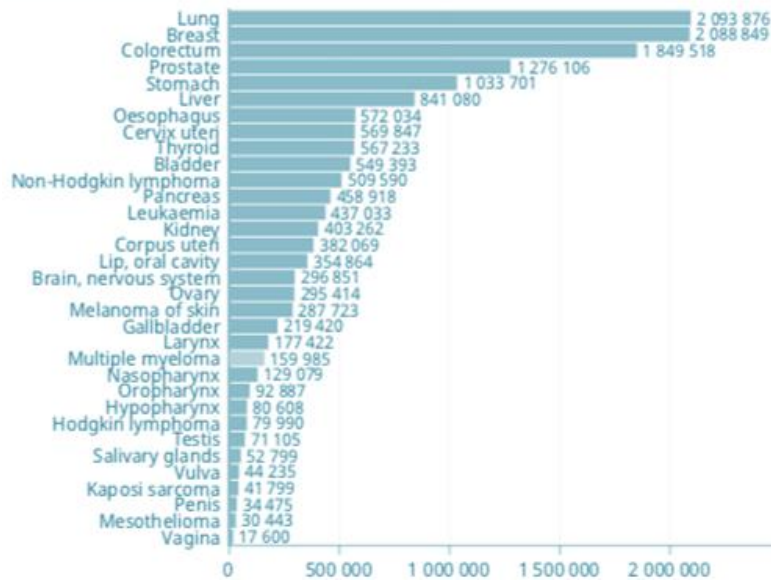
[Cancer Today - IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France - Tel: +33 \(0\)4 72 73 84 85 - powered by GLOBOCAN 2018](#)

(2) GRÁFICO 1

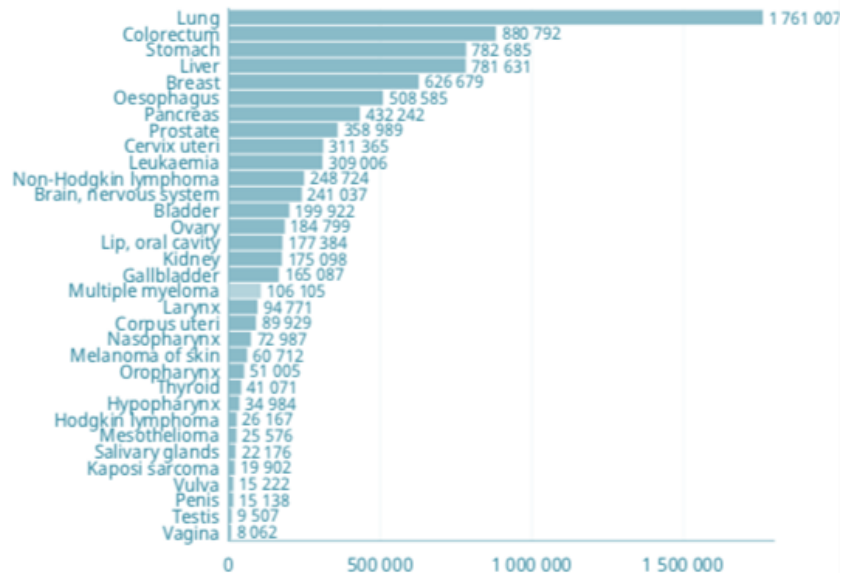
Multiple myeloma

Source: Globocan 2018

Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



Number of deaths in 2018, both sexes, all ages



| (3) TABLA 2

Estimated number of prevalent cases (5-year) as a proportion in 2018, multiple myeloma, both sexes, all ages

	Population	Value		Population	Value
1	French Guiana	23.4	50	Croatia	6
2	France, Martinique	19	51	Latvia	6
3	New Zealand	14.4	52	Turkey	5.9
4	Australia	14.1	53	Lebanon	5.8
5	France, Guadeloupe	13.7	54	Hungary	5.6
6	Barbados	12.7	55	Cuba	5.5
7	Norway	12	56	Korea, Republic of	5.4
8	United Kingdom	11.8	57	Jordan	5.3
9	United States of America	11.3	58	Mauritius	5.2
10	Israel	11.3	59	Colombia	5.1
11	Canada	11	60	South Africa	5
12	Belgium	11	61	Brazil	4.9
13	Portugal	10.3	62	Iran, Islamic Republic of	4.6
14	France	10.2	63	Venezuela, Bolivarian Republic of	4.6
15	Italy	10	64	Saint Lucia	4.5
16	Ireland	10	65	Oman	4.3
17	Sweden	9.7	66	Romania	4.2
18	Jamaica	9.7	67	Kenya	4.2
19	France, New Caledonia	9.6	68	Singapore	4.1
20	Switzerland	9.5	69	Argentina	4
21	Serbia	9.4	70	Costa Rica	4
22	Iceland	9	71	Japan	3.9
23	Germany	8.9	72	Algeria	3.9
24	Slovakia	8.9	73	The former Yugoslav Republic of	3.9
25	Bahamas	8.7	74	Ecuador	3.8
26	Finland	8.6	75	Fiji	3.8
27	French Polynesia	8.5	76	Russian Federation	3.7
28	The Netherlands	8.4	77	Ukraine	3.7
29	Puerto Rico	8.4	78	Belarus	3.7
30	Slovenia	8.1	79	Kuwait	3.7
31	Luxembourg	8	80	Panama	3.5
32	Greece	7.8	81	Bahrain	3.5
33	Denmark	7.8	82	Samoa	3.5
34	France, La Rèunion	7.8	83	Benin	3.4
35	Malta	7.8	84	Suriname	3.4
36	Lithuania	7.7	85	Dominican Republic	3.3
37	Chile	7.4	86	Zambia	3.2
38	Spain	7.3	87	Syrian Arab Republic	3.1
39	Austria	7.2	88	United Arab Emirates	3.1
40	Estonia	7.2	89	Mexico	3
41	Gaza Strip and West Bank	7.1	90	Libya	3
42	Cyprus	7.1	91	Republic of Moldova	2.9
43	Zimbabwe	7	92	Albania	2.9
44	Uruguay	6.8	93	Bulgaria	2.8
45	Trinidad and Tobago	6.8	94	Honduras	2.8
46	Brunei	6.8	95	Saudi Arabia	2.6
47	Peru	6.6	96	Montenegro	2.6
48	Poland	6.5	97	Morocco	2.5
49	Czechia	6.5	98	Tunisia	2.5

Dra. DENISSE OLIVA VÉLIZ FIGUEROA

99	Qatar	2.5	143	Burundi	1.1
100	Indonesia	2.4	144	Bangladesh	1
101	Thailand	2.4	145	Cote d'Ivoire	1
102	Egypt	2.4	146	Vietnam	0.98
103	Bosnia and Herzegovina	2.4	147	Ethiopia	0.97
104	Uganda	2.3	148	Nicaragua	0.96
105	Botswana	2.3	149	Guatemala	0.93
106	Turkmenistan	2.2	150	Bolivia, Plurinational State of	0.93
107	Paraguay	2.2	151	Afghanistan	0.86
108	Lao People's Democratic Republic	2.2	152	Rwanda	0.85
109	Congo, Republic of	2.2	153	Korea, Democratic Republic of	0.84
110	Guam	2.2	154	Guyana	0.84
111	China	2.1	155	Timor-Leste	0.84
112	Angola	2.1	156	Chad	0.81
113	Cabo Verde	2.1	157	Solomon Islands	0.69
114	Sri Lanka	2	158	Myanmar	0.65
115	Sudan	2	159	Nepal	0.64
116	India	1.9	160	Senegal	0.62
117	Mozambique	1.9	161	Comoros	0.47
118	El Salvador	1.9	162	Liberia	0.36
119	Philippines	1.8	163	Tanzania, United Republic of	0.34
120	Malaysia	1.8	164	Togo	0.33
121	Iraq	1.8	165	Mauritania	0.33
122	South Sudan	1.8	166	Malawi	0.31
123	Pakistan	1.7	167	Uzbekistan	0.3
124	Lesotho	1.7	168	Equatorial Guinea	0.26
125	Azerbaijan	1.6	169	Tajikistan	0.25
126	Armenia	1.6	170	Kyrgyzstan	0.24
127	Namibia	1.6	171	Mali	0.22
128	Haiti	1.5	172	Mongolia	0.19
129	Papua New Guinea	1.5	173	Yemen	0.15
130	Kazakhstan	1.4	174	Sierra Leone	0.15
131	Cambodia	1.4	175	Burkina Faso	0.11
132	Georgia	1.4	176	Guinea	0.01
133	Eswatini	1.4	177	Vanuatu	0
134	Nigeria	1.3	178	Sao Tome and Principe	0
135	Ghana	1.3	179	Guinea-Bissau	0
136	Madagascar	1.3	180	The Republic of the Gambia	0
137	Somalia	1.3	181	Niger	0
138	Eritrea	1.3	182	Gabon	0
139	Djibouti	1.3	183	Maldives	0
140	Congo, Democratic Republic of	1.2	184	Bhutan	0
141	Cameroon	1.2	185	Belize	0
142	Central African Republic	1.2			

(4) HERRAMIENTAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE ANTECEDENTES Y DATOS BIOQUÍMICOS DEL PACIENTE.

Nombre:		Edad
Expediente	SCT	FECHA DX:
ISS	ISS-R	DS
Cariotipo	FISH	Proteína M
CLS	IFS	B2MCG
Albúmina	Creatinina	Calcio C (alb)
DHL	PCR	A.URICO
PTH:		
TCT/NLO		AMO /FSP
ECOG	Comorbilidades	
FIS	Síntoma	Riesgo Trombo
Plasmocitoma	Tiempo de Ref	TSR/Tipo

FECHA									
Peso									
SCT									
TX									
RT									
TX. QX									
HB									
HTC									
NEU									
LINF									
PLQ									
RET									
CR									
BUN									
GLU									
DHL									
TGO									
GGT									
GGT									
FA									
Album									
Glob									
K									
CaCorreg									
Fósforo									
Magnesi									
A.Urico									
PTH									
IgG									
IgM									
IgA									
CLLK									
CLLL									
K/L									
IFS									
EFP									
Tx Conco									
Toxicidad									
Ajuste Tx									
RTTX 1a									

TCT: TOMOGRAFIA CORPORAL TOTAL, FIS: FECHA DE INICIO DE SINTOMAS. Riesgo T: riesgo de trombosis, IFS: inmunofijación en suero, TSR: terapia de sustitución renal, TxAT: tratamiento antitrombótico, TxAna: tratamiento analgésico, RTTX 1ª: Razón termino de tratamiento 1ª línea (Remisión, enfermedad estable/Progresión/Reusó del paciente/Toxicidad/Muerte), Tx Conco: 1 AINE, 2 opioide, 3 antitrombótica, 4 aspirina, 5 antibiótica, 6 antiviral, 7 EPO, 8 FEC, 9 Bifosfonato, 10 antinuerítico 11 Calcio, Calcitriol 12. Denosumab, 13 Inmunoglobulina, 14 Levotiroxina. CLS Cadenas Libres en Suero. Síntoma: Dolor óseo/Anemia/Fx vertebral/Falla Renal/Hipercalcemia/ Otra FX/ VSG >/ Incidental/Infección/ Compresión medular.

HOJA DE REGISTRO DE DAÑO ÓSEO INDIVIDUAL

REGISTRO	
FECHA DEL ESTUDIO	
TAC POSITIVA AL DIAGNOSTICO	
NUMERO DE HUESOS DEL ESQUELETO AXIAL DAÑADO TOTAL HASTA 59 (8 CRÁNEO, 26 COLUMNA: CERVICALES 7, DORSALES 12, LUMBARES 5, SACRO 1, COCXIS1) 25 PARRILLA COSTAL	
NUMERO DE HUESOS DEL ESQUELETO APENDICULAR DAÑADO: TOTAL HASTA 18 (CLAVICULA 2, ESCAPULA 2, HÚMERO 2, RADIO Y CUBITO 4, PELVIS 2, FÉMUR 2, TIBIA Y PERONÉ 4)	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO AXIAL 10-19mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO AXIAL 20-29	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO AXIAL > 30mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO APENDICULAR 10-19mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO APENDICULAR 20-29 mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO APENDICULAR > 30 mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. LARGOS 10-19 mm: CLAVICULA, HÚMERO, FÉMUR, TIBIA, PERONE, RADIO, CÚBITO	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. LARGOS 20-29 mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. LARGOS >30mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. PLANOS 10-19 NO COSTILLAS CRÁNEO, ESTERNÓN, ESCÁPULAR,	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. PLANOS 20-29mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. PLANOS > 30mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. IRREGULARES 10-19 mm TOTAL VÉRTEBRAS:26	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO H. IRREGULARES 20-29 mm	
NÚMERO DE LESIONES EN ESQUELETO. H. IRREGULARES >30mm	
TAMAÑO DE LA LESIÓN MÁS GRANDE EN MILIMETROS	
PLASMOCITOMA (SI O NO)	
FRACTURA VERTEBRAL POR APLASTAMIENTO (SI O NO)	
FRACTURA SINTOMÁTICA/CLINICA AXIAL (SI/NO)	
FRACTURA SINTOMÁTICA/CLINICA APENDICULAR (SI/NO)	
FRACTURA SINTOMÁTICA/CLINICA AXIAL LARGOS (SI/NO)	
FRACTURA SINTOMÁTICA/CLINICA AXIAL PLANOS (SI/NO)	
FRACTURA SINTOMÁTICA/CLINICA AXIAL IRREGULARES (SI/NO)	
FRACTURA QUE REQUIRIO TRATAMIENTO QUIRURGICO	
LESIONES LITICAS DE 30MM FUERON DURANTE TRATAMIENTO	
NUMERO DE MESES POSTERIOR A DIAGNÓSTICO CON LESIONES LÍTICAS	
NUMERO DE MESES POSTERIOR A DIAGNÓSTICO CON FRACTURAS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA	
LA FRACTURA FUE DURANTE EL TRATAMIENTO (SI/NO)	

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergstrom D., Kotb R., Louzada M., et.al., (2020), Consensus Guidelines on the Diagnosis of Multiple Myeloma and Related Disorders: Recommendations of the Myeloma Canada Research Network Consensus Guideline Consortium. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 20,7:e352-e367, doi: 10.1016/j.clml.2020.01.017.
2. Kumar S., Rajkumar V., et. al., (2017) Multiple myeloma, *Nature Reviews, Disease Primers*, 20;3:17046, doi:10.1038/nrdp.2017.46
3. Rajkumar V., (2020), Multiple Myeloma: 2020 Update on diagnosis, Risk-Stratification and management. *Am J Hematology*, 95:548–567, doi: 10.1002/ajh.25791
4. Estimated number of cases worldwide, both sexes, all ages, International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Cancer Today*. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>
5. Charlot-Lambrech, I., Salmon J., et. al., (2012), Mieloma múltiple, *EMC Aparato Locomotor*; 45:1-13, (artículo E-14-140)
6. Kumar, S., Callander, N., Garfall, A., et. al., (2020), NCCN Guidelines Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer network, Version 4.2020.

7. Gómez-Alaguer, D., Cano-Castellanos, R., Cedillo de la Cerda, J., (2010) Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple (2009), Revista de Hematología, 11(1):40-62.
8. Gaceta del Senado. 22 de Mayo de 2019.
9. Espinoza, R., (2016), Mieloma Múltiple características e incidencia en México., Clínica de Mieloma Múltiple (INCan). Percano Digital. <https://percano.mx/blog-percano/mieloma-multiple-caracteristicas-e-incidencia-en-mexico/>
10. Espinoza, R., Figueroa R. y Ledesma, Y., (2020) La carga del mieloma múltiple en México: una investigación epidemiológica del Sistema Nacional de Salud. Gaceta Mexicana de Oncología, doi: 10.24875/j.gamo.19000281.
11. Sergentanis T., Zagouri F., Tsilimidos G., et. al., (2015) Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 15;10:563-77, doi:10.1016/j.clml.2015.06.003.
12. Pertesi, M., Went M., et al., (2020), Genetic Predisposition for Multiple Myeloma, Leukemia 34:697–708, doi: 10.1038/s41375-019-0703-6.
13. Furukawa Y., Kikuchi J., (2015), Molecular pathogenesis of multiple myeloma, Japan Society of Clinical Oncology, DOI 10.1007/s10147-015.0837-0.
14. Munawar, U., Roth, M., et al., (2019), Assessment of TP53 lesions for p53 system functionality and drug resistance in multiple myeloma using an

isogenic cell line model. *Scientific Reports*, 9:18062, doi: 10.1038/s41598-019-54407-4.

15. Lentzsch S., Ehrlich L., Roodman, G., (2007), Pathophysiology of Multiple Myeloma Bone Disease., *Hematology/Oncology clinics of North America*, 21:1035-1049, doi: 10.1016/j.hoc.2007.08.009.
16. Dorantes, A., *Metabolismo del Calcio, fósforo y sus alteraciones. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. Manual Moderno, 2016, Cap. 18.*
17. Klemm, K., Klein, M., (2016) *Biochemical Markers of Bone Metabolism. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Elsevier. Pags. 188-204.*
18. Barba, J.R., (2011), *Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis. Revista Mexicana de Patología Clínica. 58(3):113-137.*
19. Lichtman, M., Beutler, E., Selingsohn, U., et. al., (2018) *Williams Hematology, 6th ed. Español Williams hematología / Madrid. Marbán.*
20. Fonseca, F., Jain, T., (2016) *Bone Disease in Myeloma: The Claws of CRAB. Clinical Cancer Research. 22:1301-1303. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2981.*
21. Hernández, J., Marín, A., et. al., (2012), *Revisión Bibliográfica del diagnóstico radiológico de fracturas patológicas. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 69;603:435-442. 2012.*

22. Rincón, N., Jaramillo, P., Llanos, C., (2017), Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Revista Medicina & Laboratorio*. 23;9-10:443-458.
23. Guzman, S., Ruiz, V., et al., (2015), Abordaje Diagnóstico de la enfermedad ósea metastásica. *Revista de Sanidad Militar México*. 69:455-466.
24. De Waal, E., Glaudemans, A., et.al., (2017) Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting. *European Journal of Medicine Molecular Imaging*. 44:332-341. doi: 10.1007/s00259-016-3576-1.
25. Martin, T. Huff, C., (2019), Multiple Myeloma: Current Advances and Future Directions. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 19,5:255-63, doi: 10.1016/j.clml.2019.03.025.
26. Verri, V., (2014), Enfermedad ósea en mieloma múltiple, *Hematología*, 18:37-39.
- 27.* Terpos, E., Engelhardt, M., Cook, G., et. al., (2020), Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN), *Leukemia*, doi: 10.1038/s41375-020-0876-z
28. Kang M., Won E., Choi, H., et. al., (2014), Serum Parathyroid Hormone Is a New Potential Risk Factor in Multiple Myeloma, *BioMed Research International*, article ID 804182, doi: 10.1155/2014/804182

